



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK AęI BETA TALASEMİ MAJOR TANILI
HASTALARDA GELİŞEN GLUKOZ METABOLİZMA
BOZUKLUKLARININ RETROSPEKTİF
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. İrem İNCEFİDAN

(UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK AėI BETA TALASEMİ MAJOR TANILI
HASTALARDA GELİşEN GLUKOZ METABOLİZMA
BOZUKLUKLARININ RETROSPEKTİF
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. İrem İNCEFİDAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. ELİF GÜLER KAZANCI

(UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEMOGLOBİN TANIMI	3
2.2. TALASEMİLERİN TANIMI.....	4
2.3. TALASEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI	4
2.3.1. Alfa Talasemiler	4
2.3.2. Beta Talasemiler.....	5
2.4. TALASEMİ HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2.5. TALASEMİ HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ.....	7
2.6. TALASEMİ HASTALIĞININ KLİNİĞİ.....	8
2.7. TALASEMİ HASTALIĞININ FİZİK MUAYENE BULGULARI	11
2.8. TALASEMİ HASTALIĞININ LABORATUAR BULGULARI.....	12
2.8.1. Demir Homeostazı	13
2.8.2. Hematolojik Tanı	14
2.8.3 Demir Yükünün Değerlendirilmesi.....	15
2.9. TALASEMİ HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI	16
2.9.1. Endokrin Komplikasyonlar.....	17
2.9.1.1. Büyüme geriliği.....	18
2.9.1.2 Kalsiyum homeostazı (Osteopeni ve osteoporoz).....	19
2.9.1.3. Hipoparatiroidizm	19
2.9.1.4. Hipotiroidizm	19
2.9.1.5. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte.....	20
2.9.1.6 Adrenal yetmezlik	21
2.9.1.7 Diyabetes mellitus	21

2.10. TALESEMİ HASTALIĞININ TEDAVİSİ	23
2.10.1. Transfüzyon	24
2.10.2. Splenektomi	24
2.10.3. Aşırı Demir Yükünün Önlenmesi ve Tedavisi	25
2.10.3.1. Desferrioksamin (DFO):	26
2.10.3.2. Deferipron (DFP):	26
2.10.3.3. Deferasiroks (DFX):.....	26
2.10.4 Kök Hücre Transplantasyonu ve Gen Terapisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKÇA	57

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında ve asistanlık sürecimde bana yol gösteren, bilgi ve tecrübeleri ile yardımını esirgemeyen, değerli vaktini ayırarak her daim yanımda olan, kişiliğiyle bana örnek olan tez danışmanım saygıdeğer Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI hocama,

Çocuk sağlığı ve kliniğinde aldığım uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, engin bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen saygıdeğer Doç. Dr. Özlem KARA, Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Eren ÇAĞAN, Doç. Dr. Sevil DORUM, Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI ve Uzm. Dr. Nevin KILIÇ hocalarıma,

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim, asistanlık sürecime ve bana mutluluk, moral ve motivasyon katan, hayatımı dolduran, hayatımızın sonuna kadar birlikte yürüyeceğimiz sevgili eşim Mert İNCEFİDAN'a,

Beni fedakârlıkla, emekle büyütüp bugüne getiren, en zor anlarımda hep yanımda olan, benim için çok değerli sevgili annem ve sevgili babama, varlığını ve sevgisini hep yanımda hissettiğim canım kardeşime,

Asistanlık sürecinde sırt sırta verdiğimiz, birçok anıyı paylaştığımız sevgili eşkıdem asistan arkadaşlarıma,

Pediatric asistanlık sürecinde, yorucu ve uzun çalışma şartları altında bile nöbetleri keyifli getiren, birlikte çalıştığımız asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem İNCEFİDAN

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ALP:	Alkalen Fosfataz
APG:	Açlık Plazma Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BMD:	Kemik Mineral Yoęunluęu
BT:	Beta Talasemi
BTM:	Beta Talasemi Major
BTİ:	Beta Talasemi İntermedia
CO:	Kardiak Debi
DFO:	Desferrioksamin
DFP:	Deferipron
DFX:	Deferasiroks
DM:	Diyabetes Mellitus
DMT1:	The Divalent Metal Transporter 1
DEXA:	Dual Enerji X-ray Absorbsiyometre
EMH:	Ekstra Medüller Hematopoez
ERT:	Eritrosit Transfüzyonu
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GH:	Büyüme Hormonu
GNRH:	Gonadotropin Salıcı Hormon
HB:	Hemoglobin
HBA:	Hemoglobin A
HBA1C:	Glikolize Hemoglobin
HBf:	Hemoglobin F
HbE:	Hemoglobin E
HLA:	Human Lökosit Antijeni
HOMA:	Homeostatik Model Değerlendirmesi

HOMA-IR:	İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi
IGF-I:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IGF-BP3:	İnsülin Benzeri Growth Faktör Bağlayan Protein-3
IR:	İnsülin Direnci
IU:	İntrauterin
KC:	Karaciğer
LH:	Luteinizan Hormon
LIC:	Liver İron Consantration
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MCV:	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH:	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRI:	Nükleer Magnetik Rezonans
NTBI:	Transferrine Bağlı Olmayan Demir
NTDT:	Transfüzyon Bağlı Olmayan Talasemi
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG:	Plazma Glukozu
PTH:	Parathormon
PY:	Periferik Yayma
RBC:	Red Blood Cell
RES:	Retiküloendotelyal Sistem
ROI:	Region Of Interest
SF:	Serum Ferritin
sT4:	Serbest Tiroksin
T1DM:	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM:	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TDT:	Transfüzyon Bağlı Talasemi
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Talasemilerin sınıflandırılması.....	6
Tablo 2. Demir şelatörlerin kullanımı	27
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri.....	31
Tablo 4. Hastaların antropometrik bulguları	32
Tablo 5. Hastaların fizik muayene bulguları	32
Tablo 6. Hastaların abdomen Usg bulguları.....	33
Tablo 7. Hastaların OGTT bulguları	34
Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulguları.....	35
Tablo 9. Hastaların prediyabet durumu	35
Tablo 10. Hastaların karaciğer MR ve kardiyak MR görüntülemeleri.....	36
Tablo 11. Hastaların tedavi durumu	37
Tablo 12. Tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı ve şelasyon süresi ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi.....	37
Tablo 13. Ferritin, tranfüzyon sayısı ve şelasyon süresi ile OGTT verileri arasındaki korelasyon analizi.....	38
Tablo 14. Ferritin ve tranfüzyon sayısı ile laboratuvar verileri arasındaki korelasyon analizi	39
Tablo 15. Ferritin, tranfüzyon sayısı ve şelasyon süresi ile abdomen Usg verileri arasındaki korelasyon analizi	40
Tablo 16. Ferritin ile takvim yaşı, tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı, şelasyon süresi ve transfüzyon süresi arasındaki korelasyon analizi	40
Tablo 17. ALT ile 0. dakika glukoz ve insülin, Homa-IR, HbA1c, tanı yaşı arasındaki korelasyon analizi.....	41
Tablo 18. C-peptit ile HbA1c ve Homa-IR arasındaki korelasyon analizi	41
Tablo 19. Tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı ve şelasyon süresi ile C-peptit, ALT, ferritin, HbA1c, Homa-IR, hepatomegali düzeyi ve splenomegali düzeyi arasındaki korelasyon analizi.....	42
Tablo 20. Abdomen Usg bulguları ile ALT, C-peptit, HbA1c, Homa-IR, ferritin, tranfüzyon sayısı arasındaki korelasyon analizi.....	43

Tablo 21. OGTT bulguları ile laboratuvar ve abdomen Usg bulguları arasındaki korelasyon analizi.....	43
--	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hemoglobin yapısı	3
Şekil 2. Hemoglobin yapımı	4
Şekil 3. Normal ve anormal hemoglobin yapıları	8
Şekil 4. Beta talasemilerin NTDT ve TDT olmak üzere düzenli kan transfüzyonu gereksinimlerine dayanan klinik spektrumu.	9
Şekil 5. Klinik tedavi yönetimi için TDT ile NTDT tanısına yönelik ayırıcı özellikler (28).....	10
Şekil 6. Talasemilerin laboratuvar değerlendirilmesi.....	13
Şekil 7. Serum ferritin düzeyine göre aşırı demir yükü	15
Şekil 8. Cinsiyet sıklığı	31
Şekil 9. Fizik muayene bulguları	33
Şekil 10. OGTT verileri	34

ÖZET

Amaç: Beta talasemi (BT); anemi ile sonuçlanan beta globin zincir sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterize otozomal resesif kalıtılan hematolojik hastalıktır. Beta talasemi major (BTM) hastalarına genel tedavi yaklaşımı düzenli eritrosit transfüzyonu (ERT) ve demir şelasyon tedavisinden oluşmaktadır. BTM tanılı hastalarda artan sağkalıma rağmen birçok hasta da kardiyopulmoner, endokrinolojik, hepatik sistem başta olmak üzere çeşitli sistemlerde komplikasyonlar gelişmektedir. Demir başta karaciğer (KC), kalp, pankreas ve hipofizde olmak üzere vücutta birikerek organ disfonksiyonuna ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Endokrin bezlerde aşırı demir yüküne ek olarak anemiye bağlı kronik hipoksi de organ hasarından sorumlu tutulan diğer önemli faktördür. BTM hastalarında görülen başlıca endokrin komplikasyonlar gecikmiş büyüme ve ergenlik, anormal kemik mineralizasyonu, diyabetes mellitus (DM), hipotiroidizm ve hipoadrenalizmdir. Son çalışmalar, BTM tanılı çocuklarda 10 yaşına kadar en az bir endokrin komplikasyon geliştiğini göstermektedir. Bu komplikasyonlardan DM transfüzyonun en ağır komplikasyonlarından biridir. Bu hastalarda DM komplikasyonu morbidite ve mortalite ile yakından ilgilidir. Bu nedenle BTM tanılı hastalarda hiperglisemi taramasının yakın takip edilmesi önem arz etmektedir. DM komplikasyonun erken teşhisi ile gelişebilecek morbiditelerin önüne geçilmiş olunacaktır. Çalışmamızda; BTM tanılı hastalarda glukoz metabolizma bozukluğunu retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji 3. Basamak Talasemi Merkezi'nde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında BTM tanısı ile takip edilmekte olan 7-23 yaş arasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri (cinsiyet, takvim yaşı, tanı yaşı) ve antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ)), fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali), OGTT verileri (glukoz ve insülin), laboratuvar parametreleri (ferritin, alanin aminotransferaz (ALT), c-peptit, glikolize Hb (HbA1c)), abdomen ultrasonografi (USG) bulguları, KC ve kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, splenektomi durumu, yıllık

transfüzyon sayısı ve kullandığı şelasyon tedavileri dosya verilerinden kayıt edilmiştir. BTM hastalarında DM ve prediyabet tanıları OGTT verilerine dayanarak konulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 7-23 yaş arası OGTT verileri olan BTM tanılı 31 hastanın 17'si erkek (%55), 14'ü kadın (%45) olarak saptanmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması $15,77 \pm 5,16$ yıl, tanı yaşı ortalaması $16,93 \pm 14,78$ aydır. BTM tanılı hastanın 19'unun (%61,3) fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanmıştır. Hastaların 9'unda (%29,0) splenektomi öyküsü mevcuttur. OGTT yapılmış hastaların sonuçlarına göre 3'ünde (%10,71) bozulmuş açlık glukozu (BAG), 1'inde (%3,57) bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanmıştır. Hiçbir hastamızda DM saptanmamıştır. Karaciğer MRG çekilen hastalardan 11'inde (%35,5) hafif, 5'inde (%16,1) orta, 6'sında (%19,4) ağır demir birikimi saptanırken, 6'sında (19,4) demir birikimi yoktur. Kardiyak MRG çekilen hastalardan 4'ünde (%12,9) hafif, 1'inde (%3,2) orta, 1'inde (%3,2) ağır demir birikimi saptanırken 22'sinde (%71) demir birikimi saptanmamıştır. Hastaların takibi süresince yıllık ortalama $15,71 \pm 2,59$ kez transfüzyon uygulanmış olup şelasyon tedavisi olarak oral deferasiroks kullanılmıştır. Hastalar $3,60 \pm 2,68$ yaşında şelasyona başlamış olup takipleri süresince olan şelasyon süreleri $12,19 \pm 5,30$ yıl olarak saptanmıştır. Şelasyona başlama yaşı ile boy arasında korelasyon bulunmuştur ($p=0,01$ $r=0,42$). Hastaların şelasyon süresi ile oksolojik bulguları arasında yapılan korelasyon analizine göre boy ($p= 0,002$ $r= 0,54$), vücut ağırlığı ($p=0,003$, $r=0,51$) parametreleri ile şelasyon süresi arasında korelasyon bulunmuştur. Ferritin ile ALT ve tanı yaşı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p=0,00$ $r=0,48$; $p=0,02$ $r=0,41$). Glukoz 0. dakika düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır ($p=0,02$ $r=0,42$). İnsülin 0.dakika düzeyi ile c-peptit ($p=0,004$ $r=0,55$) ve Homa-IR ($p=0,00$ $r=0,99$) düzeyi karşılaştırılmış olup korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen 7-23 yaş arası OGTT verileri olan BTM tanılı hastalarda hiç DM saptanmamış olup 4'ünde prediyabet durumu saptanmıştır. Bunun başlıca sebebinin oral şelatörlere (DFX) hasta uyumuna bağlı olarak şelasyon tedavisindeki başarıya sekonder olduğu düşünülmüştür. Çalışmanın geçerliliği potansiyel olarak takipli hasta sayısının sınırlı olması dolayısı ile alınan örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle sınırlıdır. Çalışmamızda DM prevalansının düşük olması, çalışma popülasyonumuzun belirli kriterleri taşıyan hastalarda sınırlı

olmasıyla da ilişkili olabileceğinin yanı sıra şelasyon tedavisinin başarısının da yüksekliğini gösterebilmektedir.

Çalışmamızın istatistiksel gücünü etkileyebilecek nispeten küçük hasta grubu ve pankreas demir içeriği tahmini için MRG kullanılmaması nedeniyle bazı sınırlamaları olsa da klinik verilerin ve glikometabolik durumun doğal seyrinin ayrıntılı bir şekilde belgelenmesi açısından güçlüdür.

Bu sonuçlar BTM hastalarında takiplerinde şelasyon tedavisinin önemini, glukoz metabolizma bozukluklarının gelişebileceğini ve hastaların izleminde çocuk endokrinoloji ile yakın iş birliği yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Beta Talasemi, Oral Glukoz Tolerans Testi, Endokrin



ABSTRACT

Introduction and Aim: Beta thalassemia (BT) is an autosomal recessively inherited hematological disorder characterized by a decrease or absence of beta-globin chain synthesis, resulting in anemia. The general treatment approach for patients with Beta Thalassemia Major (BTM) involves erythrocyte transfusion (ERT) and iron chelation therapy. Despite improved survival in BTM patients, many individuals develop complications in various organ systems, including cardiopulmonary diseases, endocrinological disorders, and gastrointestinal system abnormalities. Iron accumulation in the body, particularly in the liver (LC), heart, pancreas, and pituitary gland, leads to organ dysfunction and complications. Besides iron overload in endocrine glands, chronic hypoxia due to anemia is another significant factor responsible for organ damage. The primary endocrine complications observed in BTM patients include delayed growth and puberty, abnormal bone mineralization, diabetes mellitus (DM), hypothyroidism, and hypoadrenalism. Recent studies have shown that at least one endocrine complication develops in BTM-diagnosed children by the age of 10. Among these complications, DM is one of the most severe consequences of transfusion. In these patients, DM complications are closely associated with morbidity and mortality. Therefore, close monitoring for hyperglycemia is essential in BTM-diagnosed patients. Early detection of DM complications can help prevent the development of morbidity. In our study, we aimed to assess glucose metabolism disorders in BTM-diagnosed patients.

Materials and Methods: Patients aged 7 to 23 with a diagnosis of Beta Thalassemia Major (BTM) who were followed at the 3rd Level Thalassemia Center of the Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital and Bursa City Hospital between January 2018 and December 2022 were included in the study. Demographic information, including gender, chronological age, and age at diagnosis, as well as anthropometric measurements such as body weight, height, and body mass index (BMI), were recorded. Physical examination findings, such as hepatomegaly and splenomegaly, laboratory parameters (OGTT data, ferritin, alanine aminotransferase (ALT), insulin, c-peptide, glycated hemoglobin (HbA1c)), abdominal ultrasonography (USG) findings, liver (LC) and cardiac magnetic

resonance imaging (MRI) findings, splenectomy status, annual transfusion count, and chelation therapy used were obtained from patient records. Diabetes mellitus (DM) and prediabetes diagnoses in BTM patients were established based on OGTT data.

Results: In the study, 31 patients diagnosed with Beta Thalassemia Major (BTM) between the ages of 7 and 23 with OGTT data were included. Of these patients, 17 were male (55%), and 14 were female (45%). The average age of these patients was 15.77 ± 5.16 years, and the average age at diagnosis was 16.93 ± 14.78 months. During the physical examination, hepatosplenomegaly was observed in 19 of the BTM diagnosed patients (61.3%), and 9 of them (29.0%) had a history of splenectomy. According to the results of OGTT conducted in these patients, impaired fasting glucose (IFG) was observed in 3 cases (10.71%), impaired glucose tolerance (IGT) in 1 case (3.57%), and none of the patients were diagnosed with diabetes mellitus (DM). Among the patients who underwent liver MRI, mild iron accumulation was observed in 11 (35.5%), moderate in 5 (16.1%), severe in 6 (19.4%), and no iron accumulation in 6 (19.4%) cases. In patients who underwent cardiac MRI, mild iron accumulation was observed in 4 (12.9%), moderate in 1 (3.2%), severe in 1 (3.2%), and no iron accumulation in 22 (71%) cases. Throughout the follow-up, the patients received an average of 15.71 ± 2.59 transfusions annually, and oral deferasirox was used for chelation therapy. The patients started chelation therapy at the age of 3.60 ± 2.68 years, and the duration of chelation therapy during their follow-up was determined to be 12.19 ± 5.30 years. A correlation was found between the age at the start of chelation therapy and height ($p=0.01$, $r=0.42$). Correlation analysis showed that there was a correlation between chelation duration and height ($p=0.002$, $r=0.54$), body weight ($p=0.003$, $r=0.51$) parameters. Significant correlations were also found between ferritin and ALT ($p=0.00$, $r=0.48$), as well as between ferritin and the age at diagnosis ($p=0.02$, $r=0.41$). A correlation was found between glucose levels at 0 minutes and HbA1c levels ($p=0.02$, $r=0.42$). Insulin levels at 0 minutes were compared with C-peptide ($p=0.004$, $r=0.55$) and Homa-IR ($p=0.00$, $r=0.99$) levels, and correlations were observed.

Conclusion: In the study, among the BTM-diagnosed patients with OGTT data aged 7-23, no cases of diabetes mellitus (DM) were identified, but prediabetic conditions were observed in 4 patients. The primary reason for this may be attributed

to the patient's adherence to treatment, as the chelation therapy using deferasirox is administered orally. The validity of the study is limited, potentially due to the relatively small sample size resulting from the limited number of patients available for follow-up. The low prevalence of DM in our study, which might be related to the specific criteria of our study population, as well as the success of chelation therapy, could explain these findings. Despite some limitations, including the relatively small patient group that could potentially affect the statistical power of our study and the absence of MRI for estimating pancreatic iron content, our study is robust in documenting the natural course of clinical data and glycemic status in detail.

These results emphasize the importance of chelation therapy during the follow-up of BTM patients, the potential development of glucose metabolism disorders, and the necessity for close collaboration with pediatric endocrinology in the patients management.

