

T.C.  
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU  
GÖZTEPE HASTANESİ  
ÇOCUK KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ: DR.KUTAY IŞIK

44139

**TALASEMİ MAJÖRLÜ PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA  
HİPOFİZ TİROİD İLİŞKİSİ VE  
TİROİD REZERVLERİNİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr.HAKAN DEMİR**

İstanbul - 1995

## TEŞEKKÜR

*Değerli yöneticimiz, Hastane Başhekimi Sayın Doç.Dr.Koptagel İlgün'e*

*Uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimleriyle yetiştirmemi sağlayan, her türlü destek ve yardımı gördüğüm, değerli hocam klinik şefimiz Sayın Dr.Kutay Işık'a,*

*Ayrıca eğitimime destek ve yardımlarını esirgemedi katkıda bulunan değerli hocalarımla, Şef Dr.Sevil Özçay'a ve Em.Şef.Dr. Nejat Şimşekcan'a, Dr.Saliha Çavuş'a,*

*Tez çalışmamda yardımları için Dr.İlknur Aslanoğlu, Dr.Alp Özkan'a, servis hemşireleri Kader Ulukan ve Sevgi Örkensoy'a,*

*Klinikte büyük uyum içinde çalıştığım değerli hekim arkadaşlarıma, diğer tüm hastane personeline teşekkür ederim.*

**Dr.Hakan Demir**

## K I S A L T M A L A R

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
BPI	Protein-Bound Iodine
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
DHEA	Dehydro epiandrosterone
DHEA-S	DHEA Sulfate
DIT	Diiodothyrosine
dk	Dakika
dl	Desilitre
DNA	Deoxyribonucleic acid
free T <sub>3</sub>	Serbest-triiodothyronine
free T <sub>4</sub>	Serbest-thyroxine
Hb	Hemoglobin
HLA	Human leukocyte antigen
lt	Litre
MIT	Monoiodotyrosine
ml	Mililitre
ng	Nanogram
pg	pilogram
RIA	Daioimmunoassay
RNA	Ribonucleic acid
T <sub>3</sub>	Triiodothyronine
T <sub>4</sub>	Thyroxine
TRH	Thyrotropin - releasing hormone
TSH	Thyroid - stimulating hormone

# İÇİNDEKİLER

---

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	20
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	42
ÖZET.....	44
KAYNAKLAR.....	45

# G İ R İ Ő

---

Talasemi sendromları insan hemoglobin polipeptid zincirlerinden bir veya birden fazlasının eksik sentezi sonucu hipokrom anemiye sebep olan bir grup heterojen kalıtsal hastalıktır. Bu grup içinde önemli yer tutan beta talasemi major, Akdeniz ülkelerinden başlayarak Orta Doęu ve Uzak Doęu'ya kadar uzanan bir kuşak içinde sık görülen, otosomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin beta zincirinin sentez hızının azalması ya da olmaması sonucunda gelişen kalıtsal bir kan hastalığıdır(49).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon taşıyıcı vardır ve her yıl en az 42.000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir(61).

Ülkemiz de hastalığın sık görüldüğü kuşak içinde yer almakta ve taşıyıcı sıklığı ülke genelinde % 2-2,5 olmakla birlikte bazı bölgelerinde % 10'lara ulaşmaktadır(3).

Tedavi edilmeyecek olursa hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan ve hızla ölümlle sonuçlanan bir hastalık olan talasemi majorun tedavisinde son 30 yıl içersinde oldukça önemli gelişmeler olmuştur(58).

Tedavi edilmeyen hastalar kalp yetmezliği sonucu erken çocukluk yaşlarında ölürler. 3-4 hafta aralarla yapılan kan transfüzyonları sonucu transfüzyona bağlı oluşan demir birikimi talasemi majorlu hastalarda görölen en önemli tedavi komplikasyonudur. Tiroid glandlarını da içine alan çeşitli endokrin glandlarında hemosiderozis histolojik olarak belgelenmiştir(9).

Tiroid fonksiyon testleri çalışmalarında ise çelişkili sonuçlar vardır. Demir birikimi yoğun olmasına karşın olguların büyük bölümünde tiroid disfonksiyonu subklinik primer hipotiroidi şeklindedir(16,40,42,58).

Biz de bu çalışmayı, talasemi majorlu hasta grubumuzda endokrin fonksiyon bozuklukları arasında yer alan tiroid disfonksiyonunu araştırmak, hipofiz tiroid fonksiyonlarını incelemek ve tiroid rezervleri hakkında bilgi sahibi olmak üzere planladık.

## GENEL BİLGİLER

---

Talasemi sendromları normal hemoglobinin bir veya daha fazla globin zincirinin üretiminde azalma ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Beta globin geni üzerinde 100'den fazla mutasyon bu hastalığa yol açmaktadır. Bu olay sonuç olarak inefektif eritropoeze, hemolize ve değişik derecelerde anemiye neden olur(19,62).

### *Patogenez ve sınıflama*

İnsan genomunun DNA'sında yapılan farklı 6 globin zincirinin ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\sigma$ ,  $\epsilon$ ,  $\rho$ ) yapımından sorumlu 6 globin geni vardır.  $\alpha$  gen ailesi  $\rho$  ve  $\alpha$  genlerini, non  $\alpha$  ailesinde  $\epsilon$ ,  $\gamma$   $\rho$  ve  $\beta$  genlerini kapsar. Bu genler dimer moleküllerini oluşturan proteinleri kodlarlar. Normal insan hemoglobini  $\alpha$  ailesi geninden türeyen bir dimer ile  $\beta$  ailesi geninden türeyen bir dimerden oluşan tetramerin heme eklenmesi ile oluşur. Embriyonun erken gelişmesi sırasında bu genlerin ekspresyonunun değişmesi sonucu hemoglobino-patiler oluşur. Normalde erişkinde hemoglobinin % 95'ini hemoglobin A ( $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ ), % 1-3'ünü hemoglobin A<sub>2</sub> ( $\alpha_2$ ,  $\sigma_2$ ) % 2'den daha az bir kısmını ise hemoglobin F ( $\alpha_2$   $\gamma_2$ ) oluşturur(48).

Alfa globin geni 16. kromozomda, beta globin geni 11 no'lu kromozomda yer alır(49).

Son yıllardaki çalışmalar talasemi sendromlarında moleküler düzeyde çeşitli defektlerin gösterilmesini sağlamıştır.

Genomik DNA'daki nukleik asit mutasyonları globin sentezini etkileyerek farklı klinik sendromlara yol açmaktadır. Mutasyonlar, bir genin transkripsiyonunu başlatan DNA bölgesinin (Başlatıcı bölgenin) özelliğindeki değişikliklerle belirlenir(2).

Başlatıcı bölgenin işlevini azaltan veya arttıran mutasyonlar yanında, RNA metabolizmasında RNA birleşim bozukluklarında talasemi sendromlarına yol açabilir. Ayrıca haberci RNA (mRNA) translasyonunu etkileyen mutasyonlar (başlangıç ve bitirici bölge mutasyonları) globin sentezi sabitliğini etkileyen mutasyonlarda olayı başlatabilir(2).

#### *Talasemi sendromlarının sınıflandırılması*

##### → $\alpha$ Talasemi sendromları

Hidrops fetalis

HbH

Talasemi minör

Sessiz taşıyıcı

##### → $\beta$ Talasemi sendromları

Talasemi major

Talasemi intermedia

Talasemi minör

Talasemi minima

##### → Hb Lepore sendromları

##### → Nadir Talasemi sendromları

$\delta \beta$  Talasemiler

$\alpha \delta \beta$  Thallasemiler

Konumuz ile ilgili olduğu için Talasemi major üzerinde durulacaktır.



### ***Beta Talasemi major***

Beta talasemi major "Akdeniz Anemisi" veya "Cooley Anemisi" olarak da isimlendirilir(28).

Eritrosit yaşam sürelerinin kısılmasında başlıca neden alfa zincirlerinin çökmesidir. Bunun yanında eritrosit membran fonksiyonunun bozukluğunun da rol oynaması olasıdır(62).

Genellikle yaşamın ikinci 6 ayında klinik belirtileri başlayan, ağır ilerleyici hemolitik bir anemidir(47).

Eğer her iki ebeveyn beta talasemi taşıyıcısı ise çocuklarında yüzde 25 olasılıkla beta talasemi major gelişebilir(62).

### ***Patogenez***

Beta talasemi major'de aneminin oluşumunda 3 ana komponent vardır.

- 1- İneffektif eritropoez (en önemlisi)
- 2- Alfa zincir inklüzyonları içeren olgun alyuvarların hemolizi
- 3- Hemoglobin sentezinin azalması

Bunların sonucunda hipokrom mikrositer anemi oluşur(62).

