



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

**“TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ
HASTALARINDA HİPOFİZDEKİ DEMİR
BİRİKİMİNİN İNCELENMESİ”**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Şefika İlknur KÖKÇÜ KARADAĞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İSTANBUL-2017

Canım kızım Zeynep Ela ve tüm dünya çocuklarına ithafen;

*Dünyayı verelim çocuklara hiç değilse bir günlüğüne
allı pullu bir balon gibi verelim oynasınlar
oynasınlar türküler söyleyerek yıldızların arasında
dünyayı çocuklara verelim
kocaman bir elma gibi verelim sıcacık bir ekmek somunu gibi
hiç değilse bir günlüğüne doysunlar
bir günlük de olsa öğrensin dünya arkadaşlığı
çocuklar dünyayı alacak elimizden
ölümsüz ağaçlar dikecekler...*

Nazım Hikmet

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir çocuk hekimi olmamız için engin bilgi ve tecrübelerini her ortamda paylaşan, hep yanımda olduğunu hissettiren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Başkanımız Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'a,

Tezime başladığım ilk günden beri birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, ihtiyaç duyduğum her durumda desteğini hissettiğim, tezimin yapılmasının her aşamasında hep yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ'a,

Tezimin yapılmasında büyük emeği olan Radyoloji ABD'dan Prof. Dr. Memduh DURSUN'a, Çocuk Endokrin BD'dan Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER, Prof. Dr. Firdevs BAŞ'a ve Erişkin Endokrinoloji BD'dan Uzm. Dr. Nurdan GÜL'e,

İstanbul Tıp Fakültesinde bulunduğum süre içerisinde, bana yol gösteren, örnek olan bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde sonsuz katkıları olan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Mesleki yaşamımda yollarımızın kesişmesinden büyük keyif aldığım Radyoloji ABD'dan Uzm. Dr. Ali Aslan DEMİR'e ve teknisyen Mahmut SAY'a,

Aynı ortamda çalışmaktan keyif aldığım Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği sekreter ve çalışanlarına,

Her zaman beni destekleyen, hep yanımda olan, çocukluğumu hiç unutturmayan, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili annem, babam ve canım kardeşime,

Hayattaki zorlukları ve güzellikleri beraber paylaştığım, birlikte yürümekten yorulmayacağım canım eşim'e,

Hayatıma adımını attığı ilk andan itibaren dünyama daha da anlam katan, gözlerinin içine her baktığımda yeniden doğduğumu hissettiren biricik kızım Zeynep Ela'ma,

Çalışmamıza katılan tüm talasemi hasta ve ailelerine,

İyi ki çocuk doktoru olmuşum dedirten tüm çocuklara,

İçtenlikle teşekkür ederim ...

Dr. Şefika İlknur KÖKÇÜ KARADAĞ

2017, İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Hematopoez.....	6
2.2. Hemoglobin ve Globin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri	7
2.3. Talasemi Tarihçesi.....	9
2.4. Talasemi Tanımı ve Tipleri	10
2.4.1. Alfa talasemi.....	11
2.4.2. Beta Talasemi	12
2.4.2.1. Talasemi Taşıyıcılığı.....	12
2.4.2.2. Talasemi İntermedia.....	12
2.4.2.3. Talasemi Major	14
2.5. Transfüzyon Alan Hastalarda Patofizyoloji	15
2.5.1. Klinik Bulgular.....	16
2.5.2. Tanı.....	16
2.6. Talasemide Demir Birikimi	17
2.7. Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	17
2.7.1. Serum Ferritin Düzeyinin Ölçülmesi	17

2.7.2. Karaciğer Biyopsisi ile Karaciğer Dokusunda Demir Miktarının Ölçülmesi	18
2.7.3. Demir Birikimi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	18
2.8. Demir Birikimi ve Endokrin Komplikasyonlar	19
2.8.1. Hipofizde Demir Birikimi	20
2.9. Tedavi Yöntemleri	20
2.9.1. Transfüzyon Tedavisi	20
2.9.2. Şelasyon tedavisi	22
2.9.2.1. Desferroksamin (DFO)	22
2.9.2.2. Deferipron (DFP)	23
2.9.2.3. Deferasiroks (DFX)	23
2.9.3. Splenektomi	23
2.9.4. Kök Hücre Nakli	24
2.9.5. Gen Tedavisi	25
2.9.6. Prenatal Tanı ve Talasemi Önleme Programı	25
2.10. Talasemi Hastalarında Meydana Gelen Komplikasyonlar	25
2.10.1. Endokrin Komplikasyonlar	25
2.10.1.1. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet	26
2.10.1.2. Hipotiroidi	26
2.10.1.3. Hipoparatiroidi	26
2.10.1.4. Adrenal yetmezlik	27
2.10.1.5. Hipogonadizm	27
2.10.1.6. Büyüme Geriliği	28
2.10.1.7. Osteoporoz	28
2.10.2. Kardiyak Komplikasyonlar	28
2.10.3. Hepatik Komplikasyonları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30

3.1. Çalışma Grubu.....	30
3.2. Hipofiz MRG Tekniği	32
3.3. Endokrin Komplikasyonların Tanımlanması	32
3.3.1. Hipotiroidi tanımı	32
3.3.2. Hipogonadizm tanımı	33
3.3.3. Adrenal yetmezlik tanımı	33
3.3.4. Diabetes mellitus tanımı	33
3.4. İstanbul Üniversitesi Etik Kurul Onayı	33
4. BULGULAR	34
4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımı	34
4.1.1. Cinsiyet Dağılımı	34
4.1.2. Talasemi Tanısı Konma Yaşı	34
4.1.3. Talasemi Tipine Göre Hastaların Dağılımı	35
4.1.4. Şelasyon tedavilerinin dağılımı	35
4.1.5. Akraba Evliliği Olanların Dağılımı	36
4.1.6. Splenektomili hastaların dağılımı.....	36
4.1.7. Kemik İliği Nakilli Hastaların Dağılımı.....	36
4.2. Endokrin sorunların dağılımı.....	36
4.3. Laboratuvar değerlerinin dağılımı	38
4.3.1. Ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi	41
4.4. Magnetik rezonans görüntülemelerinin (MRG) incelenmesi	42
4.4.1. Kalp, Karaciğer, Hipofiz MRG bulgularının değerlendirmesi.....	42
4.4.2. Hipofiz demir birikimi olan ve olmayan olguların karaciğer ve kalp demiri birikiminin ve ferritin değerlerinin incelenmesi.....	44
4.4.3. Kalp ve karaciğer demir birikimi olan olguların hipofiz demir birikimlerinin değerlendirilmesi	44

4.4.4. Hipofiz MRG Demir Birikiminin Cinsiyete, Talasemi Tipine Göre İncelenmesi.....	47
4.5. Ferritin Ölçümleri ile Hipofiz MRG Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	48
4.6. Hipofiz Demir Birikimine Göre Endokrin Komplikasyonların ve Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi.....	50
4.7. Hipogonadizm varlığına göre Hipofiz MRG demir birikim ölçümü için Cut off değeri belirleme	54
4.7.1. Hipofiz demir birikimi Global R2* değeri <62,3 ve ≥ 62,3 olan hastalarda diğer endokrin komplikasyonların incelenmesi	56
4.8. İstatistiksel İncelemeler	57
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66
8. EKLER.....	74
EK-1 TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA HİPOFİZDEKİ DEMİR BİRİKİMİNİN İNCELENMESİ	74
EK-2 “TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA HİPOFİZDEKİ DEMİR BİRİKİMİNİN İNCELENMESİ” BAŞLIKLİ ARAŞTIRMA İÇİN GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	75
EK-3 KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI.....	77
EK-4 GÖNÜLLÜ ONAY FORMU	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hematopoez ve hemoglobin sentezi (1)	6
Şekil 2.	Hemoglobinin ve Hem grubunun yapısı (4)	7
Şekil 3.	Globin genlerinin kromozomal organizasyonu (7).....	8
Şekil 4.	Türkiye'de beta talasemi hastalarının dağılımı (Canatan, 2007).	10
Şekil 5.	Transfüzyon gereksinimine göre talasemi sendromlarının fenotipik olarak sınıflandırılması (1)	11
Şekil 6.	Cinsiyet dağılımı.....	34
Şekil 7.	Talasemi tipinin dağılımı.....	35
Şekil 8.	Şelasyon tedavilerinin dağılımı	35
Şekil 9.	Akraba evliliği olan hastaların dağılımı	36
Şekil 10.	Endokrin komplikasyonu olan hastaların dağılımı	37
Şekil 11.	Hastaların D vitamini düzeylerinin dağılımı	40
Şekil 12.	Ferritin düzeylerinin dağılımı	41
Şekil 13.	Hipofiz demir birikimi olmayan hastanın MRG görüntüsü.....	43
Şekil 14.	Hipofiz demir birikimi olan hastada (global R2*değeri: 582,7) MRG görüntüsü ..	43
Şekil 15.	Hipofizde demir birikimi olan ve olmayan olguların kalp, karaciğer demir birikimi ve ferritin değerlerinin incelenmesi	44
Şekil 16.	Hipofiz demir birikimi ile ferritin arasındaki ilişki	49
Şekil 17.	Hipofizde demir birikimi olan olgularda endokrin komplikasyonların dağılımı.....	50
Şekil 18.	Hipogonadizm varlığına göre hipofiz MRG demir birikim ölçümlerinin dağılımı.	53
Şekil 19.	Hipogonadizm Varlığına Göre Hipofiz MRG Demir Birikimi (Global R2*) Dağılımı	53
Şekil 20.	Hipogonadizme göre hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) için ROC eğrisi..	55
Şekil 21.	Hipogonadizm ile hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) ilişkisi	56
Şekil 22.	Hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) ilişkisi 62,3 altında ve üstünde olanlarda endokrin komplikasyon dağılımı	56

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hipogonadotropik hipogonadizm laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	38
Tablo 2.	Boy kısalığı laboratuvar bulguları değerlendirilmesi	38
Tablo 3.	Tiroid hormonlarının laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	39
Tablo 4.	Adrenal yetmezlik laboratuvar bulguları değerlendirmesi	39
Tablo 5.	Diyabet ve bozulmuş açlık glikozu laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	39
Tablo 6.	Kemik metabolizması laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	40
Tablo 7.	Karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi	41
Tablo 8.	Kalp, karaciğer, hipofiz demir yükünün MRG ile değerlendirilmesi.....	42
Tablo 9.	Kalp, karaciğer, hipofiz demir birikimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	44
Tablo 10.	Splenektomi durumuna göre vücut demir yükü	45
Tablo 11.	Karaciğer demir birikimi ile karaciğer fonksiyon testleri ilişkisi.....	46
Tablo 12.	Şelasyon tedavisi ile ferritin, kalp, karaciğer, hipofiz demir birikimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	46
Tablo 13.	Cinsiyete göre hipofiz demir birikiminin MRG ile değerlendirilmesi	47
Tablo 14.	Talasemi tipine göre hipofiz MRG demir birikiminin değerlendirilmesi	48
Tablo 15.	Ferritin düzeyine göre hipofiz demir birikiminin değerlendirilmesi.....	49
Tablo 16.	Hipofiz demir birikiminin MRG R2* ve T2* ölçümlerine göre endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi	51
Tablo 17.	Hipogonadotropik hipogonadizm ve hipofiz demir birikiminin MRG ile değerlendirilmesi	52
Tablo 18.	Hipofiz MRG demir birikim (Global R2) ölçümü için tanı tarama testleri ve ROC (Kesme değeri) değeri	54
Tablo 19.	Hipogonadotropik hipogonadizm ile hipofiz MRG demir birikimi (Global R2) ile ROC değeri ilişkisi	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
eALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin transferaz
AST	Aspartat transferaz
DFO	Desferoksamin
DFP	Deferipron
DM	Diabetes Mellitus
Fe ⁺²	Ferröz demir
FDA	Food and drug administration
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GvHH	Greft versus host hastalığı
Hb	Hemoglobin
HbF	Fötal hemoglobin
HBV	Hepatit B virus
HCV	Hepatit C virus
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPLC	High pressure liquid chromatography
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3
KMD	Kemik mineral dansitometrisi
KVÖ	Koryon villus örneklemesi
LH	Lüteinize edici hormon
LIC	Karaciğer demir konsantrasyonu
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini

MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NTBI	Plazma transferrine bağlı olmayan demir
O ₂ ⁻	Süperoksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH	Hidroksil
RDW	Kırmızı küre dağılım genişliği
RES	Retikuloendotelyal system
SD	Standart sapma
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TGF-β	Doku büyüme faktörü β
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
VKI	Vücut kitle indeksi

ÖZET

Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Hipofiz Demir Birikiminin İncelenmesi

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastalarında kan transfüzyonlarına bağlı gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi, hipofizer demir birikiminin incelenmesi, hormonal yetmezliklerin demir birikimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Hemoglobinopati Merkezi'nde düzenli kan transfüzyonu programında olan ve demir şelasyon tedavisi alan 10 yaşından büyük, 50 transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastasını kapsamaktadır. Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra hasta takip dosyaları incelenmiştir. Mart 2016- Mayıs Aralık 2017 tarihleri arasında hipofiz demir birikimi ve endokrin komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hastalara 1.5 Tesla Philips marka MRG cihazı ile Radyoloji ABD'da Hipofiz MRG çekilmiş ve hipofiz demir birikimi global R2* ile kantitatif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirme Windows SPSS 21 ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların %60'ında (n=30) klinik olarak en az bir endokrin komplikasyon saptanmıştır. Hastaların %28'inde (n=14) hipogonadizm, %20'sinde (n=10) diyabet, %18'inde (n=9) boy kısalığı gözlenirken, %18'inde (n=9) hipotiroidi, %14'ünde (n=7) bozulmuş açlık glikozu, %8'inde (n=4) hipoparatiroidi ve %4'ünde (n=2) adrenal yetmezlik gözlenmiştir. Hastaların %88'inde (n=44) hipofiz MRG 'nda demir birikimi saptanmıştır. Hipofizde demir birikimi saptanan (n=44) hastaların %31'inde (n=14) hipogonadizm, %25'inde (n=11) boy kısalığı, %20'sinde (n=9) diyabet mevcuttu. Demir birikimi saptanmayan hastalarda hipogonadizm ve diyabet görülmezken sadece bir hastada boy kısalığı görülmüştür. Hipogonadizm görülen hastalarda hipofiz demir birikimi (global R2* ort: 138,04), hipogonadizm görülmeyenlerden (global R2* ort: 61,1) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,018; p<0,05).

Sonuç: Düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavileri ile talasemi hastalarında yaşam uzamıştır. Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için kılavuzlarda serum ferritin düzeylerinin sıklıkla 500-1000 ng/ml arasında tutulması önerilmektedir. Ancak hipofiz demir birikimine bağlı endokrin komplikasyonlar hayat kalitesini etkilemekte ve

Çalışmamızda da saptandığı gibi ferritin değerleri 1000 ng/ml'nin altına dūřse bile hipogonadizm görülebilmektedir. Bu nedenle sadece ferritin düzeyleri ile şelasyon tedavilerini izlemek uygun değildir. Hastaların endokrin komplikasyonların klinik bulguları oluşmadan saptayabilmek, organlardaki demir birikimlerini değerlendirebilmek ve etkili şelasyon tedavisi ile belki de geri döndürebilmek için hipofiz demir birikiminin MRG ile rutin olarak değerlendirilmesinin uygun ve gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon bağımlı talasemi, endokrin komplikasyonlar, MRG



ABSTRACT

Evaluation of Pituitary Iron Overload in Transfusion Dependent Patients with Thalassemia

Aim: This study aims to evaluate the transfusion-related endocrinologic complications of transfusion dependent patients with thalassemia, quantify the pituitary iron overload, investigate the correlation of hormone insufficiencies with iron overload.

Material and Methods: 50 transfusion-dependent thalassemia patients over the age of 10 that are in regular follow up in Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hemoglobinopathy Center were evaluated in the study. Data were collected from patient files and the hospital laboratory results system. Pituitary MRI's were taken to detect pituitary iron overload with a 1.5 Tesla Philips MRI machine with global R2* in the Department of Radiology between March 2016 and May 2017.

Results: 14 patients (28%) had hypogonadism, 9 patients (18%) had short stature, 9 patients (18%) had hypothyroidism, 7 patients (14%) had impaired fasting glucose, 4 patients (8%) had hypoparathyroidism, 2 patients (4%) had adrenal insufficiency. 44 patients (88%) had pituitary iron overload on MRI. Patients with hypogonadotropic hypogonadism had significantly more severe pituitary iron overload. Patients who have iron accumulation in the pituitary; hypogonadism in 14 patients, short stature in 11 patients and diabetes in 9 patients. In cases where iron accumulation is not detected in the pituitary; hypogonadism and diabetes were not observed. In only one case, there was short stature.

Discussion: Regular transfusions and chelation has prolonged survival in patients with thalassemia. Yet, iron overload in a variety of organs continues to decrease the quality of life. It is common practice to keep serum ferritin levels between 500 – 1000 ng/ml to avoid complications associated with iron overload. Some patients have iron overload in the pituitary even with serum ferritin levels below 1000 ng/ml. Therefore, it is not appropriate to dosing of chelation therapy only with serum ferritin levels. In order to detect endocrinologic complications before they are clinically apparent, to evaluate for iron overload and to dosing of chelation more effectively, it would be prudent to routinely obtain pituitary MRI in patients with transfusion dependent thalassemia.

Key Words: Transfusion dependent thalassemia, pituitary iron, MRI

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi terimi normal globin zincirlerinin sentezlenememesi ya da sentezinin azalması ile karakterize olan bir grup kan hastalığını ifade etmektedir. Talasemiler sentezi bozulan zincirin türüne göre adlandırılırlar ve bunlar yapımı bozuk olan globin zincirine göre α (alfa), β (beta), λ (gama), δ - β (delta-beta) ve $\epsilon\lambda\delta\beta$ (epsilon-gama-delta-beta) talasemi olarak adlandırılmaktadır. Beta globin zincirinin az yapılması veya hiç yapılamaması ile giden talasemilere “Beta talasemiler” adı verilmektedir (1).

Beta talasemi taşıyıcılığı oranı Türkiye genelinde %2 olmakla birlikte, bu sayı Türkiye'nin bazı bölgelerde %10'a kadar çıkmaktadır. Beta talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliğinin ayrımı gereksiz demir kullanımını azaltacağı gibi bu ailelere genetik danışmanlık verilmesini sağlayacaktır (2).

Türkiye'de en sık görülen talasemi tipi olan beta talasemi hastalığı, klinik olarak üç gruba ayrılmaktadır (1).

1. Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan transfüzyona bağımlı talasemiler (TBT), Talasemi majör (TM) ve bazı talasemi intermedia (Tİ) hastaları
2. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler (NTBT); transfüzyon bağımlılığı olmayan Tİ.
3. Talasemi taşıyıcıları

Transfüzyon bağımlı talasemi hastaları yaşamlarını sürdürebilmek için düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar ve yeterince transfüzyon desteği ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Ancak hastalarda artmış intestinal demir absorpsiyonunun yanında düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemokromatozis) organ yetmezliklerine yol açmaktadır.

Günümüzde transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında şelasyon tedavisi ile yaşam süresinin uzaması sonucu, daha önce dikkate alınmayan ve yaşam kalitesini bozan endokrinolojik sorunlarla daha sık karşılaşılmaktadır (1). Kan alan talasemi hastalarında gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi bu hastaların bu sorunlar açısından izlem ve tedavisini kolaylaştıracaktır (2).

Dokulardaki demir birikimini göstermede biyopsi altın standart olsa da invaziv bir yöntem olduğu için rutin kontroller sırasında kolay tekrarlanamaz. Bu nedenle klinik olarak

serum ferritinin seri ölçümleri ile hastaların şelasyon tedavilerin takibinde en sık kullanılan yöntemdir (1).

Literatürde bir çok çalışmada gösterildiği gibi her bir organ için, demir birikiminin invazif olmayan metodlarla belirlenmesi hastaların bu komplikasyonlar yönünden yeterli takibine olanak verir. Bu amaçla magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sıklıkla kullanılmaktadır (1).

Bu çalışmada transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastalarında kan transfüzyonlarına bağlı gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi, hipofizer demir birikiminin incelenmesi, hormonal yetmezliklerin demir birikimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla İTF Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniği, Hemoglobinopati Merkezi'nde takip altında olan transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının biyokimyasal ve hormonal olarak değerlendirmeleri ile hipofiz T2* ve R2* MRG ölçümleri değerlendirilmiştir.

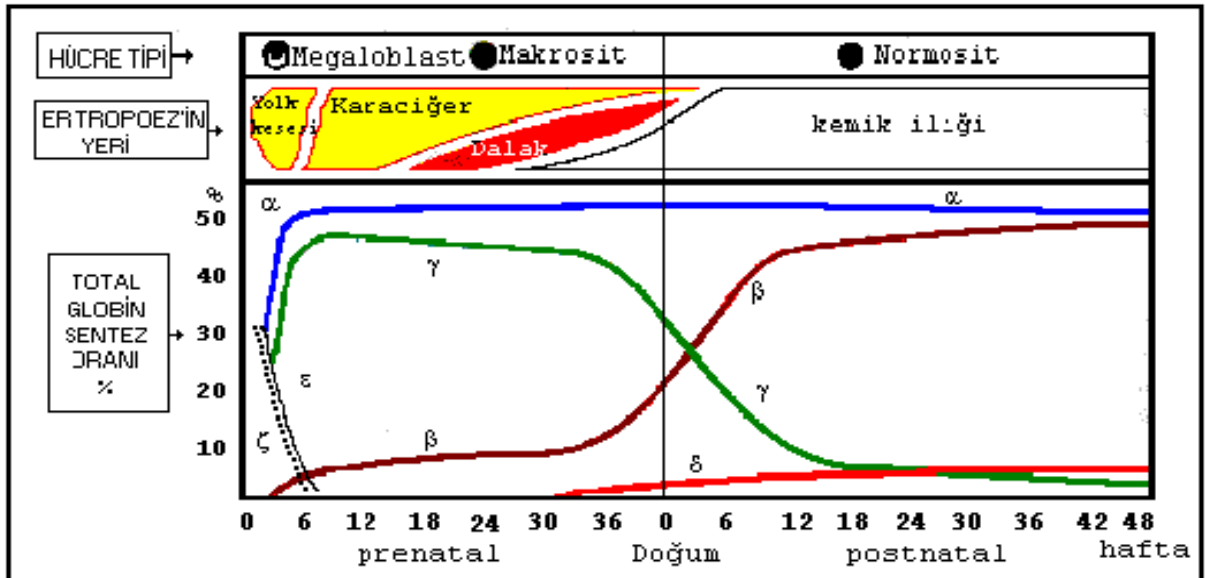
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez

Hematopoez kan yapımını tanımlar. Eski Yunanca'da kan anlamına gelen *haima* ile yapmak anlamına gelen *poiein* kelimelerinin birleşimi ile meydana gelmiştir. Bir erişkinde ortalama olarak kemik iliğinde her gün $\sim 5 \times 10^{11}$ hücre üretilmektedir. Kan hücrelerinin üretimi oldukça sıkı bir mekanizma ile kontrol edilir (3).