Keywords: Beta Thalassemia, Oral Glucose Tolerance Test, Endocrine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal hemoglobin (Hb) sentezinin sağlanabilmesi için alfa ve beta zincirlerinin eşit miktarda sentezlenmesi gerekmektedir (1). "Talasemiler" Hb sentezinde alfa veya beta globin zincirlerinin sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren hematolojik hastalık grubudur (2). BT ise eritrositlerde (RBC) Hb azalması ve anemi ile sonuçlanan beta globin zincir sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterize kalıtsal hematolojik hastalıktır (3). BT hastalığı klinik ve hematolojik parametrelere göre TDT grubu BTM ve transfüzyon bağı olmayan talasemi (NTDT) grupları beta talasemi intermedia (BTI) ve talasemi minör olarak sınıflandırılır (4). BTM klinik olarak genellikle HbA sentezi azalması sonucu şiddetli mikrositik anemi, sarılık ve hepatosplenomegali ile yaşamın 6-24. ayında ortaya çıkmaktadır. Düzenli bir transfüzyon tedavisi başlanmaz ise, BTM tanılı hastaların genellikle yaşamın ilk yıllarında mortaliteleri yüksektir (2). BTM; düşük Hb düzeyi (<7 g/dL) ve düşük ortalama eritrosit hacmi (MCV) ile karşımıza gelmektedir (5). Periferik Yayma (PY)'da eritrositlerde mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz gibi morfolojik değişiklikler ve eritroblast olarak adlandırılan çekirdekli eritrositler görülür. BTM hastalarında aşırı demir yükünü ölçmek için en basit ve en ucuz yöntem olarak SF düzeyi kullanılmaktadır (6). Hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ekstrahepatik organlardaki (kalp, pankreas gibi) demir yükü açısından yakın takip edilmesi önemlidir (7). BTM hastalarına genel tedavi yaklaşımı düzenli ERT ve demir şelasyon tedavisinden oluşmaktadır. BTM tanılı hastalarda artan sağkalıma rağmen birçok hastada kardiyopulmoner, endokrinolojik, hepatik sistem başta olmak üzere çeşitli sistemlerde komplikasyonlar gelişmektedir. Demir başta KC, kalp, pankreas ve hipofizde olmak üzere vücutta birikmesi ile organ disfonksiyonuna ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Endokrin bezlerde aşırı demir yüküne ek olarak anemiye bağlı kronik hipoksi de organ hasarından sorumlu tutulan diğer önemli faktördür. BTM hastalarında görülen başlıca endokrin komplikasyonlar gecikmiş büyüme ve ergenlik, anormal kemik mineralizasyonu, DM, hipotiroidizm ve hipoadrenalizmdir. Son çalışmalar, BTM tanılı çocuklarda 10 yaşına kadar en az bir endokrin komplikasyon geliştiğini göstermektedir. Bu komplikasyonlardan DM transfüzyonun en ağır komplikasyonlardan biridir. Bu

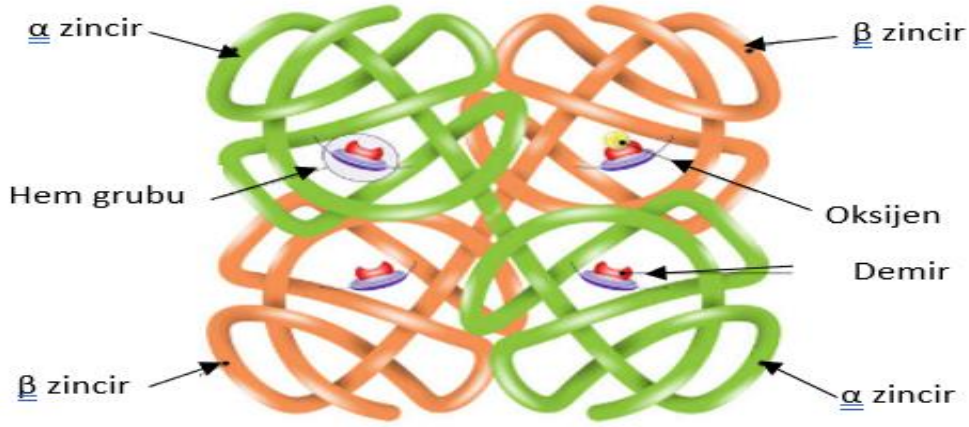
nedenle BTM tanılı hastalarda yakın hiperglisemi taraması önem arz etmektedir. DM komplikasyonun erken teşhisi ile gelişebilecek morbiditelerin önüne geçilmiş olunacaktır. Çalışmamızda; BTM tanılı hastalarda glukoz metabolizma bozukluğunu değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

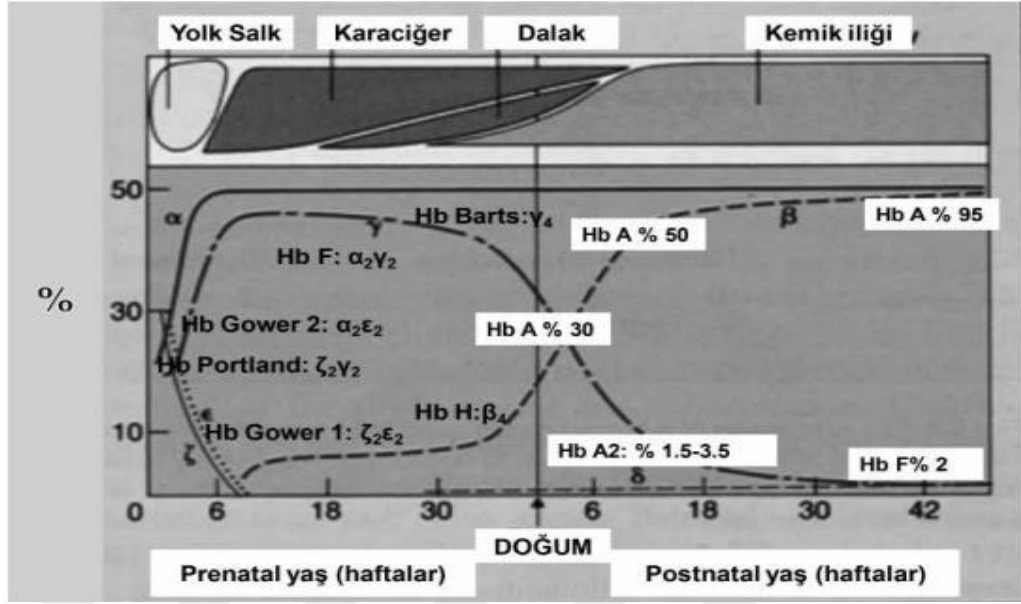
2.1. HEMOGLOBİN TANIMI

Eritrositler dokulara oksijen taşıyan hücrelerdir. Hb ise eritrosit içinde bulunan oksijen taşıyan moleküldür. Hb demir atomu içeren hem adı da verilen protoporfirin halkası ve buna kovalen bağlarla bağlanmış 4 globin zincirinden oluşur. Globin zincir yapımında asıl görev genlerimiz tarafından yönetilir. Bu genlerde oluşan nokta mutasyonu veya delesyon şeklinde olan bir değişiklik globin zincir yapımını etkiler (8).



Şekil 1. Hemoglobin yapısı (8)

İntrauterin (IU) hayatın ilk 8 haftasında yapılan Hb, embriyonel Hb (Gower Hb) olarak adlandırılır. IU hayatın 9. haftasından sonra ise baskın olan Hb ise fetal Hb (Hb F: $\alpha_2\gamma_2$)' dir. Doğumdan sonra HbF miktarı giderek azalır ve 1 yaşından sonra %2'nin altına iner. Erişkin Hb (HbA: $\alpha_2\beta_2$) gestasyonel hayatın 1. ayından sonra görülmeye başlar ve yaş ile birlikte artar. HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) doğumdan hemen sonra görülmeye başlar ve %1,5-3,5 gibi düşük seviyede hayat boyu devam eder. Erişkinlerde Hb'nin %95'ini HbA, %2-3'ünü HbA2 ve %1'den azını Hb F oluşturur. Normalde erişkin erkeklerde Hb 14-18 g/dL, kadınlarda 12-16 g/dL'dir. Çocuklarda yaşa göre değişmekle birlikte 6 yaşın üzerindeki büyük çocuklarda Hb'nin 11 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilir (9).



Şekil 2. Hemoglobin yapımı (8)

2.2. TALASEMİLERİN TANIMI

Normal Hb sentezinin sağlanabilmesi için alfa ve beta zincirlerinin eşit miktarda sentezlenmesi gerekmektedir (1). Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen heterojen bir hastalık grubudur (10). Talasemi; ilk kez 1927 yılında Cooley ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (11).

2.3. TALASEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

1 yaşından büyük sağlıklı çocuklarda hemoglobinin yaklaşık %95'i HbA, %3,5'ten az HbA₂ ve %1'den az HbF'dir (12). Talasemiler sentezi bozulan zincire göre α , β , γ , δ , veya $\delta\beta$ talasemiler olarak adlandırılır. Klinik açıdan en sık görülen normal yetişkin insan Hb molekülünü (HbA: $\alpha_2\beta_2$) oluşturan iki tip polipeptit zincirden (α veya β) birinin azalmasından ya da yokluğundan kaynaklanan α ve β talasemilerdir (13).

2.3.1. Alfa Talasemiler

Hemoglobin molekülünün yapısında yer alan alfa globin zincirlerinin sentezinden sorumlu olan alfa globin gen kümesi 16. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır ve 4 fonksiyonel genden oluşur (14). Homolog kromozomların her birinde ikişer tane olmak üzere toplam dört tane alfa globin geni vardır ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Bu genler

yapısal olarak birbirinin kopyasıdır (duplikasyon). Bu genler üzerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu alfa globin zincir sentezi azalmakta veya tamamen yok olmaktadır (14). α -Talasemi hastalığı, α -globin zincirinin yetersiz sentezlenmesi ile ortaya çıkar (13).

Bir α -globin geninde mutasyon olması bireylerin “sessiz taşıyıcı”, iki α -globin genindeki mutasyon “ α -talasemi taşıyıcılığı” olarak adlandırılır. Hastalığın daha ağır formları ise üç α -globin geninin etkilenmesi ile “Hb H” ve dört α -globin geninin etkilendiği “Hb Bart’s (Hidrops Fetalis)” hastalığı olarak tanımlanır (13).

2.3.2. Beta Talasemiler

Hemoglobin molekülünün yapısında yer alan beta globin zincirlerinin sentezi 11. kromozomdaki bir gen tarafından kontrol edilir (15). Beta globin genindeki mutasyonlar sonucu BT hastalığı oluşmaktadır (16). BT; eritrositlerde Hb azalması ve anemi ile sonuçlanan beta globin zincir sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterize kalıtsal hematolojik hastalıktır (3). Beta globin sentezinin azalması ya da hiç sentezlenmemesi farklı derecelerde alfa globin ve beta globin zinciri üretimine yol açar. Bunun sonucunda alfa zincirleri lehine bir dengesizlik gelişmekte ve fazla alfa zincirleri eritrositlerin içerisinde birikmektedir. Bu birikim membran üzerinde oksidatif strese sebep olmaktadır ve sonuç olarak hücre lizisi gelişmektedir (17).

Beta globin zincirlerindeki tek gen kusuru; asemptomatik veya hafif mikrositik anemi ile seyreden BT minör olarak adlandırılır. BTI klinik belirtileri talasemi minör kadar hafif veya şiddetli klinik seyri olmayan BT hastalarını tanımlamaktadır. BTI, çocukluk döneminde veya daha sonra solukluk, sarılık, anemi, splenomegali veya iskelet deformiteleri ile kendini gösterebilir. BTI genellikle 2 yaşından sonra tanı alır, hastaların başlangıç Hb düzeyleri 7 gr/dL veya daha fazladır. Hb elektroforezi HbA: %80’e kadar; HbA2: %7’ye kadar HbF: > %10 olarak karşımıza çıkar (15). Cooley anemisi ya da Akdeniz Anemisi olarak da adlandırılan BTM ise her iki gende sentezin ciddi şekilde azalması veya hiç olmaması durumudur. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapıyorsa β^+ talasemi adı verilmektedir. BTM tanılı hastalar, HbF varlığı nedeniyle doğumda semptomatik değildir, ancak semptomlar altı aylıkken gelişmeye başlar (18).

Tablo 1. Talasemilerin sınıflandırılması (19)

Alfa Talasemiler	α Globin Genleri	Anormal Hb	Olağan Hb	Klinik
$\alpha 2$ Heterozigot	3	Bart	Normal	Aseptomatik
$\alpha 2$ Homozigot	2	Bart	Hafif Anemi	Aseptomatik
$\alpha 1$ Heterozigot	2	Bart	Hafif Anemi	Aseptomatik
$\alpha 1/\alpha 2$ Çift Heterozigot	1	HbH,Bart	Orta Anemi	Hafif
$\alpha 1$ Homozigot	0	Tümü Bart	Hidrops	Şiddetli
Beta Talasemiler				
$\beta 0$ veya $\beta +$ Heterozigot	4	A2 Yüksek	Hafif Anemi	Hafif
$\beta 0/\beta +$ yada $\beta +/\beta +$ Çift Heterozigot	4	F Yüksek A2 Yüksek	Orta-Anlamli Hipokromik Anemi	Orta
$\beta 0$ Homozigot	4	F Yüksek	Çok Ağır	Ağır

2.4. TALASEMİ HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Talasemi, Yunanca deniz anlamına gelen thalas ve kan anlamına gelen emia kelimelerinden türetilmiş olup “Thalassaemia” deniz anemisi olarak tanımlanmıştır (20).

Dünya nüfusunun yaklaşık %5’inde bir globin varyantı vardır, ancak yalnızca %1,7’sinde alfa veya beta talasemi görülmektedir. Talasemi hastalığı; erkekleri ve kadınları eşit olarak etkilemekte olup her 10.000 canlı doğumun yaklaşık 4,4’ünde görülmektedir. Hem alfa hem de beta talasemiler en sık Afrika ve Güneydoğu Asya kökenli kişilerde görülmekte iken beta talasemi Akdeniz Bölgesinde de sıklıkla karşılaşılmaktadır (18).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2008 tarihli bir raporuna göre, her yıl 40.000’den fazla bebek beta talasemi ile doğmaktadır ve bunların yaklaşık 25.500’ü TDT

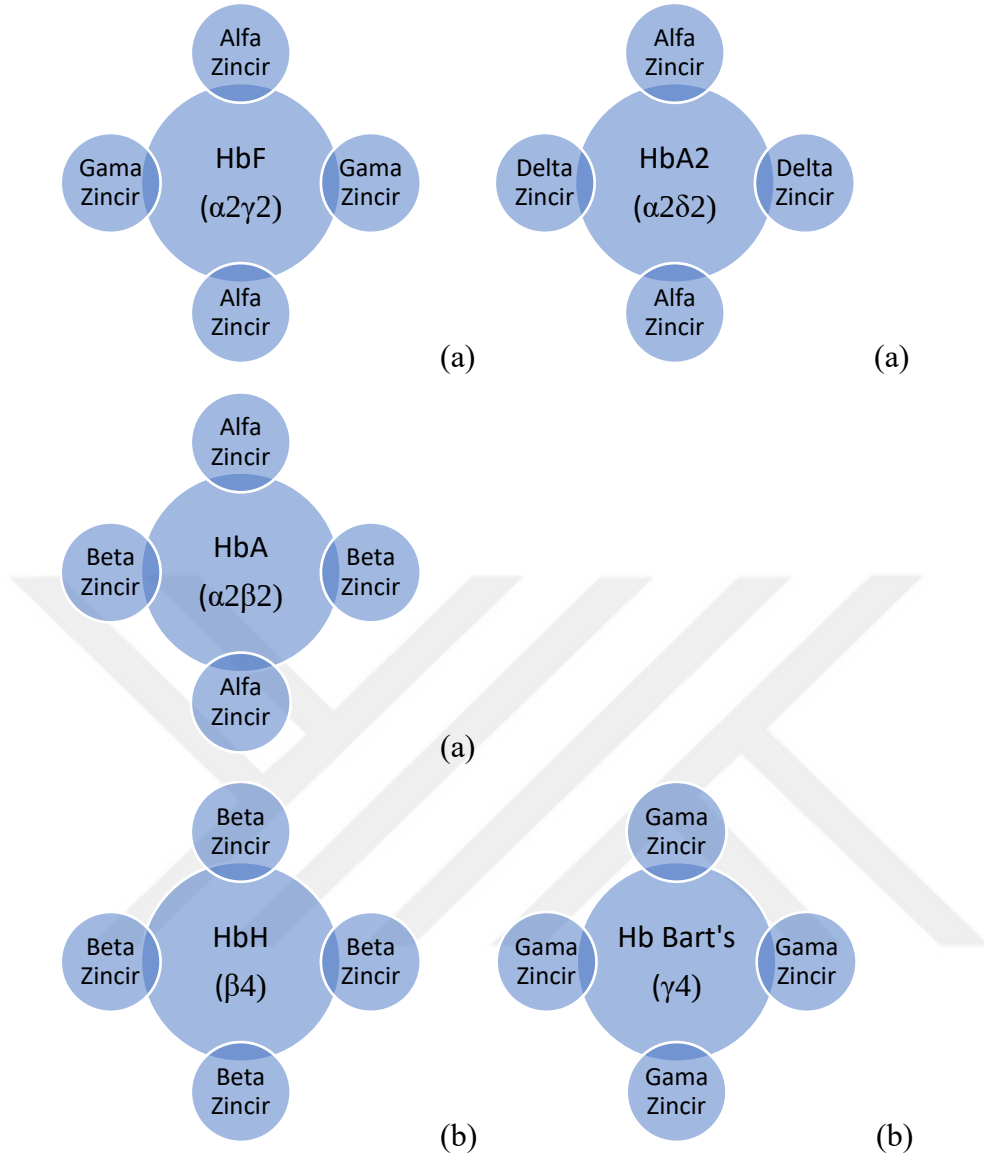
hastalığıdır (21). BT toplam yıllık insidansının dünya genelinde 100.000’de 1 ve Avrupa’da 10.000 kişide 1 olduğu düşünülmekte olup görülme sıklığı en yüksek olan yerler Kıbrıs (%14) ve Sardinya’dır (%10.3) (22). BT prevalansı en düşük ülkeler ise Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika bölgesindedir (23). Dünya üzerinde göçler nedeniyle BT, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika dahil olmak üzere endemik olmayan bölgelerde de giderek daha yaygın hale gelmektedir (21).

Beta talasemi major, başta Akdeniz ülkeleri olmak üzere Ortadoğu, Uzakdoğu ülkeleri ve Afrika’nın bazı bölgelerinde sık görülür. Dünya genelinde taşıyıcılık oranı %3 ile %10 arasındadır (24). Ülkemizde ise en sık Akdeniz bölgesinde görülmekte olup, taşıyıcılık oranı %0,7 ile %13,1 arasında değişmektedir. Türkiye’de BT hasta sayısının artmasının başlıca nedenleri akraba evlilikleri ve doğum hızının yüksek olmasıdır (25).

2.5. TALASEMİ HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Hemoglobin, Fe^{+2} (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkası içeren oksijene bağlanma özelliğine sahip hem halkası ve dört globin zincirinden oluşur. Globin zincir bileşimine göre 2 alfa 2 gama zincirine sahip ise HbF olarak adlandırılır. Yetişkin HbA iki alfa ve iki beta zincirinden, HbA2 ise iki alfa ve iki delta zincirinden oluşmaktadır. Gama globin sentezinden beta globin sentezine geçiş doğumdan önce başlar. Doğumda hemoglobinin yaklaşık %80’ini HbF ve %20’sini HbA oluşturur. Sağlıklı bebekler doğumdan 6 ay sonra genellikle HbA’ya, az miktarda HbA2’ye ve HbF’e sahiptir (18).

α -Globin zincirleri büyük intraselüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde birikir ve inefektif eritropoeze neden olarak Hb sentezinde kullanılamaz (26). BT’deki semptomlar anemi ve infektif eritropoezden kaynaklanmaktadır (27). Anormal eritrositler dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılması ile zamanla splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Anemi ile hastalarda ekstramedüller hematopoezin (EMH) uyarılması sonucu hepatosplenomegali gelişmektedir (26).