Beta talasemi majorda beta zinciri ya hiç sentez edilemez ya da çok az miktarda sentez edilir. Bu yönden beta talasemi sendromları moleküler düzeydeki farklılıklarına göre 2 gruba ayrılırlar.

1-  $\beta^+$  talasemiler: Az miktarda beta globin sentezi vardır.

2-  $\beta^0$  talasemiler: Beta globin sentezi hiç yoktur.

Beta talasemi major aynı talasemi geni taşıdığı için; homozigot [ $(\beta^0/\beta^0)$  veya  $(\beta^+/\beta^+)$ ], 2 farklı geni taşıdığı için heterozigot  $(\beta^0/\beta^+)$  olabilir(45).

Kemik iliği eritroblastlarda fazla yapılan alfa zincirleri inklüzyon cisimcikleri halinde hızla çöker. Rijid inklüzyon cisimciklerinin çökeltisi eritrositi mikrosirkülasyonunun herhangi bir bölgesinde özellikle dalakta fragmantasyona ve sekestrasyona savunmasız hale getirir. Dolaşımdaki erken yıkım yanında kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin yıkımı sonucu ineffektif eritropoez ve defektif demir kullanımı da hemolitik komponente ek olan anemi nedenleridir(28,45).

#### *Klinik ve laboratuvar*

Doğumda normal olan beta talasemi majorlu hastalara genellikle 6 ay - 2 yaş arasında, uzamış yenidoğanın fizyolojik anemisi nedeniyle başvurduklarında tanı konur. HbF sentezini sürdürerek, 3-5 yaşa kadar anemiye kompanse eden olgular vardır(57).

Ağır anemi ve hemolizin karşılanmasında medüller ve ekstremedüller eritropoetik doku hipertrofisi olur. Yaşamın sürdürülmesi için kan transfüzyonu zorunludur. Transfüzyonsuz ortalama yaşam süresi birkaç yıl ile kısıtlıdır. Yetersiz kan transfüzyonlarında kemikler incelik patolojik fraktürler olabilir. Yüz ve kranyum kemiklerinde medüller alanın genişlemesi tipik görünüm yaratır. Burun kökü basık, zigomatikler belirgin, burun delikleri karşıya yöneliktir. Cilt soluk sarı ve daha sonra hemosideroz ile sarılık kombinasyonu yeşilimsi kahverengi bir görünüm verir(60).

Ekstremedüller hematopoez, demir birikimi, eritrosit destrüksiyonu artışı sonucu hepatomegali ve splenomegali oluşur. Buda karnın bombe görünümüne yol açar(28,45).

Kronik bacak ülserleri oluşabilir. Kardiyomegali ödem, plevral efüzyonlar ve asit gibi kardiyovasküler sistem anormallikleri nadir değildir(45).

Tanı Hb elektroforezinde yüzde 20-100 HbF, yüzde 2-7 HbA<sub>2</sub>, yüzde 0-80 HbA saptanması ile konulur. Ağır derecelerde ineffektif eritropoez ve splenomegali nedeni ile retikülosit sayısı yüzde 1'in altındadır. Hücre başına düşen globin zincir çifti sayısında oluşan azalma hücre içi

hemoglobin yoğunluğunda azalmaya ve mikrositoza yol açar. Ayrıca hücre başına düşen hemoglobinde azaldığından hipokromi de ortaya çıkmaktadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) 50-60  $\mu^3$ , eritrosit hemoglobin düzeyi 12-18 pg'a kadar düşmüştür. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonundaki (MCHC) düşüş ortalama eritrosit hemoglobinindeki (MCH) düşüş kadar belirgin değildir. Periferik kan yaymasında poikilositoz, anizositoz ve polikromotofili görülür. Target hücreleri ve hemen her zaman çekirdekli eritrositler mevcuttur. Olgunlaşmamış hücrelerde periferik kanda görülebilir. Eritrosit sayısı 1-4 milyon arasında değişir. 10-25.000 arasında lökositoz vardır. Trombosit sayısı normaldir. Serum demiri artmıştır, fakat total demir bağlama kapasitesi azalmıştır. Serumda indirekt bilirubin artışı, dışkı ve idrarda ürobilinojen artışı diğer hemolitik anemilerde de bulunabilen özelliklerdir. Her ne kadar retikülosit sayısı yüksekse de (% 5-15) düşükte olabilir(46,57).

Eritrositlerin osmotik direnci artmıştır. Eritrositler hipotonik tuzlu suda hemolize dirençlidir. Talasemi'lerde ortalama eritrosit fragilitesi normalin alt sınırı olan % 0,4'ten (hızlı serum) düşüktür. Bazı hücreler % 0.2'lik tuzlu seruma dirençli, bazıları da distile suda hemolizi yetersizdir(32).

Kemik iliği tamamen normoblastik hiperplazi ve hipersellülerdir. Öncü eritrosit hücrelerinde hemoglobin içeriği azalmıştır ve sitoplazmik inklüzyonlar görülür. PAS pozitif boyanır, bu da glikojenin kullanılmadığını gösterir. Makrofajların "Gaucher" hücrelerine benzer görünimleri vardır(32).

Ekstramedüller hematopoeze bağlı iskelet değişiklikleri belirgin olabilir. Radyolojik olarak kranium diploe kalınlaşmasına uygun olarak tipik "fırça kafa" görünümü verir. Metakarplarda belirgin kortekste incelleme ve trabekül oluşumu ile iskelette yaygın osteoporoz vardır. İskelet olgunlaşması gecikir(63).

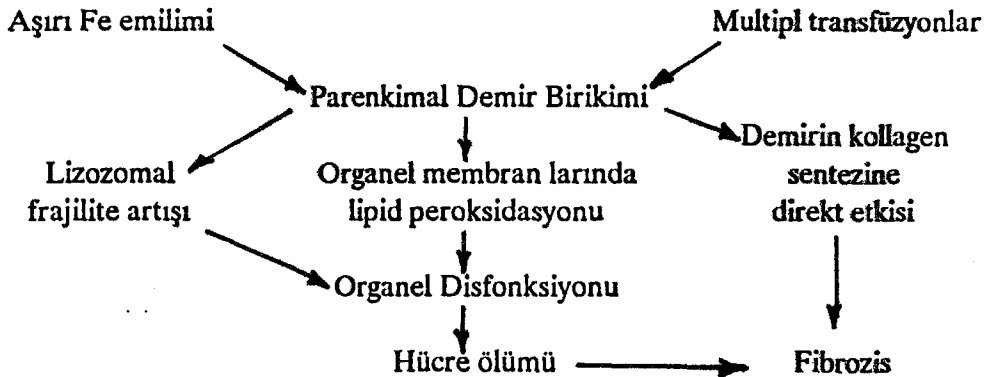
$\alpha/\beta$  globin zincir yapımının retikülositte ölçülmesi ve yeni genotipleme yöntemleri ile gerçekleştirilen tanı yöntemleri yaygınlaşmaya başlamıştır.

### *Talasemi major ve hemosideroz*

Talesemi'nin modern tedavisinde uygulanan hipertransfüzyon rejimi, eğer yeterli dozda şelasyon yapılmazsa kronik demir birikimi ve buna bağlı bozukluklara yol açmaktadır. Bu olay yaşamı tehdit eden komplikasyonların en sık ve en önemli nedenidir. Demir doza bağımlı olarak karaciğer, kalp ve birçok endokrin organlarında hasara yol açar(6,22,23,24,49,65).

Demir, canlı hücreler için esansiyel bir element olmasına karşın, depo proteinleri olan apoferritin, hemosiderin ve transferrinin bağlama kapasitesinin üzerinde ise serbest demir şeklinde toksik etki gösterir(24).

Modern transfüzyon tedavisi uygulanan talasemi major'lu hastalarda ineffektif hematopoez baskılanacağı için barsaktan demir emilimi normale oldukça yakın düzeydedir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu 200-250 mg demir içerir. Talasemi majorun hastaların çoğunun yıllık transfüzyon gereksiniminin 200-300 ml/kg olduğu düşünülürse transfüzyonlar günlük 0,25-0,4 mgr/kg demir yükü getirecektir. Birikmeye başlayan demir öncelikle retiküloendotelyal sistemin makrofajları tarafından tutulur, fazlası ise parenkimal depolanma ile doku hasarına neden olur. Talasemia majorda vücutta biriken demir miktarının 500-750 mgr/kg olması toksisiteye ait klinik bulguların başladığı değer olarak kabul edilir. Toksik olan demir komponenti depo ya da taşıyıcı prroteinlere bağlı olmayan hücre içi ya da kanda dolaşan "serbest" demirdir(22,24).



Şekil 1 : Demir toksisitesinin patofizyoloisi

Demirin organlarda yaptığı hasarın mekanizması, başlıca karaciğer üzerinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla ancak yakın zaman önce ortaya konabilmiştir. Demir birikimine ikincil fibrozis ve siroz oluşumunda birçok mekanizma ileri sürülmekle birlikte en çok benimseneni demirin hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açan reaktif oksijen radikallerini indüklediği görüşüdür(24,49).