Hematopoez birinci trimesterde yolk salk' ta başlar ve sonrasında karaciğer ve dalağa geçer. İkinci trimesterde hematopoezden sorumlu en önemli organ karaciğerdir. Kemik iliğinin hematopoezde baskın rol oynaması ancak üçüncü trimesterde olur. Doğumda ise kan üretiminin çoğu kemik iliğinde gerçekleşmektedir, kemik iliğinde kan üretilmesine intramedüller hematopoez denir. Fakat doğumdan sonra kemik iliğinde herhangi bir hastalık nedeni ile kan üretimi yapılamıyorsa karaciğer ve dalak kan üretim işini yeniden yapabilir buna "ekstramedüller hematopoez" denir (3).

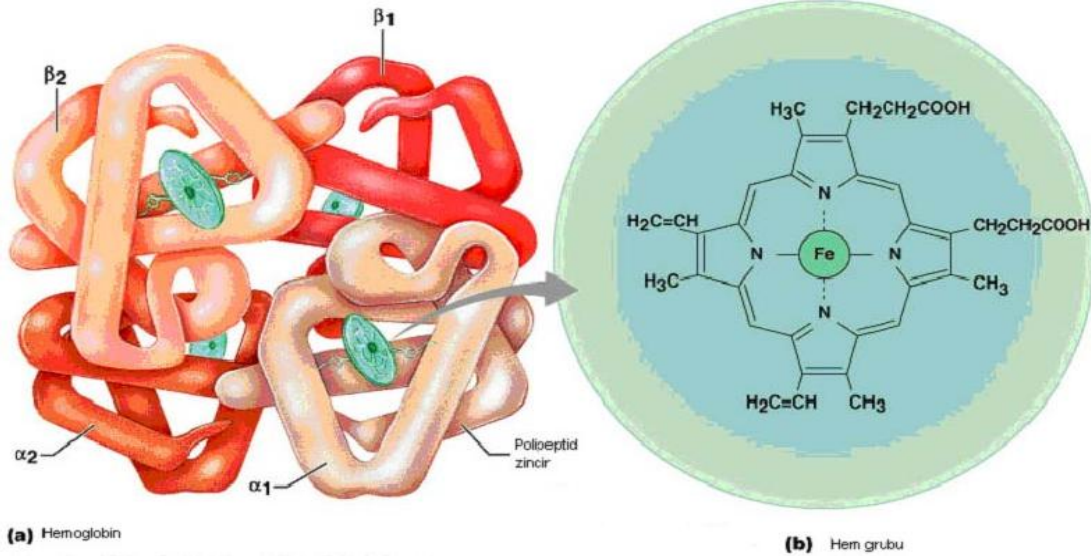
Bebeklik ve çocukluk çağında hemen her kemikte aktif hematopoeze ait bulgular vardır. Yaş arttıkça hematopoetik olarak aktif olan kırmızı kemik iliğinin yerini yağ dokusundan oluşan ve kan üretiminde etkisiz olan sarı ilik alır. Erişkinlerde hematopoez proksimal uzun kemikler ve aksiyal iskelet kemiklerinde olur (3).



Şekil 1. Hematopoez ve hemoglobin sentezi (1)

2.2. Hemoglobin ve Globin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

Hemoglobin (Hb) eritrositlerin içindeki temel protein olup, başlıca görevi, akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır. Hemoglobin molekülü, hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşan bir tetramerdir. Hem oksijene bağlanma özelliğine sahip Fe^{+2} (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşur (1).



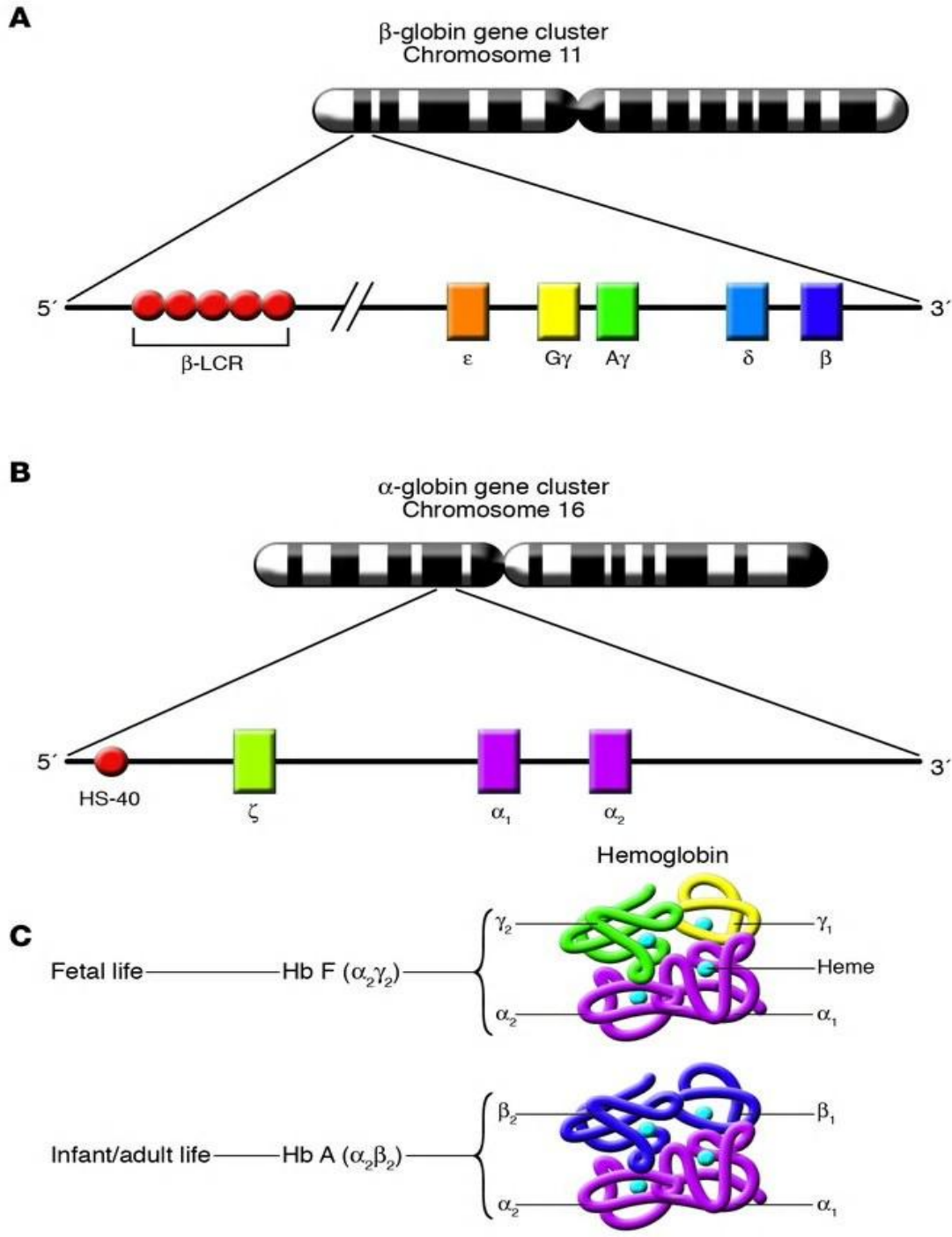
Şekil 2. Hemoglobinin ve Hem grubunun yapısı (4)

Hemoglobinin yapısında bulunan globin proteinlerinin sentezlendiği genler başlıca 2 gruba ayrılır (5).

1. Alfa (α) globin benzeri genler: 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup zeta (ζ), alfa1 (α_1) ve alfa 2 (α_2) olmak üzere üç genden oluşmaktadır.

2. Beta (β) globin benzeri genler: 11. kromozomun kısa kolunda lokalize beta (β), epsilon (ϵ), 2 tip gama ($G\gamma$ ve $A\gamma$) ve delta(δ) olmak üzere beş genden oluşmaktadır.

Farklı zincir tipleri, farklı hemoglobin tiplerinin oluşmasına neden olur. Embriyonik Hb'ler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta üretilen eritrositlerin içerisinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik Hb'ler, $\zeta_2\epsilon_2$ (Gower I), $\alpha_2\epsilon_2$ (Gower II), $\zeta_2\gamma_2$ (Portland) gibi yukarıda adı geçen farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Epsilon zincirleri gebeliğin ikinci trimesterinden sonra görülmez. Kord kanında Hb Portland az da olsa tespit edilebilir (6). Sağlıklı erişkinde hemoglobin elektroforezinde $>95\%$ HbA ($\alpha_2\beta_2$), $2-3,5\%$ HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve $<2\%$ HbF bulunur (6).



Şekil 3. Globin genlerinin kromozomal organizasyonu (7)

2.3. Talasemi Tarihçesi

Pediatrist Thomas Cooley (1871-1945) 1925 yılında hayatının ilk yılında derin anemiye giren ve splenomegalisi olan bebeklerde görülen anemiye, “*Cooley Anemisi*” adını vermiştir. Literatürde zaman içinde “Splenik Anemi” ve “Eritroblastozis” gibi isimler de almış olan talasemi sendromlarına 1932 yılında George Whipple ve Lesley Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık rastlanılmasına dayanarak “*Thalassemia- Büyük Deniz*” isminden esinlenerek “*Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi*” adını uygun görmüşlerdir (8).

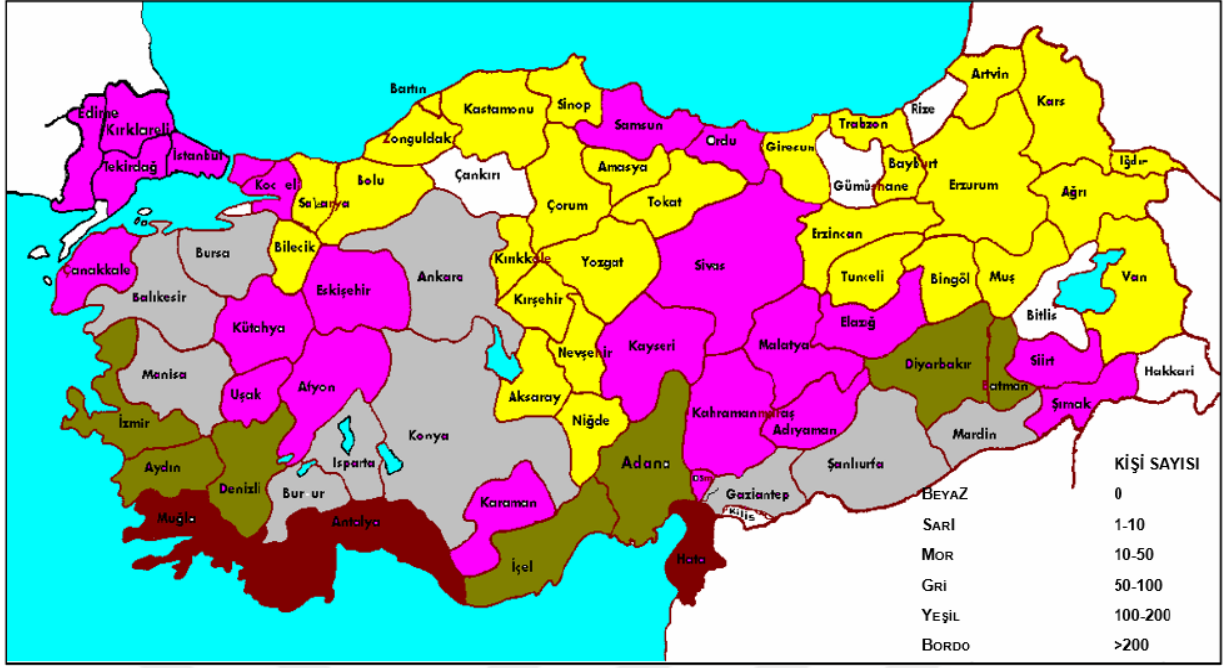
1938 yılında Caminopetros, hastalığın Mendel kurallarına uygun kalıtıldığını göstermiştir. 1944 tarihinde Valentine ve Neel talasemileri “majör” ve “minör” olmak üzere iki ayrı grup altında toplamışlar, 1946 yılında Vezzoso İtalya’da talasemi dağılımının sıtma dağılımı ile aynı olduğunu yayınlamışlardır. 1949 yılında Chini ve Valeri ise kafa iskeletinde kemik değişiklikleri olan ilk insanların Sicilya’ da, Sardinya’ da, Amerika’ nın ilk yerlilerinde, Peru’ nun İnkalarında, Kolombiya yerlilerinde, Meksika Azteklerinde, Yucatan’ da Maya yerlilerinde ve daha bir çok yerde ortaya çıktığını yayınlamışlardır (8).

1950 yılında Neel ve Itano hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinleri tanımlamıştır. 1959’ da Ingram ise alfa ve beta talasemiler olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur. Ertesi yıl Wolman, talasemi’de transfüzyon tedavilerini tanımlamıştır (8).

1960-1980 yılları arasında alfa, beta, gama ve delta globinlerin farklı genlerde olduğu yayınlandı. Talasemilerin genetik heterojenitesi olduğu saptandı. 1980’ li yıllardan sonra talaseminin moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar yayınlandı (9).

Ülkemizde ilk beta talasemi majör vakası 1941 yılında tanımlanmıştır. Ancak talasemilerin bir sağlık problemi olarak dikkate alınması 1950’ li yıllara denk gelmektedir. 1950’ li yıllarda, Türkiye’de hemoglobinopati ile ilgili ilk çalışmalar Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından başlatılmıştır. 1987’ de Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar Prof. Dr. Nejat Akar ve arkadaşları tarafından yayınlandı. 2002 yılında Prof. Dr. Nazlı Başak ve arkadaşları Türk toplumunda beta talaseminin moleküler spektrumunu yayınladı (9).

Canatan’ın yaptığı çalışmalarda da gösterildiği gibi beta talasemi taşıyıcılığı oranı Türkiye genelinde %2 olmakla birlikte, bu sayı Türkiye ’nin bazı bölgelerde %10’a kadar çıkmaktadır (10).



Şekil 4. Türkiye'de beta talasemi hastalarının dağılımı (Canatan, 2007).

2.4. Talasemi Tanımı ve Tipleri

Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının defektif sentezlenmesi sonucu normal hemoglobin sentezinin kısmi azaldığı veya tamamen kaybolduğu bir grup heterojen otozomal resesif geçişli herediter hematolojik bir hastalıktır. Talasemiler yetersiz üretilen globin zincirine göre alfa (α), beta (β), delta-beta ($\delta\beta$) ve gama-delta-beta ($\gamma\delta\beta$) talasemiler olarak sınıflandırılır (1).

α -Talasemi: Azalmış veya bozuk α -globin sentezi ya da α -globin sentezinin olmaması ile karakterizedir.

β - Talasemi: Azalmış veya bozuk β -globin sentezi ya da β - globin sentezinin olmaması ile karakterizedir.

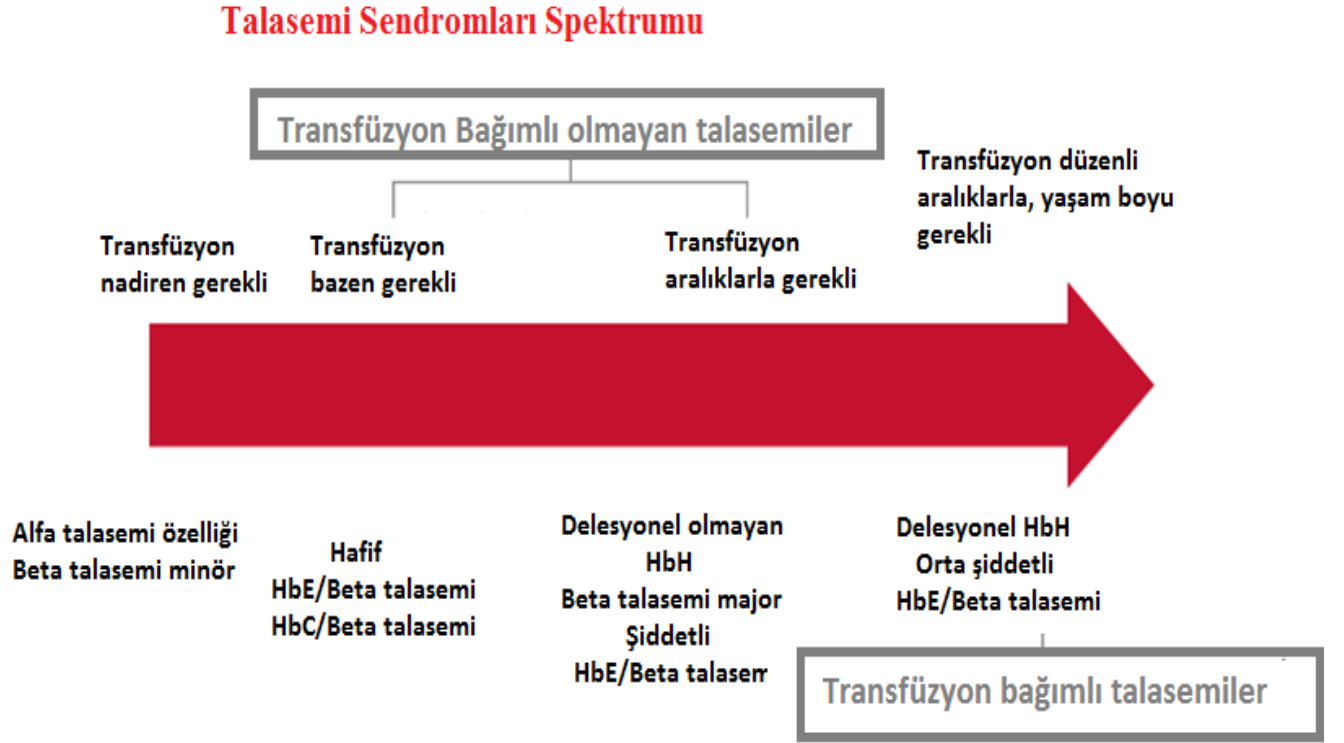
$\delta\beta$ -Talasemi: Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalma veya bozulma ya da hem δ - hem de β - globin sentezinin olmaması ile karakterizedir.

$\gamma\delta\beta$ -Talasemi: γ , δ ve β -globinlerin hepsinin sentezinde azalma veya bozulma ya da bu globinlerin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

Otozomal resesif kalıtım özelliği nedeniyle, **α veya β talasemi taşıyıcıları genellikle asemptomatiktir** ve tedaviye gereksinim duymazlar. Talasemi alellerinin homozigot ya da birleşik heterozigot olması talasemi sendromu ya da hastalığı ile sonuçlanır.

Şimdilerde klinik önemine ve transfüzyon gereksinimine bağlı olarak bu talasemi sendromları fenotipik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

1. Transfüzyon bağımlı talasemiler
2. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler



Şekil 5. Transfüzyon gereksinimine göre talasemi sendromlarının fenotipik olarak sınıflandırılması (1)

2.4.1. Alfa talasemi

Alfa globin zincirlerinin sentezlenmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan hemoglobinopati tipidir. Normalde her bir kromozomda iki olmak üzere toplam dört alfa globin geni bulunmaktadır. Alfa talasemide en sık rastlanılan patoloji gen delesyonudur. Dört alfa geninden bir tanesi delesyona uğradığında sessiz talasemi veya alfa talasemi-2, iki alfa geni delesyona uğradığında alfa talasemi taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1, üç alfa geni delesyona uğradığında Hb H hastalığı, dört alfa geni delesyona uğradığında ise hidrops fötalis ortaya çıkar (11).

2.4.2. Beta Talasemi

Beta talasemi, hastalığın klinik şiddetine göre dört klinik başlık altında toplanabilir: Talasemi taşıyıcısı, talasemi intermedia ve talasemi major (12).

Talasemi taşıyıcılarında β geninde heterozigot mutasyon varken, talasemi intermedia ve talasemi majorlu hastalarda homozigot mutasyon söz konusudur. Beta talasemilerde klinik heterojeniteden mutasyonların çeşitliliği sorumludur. Birçok mutasyonda β -geni hiç eksprese olmazken (β^0), diğer mutasyonlarda β geninde azalmış ekspresyon söz konusudur (β^+) (13).

Öte yandan hastalığın klinik ağırlığını belirlemede tek başına mutlak β globin miktarı değil, globin genlerinin sentezindeki dengesizlik belirleyici olur. Örneğin beraberinde eşlik eden alfa talasemi mutasyonu bulunan homozigot ya da heterozigot beta talasemi hastalarında arası dengesizlik azalır ve daha hafif klinik bulgular görülebilir (14).

2.4.2.1. Talasemi Taşıyıcılığı

Bu hastalarda β globin genlerinden birinde mutasyon vardır. Tipik olarak bu hastalarda hemoglobin elektroforezi incelemesinde HbA₂ düzeyi artmıştır (%3.5-8). Bazı hastalarda HbF düzeyi de mutasyonla ilgili olarak yüksek bulunabilir (%1-5). Demir eksikliği anemisinde, HbA₂ düşerek beta talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Talasemi taşıyıcılarının periferik kan yaymalarında mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, “target” hücreleri görülebilir. Kemik iliği incelemesinde hafif derecede eritroid hiperaktivite görülebilir. Eritrosit ömrü hafif derecede kısalmıştır. δ ve β genleri için heterozigot mutasyon bulunduran hastalarda artmış HbF (%5-15) ve düşük HbA₂ bulunur. Her ikisi de hipokrom mikrositer anemiye yol açan beta talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırt edilmelidir (12, 15, 16).

2.4.2.2. Talasemi İntermedia

Alta yatan moleküler defekt β^+ veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot beraberliğidir. Enfeksiyon, cerrahi gibi stres durumları dışında hemoglobin değerleri 6-10 gr/dl düzeyindedir. Hematokrit, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW’de artış mevcuttur (1).

Hemoglobin elektroforezinde: HbA düşükken (%10-20), HbF yüksektir (%70-80). Talasemi intermedia hastalarında klinik heterojendir. Erişkin hayata kadar tamamen

asemptomatik hastalar olabileceği gibi hastaların büyük kısmı transfüzyon gereksinimi olmaksızın orta şiddette anemiye sahiptir.

Daha ağır klinik tabloya sahip hastalar ise 2-6 yaş arasında tanı alırlar ve aralıklı kan transfüzyonu ihtiyacı duyabilir. Bazı hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği, hipersplenizm ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı görülebilir (17).

İnefektif eritropoeze bağlı splenomegali, ekstramedüller hematopoez kitleleri, artmış demir emilimi sonucu demir birikimi bulguları, artmış eritropoetik aktiviteye bağlı kemik ekspansiyonu ve folik asit eksikliği, azalmış doku oksijenizasyonu ve doku frajilitesindeki değişikliklere bağlı bacak ülserleri, kronik anemiye bağlı büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, artmış ürik asite bağlı ürik asit nefropatisi klinik tabloya eşlik edebilir (17, 18).