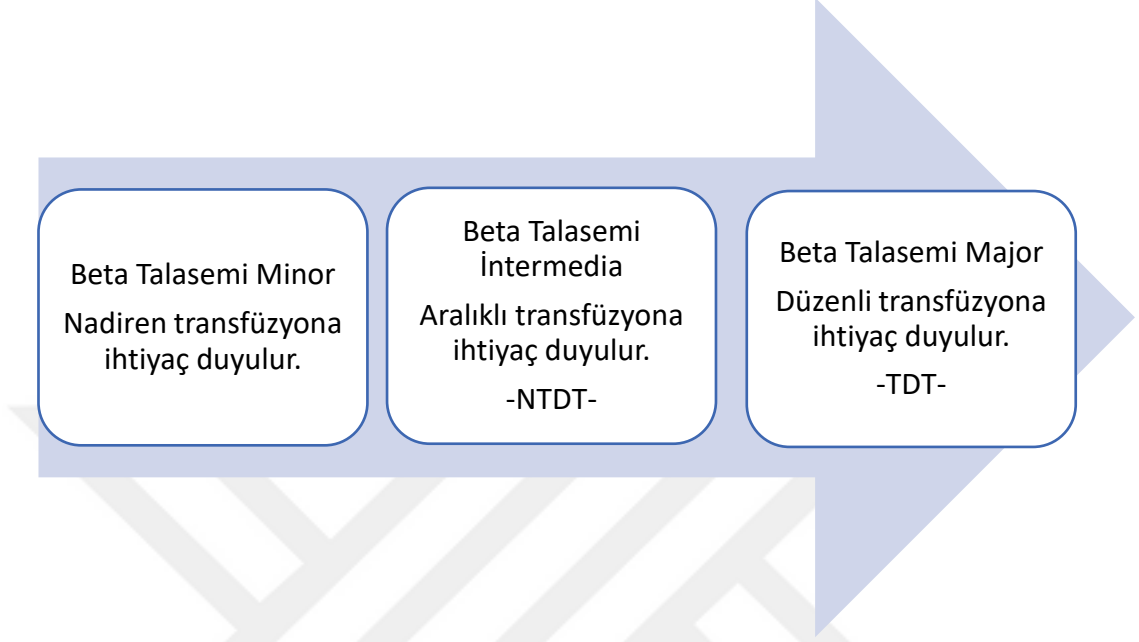
Şekil 3. Normal ve anormal hemoglobin yapıları (18)

a) Normal (Hb F, A ve A2) b) Anormal (hemoglobin H ve Bart's)

2.6. TALASEMİ HASTALIĞININ KLİNİĞİ

Beta talasemi hastalarının klinik sınıflandırılması için 2012 yılında TDT ve NTDT olarak yeni bir terminoloji önerilmiştir ve Uluslararası Talasemi Federasyonu tarafından bu terminoloji kabul edilmiştir. BT hastalarının TDT veya NTDT olarak sınıflandırılması ilk olarak başlangıç Hb seviyeleri olmak üzere çeşitli klinik ve hematolojik parametrelerin kullanıldığı dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Hastaların TDT veya NTDT tanısı almadan önce klinik ciddiyetlerinin gözlemlenmesi için en az 3- 6 ay süreyle takip edilmesi önerilir (28). BT hastalığı klinik ve

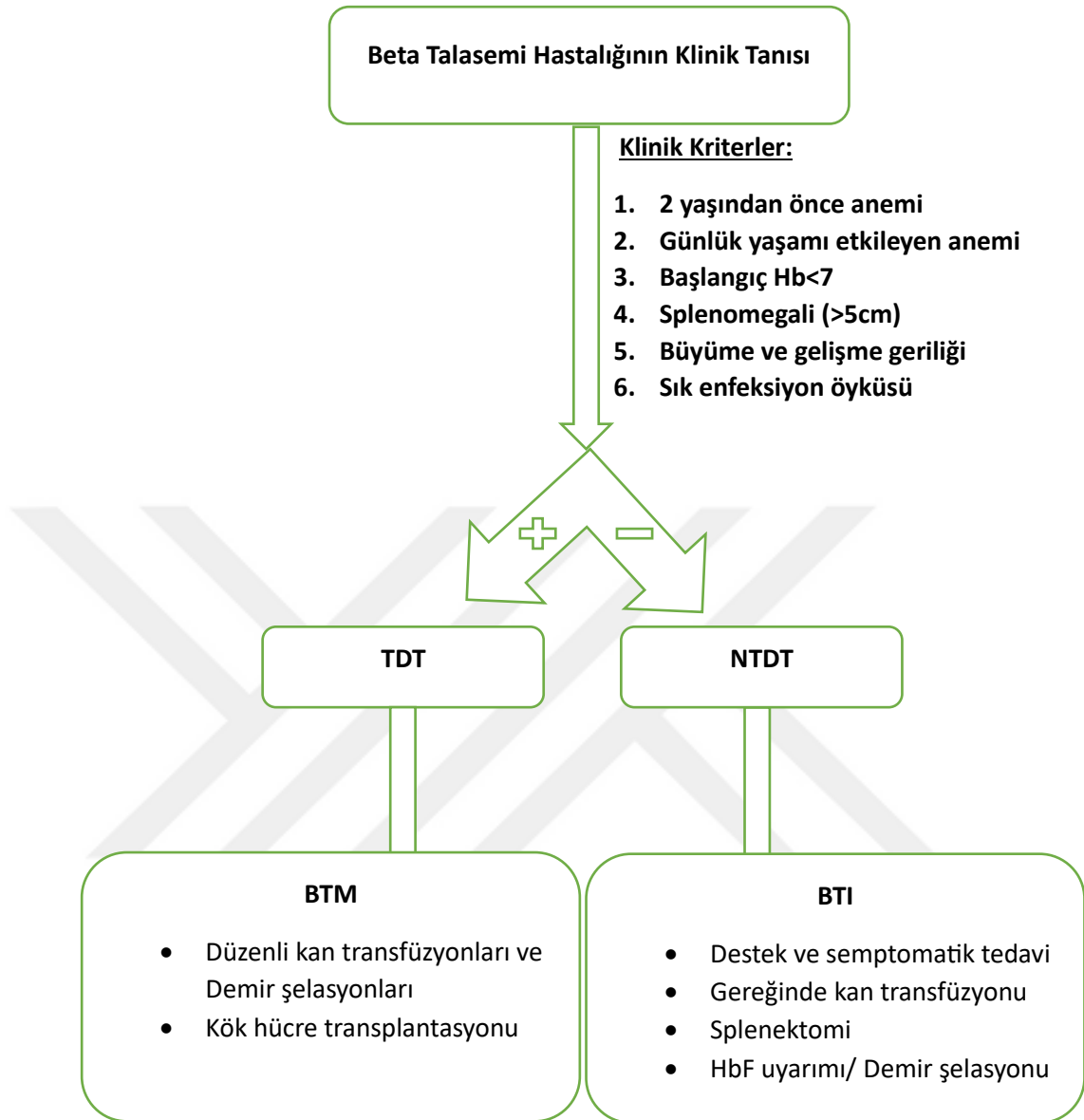
hematolojik parametrelere göre TDT BTM ve NTDT BTI ve talasemi minör olarak sınıflandırılır (4).



Şekil 4. Beta talasemilerin NTDT ve TDT olmak üzere düzenli kan transfüzyonu gereksinimlerine dayanan klinik spektrumu (28).

(Ok, talasemi minör asemptomatik (veya hafif anemili) ile hafif, orta ve şiddetli talasemi hastalıkları NTDT ve TDT'ye kadar bir klinik heterojenite göstermektedir)

Beta talasemi major, yaşamın erken dönemlerinde şiddetli anemi ile ortaya çıkmakta olup yaşam boyu kan transfüzyonu ve demir şelasyonu gerektiren kliniğe sahiptir. Talasemi minör ise transfüzyon gerektirmeyen ancak genetik danışmanlık gerektiren asemptomatik veya hafif anemi ile seyretmektedir. BTI, hafif veya orta şiddetli anemiden aralıklı kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyulan geniş klinik spektruma sahip hasta gruplarıdır (28).



Şekil 5. Klinik tedavi yönetimi için TDT ile NTDT tanısına yönelik ayırıcı özellikler (28)

Beta talasemi majör klinik olarak genellikle HbA sentezi azalması sonucu şiddetli mikrositik anemi, sarılık ve hepatosplenomegali ile yaşamın 6-24. ayında ortaya çıkar. Gelişme geriliği, beslenememe, sinirlilik, hipermetabolik durum veya enfeksiyon nedeniyle tekrarlayan ateş görülebilir. İskelet değişiklikleri; bacaklarda şekil bozukluklarını ve kafatasının belirginleşmesi, burun kökünün basıklığı ve maksilla hipertrofisi şeklinde tipik talasemik yüzü içermektedir. Ekstramedüller hematopoez (EMH) sonucu kemik ve yüzün karakteristik deformiteleri, uzun

kemiklerde patolojik kırıkları ve birincil olarak dalak, karaciğer, lenf düğümleri, göğüs ve omurgayı etkileyen eritropoietik kitlelerin oluşumu görülmektedir. Splenomegali ise inefektif eritrositlerin kan dolaşımından temizlenmesi sonucu ortaya çıkar. Düzenli bir transfüzyon tedavisi başlanmaz ise, BTM tanılı hastaların genellikle yaşamın ilk yıllarında mortaliteleri yüksektir (2).

Beta talasemi intermedia daha ileri yaşlarda daha hafif klinik bulgularla başvuran kişilerde düşünülmesi gereken tanıdır. Yaşamlarını asemptomatik olarak devam ettirebildikleri gibi 2-6 yaş arasında büyüme gelişme geriliği gibi şiddetli klinik ile de karşımıza çıkabilmektedir (2).

2.7. TALASEMİ HASTALIĞININ FİZİK MUAYENE BULGULARI

Beta talasemi hastalarında sistemik bulgular ön planda karşımıza çıkmaktadır. EMH, hematopoietik dokunun kemik iliği dışında ektopik gelişimini ifade etmektedir. Vücudun eritrosit yapım seviyesini korumaya çalıştığı bir mekanizmadır. EMH, hemosideroz ve hemoliz ürünlerinin birikmesi de (kolelitiazis oluşumu) talaseminin iskelet dışı belirtileri arasındadır. İnefektif eritropoez uzun kemiklerde, omurgada ve kafatasında kemik iliğinin aşırı genişlemesine yol açar. Ekstremitelerde korteksin incelenmesi ve osteoporoz görülme olasılığı sıktır ve bunun sonucu olarak patolojik kırıklar görülebilmektedir (11).

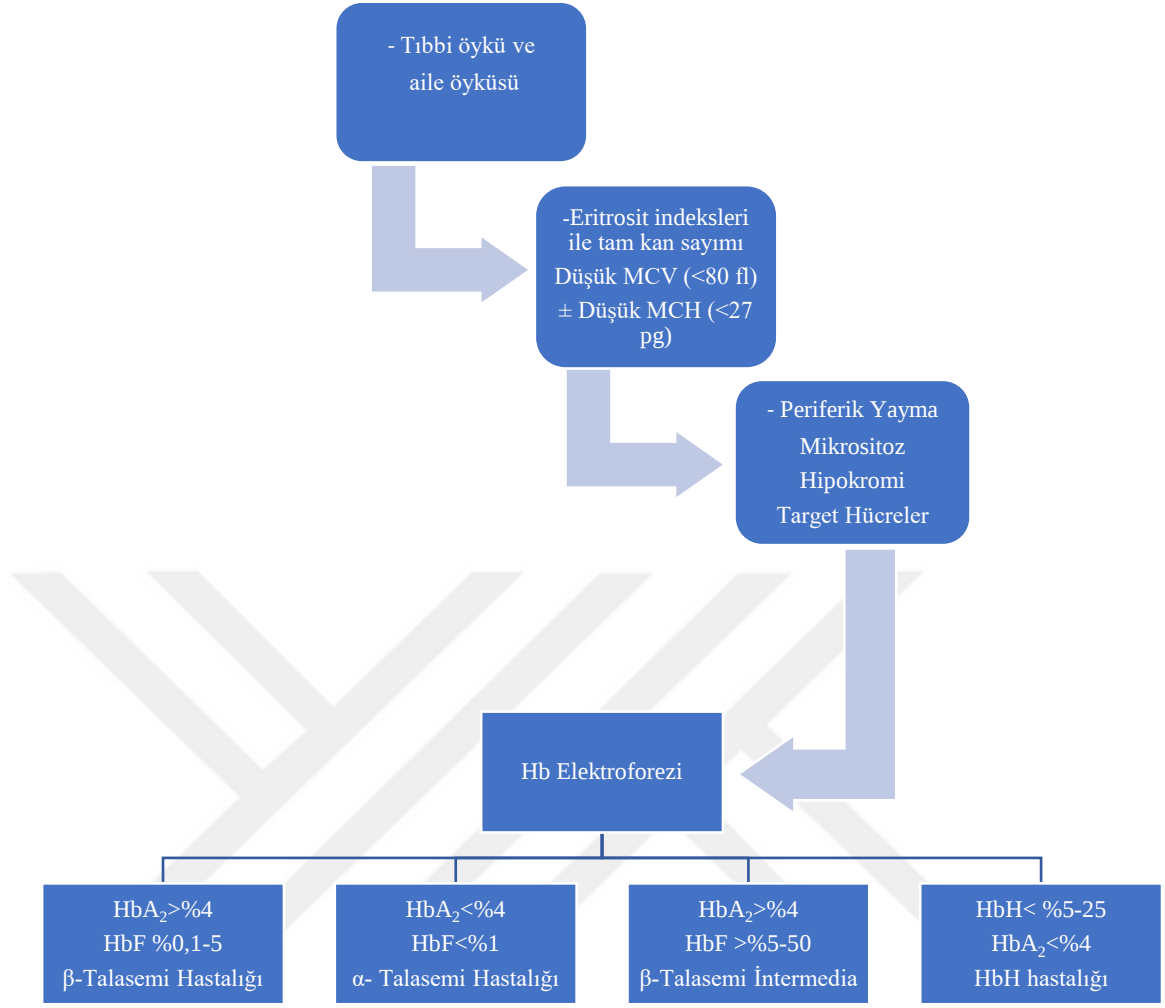
Beta talasemi hastalarında yapılan karın muayenesi ile KC, safra kesesi ve dalaktaki değişiklikler ortaya koyulmaktadır. Yapılan muayenede hepatomegali saptanması EMH açısından tipik olarak karşımıza çıkar. Ayrıca BTM hastalarında uygulanan kan transfüzyonu sonucu gelişen aşırı demir yüküne bağlı olarak da hepatomegali gelişebilmektedir (29). BTM’de sıklıkla karşılaşılan splenomegali; EMH, dalakta göllenme, portal hipertansiyon veya kalp yetmezliğine bağlı olarak dalağın pasif konjesyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Splenomegaliyi takiben hipersplenizm ile karşılaşılmakta ve bu durumda splenektomi endikasyonuna yol açmaktadır (30).

Beta talasemi majör tanılı hastalarda önde gelen mortalite nedeni aşırı demir yüküne bağlı kardiyak komplikasyonlardır. Kronik anemi ve kronik doku hipoksisinin tetiklediği reaksiyonlar sonucu kardiyak debi (CO) artışı ortaya çıkar (30). Bunun yanı sıra kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği anemiye sekonder olarak gelişen diğer komplikasyonlardır (11).

2.8. TALASEMİ HASTALIĞININ LABORATUAR BULGULARI

Beta talasemi; otozomal resesif olarak kalıtılması nedeniyle hematolojik testler ile taşıyıcıların tanınması önem taşımaktadır. Aile öyküsü ile birlikte ferritin veya çinko protoporfirin ölçümü, RBC indeksleri ve morfolojisi dahil olmak üzere hematolojik parametreler, Hb fraksiyonlarının ayrılması ve ölçümü BT tanısında kullanılmaktadır. Talasemi taşıyıcılığında görülebilen mikrositik hipokromik anemi nedeniyle demir eksikliği anemisinden ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir (5).

Dünya çapında evlilik öncesi veya erken gebelik döneminde çok sayıda taşıyıcı tarama programı yürütülür. Son zamanlarda İran, Suudi Arabistan ve Filistin bölgeleri gibi bazı yüksek riskli ülkelerde evlenme onayı almadan önce tüm çiftler için hemoglobinopati taraması zorunlu hale gelmiştir (5).



Şekil 6. Talasemilerin laboratuvar değerlendirilmesi (5)

2.8.1. Demir Homeostazi

Diyette bulunan ferrik demir (Fe^{+3}) enterositlerde duodenal sitokrom B adı verilen fırça kenar proteini ile ferröz demire (Fe^{+2}) indirgenir ve iki değerlikli metal demir taşıyıcı 1 (DMT1) aracılığıyla apikal fırça kenar boyunca taşınır. Demir taşıyıcısı olan ferroportin, ferröz demiri enterositlerin bazolateral membranı boyunca taşır ve ardından demir, transferrine bağlı olarak dolaşıma girer. Hücreler, transferrine bağlı demiri, transferrin reseptörü aracılı endositoz yoluyla alır. Eğer bu yolağı izlemez ise demir; enterosit içinde kalıp kısa sürede enterosit villuslarının dökülmesi ile birlikte vücuttan atılacaktır.

Toplam vücut demiri yaklaşık 3-4 g olup, 1-2 mg'ı gastrointestinal sistemden emilir. Yaşamlarını tamamlayan eritrositler retiküloendotelial makrofajlar tarafından fagositoza uğratılır ve bunun sonucunda 20 mg demir hemoglobinden geri dönüştürülür. BT'de uygulanan kan transfüzyonları ile her ünite kan 200-250 mg demir sağlar, bu nedenle tekrarlanan kan transfüzyonlarının aşırı demir yüküne yol açması kaçınılmazdır (31).

Demir; Hb sentezi, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ve hücrel proliferasyon için gerekli bir metaldir, ancak aşırı demir birikimi serbest oksijen radikallerinin üretimine yol açarak organlarda disfonksiyona neden olur (32).

Vücutta demirin uzaklaştırılması için çeşitli mekanizmalar vardır. Demir homeostazisinin temel düzenleyicisi karaciğer tarafından sentezlenen hepsidindir. Hepsidin, ferroportine bağlanarak diyet ile alınan demir emilimini ve demir taşınmasını baskılar. Ayrıca gastrointestinal mukozanın dökülmesi ile yaklaşık 1-2 mg demir atılmaktadır (31).

2.8.2. Hematolojik Tanı

Beta talasemi major; düşük Hb düzeyi (<7 g/dL) ve düşük MCV ile karşımıza çıkmaktadır (5). Eritrosit indeksleri mikrositer anemiye göstermektedir. BTI; Hb seviyesi 7 ile 10 g/dl arasında, MCV 50 ile 80 pg ile karakterizedir. Talasemi minör ise artmış Hb A2 seviyesi ve azalmış MCV ile karakterizedir (3).

Periferik yaymada; eritrositlerde mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz gibi morfolojik değişiklikler ve eritroblast olarak adlandırılan çekirdekli eritrositler görülür. Sağlıklı bireylerde normalde görülmeyen eritroblastların sayısı BT'li hastalarda aneminin şiddeti ile ilişkilidir. Taşıyıcı bireyler, hasta bireylere göre daha az şiddetli RBC morfolojik değişikliklerine sahiptir (3).

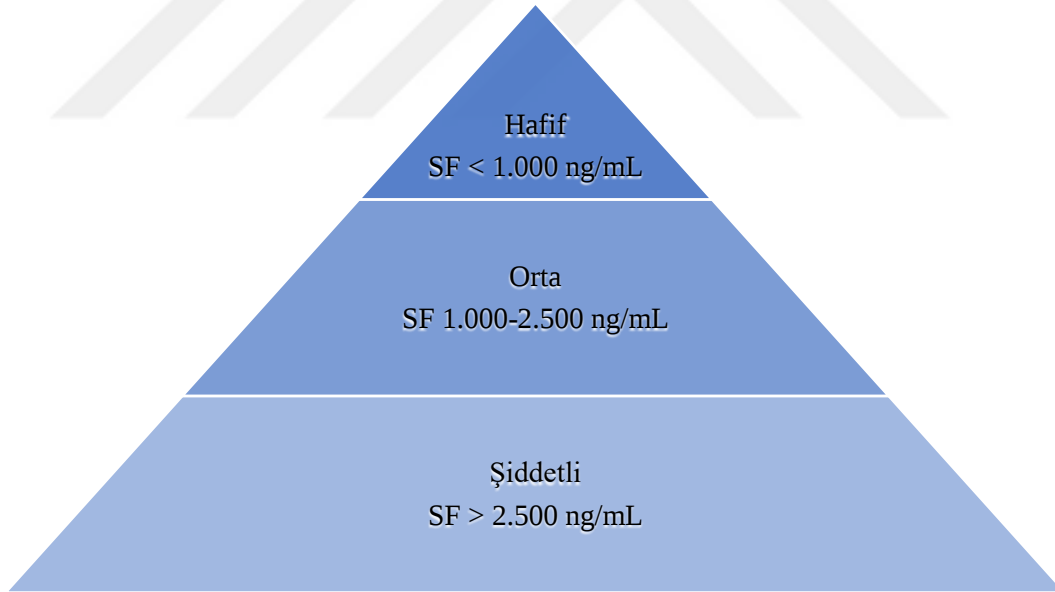
Beta talasemi intermedia tanılı hastalarda anemi hafif olabilmektedir. HbA ve HbF düzeyleri altta yatan moleküler hasarlara ve inefektif eritropoez derecesine bağlıdır. Moleküler analiz, BTI fenotipini belirlemede kesin tanı için önem taşımaktadır (5).

Beta globin geninde meydana gelen mutasyonlar, Polymerase Chain Reaction (PCR) tabanlı prosedürlerle saptanır. En sık kullanılan yöntemler, etkilenen bireyin kökenindeki en yaygın mutasyonları tanımlayan bir dizi prob veya primer ile ters nokta

leke analizi veya primere özgü amplifikasyondur. Hedeflenen mutasyon analizi tespit edilemez ise beta globin gen dizisi analizi de kullanılabilir (3).

2.8.3 Demir Yükünün Değerlendirilmesi

Aşırı demir yükünü ölçmek için en basit ve en ucuz yöntem olarak SF düzeyi kullanılmaktadır. Ancak bir akut faz reaktanı olarak inflamatuvar bozukluklar, hepatotoksik hastalıklar ve C vitamini eksikliği gibi durumlarda SF tarafından demir yükünün değerlendirilmesi konusunda güvenilirliğinin azalacağına dikkat edilmelidir (33). SF'nin TDT'de kardiyak aşırı demir yükünü tahmin etme yeteneği sınırlıdır, ancak >2500 ng/mL olduğunda kardiyak sideroz ve endokrin hastalığını güvenli bir şekilde tahmin edebilir. Özellikle 2,500 ng/mL'nin üzerindeki SF düzeyleri, artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. TDT'de, demir şelasyon tedavisi ihtiyacını belirlemek için >1000 ng/mL'lik bir SF düzeyi kullanılma eğilimindedir. SF düzeylerinin <1000 ng/mL olması TDT'de daha düşük morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).



Şekil 7. Serum ferritin düzeyine göre aşırı demir yükü (34)

Vücuttaki fazla demir için asıl depolama organı KC'dir. KC demir konsantrasyonu, toplam vücut demir depolarını değerlendirmek için referans olarak kabul edilir. Liver Iron Concentration (LIC), karaciğerden iğne biyopsisi ile elde edilen demir içeriğinin kimyasal ölçümü ile belirlenir. Normal LIC değerleri 1,8 mg/g kuru ağırlığa kadardır. Yüksek LIC değerleri (15-20 mg/g kuru ağırlık) KC fibrozu,

kardiyak demir birikimi ve mortalite artışları ile ilişkilidir. Depo demirin kantitatif ölçümü, KC histolojisi ve patolojisi hakkında bilgi sağladığından morbidite ve mortalite ile pozitif bir korelasyon sunmaktadır. Bu yüzden yıllık LIC tayini demir şelasyon tedavisinin kontrolü için standart bir prosedür olarak önerilmiştir. Ancak invaziv olması nedeniyle kullanımı yaygın değildir (33).