Demir organel membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olarak lizozom, mitokondri ve mikrozomlarda fonksiyonel bozukluklara yol açar. Lizozomlarda hemosiderin birikimi membran frajilitesine neden olur. Enzimler sitozol içine boşalır, hücre ölümüne yol açar. Demir direkt veya lipid peroksidasyonunun güdümü ile kollajen gen transkripsiyonunu artırmı sonucu kollajen sentezini arttırır(24).

### *Kardiyak hemosiderozis*

Kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği talasemi majorlu hastalarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. İlk 10 yıldan sonra birçok hasta bir veya daha fazla steril perikardit atağı geçirir. Hastalık kendi kendini sınırlar. Demir önce ventriküler myokardda daha sonra atriyal myokardda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Kalpte demir birikimi hipertrofiye, dilatasyona ve myokardiyal fibrozise yol açar(6,7,56,65).

Konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler 6 yaş gibi erken dönemde saptanabilir. Fakat bu durumlar genellikle yaşamın ikinci dekadının ortalarına kadar başlamaz. Dikkatli medikal yaklaşımlara rağmen semptomatik kardiyak tutulumu olan vakaların yaşam süreleri birkaç aydan fazla değildir. Ekokardiyografi ve radyonüklid sineanjiografi ile hastalık gelişmeden önce myokard disfonksiyonu saptanabilir(32).

### *Hepatik hemosiderozis*

Hepatomegali günümüz transfüzyon rejimleriyle ancak 10 yaşından sonra ortaya çıkmakta ve ekstramedüller hematopoez nedeniyle değil, hemosiderozise bağlı olarak oluşmaktadır(49).

Hepatoksisite kronik demir birikiminin değişmez bir bulgusudur. Kupffer hücreleri ve hepatositlerde demir birikiminin oluşturduğu patolojik bulgular idiopatik hemokromatozisten ayırt edilemez. Demirin karaciğer için toksik olan birikme sınırına ulaşmadan önce (10.000 µg/kg karaciğer yaş ağırlığı) uzun süre hemosiderin ve ferritin olarak depolanır. Ancak talasemi majorlu hastalarda sık görülen transfüzyon kaynaklı hepatitis B ve hepatitis C infeksiyonları demirin yaptığı toksik hasarı hızlandırarak kronik karaciğer hastalığı ve siroz oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı ve siroz 15 yaş üzerindeki hastalarda kalp yetmezliğinden sonra ikinci sıklıkta görülen ölüm nedenidir. Karaciğerdeki demir birikimi şelasyon tedavisine oldukça duyarlıdır ve hızla azaltılabilmektedir(1,18,24,30,43,52,65).

### *Tedavi*

Talasemia majorlu hastaların tedavisine yaklaşımda dört ana unsur vardır. Transfüzyon tedavisi splenektomi, demir şelasyonu ve kemik iliği transplantasyonudur. Birkaç tedavi stratejisi geliştirilme aşamasındadır. Bunlar gen mühendisliği ve globin sentezindeki farmakolojik aktivasyonu içermektedir(32).

**1. Transfüzyon tedavisi:** Anemiye düzeltmenin tek etkili yolu kan transfüzyonlarıdır. Hb, düzeyini belli bir düzeyin üzerinde tutmanın avantaj ve dezavantajları tartışılmaktadır(2).

Transfüzyon yapılmayan çocukların % 80'inden fazlası ilk 5 yılda ölür. Transfüzyon kararı, aneminin derecesi büyüme gelişme geriliğinin varlığı, kemik iliği kompartmanının aşırı genişlemesi ve buna bağlı sorunlar ve splenomegalinin düzeyi göz önüne alınarak verilir(2).

Wolman ve arkadaşları transfüzyon öncesi Hb düzeyi 0,5 gr/dl'nin üzerinde tutacak düzenli transfüzyon rejimini önermişlerdir. Bu uygulama dünyada genellikle benimsenen, 1960 yılından beri uygulanan standart tedavi şeklidir. Bu tedavi rejimi ile sağ kalım süresi uzamakla beraber kemik anormallikleri ve anemik kardiyomyopati bulguları sürmektedir(49).

Yaşam kalitesini düzeltmek için Pionelli ve arkadaşları 1969 yılında transfüzyon öncesi Hb düzeyi 10 gr/dl'nin üzerinde tutmayı amaçlayan hipertransfüzyon rejimini önerdiler. Hipertransfüzyon rejimi eritroid aktiviteyi etkili bir şekilde baskılar. Talasemia majorda iskelet patolojilerine yol açan kemik iliğinin genişlemesini engeller. Eğer yaşamın ilk 2-3 yılında uygulanırsa talasemilere özgü yüzdeki stigmatların oluşmadığı görülür. Normal büyüme ve gelişmeyi sağlar(49).

Düzenli transfüzyonların getirdiği ek avantajlar konjestif splenomegali, şiddetli enfeksiyon hastalıkları ve kardiyak yükün artmasını engellemektir(49).

Hipertransfüzyon rejiminde kemik iliği kitlesi ve kan volümü artışı devam etmektedir. Buna karşılık çok agresif bir program olan süpertransfüzyon rejimini savunanlar vardır. İlk olarak 1980 yılında Proper ve arkadaşları tarafından bu tedavi rejimi önerildi. Süpertransfüzyon rejiminde endojen eritropoezi tam baskılamak için Hb değerleri 14-15 gr/dl arasında tutulur. Kemik iliği kitlesi küçülür ve kan volümü yaklaşık % 20 azalır(60).

Eritrosit süspansiyonları ile oluşacak izoimmünizasyona karşı lökositten fakir, yıkanmış ve filtreden geçirilmiş eritrosit süspansiyonları kullanılabilir. Genç eritrosit (neosit) transfüzyonlarının kullanımında yararlı olabilir(23).

Transfüzyonlar özellikle AIDS ve hepatitlerin naklinde önemlidir. Ülkemizde hepatit B taşıyıcılığının yüzde 15-20 olduğu hatırlanırsa olayın ciddiyeti daha da dikkat çekicidir(2).

**2- Splenektomi:** Gerekenden az sayıda ve miktarda transfüzyon alan hastalarda ekstramedüller hematopoezis nedeniyle splenomegali sıklıktır. Uygun miktarda transfüzyon uygulamaları splenomegaliyi önlemekte, hatta geriletmektedir. Ancak istenen Hb düzeyine ulaşabilmek için artmış kan hacmi nedeniyle intravasküler hacim artışı sonucu dalak büyüyebilir ve hipersplenizm gelişir. Ayrıca splenomegali batında mekanik sorunlar yaratabilir. O zaman splenektomi gerekebilir. 200-250 ml/kg/yıl veya üzerinde eritrosit süspansiyonu ihtiyacı splenektomi endikasyonudur. Splenektomi gereken hastalara pnömokok, hemofilis influenza tip B ve meningokok aşılırları işlem öncesi yapılmalıdır ve hastalar mutlaka penisilin profilaksisine alınmalıdır. Splenektomi uygulanması en erken beş yaş, mümkünse dokuz yaş sonrası düşünülmelidir(2).

**3- Demir şelasyonu:** Transfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu demir birikimidir. Demir birikiminin önlenmesi ve fazla demirin atılımının sağlanmasında halen en etkili ilaç "Desferoxomine"dir. Halen günümüzde bu zahmetli ve uzun süreli tedavi tek etkili yöntemdir. Uygulama cilt altı ve bazen damar içi yolla uygun bir pompa ile 25-40 mg/kg/gün dozunda, sürekli infüzyon ile (en az 12-18 saatlik süreyle) gerçekleştirilebilir. Bugün şelasyon uygulamasını hastanın ve ailesinin tolere edebileceği çalışmalarda en az yan etkilerin gösterildiği, yaklaşık beş yaş civarında ve laboratuvar değerleri (serum demiri, demir bağlama, ferritin vb) gözönüne alınarak başlanmasını uygun gören tedavi rejimine karşın 2 yaşından itibaren başlanmasını uygun gören tedavi rejimide vardır. Ayrıca son yıllarda oral yolla uygulanabilecek bir ilaç (Ör: Deferithiocin, EDHG, 1-2 dimetil 3 hid-roksiprid 4-on vb) için çalışmalar sürmektedir. Pridon deriveleri özellikle umut vermektedir(2,49,60).

Askorbik asit demir absorpsiyonunu arttırmaksızın demir eksresyonunu artırır. Ayrıca C vitamini  $Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$  değişiminde ve dolayısı



ile hücre içine girişinde etkilidir. Günde 100 mgr uygulanabilir. Daha yüksek dozlar kalp sorunlarını arttırabilir.