Büyüme gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali yönünden izlem, gerektiğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanır. Talasemi intermedia tanılı hastalar kan transfüzyonu almasalar dahi, artmış intestinal demir emilimine bağlı demir birikimi görülebilmektedir (19).

Literatürde bu hastaların demir birikimi yönünden serum ferritin ve karaciğer demir birikimlerinin karaciğer biyopsisi ya da T2*/R2* MRG ile izlemi ve birikimin bu hastalar için belirlenen eşik değerlerin üzerine çıkması durumunda demir şelasyon tedavisinin başlanması yönünde veriler mevcuttur (19).

Splenektomi kan transfüzyon gereksinimini azaltsa da splenektomiye bağlı gelişebilecek artmış enfeksiyon riski ve pulmoner hipertansiyon, bunlara bağlı yüksek morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle mümkün olduğunca ertelenmelidir (20).

Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları (17)

1. Büyüme ve gelişmede duraklama
2. Yüz kemiklerinde değişiklikler
3. Hipersplenizm
4. Ekstramedüller hematopoez
5. Bacak ülserleri
6. Patolojik kırıklar

7. Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon
8. Enfeksiyon ve gebelik dönemleri
9. Egzersiz kapasitesinde azalma

2.4.2.3. Talasemi Major

Talasemi major (TM) hastalarında β globin zincirinin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak beta globin geni sentezlenememekte veya az sentezlenmektedir. Eritrositlerde α globin zincir fazlalığına bağlı olarak, eritrosit membranında hasarlanma, buna bağlı olarak eritrositlerde hemoliz ve kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu olarak anemi görülmektedir.

Anemi eritropoetin üretimini artırmakta, ekstramedüller hematopoez gelişmekte; hastalarda hepatosplenomegali ve iskelet yüz değişiklikleri (burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü) oluşmaktadır. TM hastalarda klinik hastaların uygun tedavi alıp almamalarına bağlı olarak çok değişkendir. Uygun tedavi alan hastalarda hiçbir klinik bulgu gözlenmezken uygun tedavi almayan hastalar ağır klinik bulgular ile kaybedilirler (21).

Talasemi major bebeklerde doğumda hiçbir klinik bulgu yoktur. Yaşamın 4-6 aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar ortaya çıkar. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gecikme, karın şişliği (karaciğer ve dalak büyümesine bağlı) sık enfeksiyon gibi bulgular ile hastanelere başvururlar. Bu hastalara kan transfüzyonu yapılmaz ise anemi derinleşir, kalp yetmezliği bulguları gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden kaybedilebilirler (21).

Dalak büyüklüğü işlevsel olarak hipersplenizme yol açar. Buna bağlı olarak pansitopeni ve enfeksiyonlara yatkınlık gözlenir. Öte yandan TM hastalarda artmış intestinal demir absorpsiyonunun yanında düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemokromatozis) bu hastalarda organ yetmezliklerine yol açmaktadır (21).

Günümüzde standart tedavi kabul edilen kan transfüzyonları ile birlikte düzenli demir şelasyon tedavisi uygulanan hastalarda hiçbir klinik bulgu gözlenmez. Düzenli kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Ayrıca kan transfüzyonlarına bağlı demir birikiminin önlenmesi için uygun düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda demir birikimine bağlı organ komplikasyonları önlenmiş olur. Etkin şelasyon tedavisi düzenlenemediği durumda hasta 20'li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilir. Endokrin organlarla ilgili kısa boy (hipofizden büyüme hormonu

salınımı eksikliğine bağlı), diabetes mellitus (pankreas), hipogonadotropik hipogonadizm (primer/sekonder amenore, prepubertal vücut yapısı), hipotiroidi, hipoparatiroidi ve multifaktöryel olarak osteoporoz gibi komplikasyonlar oluşur. Karaciğerde demir birikimi siroza neden olabilir. Bu hastalarda ek olarak transfüzyona bağlı olarak gelişebilecek Hepatit B, Hepatit C bulaşı da siroza neden olabilir (10).

2.5. Transfüzyon Alan Hastalarda Patofizyoloji

Patogenezinde en önemli belirleyiciler alfa globin zincir fazlalığına bağlı olarak gelişen anemi ve inefektif eritropoez, buna bağlı gelişen kemik iliği genişlemesi, iskelet deformiteleri ve artmış gastrointestinal demir emilimidir. α/β globin zincirlerindeki dengesizliğin derecesi mutasyon tipine göre değişiklik göstermektedir. Beta talasemi major'de günümüze kadar 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğu gen içi nokta mutasyonlardır (12).

Hastaların klinik seyrinde morbidite ve mortaliteye etki eden bir diğer önemli etken ise anemi nedeniyle hastaların almakta oldukları yoğun transfüzyon tedavilerinin yol açtığı demir birikimi ve buna bağlı gelişen organ hasarları ve yetmezlikleridir (22).

Demirin redoks reaksiyonlarını katalize edebilme özelliği toksisitesinin başlıca nedenidir. Normal hücrel reaksiyonlar sonucu oluşan reaktif oksijen ara ürünleri olan superoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), organizmanın bunları uzaklaştırma kapasitesinin üzerinde oluştuğunda oksidatif stres oluşturmaktadır. Oksijen ara ürünleri demire bağımlı Fenton reaksiyonu ile hücrel zedelenme yapan serbest oksijen radikallerine dönüşebilmektedir (12). Hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) DNA ve protein gibi makromoleküllere zarar verebileceği gibi, hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonunu da artırır. Hücre içi yapılar ve özellikle lizozomlar bu çeşit peroksidasyona çok duyarlı olduğundan böylesi bir hücre zedelenmesi lizozom membranının da zarar görmesi sonucu hücre ölümü ile sonuçlanır (12).

Tüm bu reaksiyonlar ve hücre zedelenmesi demirin aşırı birikimi ile giden tüm klinik durumlarda daha fazla olarak görülür ve bu da aşırı demir birikiminde görülen doku zedelenmesi ve buna bağlı organ yetmezliklerinin başlıca nedenidir. Normalde hücre membranında demir bulunmazken demir fazlalığı ile giden durumlarda eritrosit membranındaki demir, hem proteini, ferritin ve denature hemoglobin ile membran proteini band 3 aracılığı ile hemikrom adı verilen bir kompleks oluşturur. Bu şekilde membrana bağlı demir, daha fazla hücre zedelenmesi ve membran peroksidasyon yolu ile eritrositlerin

harabiyetine neden olur. Demirin tüm bu zararlı etkileri ancak bir proteine bağlanmadan serbest halde bulunması durumunda oluşur. Demir serbest halde değilde proteinlere bağlı olarak bulunduğu durumda oksijen radikallerinin oluşması engellenmektedir (12).

2.5.1. Klinik Bulgular

Talasemi majorlü olgularda klinik bulguları iki döneme ayırabiliriz;

- a. Tanı sırasında ve süt çocuğu dönemindeki bulgular
- b. Yaşı büyük ve vücut demir depoları artmış olan olgulardaki bulgular

Talasemi majorlü bebekler yenidoğan döneminde bulgu vermezler. Bu durum fizyolojik olarak fetal yaşamda dominant olan gama-globin zincir sentezinin halen yüksek düzeyde olmasına bağlıdır. Klinik bulgular genellikle gama-zincir sentezinin azalmaya başladığı 6. aydan sonra ortaya çıkar. Bu olguların bazıları başlangıçta fizyolojik anemi olarak düşünülse de; hemoglobin düzeyinde giderek belirginleşen azalma, solukluk, beslenmede azalma, halsizlik, büyüme ve gelişmede duraklama, yineleyen enfeksiyonlar, splenomegali hastalığı düşündürmelidir (23).

Etkin ve zamanında kan transfüzyonu yapılmadığında hemoglobin düzeyi 2g/dl kadar azalabilir ve olgularda kalp yetmezliği bulguları gelişebilir. Tanısı geciken olgular kaybedilebilir. İnefektif eritropoez nedeniyle anemiye düzeltmeye çalışan kemik iliğinde eritropoetik aktivite belirgin artmıştır. Bu nedenle periferik kanda normoblastlarda artış ve retikülositoz saptanır. Ayrıca periferik kanda eritrositler mikrositerdir ve anizositoz, target hücreleri vardır (23).

Kan transfüzyonu yeterince yapıp inefektif eritropoez baskılanmazsa, yassı kemikler kan üretimi yapmaya başladığından maksiller bölge kemiklerinde belirginleşme, frontal kemiklerde çıkıntı oluşur. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifizindeki çizgilerin erken birleşmesi sonucu kemikler kısalır. Kafa kemiklerinde belirgin olan değişiklikler, artan hematopoetik doku aktivitesi nedeniyle medullanın kemik aleyhine gelişmesinden ileri gelir (23). Çocuk büyüdükçe anemi ve düzenli kan transfüzyonu sonucu gelişen vücut demir yükünün artışına bağlı gelişen komplikasyonlar klinik bulgulara eklenir. Ancak bu klinik bulgular erken ve düzenli transfüzyon tedavisiyle engellenir (24).

2.5.2. Tanı

Tarihsel olarak, beta talasemi ve alfa talasemi tanısı ağırlıklı olarak klinik ve hematolojik özelliklere dayanarak konmuştur. Hastalar sıklıkla aneminin ve/veya

mikrositozun değerlendirilmesi veya yenidoğan ve toplum taramaları nedeniyle gönderilir. Otomatik tam kan sayımlarında, ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobinin düşüklüğünün fark edilmesi ile başvurular artmıştır. Beta talasemi taşıyıcılarının belirlenmesinde hemogram ve hemoglobin elektroforezi yöntemleri kullanılmaktadır. Yüksek basınçlı lipit kromatografi (High pressure liquid chromatography (HPLC)) yöntemi beta talasemi ve diğer hemoglobinopatilerin tanısında kullanılan ve pek çok merkezde tercih edilen bir yöntemdir (25).

2.6. Talasemide Demir Birikimi

Talasemili hastalarda, eritrosit transfüzyonları sonucu veya gastrointestinal yoldan demir emiliminin artmasıyla belirli bir zaman diliminden sonra vücut demir yükü artar. Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kan transfüzyonları demir yüklenmesinde ana neden iken transfüzyona bağlı olmayan talasemilerde artmış gastrointestinal emilim daha önemlidir. İnsan vücudunda aşırı demiri atacak bir mekanizma olmadığından düzenli kan transfüzyonları ile demir birikimi kaçınılmazdır (1). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman, başta dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olur (25).

Talasemi hastalarının yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi yapılan hastalarda 140 ml/kg iken, splenektomi yapılmayan hastalarda 165 ml/kg eritrosit süspansiyonudur. Bu miktarlar sırası ile 0.44-0.49 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir (33,34). Vücudumuzun demir ihtiyacı günlük 1 mg iken, 1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içerir. Vücudumuz günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Bir hastada 10. transfüzyondan sonra demir birikimi başlar. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan talasemi majörlü hastalarda yılda 5-10 gr kadar demir birikimi olur. Şelasyon tedavisi uygulanmazsa hayatın ilk üç dekadında 70 gr' dan fazla demir vücutta birikmiş olur (26).

2.7. Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

2.7.1. Serum Ferritin Düzeyinin Ölçülmesi

Vücut demir depolarını dolaylı olarak gösteren, en ucuz, en kolay ve en sık kullanılan yöntemdir. Ferritin düzeyinin 500-1.000 ng/ml düzeyinde tutulması önerilmektedir (1).

2.7.2. Karaciğer Biyopsisi ile Karaciğer Dokusunda Demir Miktarının Ölçülmesi

Vücut demir depolarını göstermek için kullanılan altın standart yöntemdir. Hedef, karaciğer demirini 3-5 mg Fe+3/g kuru karaciğer ağırlığında tutacak biçimde selasyon tedavisini sürdürmektir. Girişimsel (invazif) bir işlem olması ve her merkezde kolaylıkla uygulanamamasından dolayı pratikte önerilmemekle birlikte, genellikle transplant öncesi hastalarda yapılmaktadır (1).

2.7.3. Demir Birikimi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans ekolarına bütün organlar farklı kontrastlarda cevap verir. Eko zamanı arttıkça organların koyulaşması artarken, demir içeren organlar daha hızlı koyulaşır (66). T2* bir dokunun iki kat koyulaşması için gerekli eko zamanını gösterir. Ayrıca görüntü koyulaşması R2 ya da R2* olarak da tanımlanabilir. Bazı gözlemciler R2* değerlerini T2* değerlerine tercih eder çünkü R2* değerleri direkt demir konsantrasyonu ile orantılıdır (27).

Demir MRG'de kendi başına görülemez, ancak demirin su protonlarının çevre dokulara difüzyonunun manyetik etkisi sayesinde demiri gösterebilir. Tipik olarak manyetik alan bozuklukları yaparak görüntülerin erken koyulaşmasını sağlar. Bütün demir formları manyetik olarak eşit baskınlıkta değildir. Düzensiz demir türleri vücuda toksik olmasına rağmen fizyolojik konsantrasyonlarda manyetik olarak sessizdir. Vücudun dolaşan serbest demire erken savunma yolu olan ferritin sitozolde dağınık olursa MRG'de çok zayıf saptanabilir. Ferritin birikimleri ve onların son ürünü olan hemosiderin doku R2, T2, T2* seviyelerini belirler. Hemosiderin demirin dominant depo formu olup, seviyeleri zamanla çok yavaş değişir. R2 değerleri tamamen hemosiderin konsantrasyonları ile belirlenir ama R2 değerleri çözünabilir ferritine az hassastır (28).

Karaciğer ve kalp demir birikiminin non-invazif belirlenmesinde MRG en önemli yöntemdir ama çoğu otör arasında efektif MRG tekniği açısından ortak bir fikir sağlanamamıştır (28,29). Doku demir birikimini değerlendirmeye yönelik MRG yöntemleri iki gruba ayrılabilir: sinyal yoğunluğu oranı yöntemleri ve relaksometri yöntemleri. Relaksometri yöntemleri daha uzun sürer, ancak relaksasyon mekanizmalarının yer aldığı zaman alanının daha iyi örnekleme sağlayarak daha kesin sonuçlar verir. T2* MRG'de demir birikimi orta bölgesel manyetik alan düzensizliklerinden köken alan bir relaksasyon parametresidir (29).

Miyokardiyal demirin doğrudan ölçülmesi, kalp yetmezliği gelişmeden önce birikimin saptanması ve tedavi edilmesine olanak sağlar. Bu amaçla kardiyovasküler T2* MRG kullanılabilmektedir. T2* MRG ile miyokardiyal demir birikimi, ventrikül işlevleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir. Kardiyak MRG'de T2* değerinin 20 ms'nin üzerinde olması klinik derecede önemli bir demir birikimi olmadığını gösterir. Kardiyak MRG'de T2* 15-20 ms arasında ise hafif derecede demir birikimi, 8-14 ms arası altında ise orta düzeyde kardiyak demir birikimi olarak değerlendirilir. Altı ms'nin altında ise %50 ihtimalle bir yıl içinde kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Kalp demir birikiminin saptanmasında kardiyak T2* MRG altın standard olup, 10 yaşın üzerindeki hastalarda yılda bir kez önerilmektedir, ancak yakın zamandaki çalışmalarda daha erken dönemde de kardiyak demir birikiminin gelişebileceği ve tetkike uyum gösterebilen hastalardan daha erken dönemde de istenebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (30).

Normal karaciğer demir miktarı 0,2-1,6 mg/g kuru ağırlıktır. Karaciğer demir miktarının >15 mg/g kuru ağırlık olan β talasemi hastaları kardiyak hastalık ve erken ölüm riski taşırlar. Karaciğer demir miktarı 7-15 mg/g kuru ağırlık olan beta talasemi hastaları hepatik fibrozis ve diabetes mellitus gibi diğer komplikasyonlar için yüksek risk taşırlar. Karaciğer demiri 3,2-7 mg/g kuru ağırlık alan beta talasemi hastaları sıklıkla karaciğerle ilgili komplikasyonlar açısından daha az risk taşırlar (30).

Hipofiz bezinin prelinik demir birikimini tespit etmek için MRG kullanılabılır. MRG'de hipofiz bezinde koyulaşma demir birikimini gösterir. Ancak koyulaşma geç başlar ve hipofiz bezi T2* MRG ölçümleri yaşa bağımlıdır. Bu nedenle değerlendirmelerde R2* ölçümleri demir birikimini ölçmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Hipofiz bezindeki demir birikimi artışı hipofiz bezi boyutunu küçültür. Hipofiz T2* ve R2* MRG ile hipofiz bezinin boyutu ve demir birikiminin ölçümü ile hipogonadizm gelişme riski belirlenebilir (31).

2.8. Demir Birikimi ve Endokrin Komplikasyonlar

Demir birikimi, karaciğer, endokrin bezler ve kalbi de içerecek şekilde, birçok organda toksisiteye sebep olmaktadır (32). Demirin önemli bir kısmı karaciğerde birikir ve siderozise, sonuç olarak da siroza neden olur. Demirin en sık birikim yeri karaciğer olmakla birlikte, kalp, pankreas ve hipofiz bezi gibi ekstrahepatik organlar, demirin yıkıcı etkisine diğer organlara kıyasla daha duyarlıdır (33,34). Talasemi hastalarında kardiyak toksisite halen başlıca ölüm nedeni olup endokrin komplikasyonlar başlıca morbidite nedenidir (32). Literatürde yapılan çalışmalara göre, demir birikimine bağlı en sık görülen endokrinopati

hipogonadizm iken bunu büyüme geriliği, diyabet ve tiroid fonksiyon bozukluğu takip etmektedir. Farklı dokular, demir birikimi ve atılımı açısından farklı hızlara sahip olup şelasyon tedavisine farklı cevaplar verebilirler. İdeal olan, en uygun şelasyon tedavisinin her bir hasta için özel olarak planlanmasıdır; vücudun farklı dokularındaki demir içeriğinin noninvaziv ve tekrar edilebilir bir metodla ölçümü, optimum şelasyon rejiminin oluşturulmasında yardımcı olabilir (31).

2.8.1. Hipofizde Demir Birikimi

Hipofiz (pituitar) bezi anterior lobu, demirin sıklıkla biriktiği bir bölge olup bu durum çok sayıda hormon döngüsünü etkiler; birikim bezdeki her hücre tipini etkilemekle birlikte, en çok etkilenen hücreler gonadotroplardır (35). Hipofiz demir birikimi, yoğun şelasyon tedavisi ile kısmi gerileme gösterebilir. Bu nedenle erken saptanması ayrıca önem taşımaktadır (36). Hipogonadotropik hipogonadizm, talasemi majör hastalarının yarısından fazlasında mevcuttur. Büyüme geriliği ve gecikmiş puberte, demir toksisitesinin en erken sekel bulguları olarak, hayatın ilk iki dekadında ortaya çıkar. Hipogonadizm, gonadların (primer), pituitar bezin (sekonder) ve hipotalamusun (tersiyer) demir birikimi sonucu hasarı ile oluşur; en sık görülen şekli sekonder formudur (32).

Hipotalamo-pituitar-gonadal aks immatür olduğu için, hipogonadizmin prepubertal tanısı zordur. Kalp ve pankreasa benzer şekilde, muhtemelen pituitar bezde klinik olarak sessiz bir demir birikim periodunu temsil etmektedir ki bu dönem geri dönüşümsüz hasarın önlenebileceği bir aralıktır. MRG, bu sessiz dönemi ve tedavi monitorizasyonunu ortaya koyan bir araçtır (32). Argyropoulou ve arkadaşları yaptığı çalışmada hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda pituitar bezde demir birikimine bağlı kararma olduğunu göstermiştir (37).

2.9. Tedavi Yöntemleri

Talasemi Türkiye’de sık görülen bir hemoglobinopati olup ağır formu olan Talasemi major’de tedavinin temeli düzenli yapılan transfüzyonlardır. Demir bağlayıcı tedavi (şelasyon), splenektomi, hematopoetik kök hücre nakli de diğer ana tedavi şekilleridir (1).

2.9.1. Transfüzyon Tedavisi

Transfüzyon aslında geçici bir transplantasyon biçimidir. Pek çok yabancı antijenin ve canlı hücrenin alıcıya nakline neden olur. Dikkatle planlanmalı ve yapılmalıdır. Eritrositlerin ana görevi dokulara oksijen taşınmasıdır. Eritrositlerin yetersiz olduğu anemik hastalarda

eritrosit transfüzyonları kanın oksijen taşıma işlevinin sürdürülebilmesi için hayati öneme sahiptir. Transfüzyon yapılmayan talasemi major hastalarında aneminin derecesine bağlı olarak solukluk, halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, taşikardi, senkop, hipotansiyon ve şok tablosu gelişebilir (1).

Transfüzyonun amacı doku oksijenlenmesini sağlayacak, büyümeyi engellemeyecek, kemik iliğindeki inefektif eritropoezi baskılayabilecek Hb düzeyinin sağlanmasıdır. Doğru transfüzyon endikasyonu koymak ve güvenli kan sağlamak talasemi transfüzyonunda anahtar noktalardır.

Talasemi hastalarında transfüzyon tedavisinde beş önemli soru vardır:

1. Hangi hastaların transfüze olması gerekmektedir, transfüzyon tedavisi hangi hastaya ne zaman başlanmalıdır?
2. Etkili ve güvenli transfüzyon için nasıl kan toplanmalıdır?
3. Etkili transfüzyon için ideal Hb düzeyi nedir?
4. Transfüzyon ihtiyacı demir şelasyon tedavisinin başarısını etkiler mi?
5. Transfüzyonla ilişkili en ciddi reaksiyonlar nelerdir? (1)

Transfüzyon tedavisi hangi hastalara başlanmalıdır?

Kimlere transfüzyon yapılacağına karar verebilmek için, aşağıdaki kriterleri göz önüne alınmalıdır:

- Talasemi tanısının netleştirilmiş olması
- Laboratuvar bulguları: >2 hafta arayla bakılan 2 Hb düzeyinin 7 gr/dl olması (Hb seviyesini düşürebilecek enfeksiyon gibi diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra)

veya

Hemoglobin seviyesinden bağımsız olarak klinik ölçütler:

Hb 7 gr/dl iken aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı:

- Yüz kemik değişiklikleri
- Yetersiz büyüme
- Kemik kırıkları

- Klinik anlamlı ekstraselüler hematopoez

Önerilen kan ürünü: Transfüzyon bağımlı talasemi hastaları en az 10-15 ml/kg lökositli azaltılmış eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidir. (1)

2.9.2. Şelasyon tedavisi

Demir Şelasyon Tedavisi: Bu tedavinin amacı; vücutta demir birikiminin önlenmesi, mevcut demir birikiminin azaltılması ve böylece artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir (39).