Ekstrahepatik organlarda demir yükünün taranması, hastaları değerlendirmenin bir diğer yoludur. Hastaların MRG ile ekstrahepatik organlardaki (kalp, pankreas gibi) demir yükü açısından yakın takip edilmesi önemlidir (7). Son yıllarda, KC ve kalpteki demir yükünü değerlendirmek için nükleer manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Kalbin T2 gevşeme süresinin (T2*) hesaplamaları için interventriküler septumdan alınan ilgili bölgeler (ROI) ve medyan değerler kullanılmaktadır. 20 milisaniyenin (ms) üzerindeki kardiyak T2* değerleri normal olarak kabul edilmiştir. Demir birikimleri hafif (15-20 ms), orta (10-15 ms) ve şiddetli (10 ms'nin altı) olarak derecelendirilmektedir (35). Azalan T2* ile temsil edilen progresif miyokardiyal demir yüklenmesi, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) ilerleyici bir düşüş ve sol ventriküler sistol sonu fraksiyonunda bir artış ile ilişkilidir (36). Kardiyak T2* gibi görüntülemeyi kullanan son çalışmalar, kalpteki aşırı demir yükünün endokrin komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (37). Hepatik T2* hesaplamaları için birden fazla ROI ve medyan değerler kullanılmaktadır ve 11,4 ms'nin üzerinde T2* değerleri normal olarak değerlendirilmektedir. Demir birikimleri hafif (3,8-11,4 ms), orta (1,8-3,8 ms) ve şiddetli (1,8 ms'nin altında) olarak derecelendirilmektedir (35).

2.9. TALASEMİ HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI

Düzenli transfüzyonlar ile demir ligand proteinleri (ferritin veya hemosiderin) olarak birçok organda aşırı emilime ve birikime yol açar (38). Aşırı demir yüküne bağlı olarak ortaya çıkan organ disfonksiyonunun altında yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Vücuttaki demir düzeylerinin fazla yükselmesi transferrinin doygunluğuna yol açar ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) türleri plazmada dolaşmaya başlar (39). Demirin başta KC, kalp, pankreas ve hipofizde olmak üzere birikmesi ile vücuttaki demir yükü organ disfonksiyonuna ve dolayısıyla komplikasyonlara neden olmaktadır (7). Endokrin bezlerde aşırı demir yüküne ek

olarak anemiye bağı kronik hipoksi de organ hasarından sorumlu tutulan diğr önemli faktördür (39).

Beta talasemi hastalarında görülen başlıca endokrin komplikasyonlar gecikmiş büyüme ve ergenlik, anormal kemik mineralizasyonu, DM, hipotiroidizm ve hipoadrenalizmdir. Son çalışmalar, BTM tanılı çocuklarda 10 yaşına kadar en az bir endokrin komplikasyon geliştiğini göstermektedir (40).

Beta talasemi hastalarında uzun süreli kan transfüzyon ürünleri alımına bağı olarak virüs bulaş riski yüksek olup hepatit görülme olasılığı mevcuttur. BT hastalarında hepatit B insidansı aşılar nedeniyle büyük ölçüde azaltılabilir, ancak aşılama şansı olmadığı için hepatit C riski yüksektir (41).

Beta talasemi hastalarında şiddetli anemi sonucu 1-2 yaşında kalp yetmezliğine bağı olarak mortalite oranı yüksektir. BTM prognozu açısından kardiyak demir içeriğinin değerlendirilmesi kalp yetmezliğini önlemek için çok önemlidir. Bunun için kullanılan SF düzeyleri miyokardiyal demir içeriği ile yakın ilişkilidir (22).

Beta talasemi hastalarında merkezi ve periferik sinir sistemi komplikasyonları birçok raporda gösterilmiştir. Genellikle bu nörolojik komplikasyonlar subklinik olarak seyrederek nörofizyolojik veya nörogörüntüleme sırasında tespit edilmektedir. Kronik hipoksi, aşırı demir yükü, desferrioksamin (DFO) nörotoksisite ile ilişkilidir (42). Hipoksiye bağı optik nöropati ve görme yetersizliği nadir görülen bir komplikasyon olarak tanımlanmıştır. Orta kulakta EMH'dan kaynaklanan iletim tipi işitme kaybı bildirilmiştir (43).

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde, düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisine bağı olarak BTM'nin prognozu iyileşme göstermektedir. Ancak BTM tanılı hastalarda artan sağkalıma rağmen birçok hasta kardiyopulmoner hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli sistemlerde komplikasyonlar yaşamaktadır (4).

2.9.1. Endokrin Komplikasyonlar

Sık transfüzyon yapılan BTM hastalarında aşırı demir yükü, anemi ve kronik KC hastalığına bağı ciddi endokrin komplikasyonlar gelişir (44). Endokrin komplikasyonlar, aşırı demir yükü ve yetersiz şelasyona bağı olarak görülen en yaygın komplikasyonlar arasındadır (45). Komplikasyonların belirlenmesi, hastaların yakın

takibi ve uygun şelasyon tedavisine başlanması ile endokrin komorbidite oranı azaltılabilir (7).

Yıllık endokrin taramasına 9 yaşından itibaren veya klinik olarak endikasyon varsa (örneğin; boy kısalığı) daha erken bir zamanda başlanmalı ve yıllık olarak değerlendirme yapılmalıdır (46). Hastaların yıllık taramasında;

-Tiroid hastalıkları açısından; Tiroid Stimulan Hormon (TSH), serbest Tiroksin (sT4)

-Kalsiyum ve kemik metabolizması açısından; serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalen fosfataz (ALP)

-Büyüme taraması açısından; serum insülin benzeri büyüme faktörü- 1 (IGF-1), insülin like growth faktör bağlayan protein-3 (IGF-BP3), büyüme hormonu (GH), kemik yaşı (el bileği grafisi)

-Puberte takibi açısından; luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve seks steroidleri

-Glukoz metabolizma bozukluğu açısından; açlık plazma glukozu (APG), Homeostasis Model Değerlendirmesi (HOMA) ve OGTT değerlendirilmelidir (46).

2.9.1.1. Büyüme geriliği

Çocuklarda büyüme geriliği patogenezi multifaktöriyeldir. BTM tanılı hastalarda büyüme geriliğine sebep olan temel faktörler arasında kronik anemi, transfüzyona bağlı aşırı demir yükü ve şelasyon toksisitesi yer almaktadır (46). Hastalar 6 ay-1 yıl arasında büyüme açısından değerlendirilmelidir. Büyüme açısından hedef boy ortalamasının belirlenmesi, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri, yıllık büyüme hızı takibi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve büyüme verilerinin (boy ss (standard sapma) veya persantil ve vücut ağırlık ss) o popülasyona göre değerlendirilmesi önem taşımaktadır (46). Boy kısalığı; toplum ortalamasının o yaş ve cinsiyet için normal olan boy değerinden 2 ss daha düşük boy değerleri veya boy persantil eğrilerinde boyun 3. persantilin altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır (47).

Aneminin neden olduğu kronik hipoksiye bağlı olarak KC tarafından somatomedinin yetersiz üretimi ve eritrositlerin hızlı yıkımı büyüme hormonu eksikliğine dolayısıyla BTM'de en sık görülen komplikasyonlardan biri olan büyüme geriliğine neden olur (38). Büyüme geriliğine neden olan faktörler arasında aşırı demir yükü, desferrioksamin (DFO) toksisitesi, serbest radikal birikimi, anemi, çinko eksikliği, gecikmiş puberte, KC sirozu, primer hipotiroidizm ve GH eksikliği sayılır

(48). BTM tanılı hastaların yaklaşık %20-30'unda GH eksikliği olduğu bildirilmiştir (48). GH düzeyleri düşük saptanan hastalarda bunun nedeni olarak hipotalamus veya hipofiz düzeyinde oluşan aşırı demir birikimi öne sürülmüştür (49). Bu hastalarda sıklıkla yapısal büyüme geriliği, hedef boya ulaşamama ve yıllık büyüme hızında azalma görülmektedir (50).

2.9.1.2 Kalsiyum homeostazı (Osteopeni ve osteoporoz)

Osteoporoz ve osteopeni kemik mineral yoğunluğunun (BMD) azalması ve kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterizedir (51). Düzenli transfüzyon ve demir şelasyon tedavisine rağmen, BTM'nin en sık görülen kemik komplikasyonlarıdır. BTM hastalarında kemik mineral kaybının etiyolojisi multifaktöriyeldir. Anemiye bağlı medüller genişleme, hasta yaşı, hastalığın süresi, kronik KC hastalığı, D vitamini eksikliği, hipogonadizm, hipotiroidizm ve diğer endokrinolojik komplikasyonlar katkıda bulunan önemli faktörlerdir (39). Hastaların yakın takibinde kemik dansitesini değerlendirmek için dual enerji x-ray absorpsiyometre (DEXA) kullanılabilir (52). Osteoporoz ve osteopeni progresif bir hastalık olup tedavinin temeli hastalığın gelişimini önlemektir. Kalsiyumdan zengin beslenmek ve düzenli egzersiz mutlaka önerilmelidir. Gerekirse oral kalsiyum preparatları ya da bifosfonatlar kullanılabilir (53).

2.9.1.3. Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm tanısı serum kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonu kan düzeylerinin ölçümüne dayanmaktadır. Paratiroid bezlerinde demir birikmesi ve bunun sonucunda ortaya çıkan demir toksisitesi BTM hastalarının %3-4'ünde hipoparatiroidizme neden olmaktadır. Hastalığın erken tespiti ve kalsiyum tedavisine başlanması yaklaşan osteomalaziye önleyebilir (54).

2.9.1.4. Hipotiroidizm

Beta talasemi majör tanılı hastaların %5'inde tedavi gerektiren hipotiroidizm gelişir. Hastalarda sıklıkla sT4 normal ancak TSH düzeyleri yüksek olan subklinik kompanse hipotiroidizm vardır. Hipotiroidi patogenezinde otoimmünitenin rolü yoktur. Patogenezi belirsizdir ancak lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve serbest radikal salınımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tiroid antikorları negatiftir, tiroid bezi ele gelmez ve hastalığın klinik özellikleri yoktur (48). Hastalığın görülme sıklığı

aşırı demir yükünün derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Hipotiroidi görülen hastaların SF düzeyi 1500 µg/l'nin üzerindedir (54).

2.9.1.5. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte

Gecikmiş puberte; kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında puberte bulgularının başlamaması olarak tanımlanmaktadır. Kızlarda genellikle meme gelişimi pubertenin ilk bulgusu olmakla birlikte bunu pubik ve aksiler kıllanma takip etmektedir. Erkeklerde ise testis volümünün 4 ml'ye ulaşması, bunu pubik ve aksiler kıllanma ve peniste büyüme takip etmektedir (55).

Ergenlik döneminde büyüme geriliği ve cinsel gelişimin olmaması, hipofiz gonadotroplarında demir birikiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Hipogonadizm; gonadlarda, hipofizde veya hipotalamusta demir birikimine bağlı olarak tanımlanmaktadır (56). Primer gonadal yetmezlik gonadal demir birikiminden, sekonder hipogonadizm ise hipofiz bezinin gonadotropik hücrelerinde demir birikmesinden kaynaklanmaktadır. LH ve FSH'nin gonadotropin salıcı hormona (GnRH) zayıf yanıtı veya hem birincil hem de ikincil hipogonadizmin bir kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır (48). Hipofiz ve hipotalamus gonadlardan daha fazla etkilenirse hipogonodotropik hipogonodizm, gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonodotropik hipogonodizme neden olur (55). Hipogonadizm, BTM tanılı hastaların %70-80'ini etkileyen en sık endokrin komplikasyonlardandır (56). Hipogonadizm, BTM'li hem erkek hem de kadınlarda yaygın bir bulgudur (57).

Leptin, ergenliği başlatmak için sinyal görevi gören ve yağ hücreleri tarafından üretilen bir polipeptit hormonudur. Leptin sentezindeki bozulmanın, cinsel olgunlaşmayı geciktiren yağ dokusu üzerindeki demir toksisitesinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Düşük gonadotropin seviyelerinin belirtileri menarşın gecikmesi, oligomenore, sekonder amenore, testis boyutunda azalma ve meme boyutunda azalma olarak karşımıza çıkar. Bu belirtiler genellikle SF düzeylerinde anlamlı düzeyde artışla ortaya çıkmaktadır (48).

Bazı çalışmalarda BTM hastalarında gecikmiş puberte ile sonuçlanma oranının %50 -100 olduğu bildirilmektedir (48). Beş-altı yaşlarında, adrenarşın başlamasından ve yüksek SF düzeylerine ulaşılmadan önce erken şelasyon tedavisi uygulanması, ergenliğin ve cinsel olgunlaşmanın normal bir şekilde başlamasına izin verebilir. Ergenlik döneminde düşük doz seks steroidleri ile tedavi, ikincil cinsel belirtilerin

kademeli olarak gelişmesini sağlar ve kemik yaşını hızlandırmadan büyüme hızını artırır. Birçok hasta yaşamları boyunca seks steroidi replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (54).

2.9.1.6 Adrenal yetmezlik

Beta talasemi majör hastalarında aşırı demir yükü hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini etkileyerek adrenal fonksiyonu bozma potansiyeline sahiptir. Çeşitli çalışmalarda, BTM hastalarının %45'inde görülebilen önemli bir biyokimyasal adrenal yetmezlik prevalansı rapor edilmiştir. Bunun aksine klinik adrenal yetmezlik yani adrenal kriz son derece nadirdir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Adrenal androjen düzeylerinin azalması, BTM hastalarında gözlenen genital ve aksiller kılların zayıf gelişimini açıklayabilir. Hafif adrenal hipofonksiyon belirtileri, BTM'li hastaların sıklıkla şikâyet ettiği asteni, kas zayıflığı, artralji ve kilo kaybı gibi semptomlarla maskelenebilir. Hem bazal serum kortizol seviyesinin ölçümü hem de adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile uyarıma kortizol yanıtı, adrenal fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir (58). Dolaşan plazma ACTH, kortizol ve aldosteronun sirkadiyen düzenleri üzerine yapılan bir çalışmada, BT hastalarında günlük ACTH'in bozulduğu, normal kortizol ve aldosteron günlük salgı düzeninin korunduğunu ortaya çıkarmıştır (54).

2.9.1.7 Diyabetes mellitus

Normal glukoz homeostazisi; pankreas β hücrelerinden insülin salınımının ve insülinin başta kas olmak üzere periferik dokular üzerindeki etkisinin eş zamanlı ve koordineli olması ile sağlanır (34). DM insülin sekresyonunda, insülinin etki mekanizmasında veya her ikisindeki bozukluktan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur (32).

Aşırı demir yükünün komplikasyonlarından biri de glikoz metabolizmasının bozukluğudur (59). Oksidatif stres, DM ve DM komplikasyonları için en önemli risk faktörlerinden biridir. Aşırı demir yükünün insülin direnci (IR) ve DM riskini arttırmada rolü vardır (32). Ancak DM üzerindeki kesin mekanizması hala bilinmemektedir. İnsülin eksikliği, insülin direnci (IR) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu aşırı demir yükünün DM üzerindeki etkilerini açıklayabilecek mekanizmalardır. Kanıtlar, bu komplikasyonların patogenezinde en önemli faktörün demir birikimine bağlı oksidatif stres olduğunu göstermektedir (60).

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) genetik yatkınlığın da rol oynadığı multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. T1DM ve T2DM arasındaki temel farklılıklar hastalığın başlangıç yaşı, β hücre fonksiyon kaybı, IR derecesi ve DM ilişkili otoantikorların varlığıdır. T1DM’de hiperglisemi, pankreas adacıklarındaki insülin üreten β hücrelerinin tamamen veya tama yakın azalmasından kaynaklanır. T2DM’de hiperglisemi bozulmuş insülin duyarlılığı ve ardından gelişen insülin sekresyonundaki yetersizlik ile karakterizedir (34). Hem IR hem de bozulmuş insülin sekresyonu BGT ve T2DM yol açar (60). TDT hastalarının DM hastalığı hem T1DM hem de T2DM ile benzerlikler taşımasına rağmen sağlıklı insanlardaki T1DM ve T2DM’den farklıdır (34). BTM’de insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabetle karşılaştırıldığında ketoasidozun nadir görülmesi, otoantikorların negatif olması, human lökosit antijeni (HLA) haplotipleri ile ilişkisinin olmaması ve renal glukoz eşiğinin yüksek olması gibi farklılıkları içerir (39). TDT hastalarında DM tanısı, OGTT’ye DM yanıtı, açlık hiperglisemisi veya DM’nin klasik semptomlarının varlığı esnasında yapılan rastgele glikoz ölçümünde yükseklik saptanması ile diğer DM formlarının kriterleri kullanılarak yapılır (34).

BTM hastalarında pankreasta demir birikmesi yaşamın ilk on yılından sonra başlar ve yaşla birlikte görülme sıklığı ve şiddeti artar. Bu hastalarda DM 10 yaşından sonra görülmektedir. Hastalarda genellikle IR’e bağlı olarak BGT ile karşılaşılır ve takibinde insülin eksikliği gelişir (58). Kanıtlar; BTM hastalarında DM öncesinde uzun bir IR ve hiperinsülinemi döneminin olduğunu ve insülin sekresyonunun sürekli uyarılmasının sekonder beta hücre yetmezliğine yol açabileceğini ileri sürmüştür (61). Glukoz homeostazındaki bozukluklar, artmış IR ve hafif glukoz intoleransından, belirgin DM’a kadar çeşitlilik göstermektedir (59). IR, vücudun insülin etkisine yanıt vermemesi ve dolayısıyla glikozun normal düzenleyici mekanizmalarının bozulduğu durumu tanımlar. APG ölçümlerinden elde edilen endeksler öncelikle hepatik insülin direncini yansıtır (62). İnsülin eşik değerleri laboratuvarlar arasında değişkenlik göstermesinden dolayı APG seviyeleri tanısasal olarak daha değerlidir (63). Glukoz bozukluklarının sinsi başlangıcı nedeniyle BTM tanılı hastalarda 10 yaşından itibaren 2 saatlik OGTT kullanılarak glukoz homeostazisinin yıllık olarak taranması önerilmektedir (62). DM’li hastaların metabolik kontrolünün ve olası komplikasyonlarının yakın takibi önemlidir. Hastaların metabolik kontrolünün

sağlanması zor olabilmektedir. İnsülin gereksinimleri (0,15-1,72 U/kg) c-peptit seviyesine göre belirlenen pankreatik beta hücre fonksiyonundaki çeşitlilik nedeniyle farklılık gösterir. Hb ve hemoglobinopatiler HbA1c'nin güvenilirliğini etkilemektedir. HbA'nın normal glikasyon sürecinin HbA1c'ye olan değişimi ile kromatografide anormal bir pike neden olarak HbA1c ölçümünü güvenilmez hale getirir. Kırmızı kan hücrelerini hemolize daha yatkın hale getirerek glikasilasyonun oluşma süresini azaltır ve hatalı olarak düşük HbA1c sonucu ortaya çıkar (46).

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) güncel yönergelerine göre risk altındaki popülasyonların açlık glukozu ve insülin seviyeleri, HbA1c seviyeleri veya OGTT ile taranmasını önermektedir. Bu kriterlere göre glikoz metabolizmasındaki durumlar DM ve prediyabet olarak sınıflandırılır.

DM tanısı için kriterler:

- Klasik hiperglisemi semptomları olan; rastgele bir plazma glukozu (PG) ≥ 200 mg/dl
- Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl
- OGTT'nin 2. saati PG ≥ 200 mg/dl.
- HbA1c $\geq 6,5$

Prediyabet durumu, standart 75 gramlık OGTT ile tespit edilen BAG ve BGT olmak üzere iki farklı glukoz bozukluğu ile tanımlanır. BAG ve BGT, DM öncüsü olarak düşünülmekte olup normal ve DM arasındaki metabolik durumlardır (62).

Artan diyabet riski kriterleri (prediyabet):

- APG 100-125 mg/dl arasında (bozulmuş açlık glukozu)
- 75 g OGTT yapılan hastada 2. saat PG, 140-199 mg/dl arasında (bozulmuş glukoz toleransı)
- HbA1c %5,7 ile %6,4 arasında (63)

2.10. TALASEMİ HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Beta talasemi hastalarında tedavi genel olarak: ERT, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ile hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır (64).

Beta talasemi major ve BTI (TDT) hastalarında büyüme geriliği, kemik iliği genişlemesine bağlı iskelet değişiklikleri ve EMH'yi önlemek amacıyla düzenli kan transfüzyonu tedavinin temelini oluşturur (40). Şelasyon tedavisi ile birlikte düzenli transfüzyon uygulamaları, BTM ve BTI hastalarında yaşam beklentisini önemli ölçüde

arttırmıştır (40). Aşırı demir yükü olan BTM tanılı hastalarda uzun süreli transfüzyona bağımlı oldukları için flebotomi ile tedavi mümkün değildir (65).

2.10.1. Transfüzyon

Beta talasemi major için önerilen tedavi yaklaşımı Hb seviyesini 9.0-10.5 g/dl'nin üzerinde tutmak için her 2 ila 5 haftada bir uygulanan ERT'nu içerir. Bu uygulama normal büyüme ve fiziksel aktivitelere izin vermekte olup transfüzyonel demir birikimini en aza indirir ve çoğu hastada kemik iliği genişlemesini baskılar. Kan hacminde hızlı bir artışı önlemek için eritrosit transfüzyon miktarı günde 15-20 ml/kg'ı geçmemeli ve maksimum 5 ml/kg/saat hızında infüze edilmelidir. Transfüzyon tedavisinin etkinliğini izlemek için, transfüzyon öncesi ve sonrası Hb, kan ünitesinin miktarı ve hematokriti ve transfüzyon aralığı gibi bazı indeksler her transfüzyonda kaydedilmelidir (66).