Ağır beta talasemili hastalarda artmış hematopoezise bağlı olarak folik asit eksikliği gelişebilir. 1 mgr/gün folik asit verilmesi yararlı olabilir.

Puberte öncesi çinko düzeyi kanda düşük bulunanlara, çinko sülfat verilebilir(2).

**4- Kemik iliği nakli:** kemik iliği nakli HLA'ları aynı kardeşi olan talasemili hastalar için çok elverişli bir tedavi yöntemidir. 1982'den beri uygulanmaktadır. Özellikle küçük yaşta, graft versus host hastalığı riski az, tranfsüzyon sayısı az ve dolayısıyla demir birikimi az olan hastalarda başarılıdır(2,49).

Ayrıca deneysel düzeyde gen nakli çalışmaları vardır.

#### ***Talasemi Majörde Endokrin Bozukluklar***

Kronik anemi, demir birikimi ve hipoksi sonucu oluşan doku hasarı talasemideki endokrin anormalliklerine neden olur. Her ne kadar talasemili hastalar düzenli şelasyon ve hipertransfüzyon rejimleri ile tedavi edilse de 10 yaşından sonra gelişme geriliği ve pubertede gecikme bildirilmiştir(6,33).

Endokrin bozuklukları genellikle 10 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Talasemili hastaların otopsi incelemelerinde hipofiz, tiroid, paratiroid, sürrenal ve gonadlarda demir birikimi ve fibrozis ile karşılaşmıştır. Talasemide multipl endokrin bozukluklar gösteren ilk olgu raporu Bannerman ve arkadaşları tarafından 1967 yılında bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı talasemi majorlu hastalarda endokrin bozukluklarla sık olarak karşılaştığını bildirmişlerdir(5,8,16,44,56).

Talasemi majorlu hastalarda karşılaşılan endokrin bozukluklar

- 1- Fiziksel gelişme geriliği
- 2- Pubertal yetmezlik
- 3- Glukoz intoleransı ve insüline bağımlı diabetes
- 4- Hipoparatiroidi
- 5- Hafif kompanse adrenal yetmezlik şeklinde sıralanabilir(58).
- 6- Hipotiroidi

*1- Fiziksel gelişme geriliği:* İyi tedavi edilmeyen talasemi majorlu hastalarda fizik gelişme geriliği ve kemik yaşı geriliği değişmez bir bulgudur. Günümüzde uygulanan modern tedavi yöntemleri ile hastaların normal büyüme eğrilerinden sapmaları *9-10 yaşından sonra* başlamakta ve pubertal yaşlara gelindiğinde iyice belirginleşmektedir(6,33).

Sorunun, büyüme hormonu azlığından çok düşük somatomedin düzeyleri ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir(2,54). Ayrıca doku hipoksisi, ineffektif eritropoez, pubertal yetersizlik, desferoksamin tedavisi ve çinko eksikliği fiziksel gelişme geriliğine yol açan diğer faktörlerdir(2,27,37,54).

*2- Pubertal yetmezlik:* Seksüel matürasyon geriliği talasemi majorlu hastalarda oldukça sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Borgna – Pignatti'nin 250 hastalık serisinde 14 yaş üzerindeki hastalarda pubertal gecikme oranı kızlarda % 39, erkeklerde % 67 olarak bulunmuştur(6).

Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme gelişme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır(58).

Sonuç olarak olguların büyük kısmında defekt hipotalamus - hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir(58).

**3- Glikoz intoleransı ve insüline bağımlı diabetes mellitus:** 15 yaşın üzerindeki hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. En önemli patogenetik mekanizma demir birikiminin gerek karaciğerde gerekse pankreas beta hücrelerinde yaptığı hasar olarak gözükmektedir(15).

**4- Hipoparatiroidi:** Talasemi majorlu hastalarda paratiroid bezine ait komplikasyonlara oldukça az rastlanır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır. Bu patolojiye paratiroid bezlerinde demir birikimine bağlı hipoparatiroidinin ve 25 (OH) vitamin D<sub>3</sub> düzeylerinin düşüklüğüne bağlı sekonder hiperparatiroidinin yol açtığı düşünülmektedir(17).

**5- Adrenal yetmezlik:** Talasemi'li hastalarda demir depolanması başlıca minerolokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Bazal ACTH ve uyarı testlerine glikokortikoid yanıtları normaldir. ACTH uyarısına DHEA ve DHEA-S yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil seks karakterlerinin oluşumunu engelleyecektir(55).

**6- Hipotiroidi:** Tiroid bezi ve hipofiz-tiroid aksına ait bozukluklarda talasemi majorlu hastaların klinik izlemi sırasında karşılaşılabilecek endokrin komplikasyonlar içinde yer almaktadır. Özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil, diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir(14,16,42,53).

Talasemi majorlu hastalarda tiroid fonksiyonlarının durumu ile ilgili ilk bildirimler çelişkilidir. Ellis ve arkadaşları 1965 yılında yayınladıkları bir bildirimde, üçüncü dekadın sonra tiroid bezinde hemosiderozis olduğunu saptadılar(20).

Kuo 1968, Canale 1975 yıllarında yayınladıkları bildirimlerde serum tiroksin TSH ve BPI değerlerinde anlamlı bir bozukluk bulmadılar(8,34). Bazı otörler özellikle kontrol grubu kullananlar normal tiroksin değerine karşın, artmış TSH değerleri bildirdiler(21,38,39,50).

Tiroid glandlarındaki fonksiyonların azalması muhtemelen sekunder hemosiderozis ve demir depolanmasına bağlıdır. Hipotiroidizm artan yaş ve fazla kan transfüzyonu ile ilişkilidir. Fakat ferritin ve şelasyon tedavisi ile ilişkili değildir(6,21,38,53).

Chopra ve arkadaşları talasemili hastalarda serum  $T_3$  değerlerinin düşük olduğunu bildirdiler. Sebato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu bildiriye destekliyordu(10,53).

Klinik olarak hastaların büyük bölümü otiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir. On yaşın üzerindeki hastalarda % 50'ye varan oranlarda **primer hipotiroidi** varlığı gösterilmiştir. Bunların büyük kısmı bazal tiroid hormonlarının normal olduğu, TRH yanıtı ile tanınabilen **subklinik primer hipotiroidi**dir(14,16,40,42,53,59).

## TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonları infant ve çocukluk dönemlerinde, normal metabolizma ve normal büyüme gelişmeyi sürdürmek için gereklidir. Tiroid glandlarının follikül hücrelerinden salgılanır(13).

### *Hipotalamus-hipofiz-tiroid ilişkileri*

TSH, TRH tarafından uyarılır. TRH tripeptid halkasından oluşur (Proglutamil-histidil-prolinamid). TRH birkaç hipotalamik nukleusta üretilir ve salgılanır. Hipofizin portal sistemi aracılığı ile ön hipofize taşınır. Burada TRH hücre membran reseptörleri ile etkileşime girerek adenilat siklazı uyarır ve bu uyarı sonucunda siklik adenozin monofosfat'ın (cAMP) artımına yol açarak TSH sekresyonunu arttırır(29).

TSH pulsatil olarak salgılanır. Adolesan ve çocuklarda TSH salınımı sirkadyen ritm gösterir. TSH düzeyi öğleden sonra artmaya başlar, gece yarısı en üst düzeye ulaşır(29).

Tiroid gland fonksiyonları dolaşımdaki TSH (moleküler ağırlığı 28.000 civarında olup, glikoprotein yapısındadır) tarafından düzenlenir. TSH intrasellüler cAMP üretimini ve birikimini uyarır. cAMP artımı sonucu da tiroid glandlarında iyot tutulumu, iyodotironin sentezi, tiroglobulin sentezi, glikoz oksidasyonu, pinositozis hormon salgılanımı ve tiroid büyümesi söz konusudur(13).

Kanda düşük tiroid hormon düzeyleri TSH salımının artmasına, yüksek tiroid hormon düzeyleri ise TSH salımının baskılanmasına yol açar. (Bu direkt negatif feed back mekanizması hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinden olmaktadır) (Şekil 2)(26,29).

### *Tiroid hormonlarının sentezi*

İyod ve aminoasitler tiroid hormonlarının ( $T_3$ ,  $T_4$ ) yapımında asıl unsurları oluşturur.

Tiroid hormonlarının biyosentezi tiroid guddesinde 3 safhada yapılmaktadır (Şekil 3).

1- Tiroid guddesi kanda iyodürleri yakalamaktadır.

2- İyodürler oksidasyon yolu ile serbest iyoda dönüşmekte ve tirozin ile birleşerek tiroglobulin molekülü içinde monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşturmaktadır. Biyolojik olarak inaktif olan DİT ve MİT tiroid hormonlarının öncüleri olarak kabul edilmektedir.