Çocuk ve erişkinlerde demir birikiminin ana nedeni düzenli kan transfüzyonudur. Çeşitli organlarda biriken demir biriktiği organ disfonksiyonuna neden olabilir. Tedavi edilmeyen demir yükünün riskleri çocuk ve erişkinde aynıdır. Şelasyon tedavisi almayan hastalar kalpte oluşan demir birikimine bağlı olarak hayatın 2 ya da 3. dekadında kaybedilirler. Şelasyon zamanında başlanır ve düzenli uygulanırsa hastalar 50 ve üstü yaşlara kadar yaşarlar. Şelasyon tedavisinin amacı serbest demir havuzunu (hücre dışında transferine bağlı olmayan demir) ve çeşitli organlarda ferritin ve hemosiderin olarak depo edilmiş demiri azaltmaktır. Kalpteki demir birikimi hayati tehlike yarattığı için kalp demirinin azaltılması en fazla önceliğe sahiptir. Hipofizdeki demir birikiminin tanısı ve tedavi edilmesi hayat kalitesini artırmak için çok önemlidir (38). Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Serum ferritin seviyelerinin 15 yıl boyunca, ölçümlerin 2/3'ünden fazlasında 2500 ng/ml'nin altında olduğu olgularda, kardiyak hastalıksız yaşam şansı %91 iken, 2500 ng/ml'nin üstünde bulunanlarda %20 olarak bulunmuştur (39,40).

2.9.2.1. Desferroksamin (DFO)

Demir yükünün tedavisinde kullanılan ilk ilaç desferroksamindir. Oral emilimi olmadığı için parenteral kullanılır. Desferroksamin ile demir atılımı esas olarak idrardan olsa da yüksek dozlarda demir atılımı öncelikle safra yoluyla olur. DFO'nun erken ölümleri önlediği ve uzun vadede yan etkilerinin az olduğu gösterilmiştir, ancak plazma yarı ömrü kısa olduğundan pompa ile cilt altı sürekli infüzyon verilmesi veya port-a-catch aracılığıyla devamlı intravenöz uygulama gerekmektedir. Kullanımındaki bu zorluk nedeni ile hastalarda yüksek oranda tedavi uyumsuzluğu görülmekte ve bu durum tedavinin başarısını düşürmektedir. DFO'nun yan etkileri: lokal cilt reaksiyonları, aşırı duyarlılık, göz ve kulak toksisitesi, iskelet bozuklukları, yersinia enterokolitika enfeksiyonu, nadiren anafilaksi, pulmoner fibrozis ve

renal bozukluklardır. Bu yan etkiler sıklıkla doz bağımlıdır (38). Oküler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelineye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFO kullanımı beta talasemi olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. DFO kullanımındaki zorluk, tedavi başarısını olumsuz etkilediğinden ağızdan alınacak şelatör tedavisi arayışı süregelmiştir (38).

2.9.2.2. Deferipron (DFP)

Ağızdan etkili ilk demir şelatörüdür. İnsanlarda klinik kullanımı 1987 yılında başlamıştır. Üç şelatör molekülü bir demir atomu bağlar. Emilimi hızlıdır ve %75 i ilk 24 saatte idrarla atılır. Desferroksamine benzer etkinliği gösterilmiştir. Etkisi esas olarak transferine bağlı olmayan demirin mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. Karaciğerdeki demiri 75 mg/kg/gün dozda etkin olarak azalttığı gösterilmiştir. Tek başına ya da DFO ile birlikte kullanılabilir (38).

2.9.2.3. Deferasiroks (DFX)

Tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül DFX gerekmektedir. Ağızdan alındıktan sonra hızla emilir. Demir için yüksek derecede seçicidir. Yarılanma ömrü 11-19 saattir. Uzun yarılanma ömrü nedeni ile günde tek doz alınması uygundur. Etkisi desferroksamine eşittir. DFO demiri esas olarak barsaklardan bir kısmında böbreklerden atar, DFX ise demirin nerdeyse tamamını barsaklar yoluyla atar (38). DFX'in yüksek lipofilik özelliğinden dolayı kalp ve kan beyin bariyerini geçmesi beklenir. İki yaşın üstündeki tüm hastalarda kullanılabilir (38).

Sık görülen yan etkiler; serum kreatinin düzeyinde hafif artma, deri döküntüsü, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkileridir. Deri döküntüsü ve gastrointestinal semptomlar zamanla gerilerken, kreatinin seviyesindeki artış doz azaltılmasını gerektirebilir. Yetersiz dozlarda karaciğer demir yükü arttığından karaciğer enzimleri yükselebilir bu durumda DFX dozu artırılmalıdır. Sağırılık, katarakt gelişimi, gibi yan etkiler DFO ve DFX'de aynı bulunmuştur. Çalışmalarda 20-30mg/kg deferasiroksun desferroksamine benzer etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (38).

2.9.3. Splenektomi

Yetersiz transfüzyon alan, sürekli orta derecede anemisi olan hastalarda ekstramedüller eritropoeze bağlı olarak dalak büyür ve zamanla hipersplenizm gelişir. Hipersplenizm gelişen

hastaların transfüzyon gereksinimi artar ve splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir. Splenektomi 5 yaşından büyük hastalarda, dalağın 6 cm'den büyük olması ve karında distansiyona neden olması ya da geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu yok ve eritrosit süspansiyonu kalitesi yeterliyken, transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9.5 g/dl arasında sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 ml/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalarda düşünülmelidir (6,21).

Splenektomi nedeniyle görülebilecek komplikasyonlar akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemde de görülebilecek *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Niesseria meningitidis* enfeksiyonlarıdır. Splenektominin 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve *H. influenzae* aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması dalağın aynı zamanda bağışıklık sistemi için de önemli bir organ olması nedeniyle görülebilecek enfeksiyon risklerini azaltır (41).

Endemik yerlerde yaşayan bireyler splenektomi sonrası malaria için de profilaksi kullanmalıdır. Splenektomi sonrası hastalarda lökositoz ve trombositoz görülebilir. Splenektomi sonrası görülebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur. Bu nedenlerle splenektomi endikasyonu konulurken dikkatli davranılmalıdır (42).

2.9.4. Kök Hücre Nakli

Hematopotik kök hücre nakli talasemi majorlü hastalar için günümüzdeki tek küratif tedavi seçeneğidir. HLA tam uygun kardeş vericisi mevcut hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği transplantasyonu erken dönemde yapılırsa sonuçlar yüz güldürücüdür. İlk kez 1981 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından başarıyla uygulanmıştır. Lucarelli ve arkadaşları geniş seriler üzerinde yaptığı çalışmalarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır bunlar: hepatomegali, hepatik fibrozis varlığı ve demir şelasyon tedavisi almış olmaktır. Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar: Risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup Hastalar: 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar: Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli G. ve arkadaşlarının “Pesaro Kriterleri” olarak bilinen hastaları transplantasyon öncesi değerlendirme kriterleri, birçok merkez tarafından uygun bulunarak günümüzde transplantasyon öncesi sınıflama için yaygın olarak kullanılmaktadır (43).

2.9.5. Gen Tedavisi

Talasemi hastalarında β globin geni transfeksiyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1).

2.9.6. Prenatal Tanı ve Talasemi Önleme Programı

Hemoglobinopatiler moleküler seviyede tanı konulabilen ilk genetik hastalık grubudur. Fetusun hastalıklarına intrauterine dönemde tanı konmasına prenatal tanı denir. Hemoglobinopatili çocuk doğumları, her iki eşin de taşıyıcı olduğu ailelerin saptanması ve bu çiftlerin hamileliklerin erken devresinde prenatal tanı yaptirmaları için belirli merkezlere başvurmalarının sağlanması ile önlenebilir. Bu nedenle ülkemizde hemoglobinopati insidansının yüksek olduğu bölgeler ve tüm büyük şehirler başta olmak üzere evlenecek çiftlerin talasemi ve orak hücreli anemi için taranması önerilmektedir. Moleküler düzeyde prenatal tanı, genetik mutasyonun bilinmediği durumlarda yapılamaz. Bu nedenle prenatal tanı isteyen aileler gebelikten önce genetik danışma almalı ve ailedeki özgün hastalığın tanısı için gereken tetkikler yapılmalıdır (1).

2.10. Talasemi Hastalarında Meydana Gelen Komplikasyonlar

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında gerek hastalığın neden olduğu gerekse de yapılan kan transfüzyonlarının doğal bir sonucu olarak gelişen demir birikimine ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı bir çok komplikasyon görülmektedir.

2.10.1. Endokrin Komplikasyonlar

Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunun yanında bazı şelatör ajanların da endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin önemi daha da artmıştır. Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir (45).

2.10.1.1.Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Bu nedenle 10 yaşından büyük olgulara en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Açlık kan şekeri 100 mg/dl' nin üzerinde ise mutlaka oral glukoz yükleme testi yapılmalıdır. Diyabet sıklığı % 2,3-24 arasında bildirilmektedir (46,47). Talasemik hastalarda diyabetin gelişimi başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği yüzündendir. Fakat başlıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile etkilenebilmektedir (48). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülen bulgulardır. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması hiperinsülinemi ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır (46, 49, 50). Beta hücre hasarı, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir. İlerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır (51).

2.10.1.2.Hipotiroidi

Hipotiroidi yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir (52, 53). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (54). Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir (51).

2.10.1.3.Hipoparatiroidi

Hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Demir yükü fazla olan hastalarda hipoparatiroidizm sıkça görülür. Hastada hipokalsemi bulunması, ürperme ve kaşıntı olması hipoparatiroidi yönünden uyarıcı olmalıdır. Hipokalsemi tedavi edilmediği zaman konvulsiyonlara neden olabilir. Ayrıca digoksinin etkinliğini azaltır ve digoksin toksitesini artırır. Bu nedenle kalp yetmezliği olup digoksin başlanması planlanan hastalarda tedaviden önce kalsiyum düzeyi mutlaka bakılmalıdır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır (55, 56,59).

2.10.1.4.Adrenal yetmezlik

Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülosadadır. Ancak ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilmektedir. Hastalarda genellikle bazal kortikotropik hormon ve uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir. Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları küntleşebilir. Bunun yanı sıra gerek bazal gerekse kortikotropik hormon uyarısına dehidroepiandrosteron sülfat yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (58).

2.10.1.5.Hipogonadizm

Cinsel gelişmede gecikme, gecikmiş puberte ya da puberte yokluğu en yaygın endokrin bozukluktur. Gecikmiş puberte özellikle büyüme geriliği de olan hastalarda daha sık bir bulgudur. Kızlarda göğüs gelişimi genelde normal zamanda başlamakla birlikte, menarş sıklıkla gecikmektedir. Erkeklerde bazal testosteron düzeyi sıklıkla düşük olsa da, insan koryonik gonadotropin cevabı genellikle normaldir.

Kattamis ve ark. (60) tarafından yapılan çalışmada hastalarda hipogonadizm oranı %42 olarak bulunmuştur. Türkiye’ den Aydınok ve ark. (39) gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını % 47 olarak bildirmiştir. Puberte yetmezliği ya da puberte durması kız ve erkek hastaların takriben % 50’ sinde oluşmaktadır. İkincil amenore kız hastaların % 23’ ünde, adet düzensizliği kızların % 13’ ünde bildirilmiştir (61).

Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır. Yeni tedavi rejimleri ile transfüzyon yapılan hastalarda cinsel olgunlaşma yetersizliği demir toksisitesinin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır (61). Olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi fonksiyon bozukluğunun yerine göre yapılmalıdır. Ancak, her şeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önce önlenmelidir, çünkü geliştikten sonra yapılan yerine koyma tedavisi ile tam pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarısızdır. Bu nedenle şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir (62, 63, 64)

2.10.1.6. Büyüme Geriliği

Beta talasemi major hastalarında boy kısalığı % 40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Bu hastalardaki boy kısalığı genel olarak kemik yaşı geriliği ile beraberdir. Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen kalori azlığı, artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer sistemde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeni ile büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler sayılabilir (13).

Yoğun transfüzyon alan bazı olgularda hemogloblin düzeylerinin 10 g/dl üzerinde tutulması sonucu aneminin etkisinin azaltılması ile geçici büyüme hızlanması çalışmalarda bildirilse de; çoğu olguda özellikle puberte çağında büyüme geriliği belirgin hale gelmektedir (44).

2.10.1.7. Osteoporoz

Artmış demir yükü, hiperaktif kemik iliğinde artmış intramedüller basınca ikincil gelişen kortikal incelmeye, vitamin D metabolizması bozukluğu, şelatör ajanların kalsiyum ve fosfor emilimine yaptıkları olumsuz etkiler, hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve kollajen geni COL1'de gözlenen Sp1 polimorfizmi osteoporoz gelişmesinde rol almaktadır (77,78). Kemik dansitesi % 81 oranında normal değerlerin altında saptanmıştır (65). Osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivasyonunda artış bulunmaktadır. Osteoklast potent inhibitörü olan bifosfanatlar, kemik mineral yoğunluğu üzerine olan olumlu etkileri ile uzun yıllardır talasemi hastalarında kullanılmaktadır (65).

2.10.2. Kardiyak Komplikasyonlar

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelmektedir (66). Etiyolojide kronik anemi, aşırı demir yükü, pulmoner hastalıklar, miyokardit, perikardit ve birçok olası diğer faktörler yer almaktadır. Tekrarlayıcı perikarditler de kardiyak demir birikiminin ilk bulgusu olabilir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Demir birikimi ilişkili kardiyomyopatinin ileri evrelerinde görülen tipik bulgular sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, pulmoner ve periferik ödem, aritmiler ve konjestif semptomların ortaya çıkmasından kısa süre sonraki yüksek mortalitedir (67).

Ekokardiyografide sistolik bozukluklar saptandığında genellikle konjestif kalp yetmezliği gelişmiş durumdadır (68).

Miyokardiyal demir birikimi sol ventrikül restriksiyon hareketlerini engelleyerek pulmoner hipertansiyona neden olur. Ayrıca yeterli transfüzyon yapılmayan hastalardaki düşük Hb'e bağlı doku hipoksisi sonucu artmış sol ventrikül kasılması, yüksek kardiyak atım hacmi, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküllerde genişleme ile yüksek kalp debisine bağlı pulmoner vasküler endotel hasarı, sık akciğer enfeksiyonları, göğüs duvarı deformiteleri ve ekstramedüller hematopoez kitlelerinin oluşması görülebilir. Yaşla birlikte artan pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı konjestif kalp yetmezliğine neden olur (69).

Talaseminin kardiyolojik komplikasyonları aneminin ve demir yüklenmesinin etkileri ile sınırlı değildir. Splenektomi yapılan hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Kardiyak hastalık yetersiz transfüzyon yapılan ve yetersiz şelasyon tedavisi alan, yetersiz şelasyon ile birlikte yüksek hemoglobin düzeyini sürdüren ve özellikle de hepatik demir konsantrasyonu 15 mg/ g üzerinde olan 15 yaşından büyük hastalarda beklenmektedir (61). Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır. Ancak son yıllarda hepatik demir yükü ile kardiyak demir yükünün paralel gitmediğini gösteren yayınlar ağırlık kazanmaktadır (70).

2.10.3. Hepatik Komplikasyonları

Genç erişkin transfüzyon bağımlı hastalarda karaciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden birisidir. Karaciğer hastalığının oluşumunda transfüzyon ve artmış emilime bağlı demir aşırı yükü, viral hepatitler yer alır. Demir, fibrozis ve siroza ilerleyen hücre hasarına neden olur. Demir, viral hepatitlerin etkisini artırabilir ve alkol gibi diğer faktörler karaciğer hasarının oluşumunda arttırıcı etkiye sebep olabilir. Karaciğer biyopsisi, vücut demir depolarının ölçümü ve karaciğer hasarının saptanması bakımından değerli bilgi verir. Yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda karaciğer fibrozisi demir aşırı yükünün kaçınılmaz sonucudur. Karaciğer fibrozisi çocukluk çağında gelişir ve yaşamın ikinci dekadında aşikâr siroza ilerler (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Hemoglobinopati Merkezi'nde düzenli kan transfüzyonu programında olan ve demir şelasyon tedavisi alan 10 yaşından büyük, 50 transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastasını kapsamaktadır. Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra hasta takip dosyaları incelendi. Mart 2016- Mayıs Aralık 2017 tarihleri arasında hipofiz demir birikimi ve endokrin komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hastalara 1.5 Tesla Philips marka MRG cihazı ile Radyoloji ABD'da Hipofiz MRG çekildi. Hipofiz demir birikimi global R2* ile kantitatif olarak değerlendirilerek retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun dosyalarından;

1. **Kimlik bilgileri, yaşı, cinsiyeti,**
2. **Öz geçmişlerine ait bilgileri** (talasemi tanı konma yaşı, kan transfüzyon başlama tarihleri, splenektomi, ergenlik yaşı, adet düzeni)
3. **Endokrin komplikasyonlar** (hipogonadotropik hipogonadizm, diyabet, bozulmuş açlık glikozu, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, osteoporoz, hipoparatiroidi)
4. **Ailesel risk faktörleri** (akraba evliliği)
5. **Fizik muayeneye bulguları** (boy, kilo, vücut kitle indeksi)
6. **Kullandıkları şelasyon tedavisi,** transfüzyon sıklıkları
7. **Serum biyokimyası** (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz ferritin)
8. **Endokrin fonksiyon testleri**

Hipogonadizm: Kızlarda ve erkeklerde 10 yaşın üzerindeki hastalardan follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH); kızlardan östradiol, erkeklerden testosteron değerleri

Osteoporoz: Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D vitamini, Parathormon (PTH), DEXA

Büyüme geriliği: Büyüme hormonu(GH), IGF-1, IGF-BP3,

Diyabet: Açlık glikoz, HbA1c, Fruktozamin, İnsülin, c-peptid,

Tiroid fonksiyonları: Serbest T4 (sT4), Tiroid stimule edici hormone (TSH),

Adrenal yetmezlik: Kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH)

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Biyokimya ve Endokrinoloji laboratuvar normal değerlerine göre incelenmiştir.

(İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Biyokimya ve Endokrinoloji laboratuvar referans değerleri ek-5'te belirtilmiştir.)

9. Radyoloji ABD'nda son 2 yılda çekilen kalp, karaciğer MRG hasta dosyalarından incelenmiştir.

Kalp demir yükünün MRG ile incelenmesi: T2* MRG ile miyokardiyal demir birikimi, ventrikül işlevleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir. Kardiyak MRG'de T2* değerinin 20 ms'nin üzerinde olması klinik derecede önemli bir demir birikimi olmadığını gösterir. Kardiyak MRG'de T2* 15-20 ms arasında ise hafif derecede demir birikimi, 8-14 ms arası altında ise orta düzeyde kardiyak demir birikimi, 8 ms altında ise ağır düzeyde kardiyak demir birikimi olarak değerlendirildi (1).

Karaciğer demir yükünün MRG ile incelenmesi: Karaciğerde demir birikimi daha çok mg/g demir ölçümü ile değerlendirilir. Karaciğer demir birikiminin 3,2-7 mg/g arasında olması hedeflenir. 7-15 mg/g düzeyinde olduğunda orta düzeyde, 15 mg/g üzerinde ise ağır karaciğer demir birikimi olarak değerlendirildi (1).

10. Mart 2016- Mayıs Aralık 2017 tarihleri arasında 1.5 Tesla Philips marka MRG cihazı ile Radyoloji ABD'da çekimleri yapılan hipofiz MRG retrospektif olarak incelenmiştir.

Hipofiz demir yükünün MRG ile incelenmesi: Hipofizde demir birikimi için Global R2* değerleri kullanılmıştır. Hipofiz MRG çekimi sırasında Wood ve arkadaşlarının kullandığı Teknik ve talasemi hastalarındaki hipofizde demir birikiminde kullanmak üzere sağlıklı gönüllü hastalarda oluşturduğu z skor değerleri kullanıldı. R2* değeri 11,3 üzerinde olan değerler hipofizde demir birikimi var olarak değerlendirildi (82).

3.2. Hipofiz MRG Tekniği

Tüm hastalara MRG tetkiki, İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde, ana manyetik alan gücü 1,5 Tesla olan süper iletken manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Achieva 1.5T A-series, Philips, Hollanda) ile yapılmış olup çekimlerde 8 kanallı SENSE-head koili kullanılmıştır. Tüm çekimler talasemi hastalarında hipofiz glandı demir yüklenmesinin araştırılması için oluşturulmuş özel protokol ile gerçekleştirildi. Öncelikle morfolojik değerlendirme amacı ile tüm hipofiz glandını içerecek şekilde kraniuma yönelik koronal T2 ağırlıklı turbo spin eko (TSE) sekansı ile görüntüleme yapıldı. Çekim parametreleri: 2 mm kalınlıkta 15 kesit; kesit aralığı 1 mm; eko zamanı time (TE): 100 ms; tekrar zamanı (TR): 500 ms; field of view FOV: 240x240 mm; Number of Signal Averages (NSA): 2 kullanıldı.

T2* haritası GRE ağırlıklı Fast Field Echo (FFE) sekansı kullanılarak koronal planda oluşturuldu (10 mm kesit kalınlığı ve 1 mm kesit aralığıyla 15 kesit; matrix: 195x256; field of view FOV: 240x240 mm; tekrar zamanı (TR): 16ms; flip angle: 30°; 7'li eko zamanı (TE) :2 ms, 2 ms lik artışlar). R2* değerleri 1/T2* formülü ile Hz biriminde basitçe hesaplandı.

Yedi eko zamanlı FFE görüntülerinden aynı kesit düzleminden geçen 7 adet kesit DICOM formatında eksport edilerek demir birikimini hesaplamak için geliştirilmiş özel yazılıma (Iron Analysis 1.0) aktarıldı. Hipofiz T2* değeri adenohipofizden region of interest ROI (alan 3 mm²) kullanılarak T2* haritası üzerinden ölçüldü. Vasküler yapıların ve nörohipofizden ROI içerisine girmemesine özen gösterildi ve global T2* ve R2* değerleri hesaplandı.

Yapılan değerlendirme sonrasında çalışma grubumuzun demografik özellikleri, demir birikimi ile endokrin fonksiyonları arasında ilişki, kalp ve karaciğer MRG demir birikimi ile hipofiz demir birikimi arasında ilişki, ferritin ile hipofiz demir birikimi arasında ilişki uygun istatistiksel yöntem kullanılarak saptandı.

3.3. Endokrin Komplikasyonların Tanımlanması

3.3.1. Hipotiroidi tanımı

Tiroid hormonlarının yetersiz sentezlenmesi sonucu oluşan patolojidir. Konjenital veya akkiz, subklinik veya belirgin ve patolojinin olduğu kaynağa göre primer (tiroid kaynaklı) veya sekonder (pituitör veya hipotalamik) olarak tanımlanır. TSH, sT3 ve sT4 değerleri yaş ve cinsiyetlerin normal aralıklarına göre değerlendirildi.