2.10.2. Splenektomi

Beta talasemi major tanılı hastalarda; demir şelasyon tedavisi ile yeterli kontrol edilemeyen artmış kan gereksinimi (yıllık kan gereksinimi >200–220 ml/kg/yıl), sitopenin eşlik ettiği hipersplenizm ve dalak rüptürü riski olan semptomatik splenomegali olması splenektomi için ana endikasyonları oluşturmaktadır (66). Eritrositlerin hasarlanması ve EMH splenomegaliye neden olarak transfüzyon ihtiyacını artırır. Transfüzyon ihtiyacını azaltmak için sıklıkla splenektomi yapılmaktadır. Ancak splenektomi, BTM tanılı bireylerde endikasyonlar dışında standart bir prosedür olarak önerilmemektedir. Düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyonunun uygulanması, ekstramedüller eritropoezde ve dalak dokusu tarafından yok edilecek olan inefektif eritrositlerin sayısında azalmaya yol açmıştır. İyi bir yönetim ile splenomegali ve oluşan yan etkileri geç ortaya çıkar ve genellikle splenektomi ihtiyacını ikinci dekata kadar geciktirir (67). Splenektomi yapılan BTM hastalarında transfüzyon gereksinimlerindeki artıştan ve hipersplenizmden sorumlu olan dalakla aynı yapıya ve fonksiyona sahip konjenital (splenunculi dokusu) veya edinilmiş aksesuar dalak dokusu sorumlu olabilmektedir. Bu nedenle splenektomi sırasında bu dalak dokularının da tespit edilmesi ve çıkarılması önemlidir (67). Splenektomi sonrası özellikle kapsüllü bakterilerden (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*) kaynaklanan fulminan sepsis riski nedeniyle 5 yaşından küçük çocuklarda splenektomiden mümkün olduğunca

kaçınılmalıdır. Splenektomi sonrası sepsisin önlenmesi, enfeksiyon etkenlerine karşı bağışıklamayı ve antibiyotik profilaksisini içerir. Splenektomi sonrası enfeksiyonlarla birlikte venöz tromboz ve pulmoner hipertansiyon riskinin artması nedeniyle splenektomi yapılmasına karar verirken endikasyonlar açısından iyi değerlendirilmelidir (66).

2.10.3. Aşırı Demir Yükünün Önlenmesi ve Tedavisi

Beta talasemi major tanılı hastaları kan transfüzyonları nedeniyle oluşan aşırı demir yükünün toksisitesinden korumak için demir şelasyon tedavisi gerekmektedir. TDT hastalarında şelasyon tedavisinin temel amacı, vücut demir içeriğini güvenli sınırlar içinde tutmaktır (3). Vücuttaki duyarlı organlarda aşırı demir yükünü azaltmak ve sağkalımı azaltan kalp yetmezliği, KC sirozu ve endokrinopatiler gibi uç organ hasarını önlemektir (36). Kalp yetmezliği, siroz, büyüme geriliği ve endokrin bozukluklar gibi komplikasyonlar önlenabilir ve yeterli demir şelasyonu ile bir dereceye kadar geri döndürülebilir (66). Demir, kalp ve pankreas gibi ekstrahepatik organlarda özellikle transferrine bağlı olmayan demir formunda birikebilir. Bu nedenle ekstrahepatik organlar da şelasyon tedavisine duyarlıdır (7). Vücutta demiri uzaklaştırmak için etkili yol olmadığından fazla demiri atmanın tek yolu demirin idrar veya dışkı yoluyla atılmasına izin veren demir bağlayıcılar (şelatlayıcılar) kullanmaktır (3).

Serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml'ye ulaştığında veya yıllık transfüzyon sayısı ortalama 10 ila 20 arasında olması durumunda demir şelasyon tedavisine başlanmaktadır (46). BTM tanılı hastalar genellikle ilk 2 yıl içinde düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar (68). Vücuttaki demir yükü, klinik önemi, tedavi ihtiyacı, şelasyon tedavisinin izlenmesi için yakın takip gerekmektedir (3). Eğer yeterli demir şelasyonu olmaz ise ortalama sağkalım süresi 12 ila 17 yıl arasındadır. İdeal demir şelatörünün Fe^{+3} afinitesi ve spesifitesi yüksek, doku penetrasyonu iyi, metabolizması yavaş olmalıdır. Ayrıca demirin geri salınımına izin vermemeli, aşırı demiri uzaklaştırırken demir bağımlı enzim sistemleri ile etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır (64).

Talasemi hastalarında demir şelasyon tedavisi için desferrioksamin, deferipron ve deferasiroks olmak üzere üç demir şelatörü onaylanmıştır (69).

2.10.3.1. Desferrioksamin (DFO):

Büyük bir molekül olan desferrioksamin yaklaşık 20 dakika süren kısa yarılanma ömrü ile haftada 5-7 gün olacak şekilde 8-12 saatlik bir süre boyunca bir pompa aracılığıyla yavaş subkütanöz infüzyon olarak uygulanmaktadır (66). Çocuklar için ortalama doz 20-40 mg/kg ve yetişkinler için 30-50 mg/kg şeklindedir. Demir DFO ile hem dışkıyla hem de idrarla atılır (3). Vitamin C demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg peroral olarak C vitamini alınır. Ancak DFO kullanmadan C vitamini kullanımının, serbest demiri arttırarak serbest radikal oluşumuna yol açabileceği unutulmamalıdır (64). DFO'nun oküler ve işitsel toksisite, büyüme geriliği, böbrek yetmezliği ve interstisyel pnömoni gibi yan etkileri bulunmaktadır (66). DFO alan hastaların düzenli olarak odyometrik ve oftalmolojik testler ile büyüme ve kemik değişiklikleri açısından düzenli olarak izlenmesi önemlidir (3). DFO'nun dezavantajı, uygulama yönteminden kaynaklanan hastaların tedaviye olan düşük uyumudur. Bu sınırlamalar, en az DFO kadar etkili diğer oral şelatörlerin araştırılmasına yol açmıştır (66).

2.10.3.2. Deferipron (DFP):

Ruhsat alan ilk oral şelatör, DFO tedavisinin kontrendike veya yetersiz olduğu BTM hastaları için onaylanmış bir oral ilaç olan günde üç kez uygulanan deferiprondur (66). DFP 75-100 mg/kg/gün dozlarında vücut demirini uzaklaştırmada etkili olmaktadır (3). Artropati, gastrointestinal semptomlar ve yakın takip gerektiren nötropeni ve agranülositoz gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bazı çalışmalar; DFP'nin DFO'dan daha fazla kalbi koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir. DFO ile tedavi edilen bireylere göre, DFP ile tedavi edilen bireylerde daha iyi miyokardiyal MRI paternleri ve daha az kalp hastalığına yol açma olasılığı vardır (66). DFO ve DFP, toksisiteyi artırmadan her iki ilacın tek başına elde edemediği demir atılımına ulaşmak için kombinasyon halinde kullanılabilir (3).

2.10.3.3. Deferasiroks (DFX):

Deferasiroks, TDT hastalarında aşırı demir yükünün tedavisi için günde bir kez oral monoterapi olarak geliştirilmiştir (66). 2005 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından kullanımı onaylanmıştır. Yağda çözünen fakat yüksek oranda proteine bağlanan oral demir şelatörüdür. Yaklaşık 12 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahip

olması nedeniyle günde bir kez kullanımı idealdir. Demirin dışkı yoluyla atılmasını sağlar. Günde 20-30 mg/kg dozundaki DFX'in, TDT ve orak hücre anemisinin yanı sıra diğer anemilerde de düzenli olarak transfüze edilen hastalarda KC demir içeriğinin korunmasına veya azaltılmasına etkisinin olduğu gösterilmiştir (65). DFX hem çocuklarda hem de yetişkinlerde etkilidir. Gastrointestinal bozukluklar, deri döküntüsü ve serum kreatinin düzeyinde artış gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, sitopeniler ve gastrointestinal kanama vakaları da bildirilmiştir (66). TDT hastalarında demir şelasyon tedavisinde güncel yaklaşım 2 yaşından büyük çocuklara DFO veya DFX tedavisine başlamaktır. DFP'da deneyimlerin sınırlı olması nedeniyle ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (69).

Tablo 2. Demir şelatörlerin kullanımı (70)

	DFO	DFP	DFX/DT	DFX/FCT
Uygulama	SC veya IV	Oral	Oral	Oral
Kullanım Dozu	20-60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün	14-28 mg/kg/gün
Kullanım Sıklığı	Haftada 5-7 kez	Günde 3 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez
Atılım	İdrar ve Dışkı	İdrar	Dışkı	Dışkı
Yan Etki	Yersinia enfeksiyonu, İştah kaybı, Retinopati, Büyüme geriliği	GI, ALT yüksekliği, Artralji, Nötropeni, Agranulositoz	GI, Döküntü, ALT yüksekliği, Kreatinin Yüksekliği	Gastrointestinal, Döküntü, ALT yüksekliği, Kreatinin Yüksekliği

DT: Dağılılabılır Tablet **FCT:** Film Kaplı Tablet **GI:** Gastrointestinal **ALT:** Alanin Aminotransaminaz

2.10.4 Kök Hücre Transplantasyonu ve Gen Terapisi

Beta talasemi majörde medikal tedavilerin morbidite ve mortalite üzerindeki başarısının artmasına rağmen kök hücre transplantasyonu günümüzde tek iyileştirici yöntem olarak devam etmektedir (71). BTM'de Hb sentezini yeniden sağlamak için gen ekleme veya gen düzenlemenin etkinliğini araştıran birçok klinik çalışma vardır.

Bir kısım gen eklemeye dayalı teknolojilerden oluşurken, çok az bir kısmı HbF'i yeniden etkinleştirmeyi amaçlayan gen düzenleme stratejileridir (72).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada BTM tanısı ile takip edilmekte olan çocuklarda gelişen glukoz metabolizma bozukluklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji 3. Basamak Talasemi Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 01.06.2022 tarihinde 2011-KAEK-25 2022/06-08 protokol kodu ile onay alınmıştır.

Çalışmaya SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji 3. Basamak Talasemi Merkezi'nde Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında BTM tanısı ile takip edilmekte olan 7-23 yaş arasında OGTT verileri olan hastalar dahil edilmiştir. 7-23 yaş arasında olmayan eksik klinik ve laboratuvar verilerine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastane Bilgi Yönetim Sistemi veri tabanında bulunan ve epikrizlerden tıbbi verilere ulaşılarak 7-23 yaş BTM tanısıyla takip edilen çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan hastalar için veri formu doldurulmuştur. Hastaların demografik verileri (cinsiyet, takvim yaşı, tanı yaşı) ve antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, VKİ), fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali), laboratuvar parametreleri (OGTT verileri, ferritin, ALT, insülin, c-peptit, HbA1c), abdomen USG bulguları, karaciğer ve kardiyak MR bulguları, splenektomi durumu, yıllık transfüzyon sıklığı ve kullandığı şelasyon tedavisi kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ulusal tedavi protokolüne uygun olarak 10-15 ml/kg ERT almıştır. ERT 3-4 hafta aralıklarla yavaş infüzyon ile uygulanmıştır. Hastalar demir şelasyon için oral monoterapi olarak günlük 21-28 mg/kg DFX film kaplı tablet kullanmıştır. Hastalara bir gecelik açlığın ardından 1.75 g/kg (maksimum doz 75 g) oral glukoz verilerek glukoz ve insülin ölçümü için oral glukoz tüketiminden hemen sonra ve 30 dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikada venöz kan örnekleri alınmıştır. Tüm hastalarda glukoz ve insülin yanıtı OGTT sırasında eş zamanlı olarak değerlendirilmiştir. BTM hastalarında DM ve prediyabet tanıları OGTT verilerine dayanarak konulmuştur. Hastaların değerlendirilmesinde ADA'nın diyabet ve prediyabet için belirlediği kriterler kullanılmıştır. İnsülin direnci homeostatik model değerlendirme indeksi (Homa-IR),

OGTT sırasında beta-pankreatik hücre fonksiyon bozukluğunu temsil edebilmekte olup BTM tanılı bireylerde takip edilmesi gereken yararlı bir göstergedir (73). İnsülin duyarlılığını değerlendirmek için Homa-IR formülü (açlık glikozu x açlık insülini/405) ile hesaplanmıştır (74). Serum ALT'nin normal aralığı 0-40 mU/L olarak kabul edilmiştir (75). C-peptit için normal değer 0,4 ila 2,2 ng/ mL olarak kabul edilmektedir (76). Radyolojik görüntülemeler SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi'nde biyokimyasal tetkikler Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan hepatomegali ve splenomegali tanısı alan olgular abdomen ultrasonografi verilerine göre değerlendirilmiştir. Kalp ve karaciğer dokusundaki demir birikimini değerlendirmek için 1,5 Tesla MRI cihazı kullanılarak kardiyak ve karaciğer MRI T2* değerlendirmesi yapılmıştır. Kardiyak T2* MRI değerleri >20 ms ise hastalar normal, 15-20 ms ise hafif demir birikimi, 10-15 ms ise orta dereceli demir birikimi, 10 ms'nin altında ise şiddetli demiri birikimi olarak sınıflandırılmaktadır. Hepatik T2* MRI değerlendirilmesinde 11,4 ms'nin üzerinde T2* değerleri normal, 3,8-11,4 ms hafif, 1,8-3,8 ms orta ve 1,8 ms'nin altında şiddetli olarak derecelendirilmektedir.

Boy kısalığı; yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3. persantil altında veya iki standart sapma (2 SS) altında olması olarak kabul edilmiştir. VKI, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS V 25.0 (IBM SPSS, Türkiye) istatistiksel paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin toplanması aşamasının sonlandırılmasının ardından verilerin SPSS Paket Programına girişi yapılmıştır. Temel istatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin kontrolleri yapılmış ve analiz sürecine başlanmıştır. Veriler SPSS programında değerlendirilmiştir. Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri tanımlayıcı istatistik kullanılarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizi dağılım durumuna göre Pearson testi ya da Spearman testi uygulanarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için eşik değer $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2018 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji 3. Basamak Talasemi Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışma süresinde BTM tanılı 7-23 yaş arasındaki hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından geriye dönük olarak taranmıştır. Çalışmaya dışlama kriterlerine uyan hastalar çıkarıldıktan sonra 31 BTM tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların takipleri sırasında gelişen endokrin komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR (N=31)
CİNSİYET**	ERKEK 17 (55)
	KADIN 14 (45)
TAKVİM YAŞI (YIL)*	15,77 ± 5,16
TANI YAŞI (AY)*	16,93 ±14,78

*ort ± ss şeklinde verilmiştir. **n (%)



Şekil 8. Cinsiyet sıklığı

BTM tanılı hastaların demografik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 3'te yer almaktadır. BTM tanılı 31 hastadan 17'si erkek (%55), 14'ü kadın (%45) olarak

bulunmuştur. BTM hastalarının yaş ortalaması $15,77 \pm 5,16$ yıl, tanı yaşı ortalaması ise $16,93 \pm 14,78$ ay olarak bulunmuştur.

Tablo 4. Hastaların antropometrik bulguları

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR (N:31)
BOY (cm) *	$150,22 \pm 14,64$
BOY SS*	$-1,26 \pm 1,08$
VÜCUT AĞIRLIĞI (kg) *	$45,77 \pm 11,97$
VÜCUT AĞIRLIĞI SS*	$-0,925 \pm 1,19$
VKİ (kg/m^2) *	$19,90 \pm 2,55$
VKİ SS*	$-0,28 \pm 1,01$

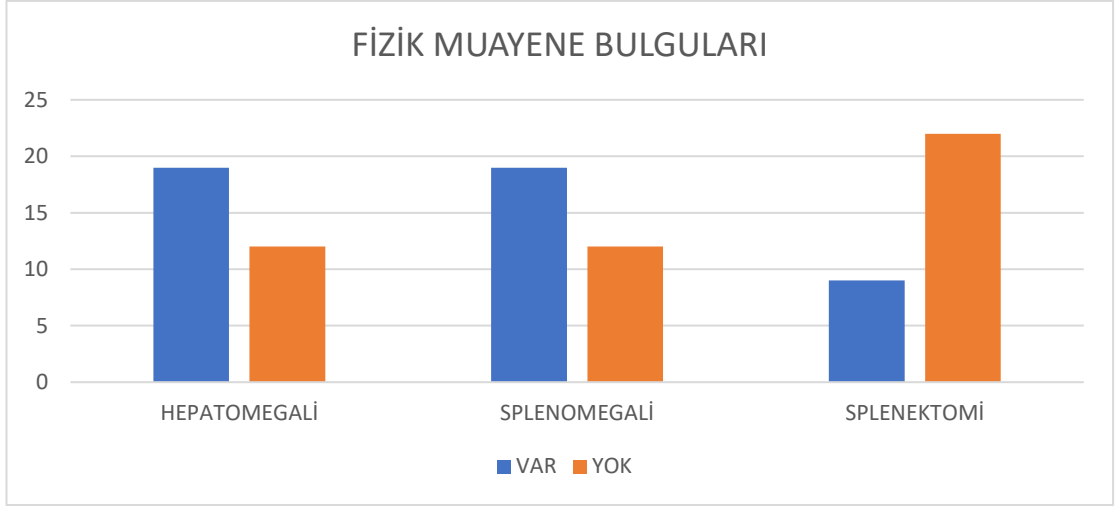
*ort $\pm$ ss şeklinde verilmiştir. VKİ: Vücut Kitle İndeksi SS: Standart Sapma

BTM tanıli hastaların antropometrik özellikleri Tablo 4'te yer almaktadır. BTM tanıli 31 hastanın boy ortalaması $150,22 \pm 14,64$ cm, boy ss ortalaması $-1,26 \pm 1,08$, vücut ağırlığı ortalaması $45,77 \pm 11,97$ kg, vücut ağırlığı ss ortalaması $-0,925 \pm 1,19$, VKİ ortalaması $19,90 \pm 2,55$ kg/m^2 , VKİ ss ortalaması $-0,28 \pm 1,01$ olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Hastaların fizik muayene bulguları

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR (N=31)
HEPATOMEGALİ VAR	19 (61,3)
DURUMU* YOK	12 (38,7)
SPLENOMEGALİ VAR	19 (61,3)
DURUMU* YOK	12 (38,7)
SPLENEKTOMİ VAR	9 (29,0)
DURUMU* YOK	22 (71)

*n (%)



Şekil 9. Fizik muayene bulguları

BTM tanıli hastaların fizik muayene bulgularına ilişkin veriler Tablo 5’te yer almaktadır. BTM tanıli 31 hastadan 19’unda (%61,3) fizik muayenede hepatomegali, 19’unda (%61,3) fizik muayenede splenomegali saptanmıştır. Hastaların 9’unda (%29,0) splenektomi öyküsü vardır.