3- Tiroglobulin içinde iki molekül DİT birleşmesinden tiroksin ( $T_4$ ), bir molekül DİT ve MİT birleşmesinden ise triiyodotironin ( $T_3$ ) veya 3, 3', 5',  $T_3$  (reverse  $T_3$ ,  $RT_3$ ) oluşmaktadır. Tiroid guddesinde en fazla bulunan iyodotironin  $T_4$  olup  $T_3$ 'ün miktarına oranla 80-100 defa fazladır(26).

Tiroglobulin içinde oluşan iyodotironinler ( $T_4$ ,  $T_3$ ,  $RT_3$ ) endositoz olayı ile hidrolize edilerek serbest iyodoaminoasitler ( $T_4$ ,  $T_3$ ,  $RT_3$ , DİT, MİT) oluşmaktadır. Bu suretle iyodotironinler kana salgılanmakta, iyodotironinlerin bir kısmı ise tiroid guddesinde deiyodinize edilmekte serbest hale geçen iyodürler, iyodoaminoasit sentezinde yeniden kullanılmaktadır(26).

### *Tiroid hormonlarının taşınması ve dokudaki metabolizması*

$T_3$  ve  $T_4$ 'nin transportu plazmadaki proteinlere bağlanarak gerçekleşir. Tiroksinin yaklaşık % 75'i inter alfa globuline bağlanır ( $T_4$  bağlayıcı globulin veya TBG). % 20'si albümine, % 5'i tiroksin bağlayıcı prealbümine bağlanır(29).

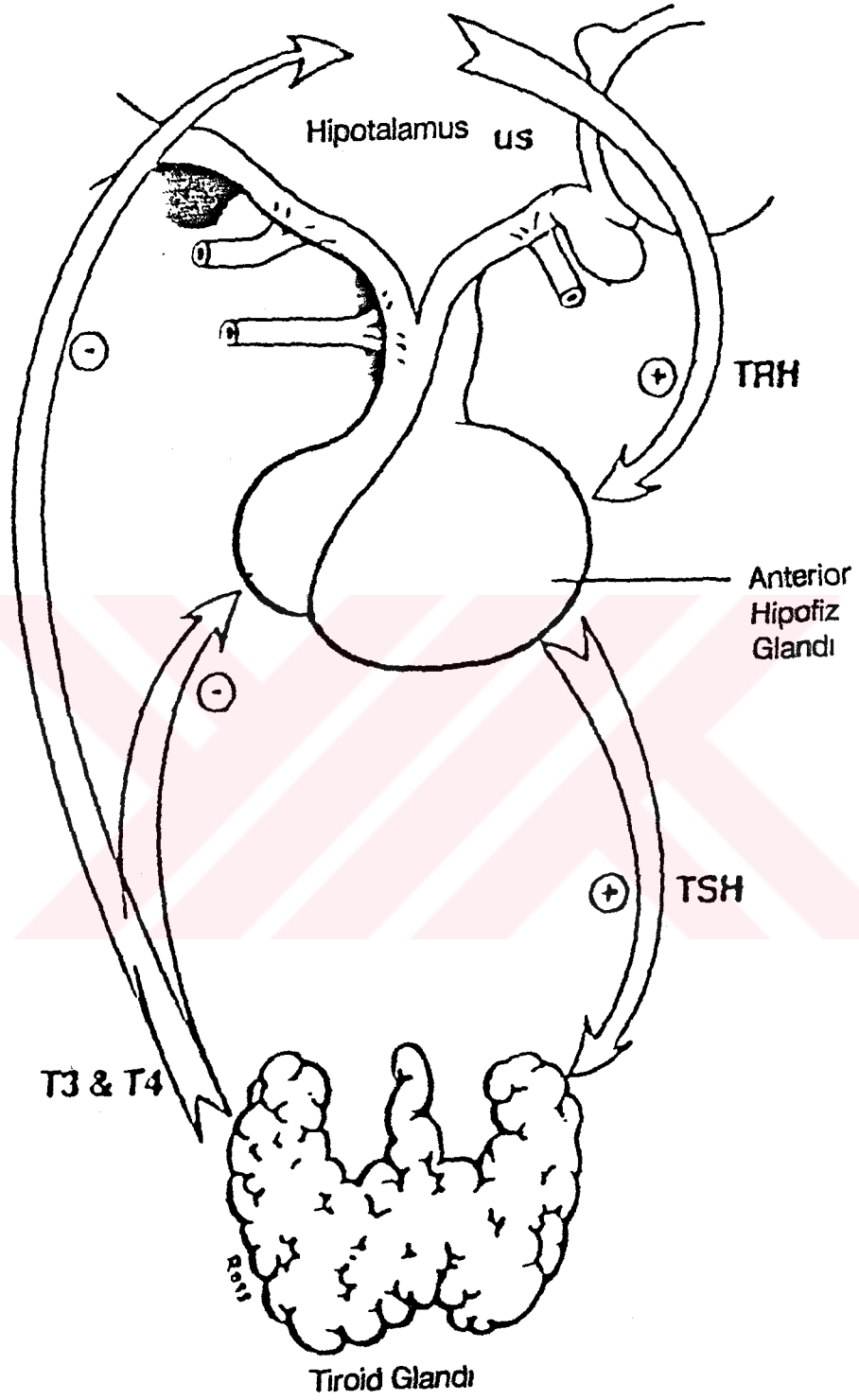
İyodotironinlerin çok ufak bir kısmı serbest ( $T_4$ 'ün % 0.03,  $T_3$ 'ün % 0.3) halde dokulara yayılacak şekilde dolaşmaktadır. Bu bağlanmamış küçük kısım serbest (free) hormon adı altında tanımlanmış olup dolaşan iyodotironinlerin aktif biyolojik kısmını oluşturmaktadır(29).

$T_4$ ,  $T_3$ 'e göre plazma proteinlerine on kat daha fazla bağlanır, plazmadaki konsantrasyonu daha fazladır.  $T_3$ 'ün  $T_4$ 'e göre etkisi daha fazladır. Dolaşımdaki tiriiodotironin'in ( $T_3$ ) yaklaşık % 80'i tiroksinden ( $T_4$ ) kaynaklanır(13,29).

### *Tiroid hormonlarının etkileri*

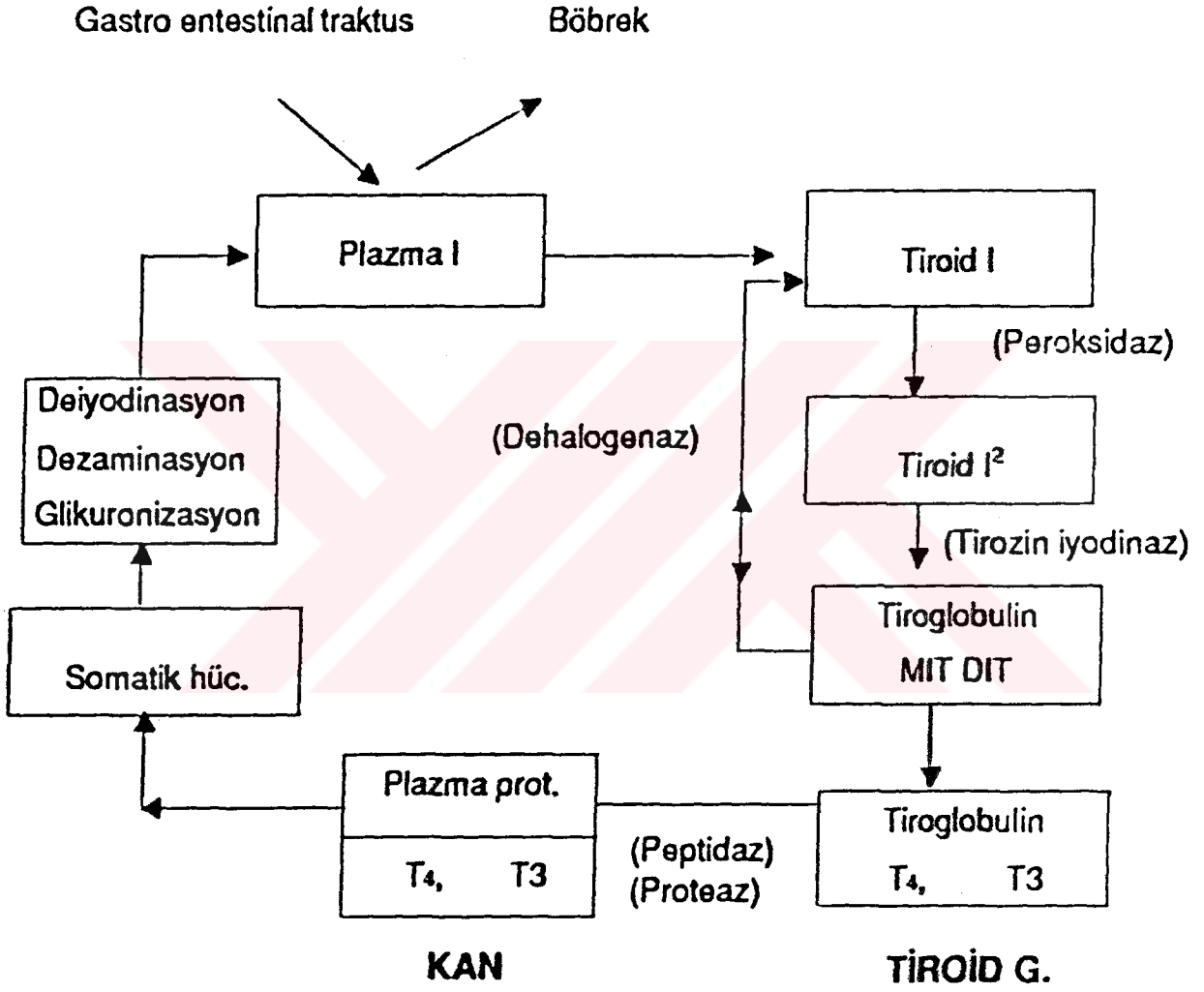
Tiroid hormonlarının etkisi spesifik nuklear protein reseptörlerine bağlanarak gerçekleşir. Tiriiodotironin'in nukleer reseptöre bağlanma afinitesi tiroksine göre on kat daha fazladır.  $T_3$  nuklear reseptörlere bağlandıktan sonra transkripsiyon olayı gerçekleşir ve mRNA oluşumunu sağlayarak sitoplazmik protein sentezini oluşturur. Tiroid hormonları kalorijenik etkiye sahiptir (Oksijen kullanımını hızlandırıcı etki) oksijen kullanımındaki artış bazal metabolizmayı hızlandırmaktadır. Bu suretle tiroid hormonlarının oksidasyon süreçlerini arttırıcı etkisi protein, karbonhidrat ve yağ sentezinin artmasına neden olmaktadır. Büyüyen organizmada tiroid hormonları protein anabolizmasını arttırarak büyümeyi temin etmektedir(13,26).