3.3.2. Hipogonadizm tanımı

Hipogonadizm kızlarda 13 yaşında erkeklerde 14 yaşında sekonder seks karakterlerinin gelişmemesidir. Erkeklerde testis hacminin <4 ml nin altında olması, kızlarda meme gelişiminin olmaması ve sabah bakılan LH<0,3 erkeklerde testesteron <20 ng/dl kadınlarda östradiol <10 pg/ml olması hipogonadizm olarak tanımlanır.

3.3.3. Adrenal yetmezlik tanımı

Adrenal kortekse direkt hasar (primer adrenal yetmezlik) veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğinden ya da kortikotropik hormon eksikliğinden (sekonder adrenal yetmezlik) kaynaklanan glukokortikoid eksikliğidir. Kortizol düzeyi >10 µg/dl olması normaldir.

3.3.4. Diabetes mellitus tanımı

Açlık kan şekeri >126 mg/dl'nin, herhangi bir zamanda kan şekeri ölçümünün >200 mg/dl'nin olması durumunda ya da OGTT ile açlık kan şekerinin 126 mg/dl, 2. saat kan şekerinin >200 mg/dl olması olarak tanımlandı.

3.4. İstanbul Üniversitesi Etik Kurul Onayı

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, girişimsel olmayan klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş 25/03/2016 tarih ve 06 sayılı toplantıda görüşülerek etik yönden uygun bulunup onaylanması uygun görülmüştür. (Dosya numarası: 2016/413). Çalışmaya başlamadan önce hastalara çalışma ayrıntılı anlatılmış, hastaya veya ailelerine aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

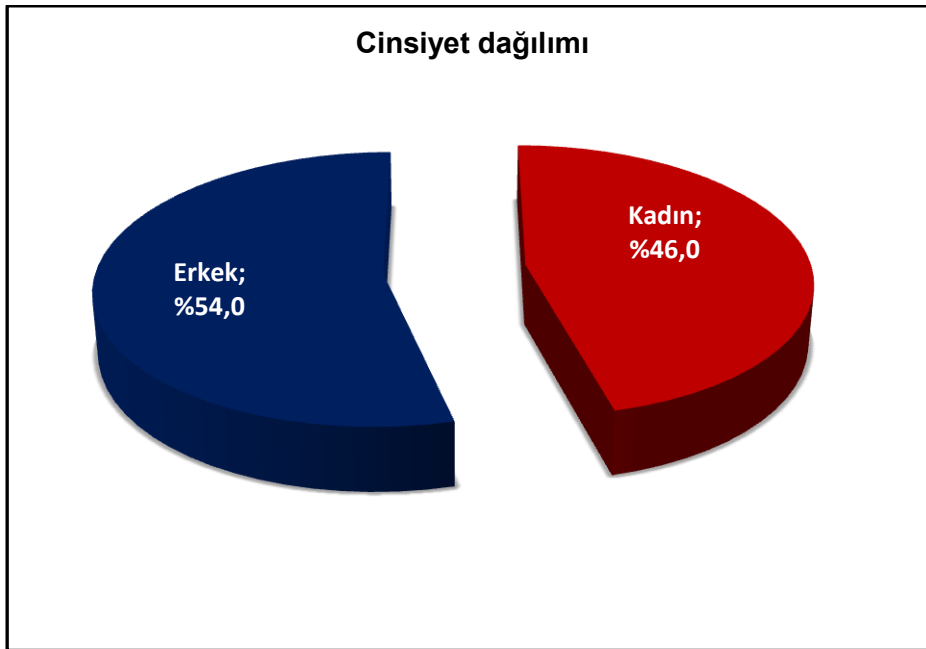
4. BULGULAR

Çalışmamızda Mart 2016 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır.

4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımı

4.1.1. Cinsiyet Dağılımı

Çalışma %46'sı (n=23) kadın, %54'ü (n=27) erkek toplam 50 olgu ile yapılmıştır. Katılan olguların yaşları 11 ile 51 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $27,34 \pm 10,32$ yaş olarak saptanmıştır.



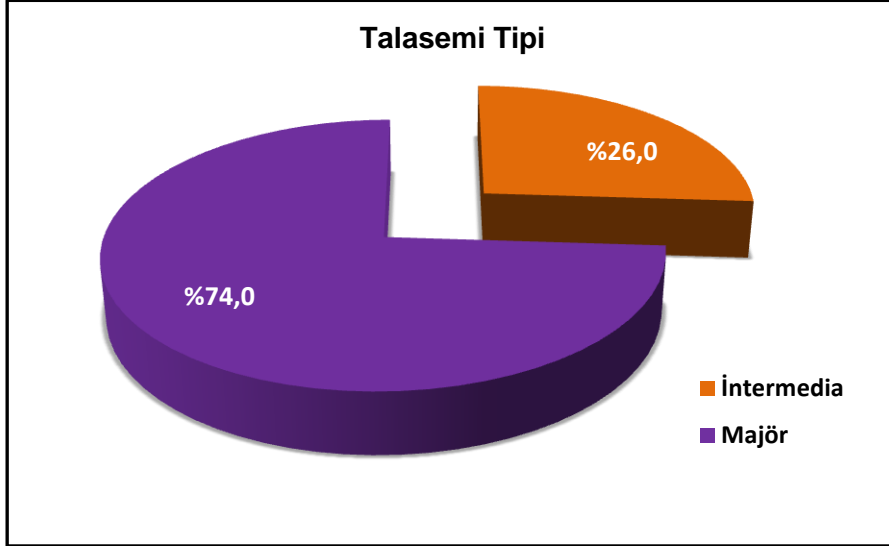
Şekil 6. Cinsiyet dağılımı

4.1.2. Talasemi Tanısı Konma Yaşı

Çalışmaya katılan olguların talasemi konma yaşı 2 aylık ile 11 yaş arasında değişmektedir. Talasemi majör tanılı olgularda en erken 2 aylık iken, en en geç 5 yaşında, ortalama tanı ise 14 aylık iken konulmuştur. Talasemi intermedia tanılı olgularda en erken 8 aylık, en geç 11 yaşında ortalama 53 aylık iken tanı konulmuştur.

4.1.3. Talasemi Tipine Göre Hastaların Dağılımı

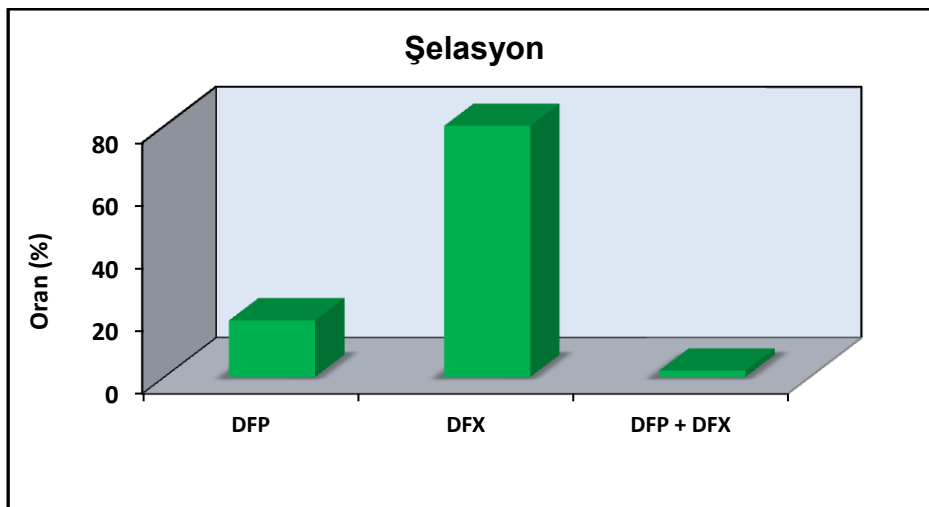
Olguların %74'ünün (n=37) talasemi majör tanısı olduğu gözlenirken, %26'sının (n=13) ilk talasemi tanısının talasemi intermedia olduğu gözlenmiştir. Ancak talasemi intermedia tanılı hastalar daha sonra transfüzyon programına alınmıştır. Çalışma sırasında hastaların hepsi düzenli olarak kan transfüzyonu almaktaydı. Hastaların hepsi yılda >8 transfüzyon almakta ve çalışma yapılarına kadar >20 transfüzyon almıştı.



Şekil 7. Talasemi tipinin dağılımı

4.1.4. Şelasyon tedavilerinin dağılımı

Olguların %80'inde (n=40) şelasyon olarak DFX, %18'inde (n=9) DFP ve %2'sinde (n=1) DFP + DFX kullanılmaktaydı.



Şekil 8. Şelasyon tedavilerinin dağılımı

4.1.5. Akraba Evliliği Olanların Dağılımı

Olguların %46 'sında (n=23) anne babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Akraba evliliği olanların %73'ü (n=17) Güneydoğu ve Doğu Anadolu, %27'si (n=10) Karadeniz ve İç Anadolu bölgesindedi. Marmara, Ege, Akdeniz bölgesinden takipli olan hastalarımızda akraba evliliği olan yoktu.



Şekil 9. Akraba evliliği olan hastaların dağılımı

4.1.6. Splenektomili hastaların dağılımı

Olgularımızın %54'üne (n=27) splenektomi yapılmıştı.

4.1.7. Kemik İliği Nakilli Hastaların Dağılımı

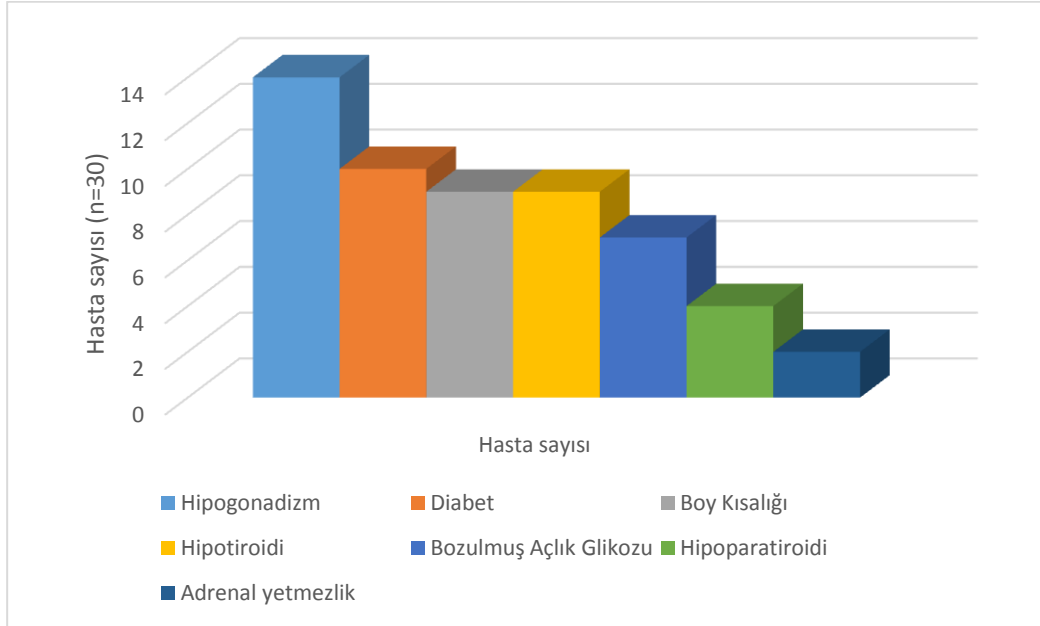
Çalışmamıza katılan talasemi tanılı olgulardan (n=50) %4'üne (n=2) kemik iliği nakli yapılmıştı.

4.2. Endokrin sorunların dağılımı

Çalışmaya katılan olguların (n=50) %60'ında bir veya daha fazla endokrin komplikasyon saptanmıştır.

Olguların %26'sinde en az bir, %20'ünde en az 2, %12'ünde 3, %2'ünde 3'ten fazla komplikasyon görülmüştür.

Olguların %28'inde (n=14) hipogonadizm, %20'sinde (n=10) diyabet, %18'inde (n=9) boy kısalığı gözlenirken, %18'inde (n=9) hipotiroidi, %14'ünde (n=7) bozulmuş açlık glikozu, %8'inde (n=4) hipoparatiroidi ve %4'ünde (n=2) adrenal yetmezlik gözlenmiştir.



Şekil 10. Endokrin komplikasyonu olan hastaların dağılımı

Erkek olguların ergenliğe girme yaşı 13 ile 24 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $15,77 \pm 2,41$ yaş olarak saptanmıştır. Erkek hastaların %29'u (n=8) ergenliğe geç girmiştir.

Kadın olguların ergenliğe girme yaşı 12 ile 21 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $15,73 \pm 2,64$ yaş olarak saptanmıştır. Adet olma yaşları 13 ile 23 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $16,67 \pm 2,99$ yaş olarak saptanmıştır. Olguların %30'u (n=7) ergenliğe geç girmiştir. Kadın hastaların %52'sinde (n=12) adet düzensizliği, %17'sinde (n=4) amenore olduğu gözlenmiştir.

On yıldır düzenli oral şelasyon tedavisi altında izlenen hastaların sadece birinde ergenlik gecikmesi görülmüştür.

4.3. Laboratuvar değerlerinin dağılımı

Tablo 1. Hipogonadizm laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	n	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
FSH (mIU/mL)	45	4,65±3,05	0,23 - 12,82 (4,03)
LH (IU/ml)	45	6,00±9,58	0,1 - 63,83 (4,81)
Östradiol (pg/mL)	21	38,67±22,92	5 - 92 (42,62)
Testosteron (ng/ml)	22	5,67±7,02	0,02 - 28,2 (3,51)

Olguların %28'inde (n=14) hipogonadizm saptanmıştır. Kadınların %17'sinde (n=4) östrojen düşük saptanmıştır. Bu hastalardan 2 tanesi kemik iliği nakli olmuştur. Erkekler de ise %25'inde (n=7) testosteron değeri düşüktü.

Tablo 2. Boy kısalığı laboratuvar bulguları değerlendirilmesi

	N	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
GH (ng/mL)	41	1,71±2,24	0,03 - 9,3 (1,05)
IGF-1 (ng/mL)	42	150,21±128,41	25 - 639 (106,5)
IGF BP3 (ng/mL)	40	3,46±1,71	1,02 - 8,28 (3,59)

Olguların %18'inde (n=9) boy kısalığı saptanmıştır. Büyüme hormonu bakılan olguların (n=38) %2,6'sında (n=1) düşük saptanırken, IGF-1 bakılan olguların (n=42) %40'sı (n=17) düşük saptanmıştır. IGF BP3 bakılan olgulardan (n=43) ise %44'ünde (n=19) düşük saptanmıştır.

Boy kısalığı olan (n=9) olguların %66 'ında (n=6) IGF-1 düşük saptanırken %77'inde (n=7) IGF BP3 düşük saptanmıştır. Büyüme hormonu ile boy kısalığı arasında istatistiksel anlam saptanmazken boy kısalığı ile IGF-1 ve IGFBP3 arasında istatistiksel anlam saptanmıştır (p<0,05). Hipofizde demir birikimi olmayan sadece bir olguda boy kısalığı görülürken; boy kısalığı olan diğer olgularda hipofizde demir birikimi saptanmıştır.

Tablo 3. Tiroid hormonlarının laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	n	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
ST4 (pmol/L)	49	15,79±3,26	4,87 - 26,38 16,06)
TSH (mIU/L)	49	3,60±2,72	1,32 - 16,14 (2,91)

Olguların %18'inde (n=9) hipotiroidi mevcuttu ve tiroid replasman tedavisi almaktaydı. Olguların sT4 değerleri 4,87 ile 26,38 arasında değişmekte olup, ortalama değerleri 15,79±3,26 olarak saptanmıştır. Olguların TSH değerleri 1,32 ile 16,14 arasında değişmekte olup, ortalama değerleri 3,60±2,72 olarak saptanmıştır. Tiroid hormonu bakılan olguların (n=49) %6'sında (n=3) sT4 değeri yaşa ve cinsiyete göre normalin altında iken, %16'sında (n=8) TSH değerleri normal değerlerin üstündeydi.

Tablo 4. Adrenal yetmezlik laboratuvar bulguları değerlendirilmesi

	n	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
ACTH (pg/mL)	39	45,02±24,48	12,3 - 117,4 (39)
Kortizol (µg/dl)	45	13,06±6,81	4,39 - 40,98 12,12)

ACTH değeri düşük olan olgu saptanmadı. Olguların %4'ünde (n=2) adrenal yetmezlik mevcuttu ve hidrokortizon destek tedavisi almaktaydılar.

Tablo 5. Diyabet ve bozulmuş açlık glikozu laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	n	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
Açlık Glikoz (mg/dl)	48	100,71±28,54	72 - 249 (92)
HbA1C %	46	6,93±1,08	4,6 - 10,2 (6,9)
Fruktozamin (µmol/L)	14	2,87±0,43	2,15 - 3,95 (2,87)
İnsülin(µU/mL)	45	10,21±6,63	1,65 - 34,7 (8,47)
C-peptid (ng/mL)	43	3,08±2,08	0,38 - 13,8 (2,59)

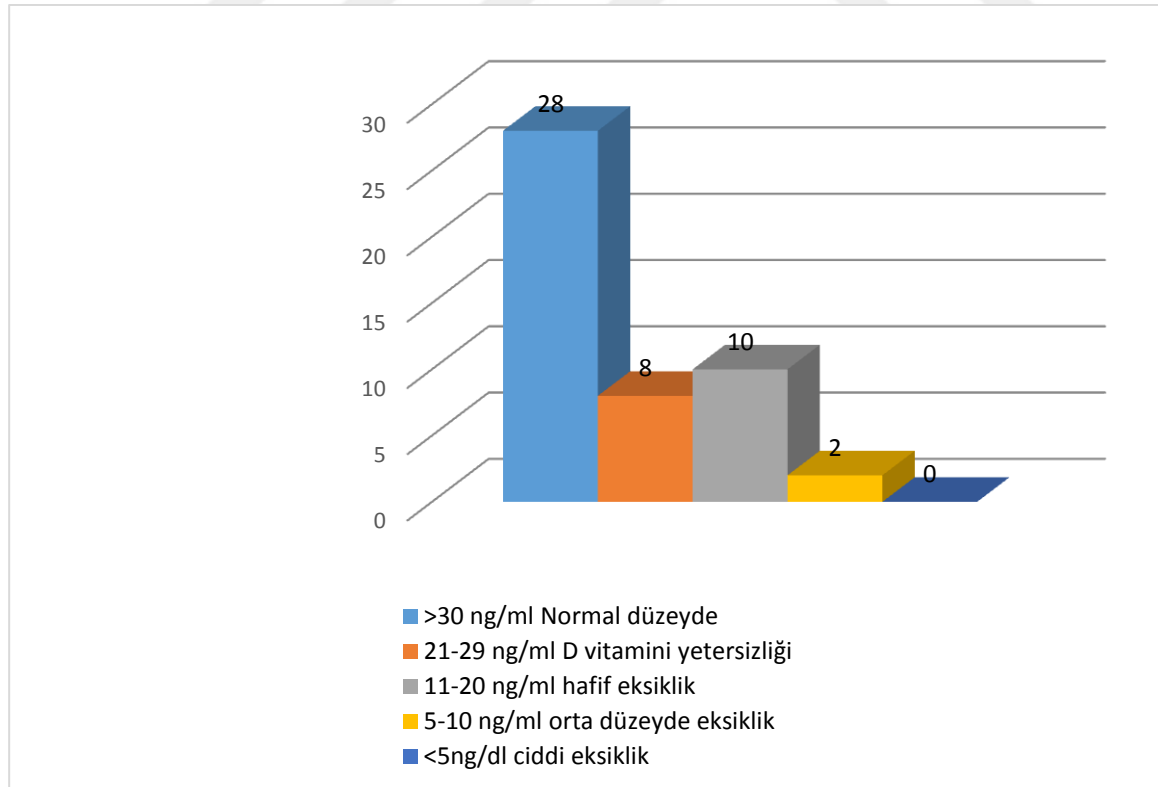
Olguların %20'sinde (n=10) diyabet mevcut iken, %14'ünde (n=7) bozulmuş açlık glikozu saptanmıştır. HbA1c hastalarının talasemi hastalarında HbA1C yanlış pozitiflik oranı yüksek olması nedeni ile hastaların fruktozamin değerleri ile takip edilmesi gerekmektedir.

Tablo 6. Kemik metabolizması laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	n	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
Ca (mg/dL)	50	9,62±0,61	8,3 - 10,7 (9,8)
P (mg/dL)	50	4,37±0,80	2,6 - 5,9 (4,3)
ALP (U/L)	50	118,62±64,11	46 - 323 (97,5)
PTH (pg/mL)	38	23,95±18,75	5,1 - 89,2 (16,65)
25 OH D VİT (ng/mL)	48	35,51±19,74	5,27 - 104 (31,92)

Olguların %52'sinde (n=26) osteoporoz, %8'inde (n=4) hipoparatiroidi saptanmıştır.

D vitamin düzeyi bakılan (n=48) olguların ise %16'sında (n=8) D vitamin yetersizliği, %20'sinde orta düzeyde, %4'ünde (n=2) ağır düzeyde D vitamini eksikliği saptanmıştır.



Şekil 11. Hastaların D vitamini düzeylerinin dağılımı

Tablo 7. Karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

	N	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
AST (U/L)	49	30,63±19,97	11- 124 (25)
ALT (U/L)	49	25,49±28,41	3,8- 180 (16,7)

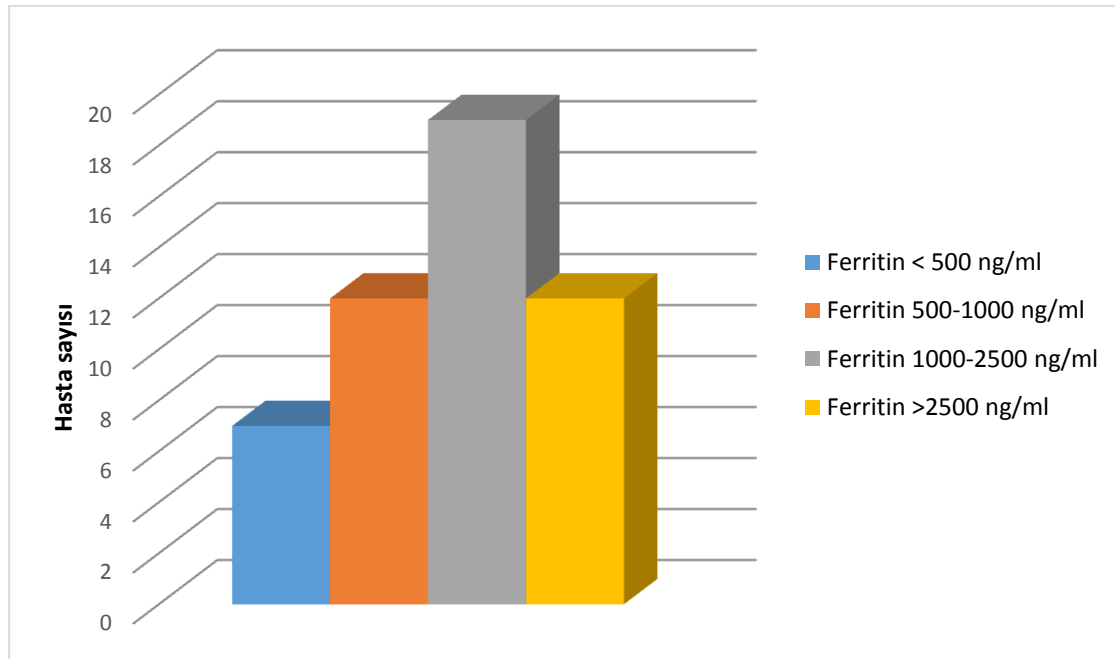
Olguların AST değerleri 11 ile 124 arasında değişmekte olup, ortalama değerleri 30,63±19,97 olarak saptanmıştır.