Tablo 6. Hastaların abdomen Usg bulguları

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR (N=31)
HEPATOMEGALİ DÜZEYİ* (cm)	156,32 ± 15,30
SPLENOMEGALİ DÜZEYİ* (cm)	155,16 ± 31,44

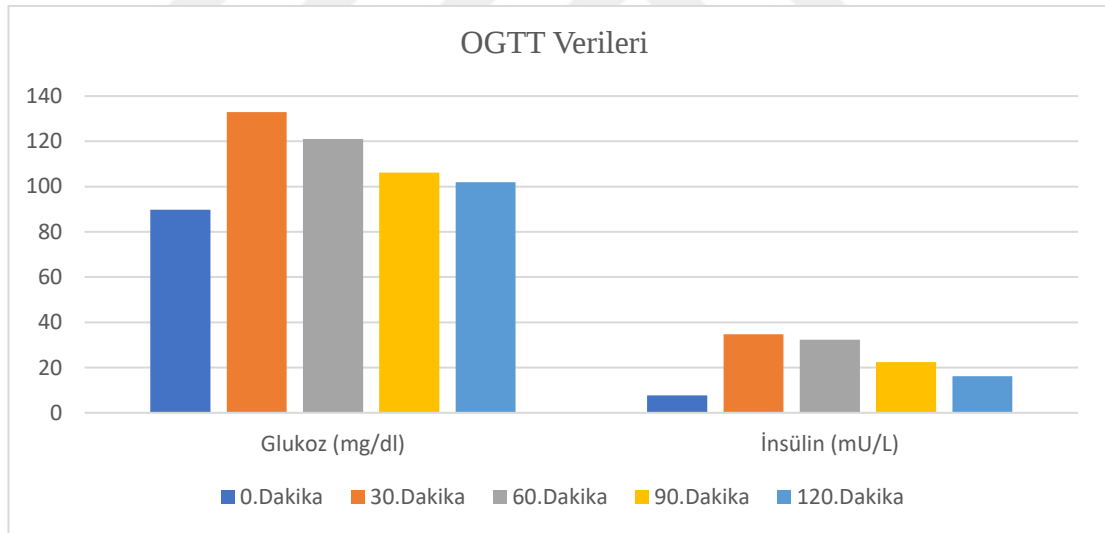
*ort ± ss şeklinde verilmiştir. USG: Ultrasonografik Görüntüleme

BTM tanıli hastaların abdomen USG bulgularına ilişkin veriler Tablo 6’da yer almaktadır. BTM tanıli 31 hastanın abdomen USG bulgularında hepatomegali düzeyi $156,32 \pm 15,30$ cm, splenomegali düzeyi $155,16 \pm 31,44$ cm olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Hastaların OGTT bulguları

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR (N=28)
GLUKOZ 0. DK (mg/dl)	89,71 ± 7,31
GLUKOZ 30. DK (mg/dl)	132,93 ± 36,72
GLUKOZ 60. DK (mg/dl)	121,07 ± 36,24
GLUKOZ 90. DK (mg/dl)	106,18 ± 23,84
GLUKOZ 120. DK (mg/dl)	101,89 ± 20,97
İNSÜLİN 0. DK (mU/L)	7,75 ± 5,01
İNSÜLİN 30. DK (mU/L)	34,75 ± 32,02
İNSÜLİN 60. DK (mU/L)	32,31 ± 40,69
İNSÜLİN 90. DK (mU/L)	22,42 ± 16,51
İNSÜLİN 120. DK (mU/L)	16,23 ± 10,40
TOTAL İNSÜLİN	163,15 ± 283,88

*ort ± ss şeklinde verilmiştir. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

**Şekil 10. OGTT verileri**

BTM tanılı hastaların OGTT verilerine ilişkin veriler Tablo 7’de yer almaktadır. BTM tanılı 28 hastanın OGTT verilerinde 0. dakika glukoz değeri 89,71 ± 7,31 mg/dl, 30. dakika glukoz değeri 132,93 ± 36,72 mg/dl, 60. dakika glukoz değeri 121,07 ± 36,24 mg/dl, 90. dakika glukoz değeri 106,18 ± 23,84 mg/dl, 120. dakika glukoz değeri 101,89 ± 20,97 mg/dl olarak saptanmıştır. OGTT verilerinde 0. dakika

insülin değeri $7,75 \pm 5,01$ mU/L, 30. dakika insülin değeri $34,75 \pm 32,02$ mU/L, 60. dakika insülin değeri $32,31 \pm 40,69$ mU/L, 90. dakika insülin değeri $22,42 \pm 16,51$ mU/L, 120. dakika insülin değeri $16,23 \pm 10,40$ mU/L olarak saptanmıştır. Total insülin değeri $163,15 \pm 283,88$ olarak saptanmıştır.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulguları

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR
HOMA-IR (N=28)*	$1,73 \pm 1,14$
C-PEPTİT (N=25)* (ng/ mL)	$1,92 \pm 0,66$
HBA1C (N=29)* (%)	$6,20 \pm 0,86$
FERRİTİN (N=31)* (ng/mL)	$1893,42 \pm 1604,63$
ALT (N=31)* (mU/L)	$31,10 \pm 29,56$

*ort $\pm$ ss şeklinde verilmiştir. HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi HBA1C: Glikolize Hemoglobin ALT: Alanin Aminotransferaz

BTM tanılı hastaların laboratuvar bulgularına ilişkin veriler Tablo 8’de yer almaktadır. Hastaların 25’ide c-peptit çalışılmış olup $1,92 \pm 0,66$, 29’unda HbA1c çalışılmış olup $6,20 \pm 0,86$ olarak saptanmıştır. Ferritin $1893,42 \pm 1604,63$, alanin aminotransferaz düzeyi (ALT) $31,10 \pm 29,56$ olarak saptanmıştır.

Tablo 9. Hastaların prediyabet durumu

ÖZELLİKLER	TALASEMİ MAJOR (N=28)
BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU DURUMU*	VAR 3 (10,71)
	YOK 25 (89,29)
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI DURUMU*	VAR 1 (3,57)
	YOK 27 (96,43)

*n (%)

BTM tanıli hastaların prediyabet durumuna ilişkin veriler Tablo 9’da yer almaktadır. BTM tanıli 28 hastanın OGTT sonuçlarına ulaşılabilmiştir. OGTT sonuçlarına ulaşılan 3 hastada BAG 1 hastada BGT saptanmıştır.

Tablo 10. Hastaların karaciğer MR ve kardiyak MR görüntülemeleri

ÖZELLİKLER		TALASEMİ MAJOR (N=28)
KARACİĞER MRG* (N=28)	Birikim Yok	6 (19,4)
	(>11,4 ms)	
	Hafif (3,8-11,4 ms)	11 (35,5)
	Orta (1,8-3,8 ms)	5 (16,1)
	Ağır (<1,8 ms)	6 (19,4)
KARDİAK MRG* (N=28)	Birikim Yok	22 (71)
	(>20 ms)	
	Hafif (15-20 ms)	4 (12,9)
	Orta (10-15 ms)	1 (3,2)
	Ağır (<10 ms)	1 (3,2)

*n (%). MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BTM tanıli hastaların karaciğer MR ve kardiyak MR görüntülemeleri ilişkin veriler Tablo 10’da yer almaktadır. Çalışmaya alınan 31 BTM tanıli hastanın 28’inde KC MR çekilmiş olup 11’inde (%35,5) hafif, 5’inde (%16,1) orta, 6’sında (%19,4) ağır demir birikimi saptanırken 6’sında (%19,4) demir birikimi saptanmamıştır. Çalışmaya alınan 31 BTM tanıli hastanın 28’inde kardiyak MR çekilmiş olup 4’ünde (%12,9) hafif, 1’inde (%3,2) orta, 1’inde (%3,2) ağır demir birikimi saptanırken 22’sinde (%71) demir birikimi saptanmamıştır.

Tablo 11. Hastaların tedavi durumu

ÖZELLİKLER		TALASEMİ MAJOR (N=31)
ŞELASYONA BAŞLAMA YAŞI (YIL)*		3,60 ± 2,68
ŞELASYON SÜRESİ (YIL)*		12,19 ± 5,30
TRANSFÜZYON SAYISI *		15,71 ± 2,59
TEDAVİ ŞEKLİ**	ORAL	31 (100)
	IV	0 (0)
ŞELASYON ADI**	DEFERASİROKS	31 (100)
	DEFERİPRON	0 (0)
	DESFERRİOKSAMİN	0 (0)

*ort ± ss şeklinde verilmiştir. **n (%)

BTM tanılı hastaların tedavi durumu ilişkin veriler Tablo 11’de yer almaktadır. Çalışmaya alınan 31 BTM tanılı hastanın şelasyona başlama yaşı $3,60 \pm 2,68$ yıl, şelasyon süresi $12,19 \pm 5,30$ yıl olarak saptanmıştır. Yıllık transfüzyon sayısı $15,71 \pm 2,59$ kez olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan 31 BTM tanılı hastanın 31’i (%100) de oral deferasiroks tedavisi almaktadır.

Tablo 12. Tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı ve şelasyon süresi ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Tanı Yaşı		Şelasyona Başlama Yaşı		Şelasyon Süresi	
	r*	p*	r*	p*	r*	p*
Vücut Ağırlığı	0,08	0,66	0,28	0,11	0,51	0,003
Vücut Ağırlığı SS	0,01	0,94	-0,05	0,76	-0,26	0,15
Boy	0,15	0,40	0,42	0,01	0,54	0,002
Boy SS	0,14	0,44	0,24	0,17	-0,00	0,98
VKİ	-0,06	0,73	-0,06	0,74	0,30	0,09
VKİ SS	-0,08	0,63	-0,25	0,16	-0,28	0,12

VKİ: Vücut Kitle İndeksi SS: Standart Sapma *Pearson korelasyon analizi

Hastaların antropometrik ölçümlerinden vücut ağırlığı, vücut ağırlığı ss, boy, boy ss, VKİ, VKİ ss ile tanı yaşı arasında yapılan korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 12, $p>0,05$).

Şelasyona başlama yaşı ile vücut ağırlığı, vücut ağırlığı ss, boy ss, VKİ, VKİ ss arasında yapılan korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 12, $p>0,05$).

Şelasyona başlama yaşı ile boy arasında korelasyon bulunmuştur (Tablo 12, $p=0,01$ $r=0,42$).

Şelasyon süresi ile vücut ağırlığı ss, boy ss, VKİ, VKİ ss arasında yapılan korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 12, $p>0,05$).

Hastaların şelasyon süresi ile antropometrik ölçümler arasında yapılan korelasyon analizine göre boy ($p=0,002$ $r=0,54$), vücut ağırlığı ($p=0,003$ $r=0,51$) parametreleri ile şelasyon süresi arasında korelasyon bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 13. Ferritin, tranfüzyon sayısı ve şelasyon süresi ile OGTT verileri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Ferritin		Transfüzyon Sayısı		Şelasyon Süresi	
	r^*	p^*	r^*	p^*	r^*	p^*
0.Dk Glukoz	0,21	0,25	0,35	0,052	0,19	0,30
30.Dk Glukoz	-0,16	0,39	0,17	0,38	0,39	0,03
60.Dk Glukoz	-0,18	0,35	0,16	0,40	0,24	0,20
90.Dk Glukoz	-0,10	0,61	0,20	0,30	0,24	0,21
120.Dk Glukoz	-0,05	0,79	0,03	0,84	-0,04	0,81
0.Dk İnsülin	0,03	0,87	-0,32	0,08	0,06	0,75
30.Dk İnsülin	-0,01	0,93	0,02	0,91	0,37	0,04
60.Dk İnsülin	-0,07	0,70	0,06	0,75	0,29	0,13
90.Dk İnsülin	-0,10	0,59	0,12	0,53	0,39	0,03
120.Dk İnsülin	0,09	0,63	-0,05	0,78	-0,04	0,98
Total İnsülin	0,11	0,54	0,16	0,38	0,02	0,89

*Pearson korelasyon analizi

Ferritin ile OGTT verilerinden 0. dk glukoz, 30. dk glukoz, 60. dk glukoz, 90. dk glukoz, 120. dk glukoz, 0. dk insülin, 30. dk insülin, 60. dk insülin, 90. dk insülin, 120. dk insülin, total insülin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 13, $p>0,05$). Transfüzyon sayısı ile OGTT verilerinden 0. dk glukoz, 30. dk glukoz, 60. dk glukoz, 90. dk glukoz, 120. dk glukoz, 0. dk insülin, 30. dk insülin, 60. dk insülin, 90. dk insülin, 120. dk insülin, total insülin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 13, $p>0,05$).

Şelasyon süresi ile OGTT verilerinden 0. dk glukoz, 60. dk glukoz, 90. dk glukoz, 120. dk glukoz, 0. dk insülin, 60. dk insülin, 120. dk insülin, total insülin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 13, $p>0,05$).

Şelasyon süresi ile OGTT verilerinden 30. dk glukoz ($p=0,03$ $r=0,39$), 30. dk insülin ($p=0,04$ $r=0,37$) ve 90. dk insülin ($p=0,03$ $r=0,39$) parametreleri ile karşılaştırılmış ve anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14. Ferritin ve tranfüzyon sayısı ile laboratuvar verileri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Ferritin		Transfüzyon Sayısı	
	r^*	p^*	r^*	p^*
ALT	0,48	0,006	-0,65	0,000
C-Peptit	0,06	0,75	-0,15	0,46
HbA1C	0,22	0,24	0,11	0,55
Homa-IR	0,05	0,77	-0,27	0,14

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi HbA1C: Glikolize Hemogloblin ALT: Alanin Aminotransferaz *Pearson korelasyon analizi

Ferritin ile laboratuvar parametrelerinden c-peptit, HbA1c ve Homa-IR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 14, $p>0,05$).

Ferritin ile laboratuvar parametrelerinden ALT arasında korelasyon saptanmıştır (Tablo 14, $p= 0,006$ $r= 0,48$).

Transfüzyon sayısı ile laboratuvar parametrelerinden c-peptit, HbA1c ve Homa-IR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 14, $p>0,05$).

Transfüzyon sayısı ile laboratuvar parametrelerinden ALT arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14, $p=0,000$ $r=-0,65$)

Tablo 15. Ferritin, tranfüzyon sayısı ve şelasyon süresi ile abdomen Usg verileri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Ferritin		Transfüzyon Sayısı		Şelasyon Süresi	
	r^*	p^*	r^*	p^*	r^*	p^*
Hepatomegali Düzeyi	-0,09	0,69	-0,23	0,33	0,61	0,005
Splenomegali Düzeyi	-0,25	0,29	-0,11	0,63	-0,00	0,97

*Pearson korelasyon analizi

Ferritin ile abdomen USG verilerinden hepatomegali ve splenomegali düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 15, $p>0,05$).

Transfüzyon sayısı ile abdomen USG verilerinden hepatomegali ve splenomegali düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 15, $p>0,05$).

Şelasyon süresi ile abdomen USG verilerinden splenomegali düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 15, $p>0,05$).

Şelasyon süresi ile abdomen USG verilerinden hepatomegali düzeyi arasında anlamlı olarak korelasyon saptanmıştır (Tablo 15, $p=0,005$ $r=0,61$).

Tablo 16. Ferritin ile takvim yaşı, tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı, şelasyon süresi ve transfüzyon süresi arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Ferritin	
	r^*	p^*
Takvim Yaşı	0,004	0,98
Tanı Yaşı	0,41	0,02
Şelasyona Başlama Yaşı	0,29	0,10
Şelasyon Süresi	-0,14	0,43
Transfüzyon Sayısı	-0,34	0,056

*Pearson korelasyon analizi

Ferritin ile takvim yaşı, şelasyona başlama yaşı, şelasyon süresi ve transfüzyon sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 16, $p>0,05$).

Ferritin ile tanı yaşı arasında anlamlı olarak korelasyon saptanmıştır (Tablo 16, $p=0,02$ $r=0,41$).

Tablo 17. ALT ile 0. dakika glukoz ve insülin, Homa-IR, HbA1c, tanı yaşı arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	ALT	
	r^*	p^*
0.Dk Glukoz	-0,05	0,78
0.Dk İnsülin	0,13	0,50
Homa-IR	0,11	0,54
C-Peptit	0,45	0,02
HbA1c	0,15	0,41
Tanı Yaşı	0,56	0,001

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi HbA1C: Glikolize Hemoglobin ALT: Alanin Aminotransferaz *Pearson korelasyon analizi

ALT ile 0. dk glukoz, 0. dk insülin, Homa-IR ve HbA1c arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 17, $p>0,05$).

ALT ile c-peptit ve tanı yaşı arasında korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,02$ $r=0,45$; $p=0,001$ $r=0,56$).

Tablo 18. C-peptit ile HbA1c ve Homa-IR arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	C-Peptit	
	r^*	p^*
HbA1C	0,01	0,95
Homa-IR	0,50	0,01

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi, HbA1C: Glikolize Hemoglobin, *Pearson korelasyon analizi

C-peptit ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 18, $p>0,05$).
C-peptit ile Homa-IR arasında anlamlı olarak korelasyon saptanmıştır (Tablo 18, $p=0,01$ $r=0,50$).

Tablo 19. Tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı ve şelasyon süresi ile C-Peptit, ALT, ferritin, HbA1c, Homa-IR, hepatomegali düzeyi ve splenomegali düzeyi arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Tanı Yaşı		Şelasyona Başlama Yaşı		Şelasyon Süresi	
	r*	p *	r*	p *	r*	p *
C-Peptit	-0,14	0,50	-0,05	0,81	0,02	0,91
ALT	0,56	0,01	0,49	0,00	-0,15	0,41
Ferritin	0,41	0,02	0,29	0,10	-0,14	0,43
HbA1c	-0,11	0,56	-0,21	0,26	0,13	0,47
Homa-IR	0,12	0,52	0,03	0,86	0,07	0,69
Hepatomegali Düzeyi	0,03	0,88	0,24	0,31	0,61	0,00
Splenomegali Düzeyi	0,01	0,93	0,39	0,09	-0,009	0,97

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi, HbA1C: Glikolize Hemoglobin, ALT: Alanin Aminotransferaz, *Pearson korelasyon analizi

Tanı yaşı ile c-peptit, HbA1c, Homa-IR, hepatomegali ve splenomegali düzeyi karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 19, $p>0,05$).

Tanı yaşı ile ALT ($p= 0,01$ $r= 0,56$) ve ferritin düzeyi ($p=0,02$ $r=0,41$) karşılaştırılmış olup anlamlı olarak korelasyon saptanmıştır (Tablo 19).

Şelasyona başlama yaşı ile c-peptit, HbA1c, Homa-IR, ferritin, hepatomegali düzeyi, splenomegali düzeyi karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 19, $p>0,05$).

Şelasyona başlama yaşı ile ALT arasında korelasyon saptanmıştır (Tablo 19, $p=0,00$ $r=0,49$).

Şelasyon süresi ile c-peptit, ALT, ferritin, HbA1c, Homa-IR, splenomegali düzeyi, karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 19, $p>0,05$).

Şelasyon süresi ile hepatomegali düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (Tablo 19, $p=0,00$ $r=0,61$).

Tablo 20. Abdomen Usg bulguları ile ALT, C-peptit, HbA1c, Homa-IR, ferritin, tranfüzyon sayısı arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Hepatomegali Düzeyi		Splenomegali Düzeyi	
	r*	p*	r*	p*
ALT	0,03	0,89	-0,08	0,72
C-Peptit	0,23	0,41	-0,002	0,99
HbA1c	-0,02	0,93	-0,46	0,058
Homa-IR	0,13	0,61	-0,10	0,69
Ferritin	-0,09	0,69	0,25	0,29
Transfüzyon Sayısı	-0,23	0,33	-0,11	0,63

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi, HBA1C: Glikolize Hemoglobin, ALT: Alanin Aminotransferaz, *Pearson korelasyon analizi

Hepatomegali düzeyi ile ALT, c-peptit, HbA1c, Homa-IR, ferritin, transfüzyon sayısı karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 20, p>0,05)

Splenomegali düzeyi ile ALT, c-peptit, HbA1c, Homa-IR, ferritin, transfüzyon sayısı karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 20, p>0,05)

Tablo 21. OGTT bulguları ile laboratuvar ve abdomen Usg bulguları arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	0.Dk Glukoz		60.Dk Glukoz		120.Dk Glukoz		0.Dk İnsülin	
	r*	p*	r*	p*	r*	p*	r*	p*
C-Peptit	-0,19	0,36	-0,40	0,05	-0,40	0,04	0,55	0,004
ALT	-0,05	0,78	-0,11	0,57	-0,07	0,71	0,13	0,501
Ferritin	0,21	0,25	-0,18	0,35	-0,05	0,79	0,03	0,87
HbA1c	0,42	0,02	-0,09	0,62	-0,14	0,47	0,26	0,17
Homa-IR	0,24	0,20	-0,30	0,11	-0,46	0,01	0,99	0,00
Hepatomegali Düzeyi	-0,14	0,55	0,37	0,13	0,03	0,89	0,14	0,58
Splenomegali Düzeyi	-0,39	0,09	-0,10	0,68	-0,47	0,05	0,05	0,84

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi, HBA1C: Glikolize Hemoglobin, ALT: Alanin Aminotransferaz, *Pearson korelasyon analizi

Glukoz 0. dk düzeyi ile c-peptit, ALT, ferritin, Homa-IR, hepatomegali düzeyi ve splenomegali düzeyi karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 21, $p>0,05$).

Glukoz 0. dk düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (Tablo 21, $p=0,02$ $r=0,42$).

Glukoz 60. dk düzeyi ile c-peptit, ALT, ferritin, HbA1c, Homa-IR, hepatomegali düzeyi ve splenomegali düzeyi karşılaştırılmış olup ilişki saptanmamıştır (Tablo 21, $p>0,05$).

Glukoz 120. dk düzeyi ile ALT, ferritin, HbA1c, Homa-IR, hepatomegali düzeyi ve splenomegali düzeyi karşılaştırılmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 21, $p>0,05$).

Glukoz 120. dk düzeyi ile c-peptit ($p=0,04$ $r=-0,40$) ve Homa-IR ($p=0,01$ $r=-0,46$) karşılaştırılmış olup negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 21).

İnsülin 0. dk düzeyi ile ALT, ferritin, HbA1c, hepatomegali düzeyi ve splenomegali düzeyi karşılaştırılmış olup arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 21, $p>0,05$).

İnsülin 0.dk düzeyi ile c-peptit ($p=0,004$ $r=0,55$) ve Homa-IR ($p=0,00$ $r=0,99$) düzeyi karşılaştırılmış olup korelasyon saptanmıştır (Tablo21).

Magnetik Rezonans görüntülemelerine göre serum ferritin düzeyi arttıkça karaciğer tutulumunun da arttığı saptanmıştır ($p=0,000$ $r=0,65$). ALT ile KC tutulumu arasında ilişki saptanmıştır ($p=0,01$ $r=0,46$). Diğer laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Kardiyak tutulum şiddeti ile laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Beta talasemi; eritrositlerde Hb azalması ve beta globin zincir sentezinin yetersiz veya eksik olması ile karakterize anemi ile sonuçlanan kalıtsal hematolojik hastalıktır (3). BT klinik ve hematolojik parametrelere göre TDT BTM ve NTDT BTI ve talasemi minör olarak sınıflandırılır (4). BTM hastalarına genel tedavi yaklaşımı ERT ve demir şelasyon tedavisinden oluşmaktadır. Düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisine bağlı olarak BTM'nin prognozu iyileşme göstermektedir (2). Demirin güçlü bir oksidan olması nedeniyle aşırı demir yükü serbest radikal oluşturmakta ve multipl organ disfonksiyonlarına yol açmaktadır. BTM hastalarında görülen aşırı demir birikimi artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (77). Mortalitenin ana nedenleri arasında aritmi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm yer almaktadır. Morbidite genellikle hepatik demir yüküne bağlı karaciğer sirozu ve endokrin disfonksiyondan kaynaklanmaktadır (36). BTM tanılı hastalarda artan sağkalıma rağmen birçok hastada kardiyopulmoner, endokrinolojik, hepatik sistem bozuklukları başta olmak üzere çeşitli sistemlerde komplikasyonlar gelişmektedir. Demir başta karaciğer, kalp, pankreas ve hipofizde olmak üzere vücutta birikmesi ile organ disfonksiyonuna ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Endokrin bezlerde aşırı demir yüküne ek olarak anemiye bağlı kronik hipoksi de organ hasarından sorumlu tutulan diğer önemli faktördür. BTM hastalarında görülen başlıca endokrin komplikasyonlar gecikmiş büyüme ve ergenlik, anormal kemik mineralizasyonu, DM, hipotiroidizm ve hipoadrenalizmdir. Son çalışmalar, BTM tanılı çocuklarda 10 yaşına kadar en az bir endokrin komplikasyon geliştiğini göstermektedir. Bu komplikasyonlardan DM transfüzyonun en ağır komplikasyonlarından biridir.