Tiroid hormonları merkez sinir sisteminin normal gelişmesi için gereklidir. İntrauterin dönemde ve doğumdan sonra bu hormonların yetersiz olması veya bulunmaması hücrel süreçlerde yavaşlama kortikal nöronlarda hipoplazi ve sinir miyelinizasyonunda yavaşlamaya yol açmaktadır. Gri cevher, beyaz cevhere oranla daha fazla etkilenmektedir. Nöron sayısının normal olmasına karşılık yapısal bozukluk, protein sentezindeki yavaşlama sonucu gelişmektedir(26).



Şekil 2 : Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid İlişkisi





Şekil 3 : Tiroid hormonlarının sentezi

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, 1.6.1990 - 1.9. 1994 tarihleri arasında Göztepe SSK Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Bölümü tarafından izlenen yaşları 2 0/12 - 15 5/12 yıl ( $8\ 5/12 \pm 10/12$ ) arasında değişen; 10'u kız, 10'u erkek 20 beta talasemi majörlü çocuk üzerinde uygulandı. Çalışmamız için hastaların anne ve babalarından izin alındı.

Olguların boyları çıplak ayak ve ayakta 0.1 m'ye kadar ölçüldü.

Kemik yaşları "Greulich ve Pyle" atlasına göre sol el-elbilek grafiplerinden belirlendi(25).

Boy yaşı Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk Çocukları için hazırladıkları değerler temel alınarak saptandı.

Olgularımızın "Tanner" evrelemesi kullanılarak pubertal dönemleri saptandı.

İlk transfüzyon yaşı, yıl içi transfüzyon öncesi Hb değerleri ve şelasyon tedavisinin başlangıç yaşı ile ilgili değerler hematoloji servisinin hasta takip dosyalarından alındı.

Serum ferritini RIA yöntemi ile ölçülmüştür. Yıllık iki ölçümün ortalama değeri alınmıştır.

Serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, Serbest T<sub>3</sub>, Serbest T<sub>4</sub> ve TSH düzeyleri RIA yöntemi ile ölçülmüştür. Kanlar sabah aç karnına alınmıştır. Santrifüj edilerek serumları ayrılmış, -20°C'de dondurulmuştur.

TRH uyarı testi hastalar bir gece aç kaldıktan sonra sabah aç karnına yapılmıştır. Bazal TSH değerleri için 0 dakika kanları alınmıştır. Daha sonra vakalara intravenöz TRH uygulanmıştır (Standart doz 0,2 mg) 20., 40., 60., dakikalarda i.v kateterle düz tüpe 3 cc kan alınmıştır. Kanlar santrifüj edilerek serumları ayrılmış, -20°C'de dondurulmuştur. Serum TSH değerleri RIA yöntemi ile ölçülmüştür (DPC Diagnostic Products Corporation, IRMH - Count TSH with monoclonal Antibodies US)

Prepubertal dönemi kapsayan çalışmamızda yaş grubu 2 0/12 , 15 5/12 yaşları arasında olduğu için, bu dönemde değerleri karşılaştırmak için çok değişken yaş grubu nedeni ile referans değerler esas olarak alınmıştır.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  SE olarak bildirilmiştir. İstatistiksel analiz linear regresyon analizi ve tek taraflı student's t-testi kullanılarak hesaplanmıştır.

## B U L G U L A R

---

Beta talasemi major tanısı ile SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Ünitesi'nde takip edilen 20 prepubertal çocuk incelendi.

Çalışma grubundaki olguların % 50'i kız, % 50'si erkekti (Grafik 1). Yaşları 2 0/12 - 15 5/12 arasında değişmekteydi.

Olguların fiziksel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi

Kronolojik yaş ortalaması: 8 5/12 ± 10/12 yıl

Kemik yaşı ortalaması : 7 2/12 ± 10/12 yıl

Boy yaşı ortalaması : 7 2/12 ± 8/12 yıl

olarak bulundu.

Tablo 2'de olguların laboratuvar ve klinik özellikleri incelendiğinde

- İlk transfüzyon yaşı ortalaması : 1 9/12 ± 5/12 yıl

- Şelasyon başlangıç yaşı ortalaması: 4 9/12 ± 6/12 yıl. 19 olguya (% 95) şelasyon tedavisi uygulanmakta, 1 olguya (% 5) uygulanmamaktadır.

- Bir yıllık ortalama serum ferritin düzeyi:  $1792,25 \pm 155,31$  ngr/ml

- Bir yıllık ortalama Hb düzeyi (transfüzyon öncesi):  $9.30 \pm 0.8$  gr/dl.

- 15 olgunun puberte evresi: P<sub>1</sub> (% 75)

- 15 olgunun puberte evresi: P<sub>2</sub> (% 25)

olduğu görülür.

Olguların ortalama serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, SerbestT<sub>3</sub>, SerbestT<sub>4</sub>, TSH değerleri Tablo 3'de görüldüğü gibi.

- Ortalama serum T<sub>3</sub> değeri :  $176.40 \pm 11.16$  ng/dl

- Ortalama serum T<sub>4</sub> değeri :  $8.17 \pm 0.40$  µg/dl

- Ortalama serum serbest T<sub>3</sub> değeri:  $3,15 \pm 0,11$  pg/ml

- Ortalama serum serbest T<sub>4</sub> değeri:  $1.12 \pm 0.04$  ng/dl

- Ortalama Serum TSH değeri:  $2,23 \pm 0.31$  mİü/lt.

olarak bulunmuştur.

TRH uyarı testine TSH yanıtı Tablo 4'de incelendiğinde

- 0. zamanında bazal TSH ortalaması:  $2.44 \pm 0.28$  mİü/lt

- 20. dk.da TSH ortalaması :  $17.36 \pm 1.60$  mİü/lt

- 40. dk.'da TSH ortalaması :  $16.54 \pm 1.36$  mİü/lt

- 60 dk.'da TSH ortalaması :  $12.43 \pm 1.07$  mİü/lt.

olarak bulunmuştur.

TRH uyarı testine maksimal TSH yanıtları ortalaması 20. dk.da ulaşmıştır (Grafik 4).

Tablo 5'de görüldüğü gibi

Maksimum TSH ortalaması :  $18.44 \pm 1.45$  mIU/lt.

Maksimum TSH'nın bazal TSH'dan farkının ( $\Delta$ TSH) ortalaması:  
 $19.99 \pm 1.25$  mIU/lt

- 0., 20., 40., 60. dk'lardaki TSH değerlerinin toplamının  
( $\Sigma$ TSH) ortalaması:  $48.78 \pm 4.11$  mIU/lt

- TRH uyarı testine maksimal TSH yanıtının ulaştığı pik zamanı  
ortalaması:  $28 \pm 2.24$  dak. olarak bulunmuştur.