Olguların ALT değerleri 3,8 ile 180 arasında değişmekte olup, ortalama değerleri 25,49±28,41 olarak saptanmıştır.

4.3.1. Ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi

Olguların ferritin değerleri 365 ile 9851 (median değeri 1291) arasında değişmekte olup, ortalama değerleri 1816,21±1709,20 olarak saptanmıştır. Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin sıklıkla 500-1000 ng/ml seviyelerinde tutulmaktadır.

Çalışmamızdaki %24'ünde (n=12) ferritin değeri 2500 ng/ml'nin üzerinde, %38'inde (n=19) ferritin değeri 1000-2500 ng/ml arasında, %24'ünde (n=12) 500-1000 ng/ml arasında, %14'ünde (n=7) 500 ng/ml altında saptanmıştır.



Şekil 12. Ferritin düzeylerinin dağılımı

4.4. Magnetik rezonans görüntülemelerinin (MRG) incelenmesi

4.4.1. Kalp, Karaciğer, Hipofiz MRG bulgularının değerlendirilmesi

Tablo 8. Kalp, Karaciğer, Hipofiz demir yükünün MRG ile değerlendirilmesi

	n		Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
Kalp	48	T2*	37,73±13,40	5,6 - 76,8 (38,2)
	48	R2*	40,06±39,72	13 - 178 (27,65)
	48	mg/g	0,90±1,14	0,3 - 5,58 (0,54)
Karaciğer	48	T2*	6,99±5,81	1,1 - 21 (5,1)
	48	R2*	343,71±310,16	5,9 - 1033 (201,95)
	48	mg/g	9,80±8,70	1,2 - 39 (6,03)
Hipofiz Ortalama	50	R2*	60,38±88,32	5 - 476,9 (28,85)
	50	T2*	44,92±41,65	2,1 - 200 (29,35)
Global	50	R2*	82,66±110,98	3,3 - 582,7 (36,85)
	50	T2*	36,28±39,14	1,7 - 200 (24)

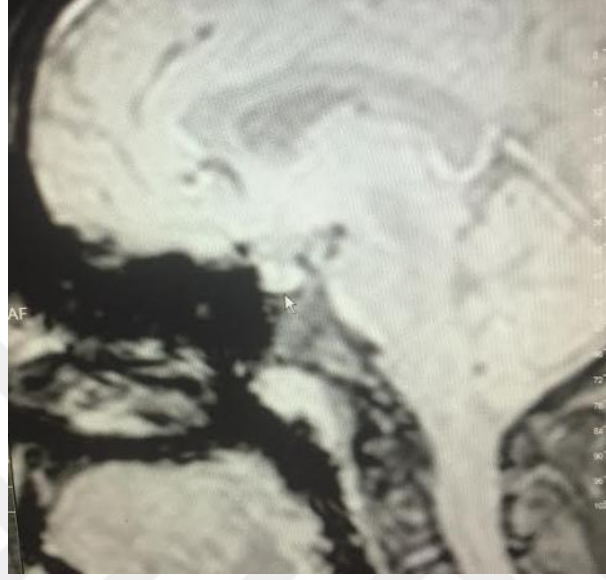
Hipofizdeki demir birikimi global R2* değerleri ile değerlendirilmektedir. Olguların %88'inde (n=44) hipofizde demir birikimi saptanmıştır.

Olguların hipofiz MRG ortalama R2* değerleri 5 ile 476,9 arasında değişmekte olup, ortalama 60,38±88,32 olarak saptanırken; hipofiz MRG ortalama T2* değerleri 2,1 ile 200 arasında değişmekte olup, ortalama 44,92±41,65 olarak saptanmıştır.

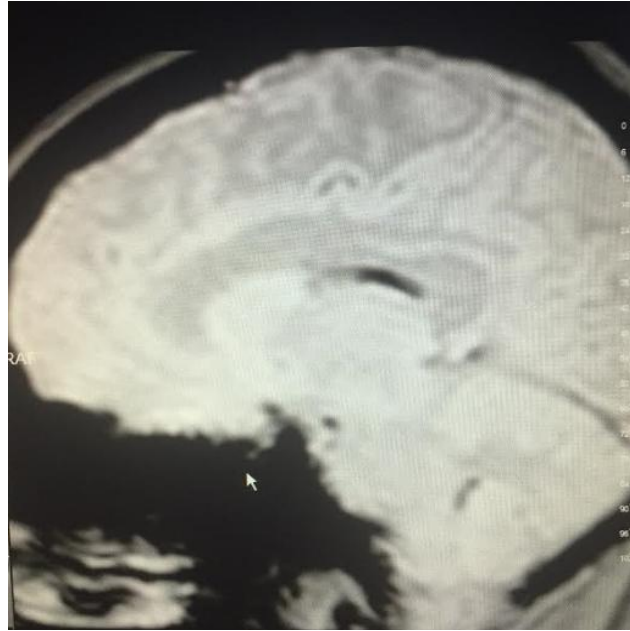
Olguların global R2* değerleri 3,3 ile 582,7 arasında değişmekte olup, ortalama 82,66±110,98 olarak saptanırken; global T2* değerleri 1,7 ile 200 arasında değişmekte olup, ortalama 36,28±39,14 olarak saptanmıştır.

Kalpdeki demir birikimi daha çok T2* ile değerlendirilir. Kalp T2* değeri >20 msn üzerinde demir birikimi olmayan, 10-20 msn olanlar orta düzeyde demir birikimi, <10 msn altında olanlar ağır düzeyde demir birikimi olarak değerlendirilir. Çalışmamızdaki olguların kalp T2* ölçümleri 5,6 ile 76,8 arasında değişmekte olup, ortalama 37,73±13,40 idi. T2* değeri 20 msn altında olan (ağır demir birikimi olan) yalnızca 3 hasta mevcuttur.

Karaciğerde demir birikimi daha çok mg/g demir ölçümü ile değerlendirilir. Karaciğer demir birikiminin 3,2-7 mg/g arasında olması hedeflenir. Olguların karaciğer T2* ölçümleri 1,1 ile 21 arasında değişmekte olup, ortalama $6,99 \pm 5,81$ olarak saptanırken; R2* ölçümleri 5,9 ile 1033 arasında değişmekte olup, ortalama $343,71 \pm 310,16$ olarak; mg/g cinsinden demir ölçümleri 1,2 ile 39 arasında değişmekte olup, ortalama $9,80 \pm 8,70$ olarak saptanmıştır.



Şekil 13. Hipofiz demir birikimi olmayan hastanın MRG görüntüsü



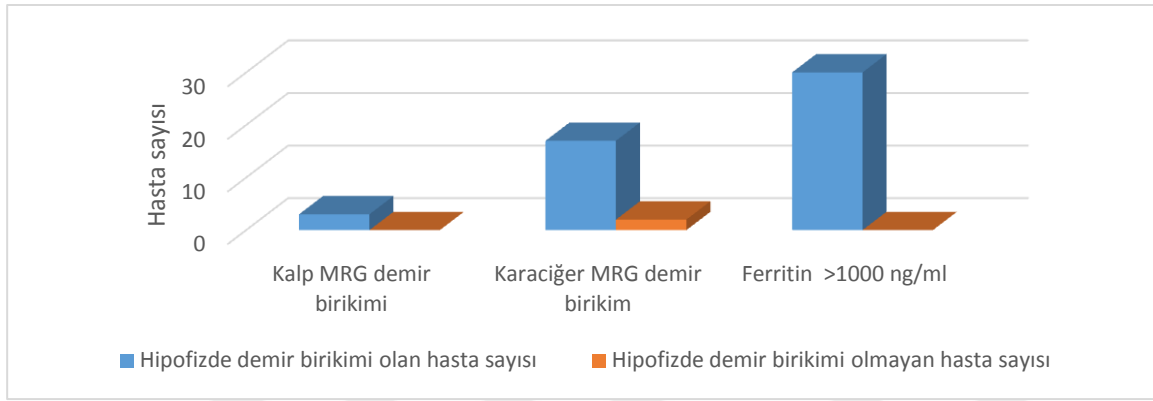
Şekil 14. Hipofiz demir birikimi olan hastada (global R2*değeri: 582,7) MRG görüntüsü

Şekil 14'te adenohipofizde demir birikimine bağlı ve demir miktarı ile korele sinyal kayıpları görülmektedir.

4.4.2. Hipofiz demir birikimi olan ve olmayan olguların karaciğer ve kalp demiri birikiminin ve ferritin değerlerinin incelenmesi

Olguların %12'sinde (n=6) hipofizde demir birikimi saptanmamıştır. Hipofizde demir birikimi olmayan olgular da ferritin değeri 1000 ng/ml altında idi. Hipofizde demir saptanmayan olgularda hipogonadizm de saptanmamıştır. İki olguda hafif karaciğer demir birikimi dışında karaciğerde ve kalpte demir birikimi saptanmamıştır.

Hipofiz MRG'ında %88 (n=44) olguda demir birikimi saptanmıştır. Hipofizde demir birikimi olan olguların (n=44); %6'sında (n=3) kalbinde demir birikimi, %38'inde (n=17) karaciğerde demir birikimi, %68'inde (n=30) ferritin değeri 1000 ng/ml üstünde saptanmıştır.



Şekil 15. Hipofizde demir birikimi olan ve olmayan olguların kalp, karaciğer demir birikimi ve ferritin değerlerinin incelenmesi

4.4.3. Kalp ve karaciğer demir birikimi olan olguların hipofiz demir birikimlerinin değerlendirilmesi

Kalp demir birikimi olan (n=3) olguların %100'ünde (n=3) hipofiz MRG demir birikimi mevcut iken karaciğer MRG demir birikimi olan (n=19) hastaların %84'ünde (n=16) hipofiz MRG'ında demir birikimi mevcuttu.

Tablo 9. Kalp, karaciğer, hipofiz demir birikimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Hipofiz MR Demir Birikimi (Global R2)			Hipofiz MR Demir Birikimi (Global T2)		
	N	r	p	n	r	p
Kalp	44	0,179	<i>0,249</i>	48	0,131	<i>0,377</i>
Karaciğer	44	-0,088	<i>0,568</i>	44	0,023	<i>0,884</i>

Olguların Kalp R2* ölçümleri ile Hipofiz MRG demir birikimi R2* ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Olguların Kalp T2* ölçümleri ile Hipofiz MRG demir birikimi T2* ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Olguların Karaciğer R2* ölçümleri ile Hipofiz MRG demir birikimi R2* ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Olguların Karaciğer T2* ölçümleri ile Hipofiz MRG demir birikimi T2* ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 10. Splenektomi durumuna göre vücut demir yükü

		Splenektomi		
		Yok (n=22)	Var (n=25)	p
Ferritin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	365-9851 (1091,5)	438-4944 (1477)	0,394
	<i>Ort±Ss</i>	1838,68±2107,62	1796,44±1308,29	
Hipofiz R2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5-582,7 (38,2)	3,3-285,3 (35,7)	0,465
	<i>Ort±Ss</i>	100,55±135,25	67,42±84,91	
Hipofiz T2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,7-200 (24,3)	3,5-139,6 (23,7)	0,527
	<i>Ort±Ss</i>	36,89±46,75	35,77±32,2	
Karaciğer R2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17,5-1033 (177,6)	5,9-1016 (265)	0,707
	<i>Ort±Ss</i>	322,42±314,4	365±311,73	
Karaciğer T2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,1-18,7 (5,7)	1,1-21 (3,8)	0,664
	<i>Ort±Ss</i>	7,04±5,10	6,95±6,57	
Kalp R2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	18-178 (26,6)	13-162,8 (28,3)	0,542
	<i>Ort±Ss</i>	39,86±42,71	40,25±37,51	
Kalp T2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,6-54 (38,9)	6-76,8 (38,2)	0,909
	<i>Ort±Ss</i>	37,74±11,3	37,73±15,19	

Mann Whitney U Test

Splenektomi varlığına göre olguların Ferritin, Hipofiz R2*, Hipofiz T2*, Karaciğer R2*, Karaciğer T2*, Kalp R2* ve Kalp T2* ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 11. Karaciğer demir birikimi ile karaciğer fonksiyon testleri ilişkisi

	n	r	P
AST & Karaciğer mg/g	43	0,281	0,068
ALT & Karaciğer mg/g	43	0,332	0,029*

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

**p<0,05*

AST ile Karaciğer demir birikimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

ALT ile Karaciğer demir birikimi arasında ise pozitif yönlü (ALT ölçümü arttıkça, Karaciğer demir birikimi artan) %33.2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.332$; $p:0.029$; $p<0.05$).

Tablo 12. Şelasyon tedavisi ile ferritin, kalp, karaciğer, hipofiz demir birikimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		DFP			DFX		
		N	r	p	N	r	p
Hipofiz Demir Birikimi (Global R2*)	Ferritin	9	0,214	0,610	40	0,052	0,756
	Kalp R2*	9	0,267	0,488	34	0,018	0,920
	Kalp mg/g	9	0,150	0,700	34	0,063	0,722
	Karaciğer R2*	9	0,567	0,112	34	-0,366	0,033*
	Karaciğer mg/g	9	0,583	0,099	38	-0,239	0,149
Hipofiz Demir Birikimi (Global T2*)	Ferritin	9	-0,214	0,610	40	0,085	0,613
	Kalp T2*	9	0,317	0,406	38	-0,070	0,669
	Kalp mg/g	9	-0,150	0,700	34	0,044	0,807
	Karaciğer T2*	9	0,569	0,110	34	-0,247	0,159
	Karaciğer mg/g	9	-0,583	0,099	38	0,292	0,076

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

**p<0,05*

Hipofiz Demir Birikimi (Global R2*) için değerlendirmeler

İlaç olarak DFX olan olguların ferritin, Kalp R2*, Kalp mg/g ve Karaciğer mg/g ölçümleri ile Hipofiz demir birikimi R2* ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

İlaç olarak DFP olan olguların ferritin Kalp R2*, Kalp mg/g ve Karaciğer mg/g ölçümleri ile Hipofiz demir birikimi R2* ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Hipofiz MRG Demir Birikimi (Global T2*) için değerlendirmeler

İlaç olarak DFX olan olguların ferritin, Kalp T2*, Kalp mg/g, Karaciğer T2* ve Karaciğer mg/g ölçümleri ile Hipofiz MRG demir birikimi T2* ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

İlaç olarak DFP olan olguların ferritin, Kalp T2*, Kalp mg/g, Karaciğer T2* ve Karaciğer mg/g ölçümleri ile Hipofiz MRG demir birikimi T2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

4.4.4. Hipofiz MRG Demir Birikiminin Cinsiyete, Talasemi Tipine Göre İncelenmesi

Tablo 13. Cinsiyete Göre Hipofiz Demir Birikiminin MRG ile Değerlendirilmesi

		Hipofiz MRG Demir Birikimi (Global R2*)			^a p
		n	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)	
Cinsiyet	Erkek	27	59,43±70,83	5,0-285,3 (31,6)	0,527
	Kadın	23	3,3-582,7 (38,2)	109,93±141,64	

^aMann Whitney U Test

*p<0,05

Cinsiyete göre olguların hipofiz MRG demir birikimi R2* ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 14. Talasemi Tipine Göre Hipofiz MRG Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

Cinsiyet	Talasemi Tipi	Hipofiz Mr Demir Birikimi (Global R2*)		<i>p</i>
		Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)	
Erkeklerde (n=27)	Majör (n=22)	54,28±65,91	5-285,3 (31,05)	0,454
	İntermedia (n=5)	82,08±94,96	16-248 (58,20)	
Kadınlarda (n=23)	Majör (n=15)	146,76±162,42	9,3-582,7 (89,50)	0,071
	İntermedia (n=8)	40,88±43,99	3,3-124,5 (28,35)	
Toplam (n=50)	Majör (n=37)	146,76±162,42	5-285,3 (31,05)	0,432
	İntermedia (n=13)	56,72±67,61	3,3-248 (38)	

^aMann Whitney U Test

Olguların talasemi tiplerine göre hipofiz MRG demir birikimi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kadınlarda talasemi tiplerine göre hipofiz MRG demir birikim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,071$; $p>0,05$); talasemi tipi majör olan olguların demir birikimi, intermedia olan olgulardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir. Erkeklerde talasemi tiplerine göre hipofiz MR demir birikimi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.5. Ferritin Ölçümleri ile Hipofiz MRG Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml seviyelerinde tutulması önerilmektedir.

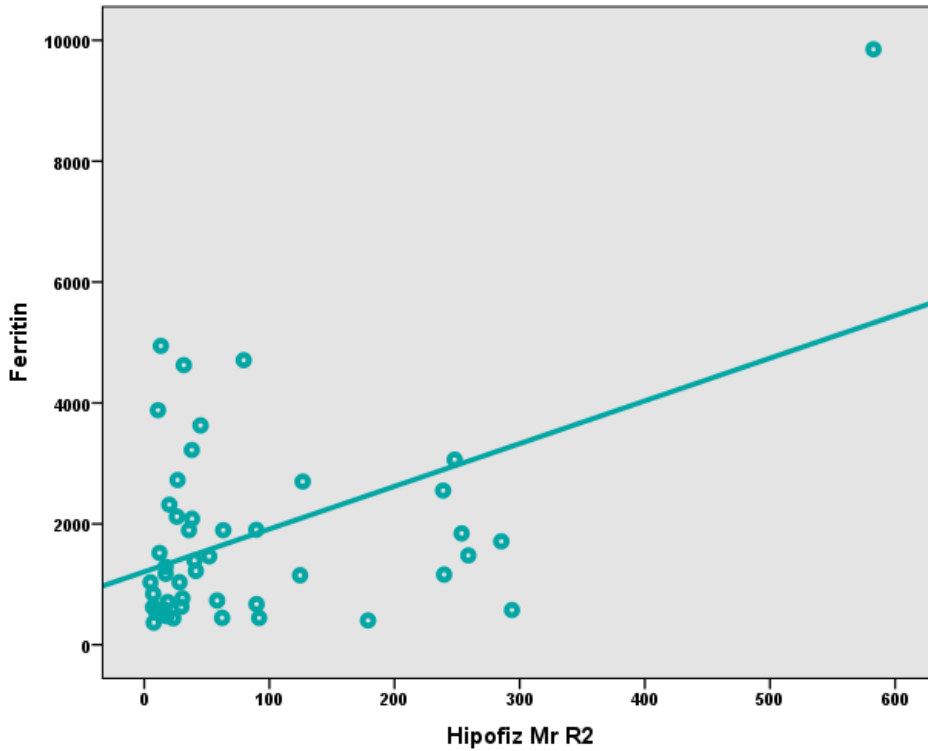
Çalışmamızdaki %38'sinde (n=19) hastanın serum ferritin değeri 1000 ng/ml altındaydı. Bu olguların %14'sinde (n=7) ferritin değeri 500 ng/ml altında saptandı.

Tablo 15. Ferritin düzeyine göre hipofiz demir birikiminin değerlendirilmesi

		Ferritin		
		< 1000 ng/dl (n=19)	≥ 1000 (n=31)	P
Hipofiz Mr R2	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	7-293,8 (23,2)	5-582,7 (40,6)	0,097
	<i>Ort±Ss</i>	56,11±75,90	102,95±128,25	
Hipofiz Mr T2	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3,4-32,8 (32,8)	1,7-200 (24)	0,388
	<i>Ort±Ss</i>	42,92±41,27	33,66±39,88	

Mann Whitney U Test

Ferritin düzeyine göre Hipofiz MRG ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Ancak demir birikimi ile ferritin arasında lineer bir ilişki saptanmıştır.

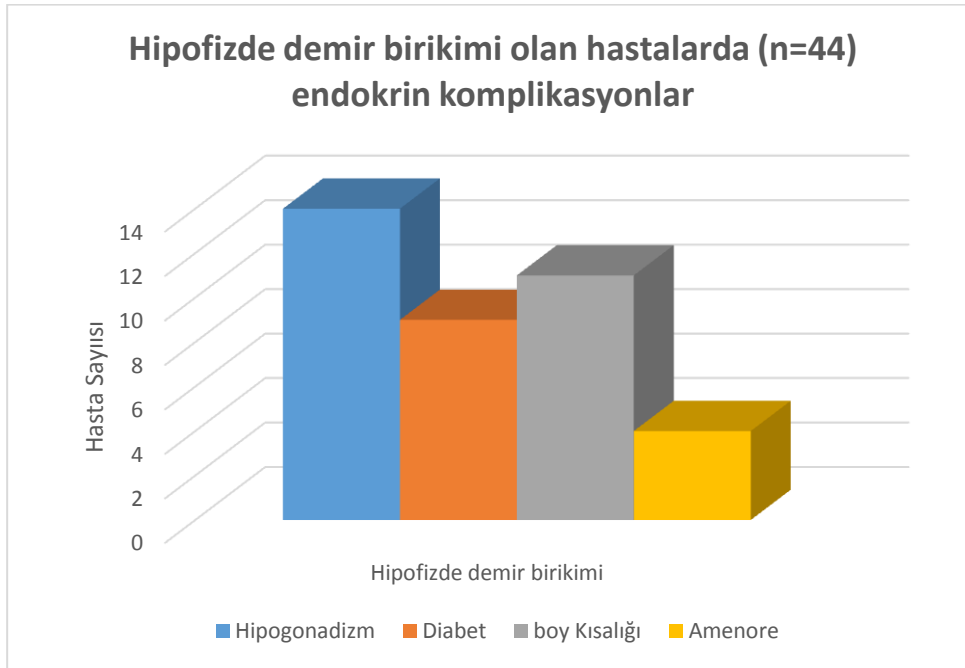


Şekil 16. Hipofiz demir birikimi ile ferritin arasındaki ilişki

4.6. Hipofiz Demir Birikimine Göre Endokrin Komplikasyonların ve Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi

Hipofiz MRG'ında demir birikimi saptanmayan olguların ferritin değerleri 1000 ng/ml altındadır. Hipogonadizm ve diyabet saptanmamıştır. Sadece bir olguda boy kısalığı görülmüştür.