Bu çalışma, BTM tanılı hastalarda takipleri sırasında gelişen glukoz metabolizma bozukluklarını göstermek amacıyla yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ışığında BTM tanılı hastalarda yakın hiperglisemi taraması önem arz etmektedir. DM komplikasyonun erken teşhisi ile gelişebilecek morbiditelerin önüne geçilmiş olunacaktır.

Çalışmamızda Ocak 2018- Aralık 2022 yılları arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji 3.Basamak Talasemi Merkezi'nde takip edilen BTM tanılı toplam 31 hastanın verileri

retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların takibi sırasında gelişen glukoz metabolizma bozuklukları değerlendirilmiştir.

BTM hastalarında aşırı demir yükünü ölçmek için en basit ve en ucuz yöntem olarak SF düzeyi kullanılmaktadır (6). Hastaların MRG ile ekstrahepatik organlardaki demir yükü açısından yakın takip edilmesi de önemlidir (7). Vücuttaki demir yükünün bir göstergesi olarak 3 ayda bir SF, 6 ayda bir abdomen USG, karaciğer MR ve kardiyak MR, yıllık ise OGTT tarama amaçlı yapılmalıdır. SF, demir birikiminin ucuz ve kolay elde edilebilen bir göstergesidir. Organ demir yükünün ve toksisitenin değerlendirilmesinde SF düzeyinin etkinliğini tartışan çok sayıda rapor mevcuttur.

Çalışmamızda düzenli kan transfüzyonu yapılan hastalarının ortalama SF değeri $1893,42 \pm 1604,63 \mu\text{g/I}$ olarak bulunmuştur. BTM tanılı 5 hastanın SF düzeyi $>2500 \mu\text{g/I}$, 14 hastanın SF düzeyi $>1000 \mu\text{g/I}$, 10 hastanın SF düzeyi $<1000 \mu\text{g/I}$ saptanmıştır. Çalışmamızda tanı yaşı ortalaması $16,93 \pm 14,78$ ay olarak bulunmuştur. SF ile tanı yaşı arasında korelasyon saptanmıştır. Dubai’de yapılan Khawla M. Belhouli ve arkadaşlarının BTM tanılı 382 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada SF düzeyi ile tanı yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (78). Metwalley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da SF düzeyi ile tanı yaşı arasında pozitif korelasyon gösterilmektedir (79). Bu durum tanı yaşıyla beraber şelasyon tedavisine başlama ve şelasyon tedavisine uyum ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda yıllık transfüzyon sayısı $15,71 \pm 2,59$ olarak bulunmuştur. SF ile transfüzyon sayısı karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mishra- Tiwari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan transfüzyonunun sıklığına bağlı olarak SF düzeyinin de artabileceğini bildirilmiştir (80). Literatürdeki bir başka çalışmada SF düzeyleri ile transfüze edilen ünite sayısındaki artışla birlikte aralarında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (81). Bu durum demir birikim hızı ile yıllık kan transfüzyonu, şelasyona başlamadaki gecikme ve şelasyona düşük uyum ile doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir (44). Yaşamın ilk on yılından sonra glukoz metabolizma bozukluklarının prevalansı ve şiddeti giderek artmakta olup yaş ve yıllık kan tüketimi ile pozitif, şelasyon tedavisine uyum ile negatif ilişkilidir (59). Çalışmamızda literatüre kıyasla SF ile transfüzyon sayısı arasında ilişki olmaması hastalarımızın düzenli şelasyon ve tedaviye uyum göstermeleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın tamamı deferasiroks film kaplı tablet kullanmaktadır.

Deferasiroksun bu şekilde kullanılması ile hastaların tedaviye olan uyumu artmıştır ve sonuç olarak şelasyon başarısını etkilediği düşünülmektedir. TDT hastalarında suda dağılılabılır tablet formundan deferasiroksun film kaplı tablet formuna geçişi ile de hemoglobin düzeylerine ve transfüzyon sıklığına olumlu katkı da bulunmaktadır (82).

Çalışmamızda hastaların antropometrik ölçümlerden boy, vücut ağırlığı ve VKI ve bu parametrelerin ss değerleri kullanılmıştır. Hastaların boy, vücut ağırlığı, VKI ve ss bulguları ile tanı yaşı, şelasyona başlama yaşı ve şelasyon süreleri ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup yalnızca şelasyona başlama yaşı ile boy arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Literatürde Fatema Habbash ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da yaptığı bir çalışmada; şelasyon tedavisine uyumlu hastalarda boy kısalığının daha az olduğu görülmüştür (83). Çalışmamızda hastaların şelasyon süresi ile boy ve vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. BTM tanılı çocuklarda aneminin etkisiyle büyüme geriliği sıklıkla belirgin olup hipertransfüzyon sıklıkla normal büyüme oranlarını geri kazandırmaktadır. Bununla birlikte, yoğun demir şelasyon tedavisi yaşamın erken dönemlerinde uygulanmadığında ergenlik dönemi büyüme atağı sıklıkla gecikmektedir (84). Peiman Eshragi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şelasyon tedavisine uyum ve şelasyon süresi ile boy arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (85). Literatür ile desteklenen bu sonuçlar neticesinde şelasyon süresinin artması ile hastalarda büyüme ve gelişme açısından olumlu bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

BTM hastalarında glukoz metabolizma bozuklukları BAG, BGT ve DM'yi içerir (73). Çalışmamızda; OGTT yapılan 28 hastanın 3'ünde (%10,71) BAG, 1'inde (%3,57) BGT saptanmış olup 24 (%85,7) hastanın sonucu normal olarak değerlendirilmiştir. Ancak ADA kriterlerine göre hastalarımızın 14'ünde (%48,3) HbA1c>%6,5 olarak saptanmıştır. Hemoglobin (Hb), yüksek plazma glikoz seviyelerine maruz bırakılarak enzimatik olmayan bir yolla yavaş yavaş glikozile edilir. OGTT ve HbA1c düzeyleri diyabet için yaygın olarak kullanılan tarama yöntemleridir. Ancak hem hemoglobinopatilerin hem de transfüzyonların HbA1c analizini etkilediği bilindiğinden beta talasemide HbA1c ölçümünün kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda bu nedenle DM tanısı açısından OGTT kullanılmıştır. Çalışmamızda vakaların tümü, tedaviye uyumu arttıran film kaplı tablet olan oral DFX ile düzenli şelasyon tedavisi almakta olup, bu durum BAG ve BGT'nin düşük oranda görülme nedenlerinden biri

olarak düşünülmektedir. Z.Şıklar ve arkadaşlarının yaptığı 40 hastanın olduğu bir çalışmada; APG ölçümünde 3 hastanın BAG, 1'inde BGT bulunmuştur (%2,5) (86). İran'da BTM tanılı 78 hastada yapılan başka bir çalışmada DM ve BAG prevalansı sırasıyla %5,1 ve %7,7 olarak bulunmuştur (87). Suvarna ve arkadaşlarının Hindistan'daki BTM tanılı 30 hastada yaptığı çalışmada ise DM veya BGT vakası gözlenmemiştir (88). Literatürdeki farklı sonuçların çalışılan popülasyonun coğrafi konumu ve her çalışmadaki farklı tanı kriterleri ve şelasyon tedavi süresi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (89). Yine çalışmalarda kullanılan OGTT değerlendirme kriterlerinin farklılığı, bu nedenlerden biridir. Lassman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glukoz intoleransı kriteri 1.saat glukoz değeri 160 mg/dl ve üzeri, 2.saat glukoz değeri 120 mg/dl ve üzeri kabul edilmiş olup 6 BTM hastasının 3 (%50)'ünde BGT saptanmıştır (90). Bizim çalışmamız ise ADA kriterlerine göre yapılmıştır. Literatürde OGTT ile taranan 16.605 BTM hastasını içeren 44 çalışmanın meta-analiz değerlendirmesinde BAG %17,2, BGT %12,4 ve DM %6,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda glukoz metabolizma bozukluklarının prevalansı büyük farklılıklar göstermektedir. Bu durum yaş ve aşırı demir yüküyle pozitif ilişkili bulunmuştur (59). Literatürde; bir çalışmada 11 hastada IR, 2 hastada DM, 8 hastada BAG bulunmuştur ve bir hastada herhangi bir glisemik bozukluk saptanmamıştır. Bu durum IR'nin glukoz bozukluklarının (prediyabet ve DM) öncülü olduğunu düşündürmektedir (60). Bu sonuçlar, hiperferritinemi ve aşırı demir yükünün DM gelişmeden önce insülin direncinin birincil nedeni olabileceğini düşündürmektedir (91). BGT saptanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek ferritin konsantrasyonları gösterilmiş ve OGTT sırasında SF ile 2 saatlik glikoz konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Anormal sonuçlara rastlanan OGTT yapılan hastalarda SF seviyeleri daha yüksek ve transaminazlarda artış olduğu bulunmuştur. Ragab ve arkadaşları DM görülmeyen BTM hastalarına kıyasla DM görülenlerde SF düzeylerinin, transfüzyon sıklığının ve yaşın daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Ancak az sayıda çalışma BTM hastalarında daha düşük beta hücre fonksiyonu ile daha düşük IR bildiren farklı sonuçlar göstermiştir (89). Yaptığımız çalışmada ise SF ile OGTT verileri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca KC transaminaz göstergelerinden olan ALT ile OGTT verileri ve IR arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda BAG saptanan hastaların SF değerleri ortalaması 2422,66 olarak bulunmuştur. BAG saptanan

hastalarımızın karaciğer MR bulgularında 1'inde ağır, 1'inde orta, 1'inde hafif demir birikimi saptanmıştır. Kardiyak MR bulgularında hastaların 1'inde hafif demir birikimi saptanmış olup 2'inde demir birikimi saptanmamıştır. BGT saptanan 1 hastamızda ise SF değeri 328 olarak bulunmuş olup karaciğer ve kardiyak MR'da demir birikimi saptanmamıştır. Literatür ile bu çelişkili sonuçlar, BTM'de DM'nin gelişiminde multifaktöriyel bir sürecin olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde bir çalışmada tedavi stratejisi (monoterapi veya kombinasyon tedavisi) ile DM arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Bahsedilen çalışmada DM tanılı hastaların önemli bir kısmı monoterapi ile tedavi almıştır. Ayrıca DM'li 13 hastanın 11'inde şelasyon tedavisini düzensiz olarak almıştır. Düzensiz şelasyon tedavisi ve şelasyon tedavisine geç başlanması da BTM hastalarında anormal glukoz metabolizması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca şelasyon tedavisi almayan veya düzensiz şelasyon tedavisi olan Mısırlı hastaların APG düzeyinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada ortalama altı yıllık deferasiroks şelasyon tedavisinin BTM'deki endokrin komplikasyonların ilerlemesini etkili bir şekilde kontrol ettiği gösterilmiştir. BTM hastalarında bozulmuş glukoz metabolizmasını ve DM'yi önlemek için uygun şelasyon tedavisi önerilmektedir (92). Çalışmamızda DM görülmemesi şelasyon tedavisinin düzenli yapılması ve şelasyon tedavisine hasta uyumunun iyi olmasına bağlanmıştır.

Hepatoselüler hasarın belirteci olarak; karaciğer fonksiyon testlerinden AST yüksekliği karaciğer dışı nedenlerle ilişkili olarak görülebildiği ve ALT daha spesifik ve duyarlı olduğu için sıklıkla ALT kullanılmaktadır (75). Çalışmamızda SF ile ALT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Vincenzo de Sanctis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada OGTT sırasında SF ve ALT arasındaki korelasyon anlamlı bulunmamıştır (62). Literatürde çalışmamıza benzer olarak; SF düzeyi ile ALT düzeyi arasında pozitif korelasyon görülmüştür (93). BTM tanılı 138 hastada Moshary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SF ve ALT ile pozitif korelasyon göstermiştir (20). Ezzat ve arkadaşlarının (62) ve Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; SF ve ALT ile pozitif korelasyon göstermiştir (94). Metwalley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; SF düzeyi ile ALT ile pozitif korelasyon göstermektedir (79). Bu durum KC hasarının SF düzeyindeki artışa bağlı olabileceğini göstermektedir. Aşırı demir

yükünden kaynaklanan bu karaciğer fonksiyon bozukluğu, BGT ve DM için önemli patogenetik mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir.

Aşırı demir yükü ile ilişkili DM, etkilenen beta hücrelerinde bozulmuş insülin sekresyonunun ve yumuşak dokularda aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak insülin direncinin oluşmasının bir sonucu olarak gelişir. Yaşla birlikte karbonhidrat metabolizması bozukluklarının görülme sıklığı ve şiddetinde artış görülmektedir. BTM hastalarındaki endokrin bozukluklar zaman içinde dinamik süreç gösterir. BTM hastalığının süresi glukoz homeostazisini olumsuz etkiler (73). BTM tanılı hastalarda karbonhidrat metabolizmasının durumunu değerlendirmek için HOMA indeksinin hesaplanması önerilir, ancak bu yöntemin önemli bir dezavantajı referans değerlerinin bulunmamasıdır (95). Çalışmamızda SF ile Homa-IR karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hafez ve arkadaşlarının çalışmasında SF ile Homa-IR arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirilmiştir (96). Ansari ve arkadaşları da SF ile Homa-IR arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuştur (97). İnsülin direnci, aşırı demir yükünün doğrudan etkisine veya insülinin hepatik ekstraksiyonunun azalmasına yol açan hepatik fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Bunun sonucunda, glukoneojenezin ana bölgesi olan KC, glukoz üretmeye devam ederek insülin üretimine neden olur (81). Noetzli ve arkadaşları hepatik demir birikimi hafif düzeyde olan normoglisemik seyreden BTM hastalarında pankreatik demir depolarında artış olduğunu bildirmiştir. Bu durum insülin direncinden önce beta hücre toksisitesi başladığını düşündürmektedir. Angelopoulos ve arkadaşları benzer şekilde BTM’de bozulmuş beta hücre fonksiyonu bildirmiştir; bu durum OGTT’deki değişiklikler ortaya çıkmadan önce normoglisemide belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır (76). Aliaa M. Diab ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALT ile Homa-IR anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir (60). Vincenzo de Sanctis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ALT ile Homa-IR arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bu da IR gelişiminde ve ardından glukoz metabolizmasında bozukluklarda hepatik patolojinin önemli bir rolünü doğrulamıştır (62). Çalışmamızda ALT ile Homa-IR arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun vaka sayımızın kısıtlılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda APG düzeyleri ile ALT, SF, Homa-IR, karşılaştırılmış olup arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde olan bir çalışmada APG ve ALT seviyeleri

arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (98). Yuzhen Liang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; APG düzeyleri ile Homa-IR seviyeleri ve SF arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (37). Çalışmamızda transfüzyon sayısı ve SF ile APG arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde APG ile kan transfüzyon sayısı ve SF arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (60). Çalışmamızda SF ile 120. dk glukoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde 2 saatlik PG ile SF arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gösterilmiştir (60). Literatür ile çalışmamız arasındaki tüm bu farklılıklar şelasyon tedavisine uyum ile açıklanabileceği gibi yeni çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

HbA1c, DM ile takip edilen hastaların son 3 aydaki glukoz regülasyonunu gösteren en spesifik göstergelerdendir. BTM tanılı hastalarda eritrositlerin sağkalımını etkileyen faktörler HbA1c sonuçlarını değiştirebilmektedir (99). Literatüre göre HbA1c'nin hemoglobinopati durumunda glukoz homeostaz bozuklukları için bir tarama testi olarak kullanılması güvenilir olmadığı kabul edilir. Yapılan çalışmalarda PG düzeylerinin HbA1c değerlerine göre daha güvenilir olduğunu göstermektedir (63). Transfüze edilen kan ürünün, transfüzyon alıcısınınkinden farklı glikoz konsantrasyonlarında hemoglobin molekülleri içerebilmektedir. Literatürden elde edilen veriler eritrositlerdeki yüksek glukoz konsantrasyonunun, paketlenmiş eritrositlerin glikasyonunu desteklediğini ve transfüzyon yapılan hastalarda HbA1c değerlerini yükselttiğini ileri sürmektedir. Ayrıca transfüzyonların diyabetik hastalarda seyreltme nedeniyle HbA1c konsantrasyonunu azalttığını da belirtmektedirler (99). Çalışmamızda APG ile HbA1c düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kosaryan ve arkadaşlarının 2012 yılında İran'da yaptığı bir çalışmada BTM tanılı hastalarda ortalama HbA1c'nin %8,9 olduğunu bulmuşlardır ve bu da APG ile önemli ölçüde korele olarak değerlendirilmiştir (100). Choudhary ve arkadaşlarının 12 BTM tanılı hastada yaptıkları çalışmada HbA1c ile OGTT sonuçları arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (63). Bu karşılaşılan sonuçlara göre HbA1c'nin DM tanısında önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir. Ancak OGTT ile desteklenmesi gerekliliğini de ortaya koymuştur.

Pankreastaki aşırı demir yükünden kaynaklanan insülin direnci, glukoz toleransında bozulma veya diyabet gelişiminden önce azalmış c-peptit ile kendini göstermektedir (101). BTM tanılı hastalarda hem demirin pankreas beta hücrelerine

doğrudan toksik etkisinin hem de IR'nin BTM'de diyabet gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren çok sayıda veri mevcuttur. Düşük c-peptit konsantrasyonları, bozulmuş glukoz homeostazisinin olası bir mekanizması olarak pankreas insülin sekresyonunun azalmasını akla getirmektedir (76). Pankreas beta hücresi fonksiyonunun yetersiz olmadığını düşündüren çalışmalarda BTM tanılı hastalarda yüksek c-peptit konsantrasyonları bulunmuştur. Literatürde yer alan TDT 56 hastada yapılan bir çalışmada c-peptit ve SF seviyeleri pozitif korelasyon göstermektedir (101). Çalışmamızda ise APG ve SF ile c-peptit arasında ilişki saptanmamıştır. İnsülin 0.dakika düzeyi ile c-peptit ve Homa-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda c-peptit ile HbA1c arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde yer alan bir çalışmada; HbA1c ile c-peptit negatif korelasyon göstermiştir (102). Bu durumun açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda ALT ile c-peptit arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Holger Cario ve arkadaşlarının çalışmasında c-peptit ile karaciğer fonksiyon testleri arasında korelasyon bulunamamıştır (103). Bu durum hepatik hasarın belirteci olarak kullanılan ALT'nin artması ile pankreastaki aşırı demir yükünden kaynaklanan insülin direnci, glukoz toleransında bozulma veya diyabet gelişiminden önce azalmış c-peptit ile kendini göstermesi arasında ters ilişkinin tam olarak açıklanması için yetersiz olup daha fazla literatüre ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda insülin 0.dakika düzeyi ile SF arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde çalışmamıza benzer olarak başta açlık insülini olmak üzere OGTT sırasında alınan insülin düzeyleri ile SF konsantrasyonu ile korelasyon göstermemektedir (103). Açlık plazma insülini ve APG'nin ölçümünü içeren Homa, klinik pratikte IR'yi ölçmek için en kolay ve en yaygın kullanılan belirteçtir. Çalışmamızda; Homa-IR ile SF, ALT, APG ve kan transfüzyon sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Glukoz 120. dk düzeyi ile Homa-IR karşılaştırılmış olup anlamlı olarak negatif korelasyon saptanmıştır. İnsülin 0.dakika düzeyleri ile Homa-IR düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Literatürde BTM tanılı hastalarda kan transfüzyon sayısı, SF, ALT, APG, açlık plazma insülini ve OGTT 2. saat plazma glukoz seviyeleri ile Homa-IR anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Hafez ve arkadaşlarının çalışmasında SF ve Homa-IR arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve transfüze

edilen ünite sayısı ile IR'de progresif bir artış olduğu bulunmuştur (96). Ansari ve arkadaşlarının 73 hastada yaptığı çalışmada SF değerleri ile Homa-IR değeri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğunu bulmuştur (97). Literatürde Liang ve arkadaşları tarafından 267 BTM tanılı hastada yapılan çalışmada Homa-IR ile SF ve ALT seviyeleri arasında önemli bir pozitif korelasyon bildirmiş olup IR'den hepatik disfonksiyon sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (37). Literatüre göre Homa-IR'nin uzun süreli transfüzyon alan BTM hastalarında, özellikle SF ve ALT yüksek olan hastalarda IR'yi saptamak için kullanılabileceğini göstermektedir (60). SF demir yükü ve oksidatif stres durumu glukoz metabolizma bozukluklarının yanı sıra insülin pankreas sekresyonunun bozulmasının yanı sıra periferik doku insülin direncini de öngörebilir (73).