**Tablo 1**  
**Olguların Fiziksel Özellikleri**

<b>Olgu No</b>	<b>Seks</b>	<b>Yaş (yıl)</b>	<b>Kemik Yaşı (yıl)</b>	<b>Boy Yaşı (yıl)</b>
1	K	20 0/12	1 6/12	2 0/12
2	K	4 4/12	3 0/12	3 6/12
3	E	5 0/12	3 6/12	4 0/12
4	E	5 0/12	3 6/12	5 0/12
5	E	5 2/12	3 6/12	4 9/12
6	E	5 3/12	4 6/12	4 9/12
7	E	5 4/12	4 6/12	5 6/12
8	E	6 5/12	4 6/12	5 0/12
9	K	7 7/12	5 9/12	7 0/12
10	E	7 9/12	6 0/12	6 6/12
11	K	8 7/12	7 10/12	6 9/12
12	E	9 11/12	8 10/12	9 9/12
13	k	10 0/12	7 10/12	8 3/12
14	K	10 8/12	8 10/12	8 3/12
15	K	11 1/12	10 0/12	8 6/12
16	K	12 1/12	10 6/12	10 0/12
17	E	13 0/12	12 0/12	12 0/12
18	K	13 0/12	12 0/12	9 3/12
19	E	13 7/12	12 6/12	11 3/12
20	K	15 5/12	13 0/12	11 6/12
AO		8 5/12	7 2/12	7 2/12
± SE		10/12	10/12	8/12

**Tablo 2**  
**Olguların Laboratuvar ve Klinik Özellikleri**

<b>Olgu No</b>	<b>Yaş (Yıl)</b>	<b>İlk Transfüzyon Yaşı Yıl</b>	<b>Selasyon Başlangıç Yaşı (Yıl)</b>	<b>Serum Ferritin (ng/ml)</b>	<b>Transfüzyon öncesi Hb Ort (g/dl)</b>	<b>Puberte Evresi Tanner</b>
1	2 0/12	7/12	1 10/12	1000	8.3	P1
2	4 4/12	1 5/12	2 0/12	1165	9.05	P1
3	5 0/12	1 0/12	4 0/12	1303	8.8	P1
4	5 0/12	1 0/12	3 0/12	2008	9.45	P1
5	5 2/12	10/12	2 8/12	1000	9.4	P1
6	5 3/12	3 0/12	3 3/12	1068	10.3	P1
7	5 4/12	4/12	-	1996	6.9	P1
8	6 15/12	3/12	3 5/12	1891	8.9	P1
9	7 7/12	1 5/12	3 7/12	2711	8.8	P1
10	7 9/12	5 0/12	6 3/12	2900	9.4	P1
11	8 7/12	3/12	5 7/12	1503	10.7	P1
12	9 11/12	3 9/12	3 11/12	2000	9.7	P1
13	10 0/12	7 0/12	7 6/12	2520	9.4	P1
14	10 8/12	2 0/12	7 8/12	1671	9.75	P1
15	11 1/12	6/12	4 0/12	3000	9.8	P1
16	12 1/12	6 0/12	8 1/12	1145	10.12	P2
17	13 0/12	3/12	8 0/12	970	9.2	P2
18	13 0/12	2 6/12	10 0/12	1594	10	P2
19	13 7/12	1 6/12	6 7/12	2900	9.16	P2
20	15 5/12	3/12	6 0/12	1500	10.5	P2
AO	8 5/12	1 9/12	4 9/12	1799.25	9.38	0
± SE	10/12	5/12	6/12	155.31	0.18	0



**Tablo 3**  
**Olguların  $T_3$ ,  $T_4$ , Serbest  $T_3$ , Serbest  $T_4$  ve TSH Düzeyleri**

<b>Olgu No</b>	<b><math>T_3</math> (ng/dl)</b>	<b><math>T_4</math> (<math>\mu</math>g/dl)</b>	<b>Serbest <math>T_3</math> pg/ml</b>	<b>Serbest <math>T_4</math> ng/dl</b>	<b>TSH mIU/L</b>
1	241	12	3.8	1	1.5
2	182	7	1.8	1	1
3	154	7	4.5	1.3	1.9
4	164	8	3.4	1.4	4.4
5	240	9	4.4	1	1.3
6	189	8	3	1	1.1
7	197	8	3.4	1	1.5
8	140	8	2	1	1.8
9	178	8	3	1.2	2.5
10	221	11	3.8	1.3	2.2
11	207	8	2.7	1	1.5
12	62	9	3.4	1	1.9
13	164	8	3.4	1.4	4.4
14	163	8	2	0.9	1.5
15	106	6	2.8	1	1.2
16	172	7	2.4	1.5	1.8
17	149	6.5	4	1	2.9
18	221	11	3.6	1.2	6.5
19	129	6	2.7	0.9	1.2
20	149	8	3	1.4	2.5
AO	176.40	8.175	3.15	1.12	2.23
$\pm$ SE	8.11	0.35	0.11	0.04	0.31

**Tablo 4**  
**Talasemili Çocuklarda TRH Uyarı Testine TSH Yanıtları (mIU/lı)**

**TRH sonrası Zaman (Dakika)**

<b>Olgu No</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>60</b>
1	3.21	26.8	24.63	18.76
2	0.62	10.54	16.31	14.33
3	2.84	11.6	16.03	10.90
4	3.92	15.94	18.42	13.38
5	0.83	8.27	6.02	4.61
6	2.11	21.51	22.81	18.90
7	1.47	14.77	11.44	7.32
8	1.96	10.49	10.89	8.98
9	2.47	17.51	18.27	14.73
10	3.32	27.36	24.91	19.53
11	3.20	22.13	18.39	12.14
12	1.21	9.56	14.42	7.89
13	5.21	32.29	30.35	22.21
14	3.00	24.47	20.93	16.29
15	1.95	15.62	13.30	10.23
16	2.84	14.70	10.50	8.19
17	1.37	7.40	9.02	7.12
18	4.77	24.50	16.00	12.47
19	1.11	11.66	10.91	8.43
20	1.49	20.08	16.58	12.27
AO	2.44	17.36	16.54	12.43
±SE	0.28	1.60	1.36	1.07

**Tablo 5**  
**Olguların Bazal TSH,  $Mx$ , TSH,  $\Delta TSH$ ,  $\Sigma TSH$  (mIU/lt) ve Pik Zamanı (dk) Değerleri**

<b>Olgu no</b>	<b>Bazal TSH (mIU/lt)</b>	<b><math>Mx</math> TSH (mIU/lt)</b>	<b><math>\Delta TSH</math> (mIU/lt)</b>	<b><math>\Sigma TSH</math> (mIU/lt)</b>	<b>Pik Zamanı (dk)</b>
1	3.21	26.80	23.59	73.40	20
2	0.62	16.30	15.68	41.80	40
3	2.84	16.03	13.19	41.37	40
4	3.92	18.42	14.5	51.66	40
5	0.83	8.27	7.44	19.73	20
6	2.11	22.81	20.70	65.33	40
7	1.47	14.77	13.30	35.00	20
8	1.96	10.89	8.93	32.32	40
9	2.47	18.27	15.80	52.98	40
10	3.32	27.36	24.04	75.12	20
11	3.20	22.13	18.93	55.86	20
12	1.21	14.42	13.21	33.08	40
13	5.21	32.29	27.08	90.06	20
14	3.0	24.47	21.47	64.69	20
15	1.95	15.62	13.67	41.10	20
16	2.84	14.70	11.86	36.23	20
17	1.37	9.02	7.65	24.91	40
18	4.77	24.50	19.73	58.54	20
19	1.11	11.66	10.55	32.11	20
20	1.49	20.08	18.59	50.42	20
<b>AO</b>	<b>2.44</b>	<b>18.44</b>	<b>15.99</b>	<b>48.70</b>	<b>28.0</b>
<b>±SE</b>	<b>0.28</b>	<b>1.45</b>	<b>1.25</b>	<b>4.11</b>	<b>2.24</b>

**Tablo 6**  
**Serum  $T_3$ ,  $T_4$ , Serbest  $T_3$ , Serbest  $T_4$ , TSH Normal Değerleri**

<i>Yaş (Yıl)</i>	<i><math>T_3</math> (ng/dl)</i>	<i><math>T_4</math> (µg/dl)</i>
0-1	75-260	8,1-20,1
1-5	105-269	7,3-15
5-10	94-241	6,4-13,3
10-15	83-213	5,6-11,7

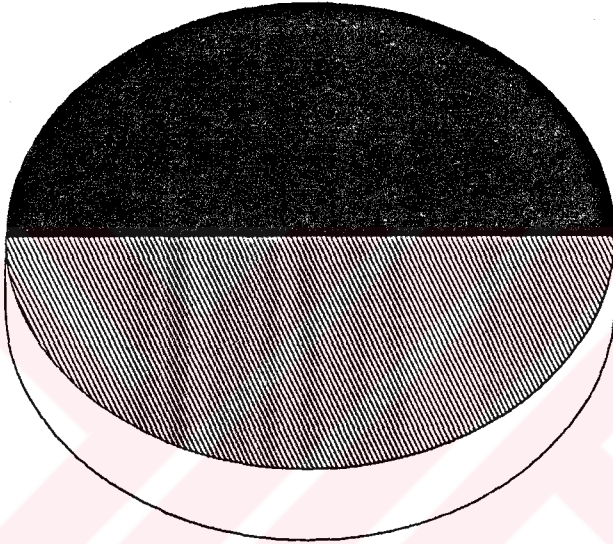
  

<i>Yaş (Yıl)</i>	<i>Serbest <math>T_3</math> (pg/ml)</i>	<i>Serbest <math>T_4</math> (mg/dl)</i>	<i>TSH (mIU/lt)</i>
0-2	3.1-9.6	12-30	1-8.2
2-7	3.5-10	1-2.4	0.7-5.7
8-20	3.5-10	0.8-1.9	0.7-5.7

\* Nelson Textbook of Pediatrics: WB Saunders 1992.