Hipofizde demir birikimi saptanan (n=44) olguların %31'inde (n=14) hipogonadizm, %25'inde (n=11) boy kısalığı, %20'sinde (n=9) diyabet mevcuttu.



Şekil 17. Hipofizde demir birikimi olan olgularda endokrin komplikasyonların dağılımı

Tablo 16. Hipofiz Demir Birikiminin MRG R2* ve T2* ölçümlerine göre endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi

			Hipofiz Mr Demir Birikimi		
			n	Global R2	Global T2
Boy kısalığı	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	41	5-582,7 (35,7)	1,7-200 (26,2)
		<i>Ort±Ss</i>		76,17±110,26	39,62±41,72
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	9	3,3-293,8 (58,2)	3,4-58,4 (17,2)
		<i>Ort±Ss</i>		112,21±115,97	21,09±19,02
p				0,419	0,189
Hipotiroidi	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	41	3,3-582,7 (38,2)	1,7-200 (22,4)
		<i>Ort±Ss</i>		88,89±117,01	35,53±42,01
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	9	13,3-253,6 (26,1)	3,9-75,3 (38,4)
		<i>Ort±Ss</i>		54,30±76,64	39,70±23,32
p				0,136	0,103
Amenore	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	46	3,3-293,8 (31,1)	3,4-200 (26,3)
		<i>Ort±Ss</i>		67,73±83,52	38,84±39,79
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4	89,5-582,7 (172,7)	1,7-11,2 (7,4)
		<i>Ort±Ss</i>		254,40±231,96	6,93±4,85
p				-	-
Adrenal yetmezlik	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	48	3,3-582,7 (36,9)	1,7-200 (24)
		<i>Ort±Ss</i>		84,26±112,99	36,75±39,86
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2	30,5-58,2 (44,4)	17,2-32,8 (25)
		<i>Ort±Ss</i>		44,35±19,59	25,00±11,03
p				-	-
Diabet	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	40	3,3-582,7 (30,1)	1,7-200 (27,2)
		<i>Ort±Ss</i>		71,20±111,34	41,17±41,76
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	10	20-285,3 (84,5)	3,5-50 (11,9)
		<i>Ort±Ss</i>		128,51±102,06	16,76±15,91
p				0,017*	0,036*
Bozulmuş açlık glikozu	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	43	3,3-582,7 (31,6)	1,7-200 (23,7)
		<i>Ort±Ss</i>		74,91±107,79	38,33±41,07
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	7	16-293,8 (38)	3,4-62,5 (26,3)
		<i>Ort±Ss</i>		130,24±127,20	23,71±22,03
p				0,224	0,386
Hipoparatiroidi	Hayır	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	46	3,3-582,7 (33,7)	1,7-200 (25)
		<i>Ort±Ss</i>		83,65±114,19	36,73±40,04
	Evet	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4	13,3-178,8 (46,5)	5,6-75,3 (21,8)
		<i>Ort±Ss</i>		71,28±73,50	31,13±30,49
p				-	-

^aMann Whitney U Test

*p<0,05

Diyabet görülen olguların Hipofiz R2* ölçümleri, diyabet görülmeyenlerden anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.017; p<0.05). Diyabet görülen olguların Hipofiz T2* ölçümleri, diyabet görülmeyenlerden anlamlı düzeyde düşüktür (p=0.036; p<0.05).

Boy kısalığına göre olguların Hipofiz R2* ve Hipofiz T2* ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Hipotiroidi varlığına göre olguların Hipofiz R2* ve Hipofiz T2* ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Bozulmuş açlık glikozu varlığına göre olguların Hipofiz R2* ve Hipofiz T2* ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Amenore, Adrenal yetmezlik ve Hipoparatiroidi varlığına göre olguların Hipofiz R2* ve Hipofiz T2* ölçümleri gruplardaki olgu sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

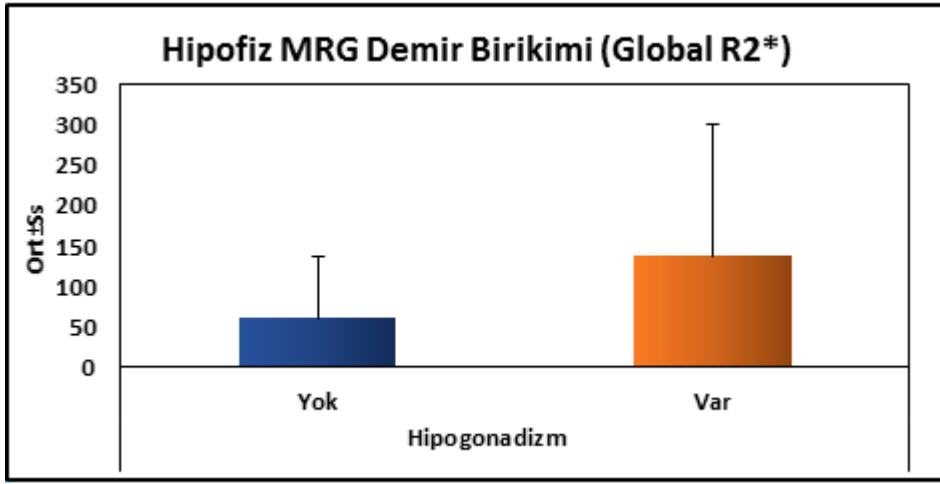
Tablo 17. Hipogonadizm ve Hipofiz Demir Birikiminin MRG ile Değerlendirilmesi

Cinsiyet	Hipogonadizm	Hipofiz MRG Demir Birikimi (Global R2*)		^a p
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	
Toplam (n=50)	Yok (n=36)	3,3-259 (28,95)	61,12±76,41	0,018*
	Var (n=14)	12,2-582,7 (71,3)	138,04±161,60	
Kadınlarda	Yok (n=17)	3,3-259 (26,6)	68,94±90,10	0,012*
	Var (n=6)	45-582,7 (172,7)	226,07±200,99	
Erkeklerde	Yok (n=19)	5-248 (31,6)	54,13±63,47	0,441
	Var (n=8)	12,2-285,3 (46,4)	72,01±89,56	

^aMann Whitney U Test

*p<0,05

Olguların %88'inde (n=44) hipofizde demir birikimi ve %28'inde (n=14) hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Demir birikimi olan olguların %68,9 'unda (n=30) hastada hipogonadotropik hipogonadizm saptanmaz iken %31,8' inde hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır.

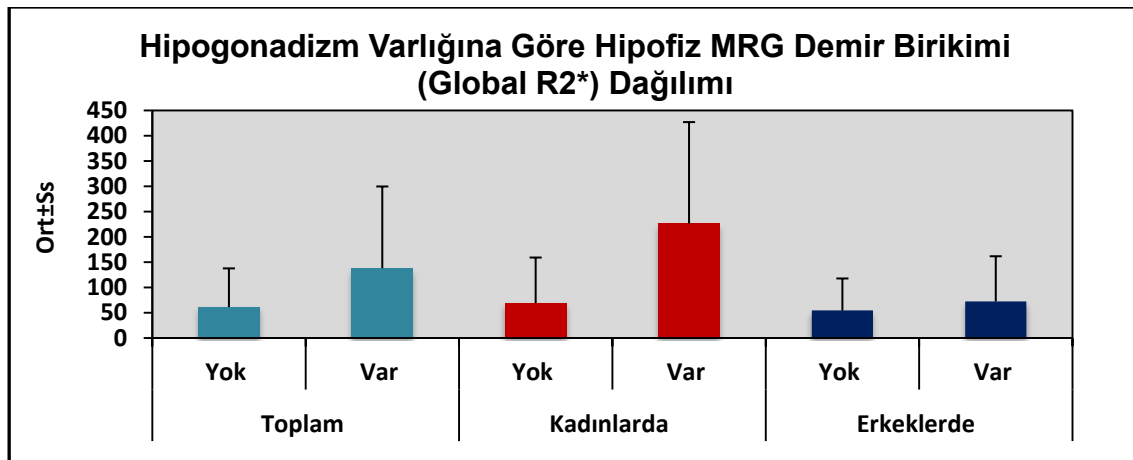


Şekil 18. Hipogonadizm varlığına göre hipofiz MRG demir birikim ölçümlerinin dağılımı

Hipogonadizm görülen olguların hipofiz MRG’ında demir birikimi, hipogonadizm görülmeyenlerden daha yüksektir. Hipogonadizm varlığına göre hipofiz MRG demir birikim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$; $p<0,05$).

Kadınların hipogonadizm varlığına göre hipofiz MRG demir birikim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$); Hipogonadizm görülen kadın olguların hipofiz MRG demir birikimi, Hipogonadizm görülmeyen kadınlardan daha yüksektir.

Erkeklerde hipogonadizm varlığına göre hipofiz MRG demir birikim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 19. Hipogonadizm Varlığına Göre Hipofiz MRG Demir Birikimi (Global R2*) Dağılımı

4.7. Hipogonadizm varlığına göre Hipofiz MRG demir birikim ölçümü için Cut off değeri belirleme

Hipogonadizm varlığına göre olguların hipofiz MR demir birikim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p=0,018$; $p<0,05$) ve hipogonadizm görülen olgularda hipofiz MRG demir birikimi daha yüksek saptanmıştı (Tablo 8). Bu anlamlılıktan yola çıkarak hipofiz MRG demir birikimi düzeyi için cut off noktası saptanması düşünüldü. Cut off noktası saptamada tanı tarama Testleri ve ROC Curve analizi kullanılmıştır.

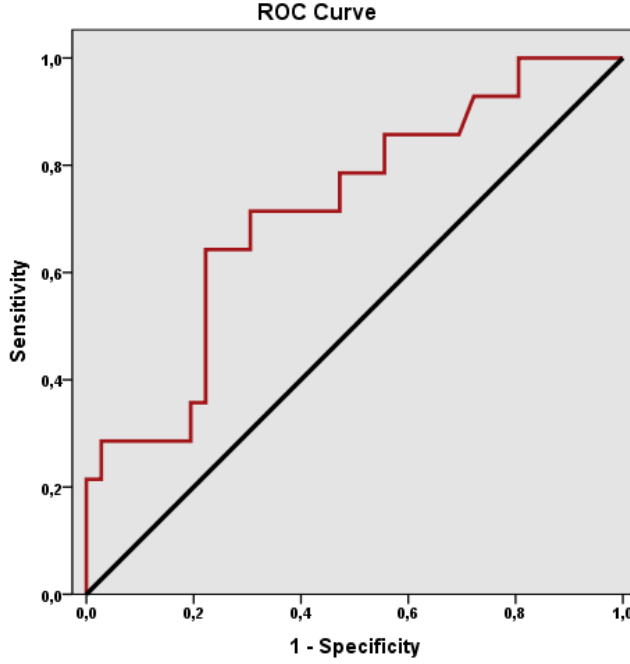
Tablo 18. Hipofiz MRG demir birikim (Global R2) ölçümü için tanı tarama testleri ve ROC (Kesme değeri) değeri

	Diagnostic Scan				ROC Curve		<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
Global R2*	≥62,3	64,29	77,78	52,9	84,8	0,717	0,559-0,875	0,018*

* $p<0,05$

Hipogonadizme göre Global R2* için cut off noktası 62,3 olarak saptanmıştır. Global R2*'nin 62,3 kesme değeri için; duyarlılık %64,29; özgüllük %77,78; pozitif kestirim değeri 52,9 ve negatif kestirim değeri 84,8'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %71,7 standart hatası %8,1 olarak saptanmıştır.



Şekil 20. Hipogonadizme göre hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) için ROC eğrisi

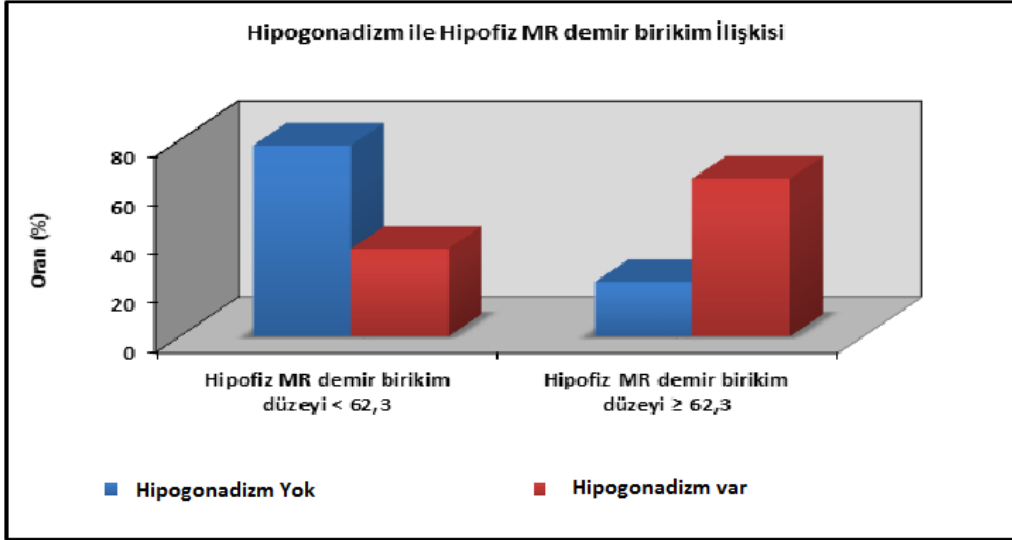
Tablo 19. Hipogonadizm ile hipofiz MRG demir birikimi (Global R2) ile ROC değeri ilişkisi

		Hipofiz MRG demir birikim (Global R2*)				<i>p</i>
		< 62,3		≥ 62,3		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Hipogonadizm	Yok	28	77,8	8	22,2	0,005**
	Var	5	35,7	9	64,3	

Pearson Ki-kare Test

** $p < 0,01$

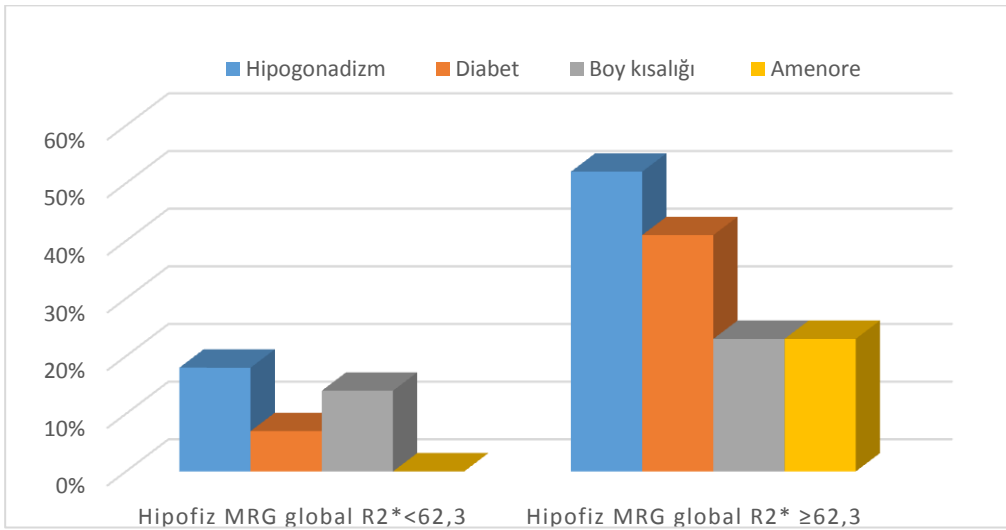
Hipogonadizm ile hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) düzeyinin 62,3 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,005$; $p < 0,01$). Hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) düzeyi 62,3 ve üzeri olan olgularda hipogonadizm görülme riski 6,3 kat fazladır diyebiliriz. ODDS oranı 6,30 (%95 CI: 1,639-24,212).



Şekil 21. Hipogonadizm ile hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) ilişkisi

4.7.1. Hipofiz demir birikimi Global R2* değeri <62,3 ve ≥ 62,3 olan hastalarda diğer endokrin komplikasyonların incelenmesi

Hipofizde demir birikimi olan hastaların çalışmamızda saptanan global R2 62,3'ün altında olanlarda %18'inde (n=5) hipogonadizm, %14'ünde (n=14) boy kısalığı, %7'sinde (n=2) diyabet saptanırken; global R2* değeri 62,3 ve üzeri olanlarda %52'sinde (n=9) hipogonadizm, %41'inde (n=7) diyabet ve %23'ünde (n=4) boy kısalığı saptanmıştır.



Şekil 22. Hipofiz MRG demir birikim (Global R2*) ilişkisi 62,3 altında ve üstünde olanlarda endokrin komplikasyon dağılımı

4.8. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için Windows SPSS 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

5. TARTIŞMA

Talasemi tek gen hastalıkları içinde en sık görülen kalıtsal hemoglobin hastalığıdır. Dünyada 270 milyondan fazla taşıyıcı olduğu ve her yıl 300 binden fazla kişinin talasemi sendromu ya da hemoglobin varyantlarından biri ile doğduğu tahmin edilmektedir (1).

Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde Beta talasemi taşıyıcılığı %2.1 oranında görülmektedir. Evlilik öncesi taramalar ile çiftlerin β talasemi hastası çocuk doğurma riskleri tespit edilmekte ve çiftlere genetik danışmanlık verilmektedir (2). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %46'sında akraba evliliği mevcuttu. En fazla akraba evliliği Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgesindedir. Akraba evliliğinin çok fazla olduğu ülkemizde genetik danışmanlık verilmesi ayrıca önem kazanmaktadır.

Günümüzde standart tedavi kabul edilen kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Ancak kan transfüzyon tedavisi ihtiyacı olan talasemi hastalarında vücut transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir (71). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman, başta dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olur (25). Bu nedenle hastalara şelasyon tedavileri uygulanmaktadır. Böylece hastalarda demir birikimine bağlı organ komplikasyonları önlenmiş olur. Çalışmamızdaki olguların hepsi düzenli kan transfüzyonu alan ve şelasyon tedavisi uygulanan hastalardan oluşmaktadır.

Daha önceleri etkin şelasyon tedavisinin düzenlenemediği dönemlerde hastalar 20'li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilirken düzenli şelasyon ve kan transfüzyon programları ile hastaların yaşam süreleri uzamıştır (1). Çalışmamızdaki olguların yaşları 11 ile 51 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları $27,34 \pm 10,32$ olarak saptanmıştır.

Demirin organlarda birikimi sonucunda endokrin organlarla ilgili kısa boy (hipofizden büyüme hormonu salgınımına bağlı), diabetes mellitus (pankreas), hipogonadizm (primer/sekonder amenore, prepubertal vücut yapısı), hipotiroidi, hipoparatiroidi ve multifaktöryel olarak osteoporoz gibi komplikasyonlar oluşmaktadır (21).

De Sanctis V. (72) ve arkadaşlarının 2004 yılında yirmi dokuz ülkeden 3817 talasemi major hastasının yer aldığı çok merkezli bir çalışmada %40,5 hipogonadizm, %30,8 boy kısalığı, %9,9 bozulmuş glikoz intoleransı ve diyabet, %6,9 hipoparatiroidi, %3,2 hipotiroidi saptanmıştır.

Borgna-Pignati C. ve arkadaşlarının (73) 2005 yılında yayınladıkları makalede 1970 yılından sonra doğan İtalyan hastalardaki endokrin komplikasyon sıklığı %55 hipogonadizm, %11 hipotiroidi, %7 kalp yetmezliği ve %6 diabetes mellitus olarak rapor edilmiştir.

Li ve arkadaşları (57) 2002 yılında 232 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında; %38,4 gecikmiş puberte, %15,1 kardiyomyopati, %8,6 diabetes mellitus ve % 6,9 hipotiroidi bildirmişlerdir.

Tüm bu verileri göz önünde bulundurarak planlanan çalışmamızda hipofizdeki demir birikimini ve endokrin komplikasyonları değerlendirmek amacıyla %46'sı (n=23) kadın, %54'ü (n=27) erkek toplam 50 transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) hastası değerlendirmeye alınmıştır.

Işık ve arkadaşları (74) 2014 yılında 47 kan alan talasemi hastasında %57,4 oranında endokrin komplikasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların %60'ında endokrin komplikasyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %28'inde (n=14) hipogonadizm, %20'sinde (n=10) diyabet, %18'inde (n=9) boy kısalığı , %18'inde (n=9) hipotiroidi, %14'ünde (n=7) bozulmuş açlık glikozu, %8'inde (n=4) hipoparatiroidi ve %4'ünde (n=2) adrenal yetmezlik gözlenmiştir.

Hastalarda ilk iki dekatta gelişme geriliği ve puberte gecikmesi bulguları diğer endokrin komplikasyonlara göre daha sık görülmektedir. Türkiye'den Aydınok ve ark. (39) gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını % 47 olarak bildirmiştir.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada ise 1861 talasemi hastası endokrinolojik yönden incelenmiş ve 15 yaşın üzerinde olan erkeklerin %51' inde, kızların ise % 47' sinde puberte gecikmesi saptanmıştır (75). 169 hastada yapılan bir çalışmada (76) hipogonadizm sıklığı % 69 tespit edilmişken, İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaşları arasında (77) talasemi majörlü 250 adölesan arasından kızların % 38' nin, erkeklerin ise % 67' sinin puberte bulgusuna sahip olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada daha iyi şelasyon tedavisinin özellikle kız hastalarda puberteye girmede önemli bir faktör olduğu ve yüksek ferritin düzeylerinin pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki hastaların %28'inde hipogonadizm saptanmıştır. . Erkek hastaların %29'u (n=8) ergenliğe geç girmiştir. Erkekler de ise %25'inde testosteron değeri düşüktü.

Kadın hastaların %30'u (n=7) ergenliğe geç girmiştir. %52'sinde (n=12) adet düzensizliği, %17'sinde (n=4) amenore olduğu gözlenmiştir. Kadınların %17'sinde (n=4) östrojen düşük saptanmıştır. Bu hastalardan 2 tanesi kemik iliği nakli olmuştur. Erkekler de ise %25'inde testosteron değeri düşüktü.

Hastalarımızın %30'u ((n=15); erkek hastaların %29'u (n=8), kadın hastaların %30'u (n=7)) ergenliğe geç girmişti. Son 10 yıldır düzenli oral şelasyon tedavisi altında izlenen sadece 1 olguda (%9) ergenlik gecikmesi görülmüştür. Çalışmamızda son 10 yılda düzenli oral şelasyon tedavisi ile gecikmiş pubertenin azaldığı görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların %18'inde boy kısalığı saptanmıştır. Talasemi tanılı hastalar prepubertal dönemden itibaren başlanarak boy kısalığı açısından takip edilmektedir. Boy kısalığı olan hastalara büyüme hormonu verilebilmektedir (1). Çalışmamızdaki hastaların %12'si boy kısalığı nedeni ile büyüme hormonu tedavisi almıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %18'inde primer hipotiroidi gözlenirken santral hipotiroidi saptanmamıştır. Literatüre göre hipotiroidi sıklığında azalma görülmemiştir. Primer hipotiroidi etyolojisinde demir birikimi dışında diğer nedenler de gözden geçirilmelidir.