Çalışmamızda vücut demir birikimi değerlendirmesinde SF'e ek olarak hastaların KC ve kardiyak MRG'i kullanılmıştır. Çalışmamızda KC MR bulgusu ile ferritin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Serum ferritin düzeyi arttıkça KC MR'da demir birikimi yüksek bulunmuştur. Zamani ve arkadaşlarının BTM tanılı 210 hastada yaptığı bir çalışmada SF seviyeleri ile KC MR T2* seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur (104). Voskaridou ve arkadaşları 106 BTM tanılı hastada yaptığı çalışmada KC MR T2* değerleri ile SF ölçümleri arasında pozitif korelasyon göstermiştir (105). Literatürde benzer birçok çalışmanın bulunması ile desteklenen çalışmamızda KC MRG'de demir yükü değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv yöntem olarak kabul edilebilmektedir.

Çalışmamızda kardiyak MRG ile SF arasında korelasyon saptanmamıştır. Anderson ve arkadaşları düzenli transfüzyon yapılan toplam 106 BTM tanılı hastada yapılan çalışmada kardiyak MRG T2* ile SF düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptamamıştır (106). Khadivi Heris ve arkadaşları 58 BTM tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada kalp MR T2* değerleri ile SF ölçümleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir (107). SF düzeyi, BTM hastalarında vücuttaki demir depolarının belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntem olmasına rağmen enfeksiyon, inflamasyon ve karaciğer hastalığı gibi çeşitli klinik durumların varlığı nedeniyle sınırlanabilmektedir. Literatürdeki farklı sonuçların olması SF düzeyini etkileyen birçok faktörün olması ya da farklı demir formları için MRI T2*'nin duyarlılığının değişmesine bağlanabilmektedir. BTM tanılı hastalarda demir birikimini

değerlendirmek için SF'nin yanı sıra MRI T2* kullanılması gerekmektedir. MR görüntüleme BTM tanılı hastalarda SF analizine göre daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda KC MR ile ALT arasında korelasyon saptanmıştır. Khadivi Heris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ciddi demir birikimi olan hastalarda ALT düzeyi anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (107). Bu sonuçlara göre karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi BTM hastalarında demir yükü riskinin tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kardiyak MR ile ALT arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak Khadivi Heris ve arkadaşlarının 58 BTM tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, ciddi kardiyak demir birikimi olan hastalarda ALT düzeyi anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (107). Sevimli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak T2* değeri ile açlık kan şekeri arasında korelasyon bulunmuştur (7). Çalışmamızda kardiyak MR ile açlık plazma glukozu arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde öne çıkan farklılıklara rağmen kalpte demir yükü olan hastaların diyabet açısından risk altında olduğunu düşünülmektedir. Bu nedenle kardiyak demir yükü olan hastalarda karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar taranmalı ve kardiyak komplikasyonlar değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda BTM tanılı hastalarımızın takiplerinde düzenli ERT ve şelasyon tedavisine uyumlarına bağlı olarak glukoz metabolizma bozuklukları düşük oranda değerlendirilmiştir. Ancak bu konu ile ilgili olarak daha çok vaka sayısı ile çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda şelasyona başlama yaşı ile boy arasında yapılan korelasyon analizine göre anlamlı olarak orta korelasyon bulunmuştur. ($p=0,01$ $r=0,42$).
2. Hastaların şelasyon süresi ile antropometrik ölçüm bulguları arasında yapılan korelasyon analizine göre boy ($p=0,002$ $r=0,54$), vücut ağırlığı ($p=0,003$, $r=0,51$) parametreleri ile şelasyon süresi arasında anlamlı olarak orta korelasyon bulunmuştur.
3. Hastaların şelasyon süresi ile OGTT verilerinden 30. dk glukoz ($p=0,03$ $r=0,39$), 30. dk insülin ($p=0,04$ $r=0,37$) ve 90. dk insülin ($p=0,03$ $r=0,39$) parametreleri ile karşılaştırılmış ve anlamlı olarak zayıf korelasyon saptanmıştır.
4. Çalışmamızda SF ile laboratuvar parametrelerinden ALT arasında anlamlı olarak orta korelasyon saptanmıştır ($p=0,00$ $r=0,48$).
5. Hastaların yıllık transfüzyon sayısı ile laboratuvar parametrelerinden ALT anlamlı olarak negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,00$ $r=-0,65$).
6. Hastaların şelasyon süresi ile abdomen USG verilerinden hepatomegali düzeyi arasında anlamlı olarak yüksek korelasyon saptanmıştır ($p=0,00$ $r=0,61$).
7. Çalışmamızda SF ile tanı yaşı arasında anlamlı olarak orta korelasyon saptanmıştır ($p=0,02$ $r=0,41$).
8. ALT ile c-peptit ($p=0,02$ $r=0,45$) ve tanı yaşı ($p=0,001$ $r=0,56$) arasında anlamlı olarak sırasıyla orta ve ileri düzeyde korelasyon saptanmıştır. ($p<0,05$)
9. C-peptit ile Homa-IR arasında anlamlı olarak orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p=0,01$ $r=0,50$).
10. Tanı yaşı ile ALT ($p=0,01$ $r=0,56$) ve ferritin düzeyi ($p=0,02$ $r=0,41$) karşılaştırılmış olup anlamlı olarak orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.
11. Şelasyona başlama yaşı ile ALT arasında anlamlı olarak orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p=0,00$ $r=0,49$).
12. Şelasyon süresi ile hepatomegali düzeyi arasında anlamlı olarak ileri düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p=0,00$ $r=0,61$).
13. Glukoz 0. dakika düzeyleri ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı olarak orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p=0,02$ $r=0,42$).

14. Glukoz 120. dakika düzeyleri ile c-peptit ($p= 0,04$ $r= -0,40$) ve Homa-IR ($p=0,01$ $r=-0,46$) karşılaştırılmış olup anlamlı olarak negatif korelasyon saptanmıştır.
15. İnsülin 0.dakika düzeyleri ile c-peptit ($p=0,004$ $r=0,55$) ve Homa-IR ($p=0,00$ $r=0,99$) düzeyi karşılaştırılmış olup anlamlı olarak sırası ile orta ve ileri düzeyde korelasyon saptanmıştır.
16. Karaciğer MR ile ferritin ($p=0,000$ $r=0,65$) ve ALT ($p=0,01$ $r=0,46$) düzeyi karşılaştırılmış olup anlamlı korelasyon saptanmıştır.



7. KAYNAKÇA

1. Rieder RF, James GW, 3rd. Imbalance in alpha and beta globin synthesis associated with a hemoglobinopathy. *J Clin Invest.* 1974;54(4):948-56.
2. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. In: Weatherall D, editor. *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT).* Nicosia (Cyprus)2013.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
4. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, Eleftheriou P, Kotsiafti A, Vetsiou E, et al. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology.* 2019;24(1):426-38.
5. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol.* 2016;38 Suppl 1:32-40.
6. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):265-71.
7. Sevimli C, Yilmaz Y, Bayramoglu Z, Comert RG, Gul N, Dursun M, et al. Pancreatic MR imaging and endocrine complications in patients with beta-thalassemia: a single-center experience. *Clin Exp Med.* 2022;22(1):95-101.
8. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008;112(10):3927-38.
9. Viprakasit V. Alpha-thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management.2013;7:329-338.
10. Türk Hematoloji Derneği Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu.13:1-13.
11. Zhu G, Wu X, Zhang X, Wu M, Zeng Q, Li X. Clinical and imaging findings in thalassemia patients with extramedullary hematopoiesis. *Clin Imaging.* 2012;36(5):475-82.
12. Eandi Eberle S, Pepe C, Aguirre F, Milanese B, Fernandez D, Mansini A, et al. [Beta thalassemia intermedia: clinical characteristics and molecular analysis. Case series]. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(5):e294-8.
13. Akif Ayaz* ME. Two cases with Hemoglobin H and overview to prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis in Alfa Thalassemia. 2017;4.
14. Karakaş Z. Hematolog- Alfa Talasemi. Türk Hematoloji Derneği. 2014.
15. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(7):583-96.
16. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet.* 2012;379(9813):373-83.
17. Lang F, Abed M, Lang E, Foller M. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(1):138-53.
18. Muncie HL, Jr., Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician.* 2009;80(4):339-44.

19. Mehmet Kutlu HÇ, Mesut Baflak, Nesrin Osman,, Özgür Açıkgoz sS, Zeynep Öner Özcan. *Talasemiler*. 2006;8.
20. Al-Moshary M, Imtiaz N, Al-Mussaied E, Khan A, Ahmad S, Albqami S. Clinical and Biochemical Assessment of Liver Function Test and Its Correlation with Serum Ferritin Levels in Transfusion-dependent Thalassemia Patients. *Cureus*. 2020;12(4):e7574.
21. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of beta-thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692-703.
22. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368(1):56-64.
23. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-67.
24. arcasoy. Türkiye'de talasemi taşıyıcılık sıklığı ve anormal hemoglobinler. *Ankara Talasemi Derneği Yayın Ankara Üniversitesi Basımevi*. 1994.
25. Tuğçe Kazgan BYK. Respiratory System Disorders in Thalassemia.2017;26(3):352-377.
26. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. *N Engl J Med*. 1976;295(13):710-4.
27. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):339-53.
28. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):193-211.
29. Hashemizadeh H, Noori R, Kolagari S. Assessment Hepatomegaly and liver Enzymes in 100 Patients with beta Thalassemia Major in Mashhad, Iran. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2012;2(4):171-7.
30. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Deftereos S, Tassiopoulos S, Konstantopoulos K, et al. Hemodynamic assessment of splenomegaly in beta-thalassemia patients undergoing splenectomy. *Ann Hematol*. 2004;83(12):775-8.
31. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1842-54.
32. Shaaban MA. Role of iron in diabetes mellitus and its complications. *Menouia Medical Journal*. 2016;11-6.
33. Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI. Iron Chelation for Iron Overload in Thalassemia. *Met Ions Life Sci*. 2019;19.
34. De Sanctis V, Soliman A, Tzoulis P, Daar S, Karimi M, Yassin MA, et al. The clinical characteristics, biochemical parameters and insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in 25 transfusion dependent beta-thalassemia (TDT) patients recently diagnosed with diabetes mellitus (DM). *Acta Biomed*. 2022;92(6):e2021488.
35. A. ODC. MR T2* Evaluation of the Hepatic and Myocardial ID Iron Deposition in Thalassemia Major Patients and the Correlation of the Results with Serum Ferritin Levels and Cardiac Functions. *Research Article*. 2020;9.
36. Kuo KH, Mrkobrada M. A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with beta-thalassemia. *Hemoglobin*. 2014;38(6):409-21.

37. Liang Y, Bajoria R, Jiang Y, Su H, Pan H, Xia N, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Chinese children with thalassaemia major. *Trop Med Int Health*. 2017;22(6):716-24.
38. Arab-Zozani M, Kheyrandish S, Rastgar A, Miri-Moghaddam E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in beta-thalassemia Major Patients. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):48.
39. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):8-18.
40. Bilgin BK, Yozgat AK, Isik P, Culha V, Kacar D, Kara A, et al. The effect of deferasirox on endocrine complications in children with thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(6):455-64.
41. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(12):e1788.
42. Nemtsas P, Arnaoutoglou M, Perifanis V, Koutsouraki E, Orolagos A. Neurological complications of beta-thalassemia. *Ann Hematol*. 2015;94(8):1261-5.
43. Zafeiriou DI, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Neurological complications in beta-thalassemia. *Brain Dev*. 2006;28(8):477-81.
44. Ferrara I. Endocrine Complications in BTM 2018:33-6.
45. Gupta V, Aggarwal P. Complications in Transfusion-Dependent Thalassemia. *Indian Pediatr*. 2022;59(12):911-2.
46. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Albu A, Al Jaouni S, Anastasi S, et al. Review and Recommendations on Management of Adult Female Thalassemia Patients with Hypogonadism based on Literature Review and Experience of ICET-A Network Specialists. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017001.
47. BUNDAK R. Boy Kısıtlılığı. 2008:58-64.
48. Lubis DA. Endocrinopathies in thalassemia major patient. 2018.
49. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr*. 2002;48(1):50-4.
50. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(1):61-8.
51. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):271-82.
52. Mylona M, Leotsinides M, Alexandrides T, Zoumbos N, Dimopoulos PA. Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2005;74(5):430-7.
53. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol*. 2000;111(3):902-7.
54. Tiosano D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassemia. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(9):716-23.
55. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann*. 2018;47(1):e16-e22.

56. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;5:42-5.
57. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Di Maio S, Canatan D, Soliman N, et al. Gonadal dysfunction in adult male patients with thalassemia major: an update for clinicians caring for thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(12):1095-106.
58. El Kholy M, Elsedfy H, Soliman A, Anastasi S, Raiola G, De Sanctis V. Towards an optimization of the management of endocrine complications of thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(9-10):801-5.
59. Kattamis C, Ladis V, Skafida M, Iacovidou N, Theodoridis C. The different patterns of insulin response during Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in transfused young patients with beta-Thalassemia. *Acta Biomed*. 2021;92(4):e2021265.
60. Diab AM. Evaluation of glycemic abnormalities in children and adolescents with β -thalassemia major. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2021:1-7.
61. Li MJ, Peng SS, Lu MY, Chang HH, Yang YL, Jou ST, et al. Diabetes mellitus in patients with thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):20-4.
62. De Sanctis V, Soliman A, Tzoulis P, Daar S, Pozzobon GC, Kattamis C. A study of isolated hyperglycemia (blood glucose ≥ 155 mg/dL) at 1-hour of oral glucose tolerance test (OGTT) in patients with beta-transfusion dependent thalassemia (beta-TDT) followed for 12 years. *Acta Biomed*. 2021;92(4):e2021322.
63. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Pepe A, Kattamis C, El Kholy M, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(4):401-8.
64. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. 2(nd) Revised ed. Nicosia (CY)2008.
65. Yadav J, Bansal D. The High Prevalence of Endocrinopathies in Patients with Thalassemia Major Redraws Attention to Basic Rules of Pretransfusion Hemoglobin and Serum Ferritin. *Indian J Pediatr*. 2022;89(10):964-5.
66. Origa R. β -Thalassemia. 2017.
67. Merchant RH, Shah AR, Ahmad J, Karnik A, Rai N. Post Splenectomy Outcome in beta-Thalassemia. *Indian J Pediatr*. 2015;82(12):1097-100.
68. Antonio Cao M, Renzo Galanello, MD. Beta-thalassemia. *GENETICS MEDICINE*. FEBRUARY 2010:12.
69. Saliba A, Taher A. Iron overload in transfusion-dependent thalassemia. *Hematology*. 2015;20(5):311-2.
70. Aydinok Y. Iron Chelation Therapy as a Modality of Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):261-75.
71. Aydinok Y. Thalassemia. *Hematology*. 2012;17 Suppl 1:S28-31.
72. Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, Cappellini MD. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. *Drugs*. 2020;80(11):1053-63.

73. Carsote M, Vasiliu C, Trandafir AI, Albu SE, Dumitrascu MC, Popa A, et al. New Entity-Thalassemic Endocrine Disease: Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(8).
74. De Sanctis V, Soliman AT, Tzoulis P, Daar S, Di Maio S, Fiscina B, et al. Glucose Metabolism and Insulin Response to Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in Prepubertal Patients with Transfusion-Dependent beta-thalassemia (TDT): A Long-Term Retrospective Analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021051.
75. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
76. Gomber S, Dabas A, Bagmar S, Madhu SV. Glucose Homeostasis and Effect of Chelation on beta Cell Function in Children With beta-Thalassemia Major. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(1):56-9.
77. Fortin PM, Fisher SA, Madgwick KV, Trivella M, Hopewell S, Doree C, et al. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012349.
78. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with beta thalassemia major. *Ann Hematol*. 2012;91(7):1107-14.
79. Metwalley KA, El-Saied AR. Glucose homeostasis in Egyptian children and adolescents with beta-Thalassemia major: Relationship to oxidative stress. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(3):333-9.
80. Fianza PI, Rahmawati A, Widihashta SH, Afifah S, Ghozali M, Indrajaya A, et al. Iron Overload in Transfusion-Dependent Indonesian Thalassemic Patients. *Anemia*. 2021;2021:5581831.
81. Bhat KG, Periasamy PK. Effect of long-term transfusion therapy on the glycometabolic status and pancreatic Beta cell function in patients with Beta thalassemia major. *J Family Med Prim Care*. 2014;3(2):119-23.
82. ELİF GÜLER KAZANCI ÖFK, GÖKALP RÜSTEM AKSOY. A case of beta thalassemia major increased approach to the treatment by multidisciplinary approach. 2023.
83. Habbash F, Al-Bati W, Al-Hashim H, Aldossari M, Alali A, Alalyani K, et al. Endocrine Complications and the Effect of Compliance with Chelation Therapy in Patients with Beta Thalassemia Major in Eastern Province of Saudi Arabia. *J Blood Med*. 2022;13:763-74.
84. Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Aghamohamadzadeh N, Bahrami A, Mobasri M, Niafar M, et al. A cross-sectional study of metabolic and endocrine complications in beta-thalassemia major. *Ann Saudi Med*. 2008;28(5):361-6.
85. Eshragi P, Tamaddoni A, Zarifi K, Mohammadhasani A, Aminzadeh M. Thyroid function in major thalassemia patients: Is it related to height and chelation therapy? *Caspian J Intern Med*. 2011;2(1):189-93.
86. Siklar Z, Citak FE, Uysal Z, Ocal G, Ertem M, Engiz O, et al. Evaluation of glucose homeostasis in transfusion-dependent thalassemic patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(7):630-7.

87. Sedigheh Shams P, 1 Mohammad Taghi Haghi Ashtiani, MD, 1 Maryam Monajemzadeh, MD, 1 Leili Koochakzadeh, MD, 2 Heshmat Irani, 3 Fahimeh Jafari, 3 Ameneh Mohseni. Evaluation of Serum Insulin, Glucose, Lipid Profile, and Liver Function in β -Thalassemia Major Patients and Their Correlation With Iron Overload. *Laboratory Medicine*. 2010;41(8).
88. Suvarna J, Ingle H, Deshmukh CT. Insulin resistance and beta cell function in chronically transfused patients of thalassemia major. *Indian Pediatr*. 2006;43(5):393-400.
89. Ghergherehchi R, Habibzadeh A. Insulin resistance and beta cell function in patients with beta-thalassemia major. *Hemoglobin*. 2015;39(1):69-73.
90. Lassman MN, Genel M, Wise JK, Hendler R, Felig P. Carbohydrate homeostasis and pancreatic islet cell function in thalassemia. *Ann Intern Med*. 1974;80(1):65-9.
91. Sharifi F, Nasab NM, Zadeh HJ. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(1):15-8.
92. Bazi A, Sharifi-Rad J, Rostami D, Sargazi-Aval O, Safa A. Diabetes Mellitus in Thalassaemia Major Patients: A Report from the Southeast of Iran. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):BC01-BC4.
93. Salama KM, Ibrahim OM, Kaddah AM, Boseila S, Ismail LA, Hamid MM. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(2):287-92.
94. Pan J, Liao Y, Huang Q, Ji G, Dai R, Lin D. Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study. *Nutr Hosp*. 2023;40(5):949-59.
95. Vitebskaya AV, Bugakova ES, Pisareva EA, Tikhonovich YV. [Endocrine disorders in patients with transfusion-dependent hereditary anemias]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022;68(6):121-30.
96. Hafez M, Youssry I, El-Hamed FA, Ibrahim A. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia: assessment of risk factors. *Hemoglobin*. 2009;33(2):101-8.
97. Ansari AM, Bhat KG, Dsa SS, Mahalingam S, Joseph N. Study of Insulin Resistance in Patients With beta Thalassemia Major and Validity of Triglyceride Glucose (TYG) Index. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(2):128-31.
98. De Sanctis V, Daar S, Soliman AT, Tzoulis P, Yassin MA, Kattamis C. Evolution of Combined Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in beta-Thalassemia Major: Results in 58 Patients with a Mean 7.7- year Follow-Up. *Acta Biomed*. 2022;93(3):e2022242.
99. Choudhary A, Giardina P, Antal Z, Vogiatzi M. Unreliable oral glucose tolerance test and haemoglobin A1C in beta thalassaemia major--a case for continuous glucose monitoring? *Br J Haematol*. 2013;162(1):132-5.
100. Gomber S, Bagaria A, Madhu SV, Dewan P. Glucose Homeostasis Markers in Beta-Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(7):508-10.
101. Khalifa AS, Salem M, Mounir E, El-Tawil MM, El-Sawy M, Abd Al-Aziz MM. Abnormal glucose tolerance in Egyptian beta-thalassemic patients: possible association with genotyping. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(3):126-32.

102. El-Samahy MH, Tantawy AA, Adly AA, Abdelmaksoud AA, Ismail EA, Salah NY. Evaluation of continuous glucose monitoring system for detection of alterations in glucose homeostasis in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):65-72.
103. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr*. 2003;162(3):139-46.
104. Zamani F, Razmjou S, Akhlaghpour S, Eslami SM, Azarkeivan A, Amiri A. T2* magnetic resonance imaging of the liver in thalassemic patients in Iran. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):522-5.
105. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2004;126(5):736-42.
106. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9.
107. Khadivi Heris H, Nejati B, Rezazadeh K, Sate H, Dolatkhah R, Ghoreishi Z, et al. Evaluation of iron overload by cardiac and liver T2* in beta-thalassemia: Correlation with serum ferritin, heart function and liver enzymes. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2021;13(1):54-60.