Pankreasta demir birikimi ilk on yıllık dönemde birikmeye başlamasına rağmen klinik olarak diyabet bulguları erken yetişkinlik döneminde sık görülür. Bu, klinik olarak sessiz demir depolanması için uzun prodromal bir durumu işaret etmektedir. Diabetes mellitusun sıklıkla demir birikiminin pankreas β hücrelerine hasar vermesi sonucu oluşan insülin eksikliği nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Fakat bazı çalışmalarda talasemi majorlül hastalarda uzun süre insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile kronik insülin sekresyonunun sekonder β hücre disfonksiyonuna neden olabileceğini savunmuşlardır.

Vogiatzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 6,1-75 yaş arası, yaş ortalaması 23.2, %49 erkek olan 361 talasemi majorlül hastada, DM %14.1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki olguların %20'sinde diyabet, %14'ünde bozulmuş açlık glikozu saptanmıştır.

Pratico ve ark. (78) tarafından 113 transfüzyon yapılan hastada subnormal parathormon düzeyleri % 12,4 gösterilmiş ve subklinik hipoparatiroidizmin nispeten yaygın olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise %8 (n=4) hastada hipoparatiroidizm saptanmıştır.

Borgna-Pignati C. ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada osteopeni ve osteoporozun sık ve tüm hastaları etkilediği vurgulanmaktadır. Mylona ve arkadaşlarının (79) 48 talasemili

çocukta yaptığı bir çalışmada ise osteoporotik hastalar %44 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların %52'sinde osteoporoz saptanmıştır.

Işık ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliği %78,2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda D vitamin düzeyi bakılan olguların %16'sında D vitamin yetersizliği, %20'sinde orta düzeyde, %4'ünde ağır düzeyde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Claster (80) ve arkadaşlarının 43 talasemi hastasında yaptığı çalışmada D vitamini eksikliğinin kardiyak fonksiyonlara etkisi bildirildiğinden hastaların D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Literatürde çok sayıda yapılan çalışmada klinik bulgular olmadan önce organlarda demir birikiminin olduğu görülmüştür. Demir birikimini değerlendirmek için kullanılan yöntemler ise serum ferritinini ölçmek, dokularda demir birikiminin MRG ve doku biyopsisi ile gösterilmesidir.

Serum ferritini vücut demir yükünü öngörmeye en sık kullanılan yöntemdir. Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeyleri sıklıkla 500-1000 ng/ml seviyelerinde tutulmalıdır. Çalışmamızdaki %24'ünde (n=12) ferritin değeri 2500 ng/ml'nin üzerinde, %38'inde (n=19) ferritin değeri 1000-2500 ng/ml arasında, %24'ünde (n=12) 500-1000 ng/ml arasında, %14'ünde (n=7) 500 ng/ml altında saptanmıştır. Ancak her ne kadar serum ferritini seri ölçümlere izin veren, invazif olmayan bir demir yükü gösterme aracı olsa da; hepatik demir birikimini öngörmeye sıklıkla yeterli olabilmekle beraber, kardiyak demir birikimi ve hipofiz demir birikimini göstermede yetersiz kalabilmektedir.

Bu durum nedeniyle özellikle kalp başta olmak üzere karaciğerde ve mümkünse diğer demir biriken ve komplikasyonlara yol açan organlarda demir birikiminin gösterilebilmesi son derece önemlidir. Karaciğer ve kalp demir birikiminin non-invazif belirlenmesinde MRG en önemli yöntemdir (28). Bu amaçla T2*/T2/R2* ya da R2* MRG kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmıştır (81).

Kalpdeki demir birikimi de 10 yaşına kadar manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile saptanabilir hale gelir; ancak klinik semptomlar genellikle daha sonra ortaya çıkar (32). Etkin şelasyon tedavisinin düzenlenemediği yıllarda mortalitenin ana sebeplerinden biri olan kalpte demir birikimi; şelasyon ve transfüzyon tedavilerinin düzenli olarak yapılması ile giderek azalmıştır. Kliniğimizde uzun yıllardır yapılan etkili şelasyon tedavisi ile çalışmamızdaki hastaların yalnızca %6'sında kalp demir birikimi mevcuttu.

Karaciğer demir birikimi sonucunda karaciğer fonksiyonları bozulabilmektedir. Bizim çalışmamızda karaciğer demir birikimi olan hastalarda ALT değerlerinin yükseldiği görülmüştür.

MRG'de hipofiz bezinde koyulaşma demir birikimini gösterir. Ancak koyulaşma geç başlar ve hipofiz bezi T2* MRG ölçümleri yaşa bağımlıdır. Hipofiz bezindeki demir birikimi artışı hipofiz bezi boyutunu küçültür (31). Hipofiz MRG çekimleri son yıllarda çalışılmaya başlandığı için değişik teknikler kullanılmaktadır. Literatürde farklı teknikler vardır ancak bizim çalışmamızda hipofiz MRG çekimi yapılırken Prof.Wood programı kullanılmıştır.

Wood ve arkadaşları (82) sağlıklı 100 gönüllü olguda hipofiz demir birikimi için yaşa ve cinsiyete göre z skoru belirlemişlerdir. Wood bu çalışmayı talasemi hastalarının hipofiz MRG demir birikimlerini sağlıklı kişiler ile kıyaslamak amacıyla yapmıştır. Bu çalışmada hipofiz ortalama T2* değerleri 89.9 ve R2* değeri 11.3 saptanmıştır.

Noetzli (31) ve arkadaşlarının talasemi hastalarının %25'inde hipofiz bezinde hayatın ilk 10 yılında ciddi demir birikimi olduğunu saptamışlar ve 7 yaş üstünde talasemi major hastalarının hipofiz MRG çektirilmesinin uygun olduğunu çünkü bu dönemde saptanacak hipogonadizmin uygun tedavi ile geri döndürülebileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki hastaların %88'inde (n=44) hipofizde demir birikimi mevcut iken hastaların sadece %12'sinde demir birikimi saptanmamıştır.

Hipofizde demir birikimi saptanan hastaların %31'inde (n=14) hipogonadizm, %25'inde (n=11) boy kısalığı, %20'sinde (n=9) diyabet, %9'unda (n=4) amenore mevcuttu. Demir birikimi saptanmayan hastalarda hipogonadizm ve diyabet görülmezken sadece bir olguda boy kısalığı görülmüştür.

Wood ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada hipogonadizm olan vakalarda hipofizde demir birikimini gösteren MRG R2* değerleri hipogonadizm olmayanlara göre %50 oranında daha yüksek bulunmuştur . Bizim çalışmamızda hipogonadizm görülen olguların hipofiz MRG demir birikimi, hipogonadizm görülmeyenlerden istatistiki açıdan belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (p< 0,05). Bu anlamlılıktan yola çıkarak hipofiz MRG demir birikimi düzeyi için cut off noktası saptanması düşünülmüştür. Hipogonadizm olan olgulara göre global R2* için cut off noktası 62,3 olarak saptanmıştır. Hipofiz MRG demir birikim (global R2*) düzeyi 62,3 ve üzeri olan olgularda hipogonadizm görülme riski 6,3 kat fazladır diyebiliriz.

Wood ve arkadaşlarının (31) yaptığı bir çalışmada, hipofizdeki R2* değeri ile kardiyak ve pankreatik demir birikiminin ilişkisine bakılmıştır; hipofizdeki R2* değerinin kardiyak demir birikimi ile korele olmadığı, ancak pankreatik demir birikimi ile korele olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda kalp demir birikimi olan olguların %100'ünde hipofiz MRG'ında demir birikimi mevcut iken karaciğer demir birikimi olan %84'ünde hipofiz MRG'ında demir birikimi mevcuttu. Ancak hipofiz demir birikimi ile kalp demir birikimi arasında hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Argyropoulo ve arkadaşlarının (83) yaptığı çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da hipofizer demir birikimi ile karaciğer demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar karaciğer ve hipofiz bezinde demir birikiminin farklı mekanizmaları ile açıklanabilir. Dolayısıyla hipofiz demir birikiminin, karaciğer demir birikim düzeyi ile korele olmadığına bilinmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak talasemi artık ölümcül bir hastalık değildir. Düzenli kan transfüzyon ve şelasyon tedavileri ile hayat kalitesini artırmak ön plandadır. Son 10 yılda etkin şelasyon programları ile endokrin komplikasyonlar giderek azalmıştır. Ancak ferritin değerleri 1000 ng/ml altına düşse bile bazı hastalarda hipogonadizm ve hipofizde demir birikimleri mevcuttur. Bu nedenle şelasyon tedavisini izlemde ferritin değerinin ne kadar düşük düzeyde izlenmesi gerektiği cevaplanması gereken bir sorudur. Bu nedenle sadece ferritin düzeyleri ile şelasyon tedavilerini izlemek uygun değildir. Hastaların endokrin komplikasyonlarını saptayabilmek, organlardaki demir birikimlerini değerlendirebilmek ve etkin şelasyon tedavisinin organlardaki yansımaları saptayabilmek için rutin olarak Hipofiz MRG çekilmesinin uygun olacağı söylenebilir.

Daha önce kliniğimizde hipofiz demir birikimleri miktar olarak belirlenmeyip var ya da yok şeklinde değerlendirilmekteydi. Ancak çalışmamızda belirttiğimiz gibi hipofiz demir birikimi belirli bir düzeyin üzerinde daha fazla endokrin komplikasyona sebep olmaktadır. Bu nedenle rutin hipofiz MRG çekimlerinde çalışmamızda kullandığımız tekniğin kullanılmasının daha uygun olacağını söylebiliriz.

6. SONUÇLAR

1. Transfüzyon bağımlı 50 hasta ile yapılan çalışmamızda hastaların %60'ında en az bir endokrin komplikasyon saptanmıştır
2. Hipogonadizm hastalarda en sık saptanan endokrin komplikasyondur. Ancak sırasıyla diyabet, boy kısalığı, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve adrenal yetmezlik de görülmektedir.
3. Hastaların %30'unda gecikmiş puberte saptanmıştır. Ancak son 10 yılda düzenli oral şelasyon tedavisi ile gecikmiş pubertenin azaldığı görülmüştür.
4. Endokrin komplikasyonu olan hastalarda hormon replasmanı gerekebilir. Kadınların endokrin ve kadın-doğum hastalıkları uzmanı, erkeklerin endokrin ve androloji tarafından takibi rutin talasemi takibi içinde yer almalıdır.
5. Endokrin komplikasyonların patogeneğinde en önemli sebebin demir birikimi olduğu düşünülerek yapılan çalışmamızda; normal kişilerin hipofiz MRG demir birikimi ile kıyaslanarak değerlendirilen transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının %88'inde hipofizinde demir birikimi saptanmıştır.
6. Hipofiz demir birikimi ile ferritin arasında lineer bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak hipofiz demir birikimi ferritinin 1000 ng/ml altında hatta 500 ng/ml altında olanlarda da saptanmıştır.
7. İdeal olarak şelasyon tedavisinin izlemi sırasında ferritinin 500-1000 ng/ml arasında tutulması önerilmektedir. Ferritin düzeyi 500 ng/ml'in altına indiğinde deferasirox dozu demir dengesini koruyacak düzeyde yani 20 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Ancak ferritin düzeyi 1000 ng/ml altındaki değerlere indiğinde de hipofiz demir birikimi olması nedeni ile bu ferritin düzeyinde de yüksek doz deferasirox (>30 mg/kg) tedavisine devam edilmelidir. Ancak düşük ferritin düzeylerinde yüksek doz (>30 mg/kg) deferasirox tedavisi yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir. Deferipron için de bu durum geçerlidir. Hipofiz demirini azaltmak için şelasyon dozu yüksek tutulmalıdır. Bu durumda hipofiz demir yükünün MRG ile izlenmesi şelasyon tedavisinin etkisinin vey an etki kontrolünün yönetiminde önemlidir.

8. Hipofiz demir birikimi olmayan hastalarda neredeyse hiç endokrin komplikasyon görülmemesi hipofiz demir yükünün şelasyon tedavisi ile azaltılması ile endokrin komplikasyonların geriye döndürülmesi umudunu vermektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. Thalassaemia International Federation TIF Publication, 2014; 17-65
2. Ünal Ş. Thalassemlas. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2016; 28-33.
3. Kern WF. (Çeviri: Ferhanoğlu B.). Hematopoez. PDQ Hematoloji, 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005; 17-25,
4. Champe PC, Harvey RA. (Çeviri: Tokullugil A.) Hemoglobin. Lipincott Biyokimya. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997;26
5. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. Biochemistry 2013; 52:8539-55.
6. Cunningham M. The Thalassemlas. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009; 1015-1106.
7. Weatherall DJ, Clegg JB. The Hemoglobinopathies. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th edition, U.S.A: International Edition, 2001; 4571- 4627.
8. Dinçol G. Thalassemla. Türkiye Klinikleri J Haematol 2004; 2 :144-152.
9. Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kılınç Y, Stoming TA, et al. Beta thalassemla in Turkey. Hemoglobin 1990; 14(1):35 -39.
10. Canatan D. Talasemi ve hemoglobinopatilerin dünyada ve Türkiyede durumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2010; 1-4
11. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemla Syndromes, 4th ed. Oxford, Blackwell Sciencific, 2001; 133-191
12. Hoffman R. Thalassemla syndromes in hematology basic principles an practice In: Hematology: basic principles and practice. 3 rd edition, Philadelphia, 2000; 485-509.
13. Orkin SH, Kazazian Jr HH. The mutation and polymorphism of the human beta-globin gene and its surrounding DNA. Annu Rev Genet 1984; 18:131-171. Orkin SH, Kazazian Jr HH.

14. Kanavakis K, Wainscoat JS, Wood WG, Weatherall DJ, Cao A, Furbetta M, et al. The interaction of alpha thalassemia with heterozygous beta thalassemia. *Br J Haematol* 1982; 52:465-73.
15. Pearson HA, O'Brien RT, McIntosh S. Screening for thalassemia trait by electronic measurement of means corpuscular volume. *N Engl J Med* 1973; 288:351-3.
16. Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alpha thalassemia trait from Co- ulter counter "S" indices. *J Clin Pathol* 1977; 30: 884-9.
17. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion- dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012; 26:3-6.
18. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in β - thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:187-92.
19. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood Rev* 2012; 26: 24-7.
20. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion- dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012; 26: 2-5.
21. Yazman D. Yazman D. Erişkin Talasemili Hastaların Sorunları. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2010;119-22
22. Orkin SH, Kazazian Jr HH. Mutation and polymorphism of the human beta-globin gene and its surrounding DNA. *Annu Rev Genet* 1984; 18:131-71.
23. Lanskowsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th. California, USA, Academic Press. 2011; 200-247.
24. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 227-31.
25. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 7-12.
26. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32: 262-68.

27. Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 29- 33.
28. Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ; Thalassemia International Federation Heart T2* Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica*. 2006 Oct; 91: 1388-91.
29. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med* 1996; 36:16-20.
30. Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, et al. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol* 2014; 164: 579-85.
31. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Wood JC. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2012; 87:167-171.
32. Wood JC, Noetzl L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1202:123-8.
33. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-93.
34. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009; 46:546-56.
35. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1978; 93:295-309.
36. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010; 148:466-75.

37. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Metafratzi Z, Bitsis S, Tsatoulis A, Efremidis SC. Pituitary gland height evaluated by MR in patients with beta-thalassemia major: a marker of pituitary gland function. *Neuroradiology* 2001; 43:1056-8.
38. Karakaş Z. Talasemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Şelatörler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5:15-27.
39. Aydınok 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: 50-4.
40. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-8.
41. Williams DN, Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med* 1996; 100:195-8.
42. Porter J. Blood Transfusion: Quality and Safety Issues in Thalassemia, Basic Requirements and New Trends. *Hemoglobin* 2009; 33: 28 -36.
43. Anak S. Talasemide kemik iliği transplantasyonu. *Talasemi ve Hemoglobinopati. Talasemi Federasyonu Yayınları.* 2000; 231-42
44. Kattamis C. Present and Future of Thalassemia the expert points of view. *Uluslararası Talasemi Kongresi ve Yaz Okulu Kongre Kitabı. Antalya, Talasemi Federasyonu Yayınları, 2013;133-141*
45. Mohammadion S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 957-964.
46. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3: 863-6.
47. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62.
48. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, et al. Increased risk of diabetes mellitus in beta- thalassemia major due to iron overload. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 197-207.

49. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta- thalassemia. *Metabolism* 1995; 44:281-6.
50. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809- 14.
51. Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986; 35: 550-5.
52. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassa S, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
53. Magro S, Puzzon P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-6.
54. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 975-7.
55. De Vernejoul MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, et al. Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 276-81.
56. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Duhart J. Case report: hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy- vitamin D3. *Am J Med Sci* 1978; 276: 363-8.
57. Li CK, Luk CW, Ling SC, Chik KW, Yuen HL, Shing MM, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002; 8:255-60.
58. Lassman MN, O' Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P, et al. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232: 226-37.

59. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Duhart J. Case report: hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy- vitamin D3. *Am J Med Sci* 1978; 276:363-8.
60. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:111-7.
61. Weatherall DJ. The Thalassemias, In: Beutler E, Coller B, eds. *Williams Hematology*, Newyork, McGraw-Hill Companies, 2001:547-80.
62. Güler E, Patıroğlu T, aksen H, zdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34: 174-181.
63. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106:150-5.
64. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2341-6.
65. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127: 127-139.
66. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989; 2:27-30.
67. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, Bonsante E, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003; 89: 762-766
68. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004; 104: 263-9.
69. Kremastinos DT. Beta Talassemia heart disease: is it time for its recognition as a distinct cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2008; 49: 451-452.
70. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51: 209-21.

71. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 759-764.
72. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 249-55.
73. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, et al. Survival and complications in Thalassaemia Major; 2005 *Ann.N Y Acad Sci* 2005; 1054: 40-7.
74. Isik P, Yarali N, Tavit B, Demirel F, Karacam GB, Sac RU, et al. Endocrinopathies in Turkish children with Beta thalassaemia major: results from a single center study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 31: 607-15.
75. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-586.
76. Moayeri H, Oolomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassaemia major. *Arch Iran Med* 2006; 9: 329-34.
77. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, et al. Growth and sexual maturation in thalassaemia major. *J Pediatr* 1985; 106:150-5.
78. Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassaemia. *Pediatr Med Chir* 1998; 20:265-8.
79. 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: 430-7.
80. Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, Coates TD. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2009; 84: 344-8.

81. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-31.
82. Noetzli LJ, Panigrahy A, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, Wood JC. Pituitary iron and volume imaging in healthy controls. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33: 259-65.
83. Argyropoulou MI, Metafratzi Z, Kiortsis DN, Bitsis S, Tsatsoulis A, Efremidis S. T2 relaxation rate as an index of pituitary iron overload in patients with beta-thalassemia major. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175:1567-9.



8. EKLER

EK-1 TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA HİPOFİZDEKİ DEMİR BİRİKİMİNİN İNCELENMESİ

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Doğum tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

Adres:

Telefon:

Talasemi tanısı konma yaşı:

İlk kan transfüzyonu alma yaşı:

Akraba evliliği ve derecesi:

Ailede benzer hastalık öyküsü:

Başvuru sırasında;

Tarih:

Yaş:

Başvuru şikayeti:

Fizik muayenede patolojik bulgu:

Transfüzyon sıklığı:

Splenektomi öyküsü:

Kemik iliği nakli öyküsü:

Almakta olduğu şelasyon tedavisi:

Adet olma yaşı, adet düzeni:

Karaciğer, Kalp, Hipofiz MRG bulguları:

Endokrin komplikasyonlar:

Laboratuvar bulguları:

**EK-2 “TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA HİPOFİZDEKİ
DEMİR BİRİKİMİNİN İNCELENMESİ” BAŞLIKLİ ARAŞTIRMA İÇİN
GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Gönüllü Adı- Soyadı:

Telefon:

Tarih:

İmza:

Sayın Anne/ Baba;

Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında aralıklı olarak aldıkları kan transfüzyona bağı karaciğer, kalp, hipofiz gibi önemli organlarda komplikasyonlar gelişmektedir. Komplikasyonları önleme amacı ile şelasyon tedavileri uzun süredir kullanılmaktadır. Kan ferritin düzeyleri tedavi süreci izlenmekte etkilenen organlardaki demir yükünün değerlendirilmesi amacı ile MRG çekilmektedir.

Bu araştırmada amacımız kan transfüzyon tedavisi gerektiren şelasyon tedavisi almakta olan hastaların hipofizdeki demir yüklerinin değerlendirilmesi, ferritin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır. Bu analizin yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar onayınıza bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler. Bu durum da takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır. Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada yer aldığımız için teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

Ailenin ilişki kuracağı kiŐi (Araştırmacı): Dr. Şefika İlknur Kökcü Karadağ, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  ocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Őehremini-İstanbul
Telefon: 0212 414 20 00, 34390 telefonundan arayabilirsiniz.



EK-3 KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI

Sayın Dr Şefika İlknur Kökcü Karadağ tarafından İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Şefika İlknur Kökcü Karadağ'ı , İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'ndan ve 0212 414 20 00 / 32923 numaralı telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

EK-4 GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...):

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...):

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Dr. Şefika İlknur Kökcü Karadağ

EK-5 İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ LABARATUVAR REFERANS DEĞERLERİ

FSH (mIU/mL)	Foliküler Faz:3.6-12.6 Ovulasyon:4.7-21.5 Luteal Faz:1.7-7.7 Postmenapoz:25.8-134.8
LH (IU/ml)	Foliküler Faz:2.4-12,5 Ovulasyon:14-96.6 Luteal Faz:1.0-11.4 Postmenapoz:7.7-58,5134.8
Östradiol (pg/mL)	10-100
Testosteron (ng/ml)	2,118-9,06
GH (ng/mL)	0,126-9,88
IGF-1 (ng/mL)	107-367
IGF BP3 (ng/mL)	3,4-7,8
ST4 (pmol/L)	12-22
TSH (mIU/L)	0,27-4,2
ACTH (pg/mL)	7,2-63,3
Kortizol (µg/dl)	Sabah:4,82-19,5 Öğleden sonra:2,47-11,9
Açlık Glikoz (mg/dl)	70-100
HbA1C %	4,8-5,6
Fruktozamin (µmol/L)	2-2,8
İnsülin(µU/mL)	2,6-24,9
C-peptid (ng/mL)	1,1-4,4
Ca (mg/dL)	8,8-102
P (mg/dL)	2,3-4,8
ALP (U/L)	35-105

PTH (pg/mL)	15-65
25 OH D VİT (ng/mL)	<20 eksiklik 20-29 yetersizlik 30-80 optimal >150 toksisite ihtimali