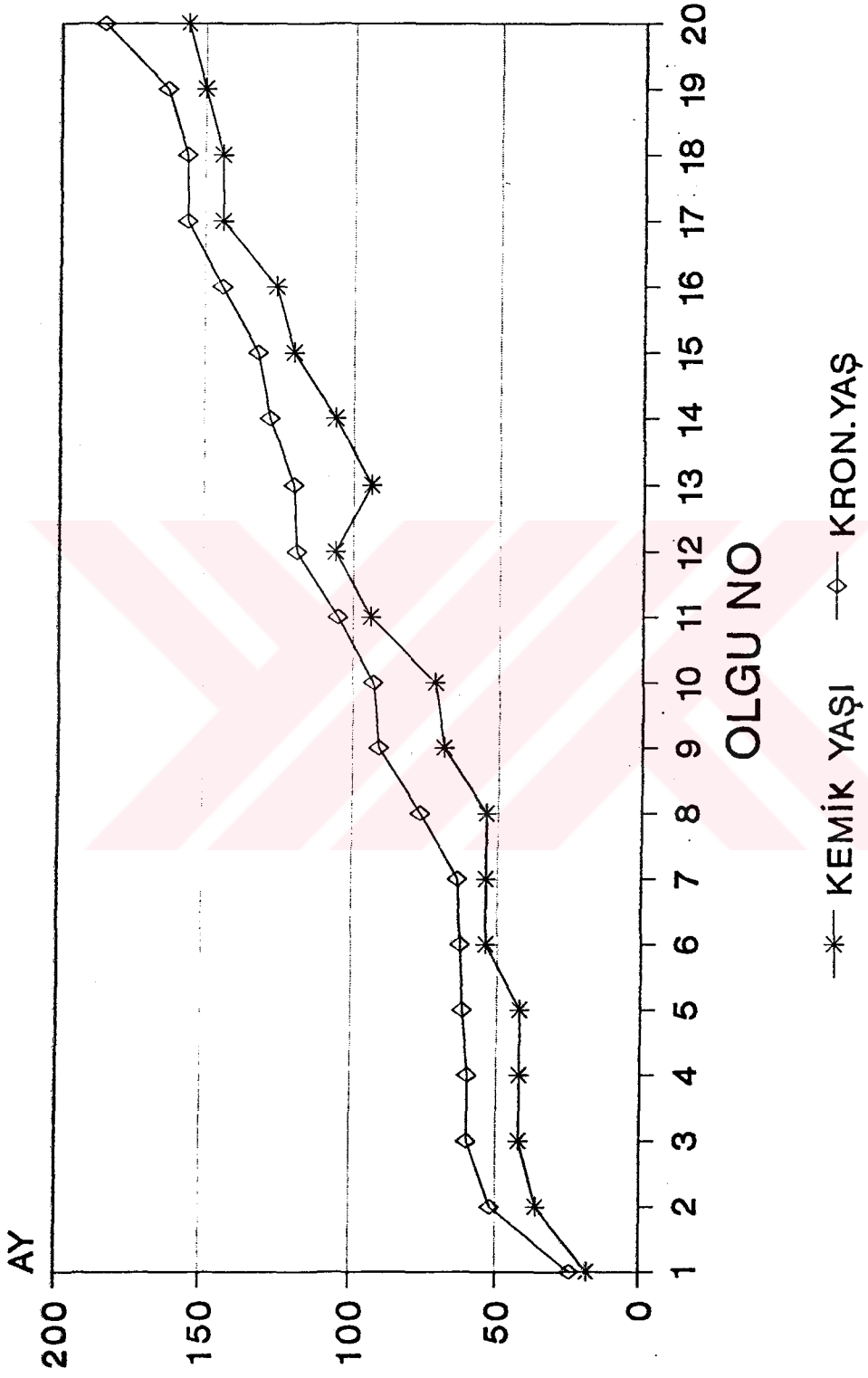
\* Pediatrics in Review Vol 15 No: 6 June 1994.

ERKEK  
50

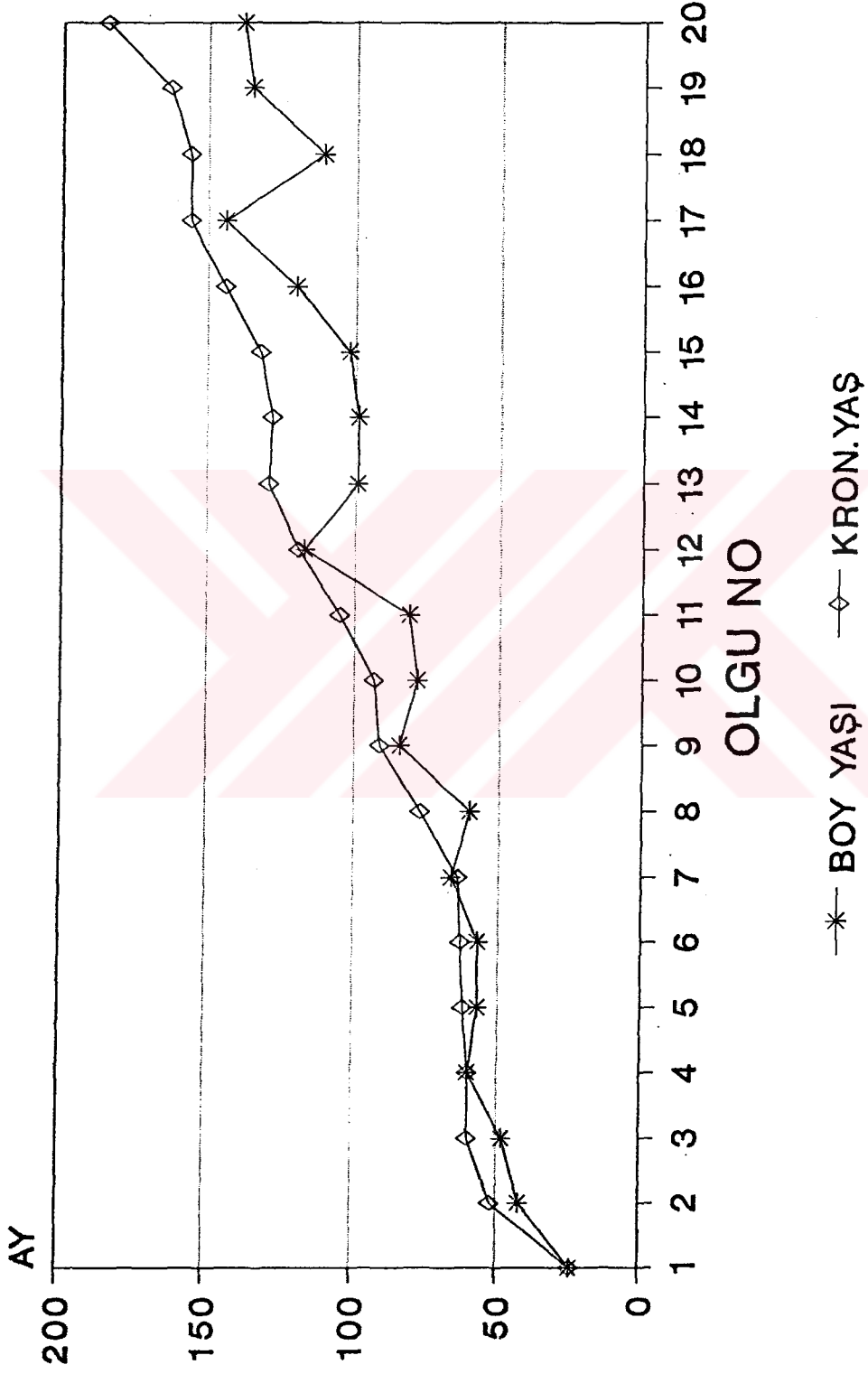


KIZ  
50

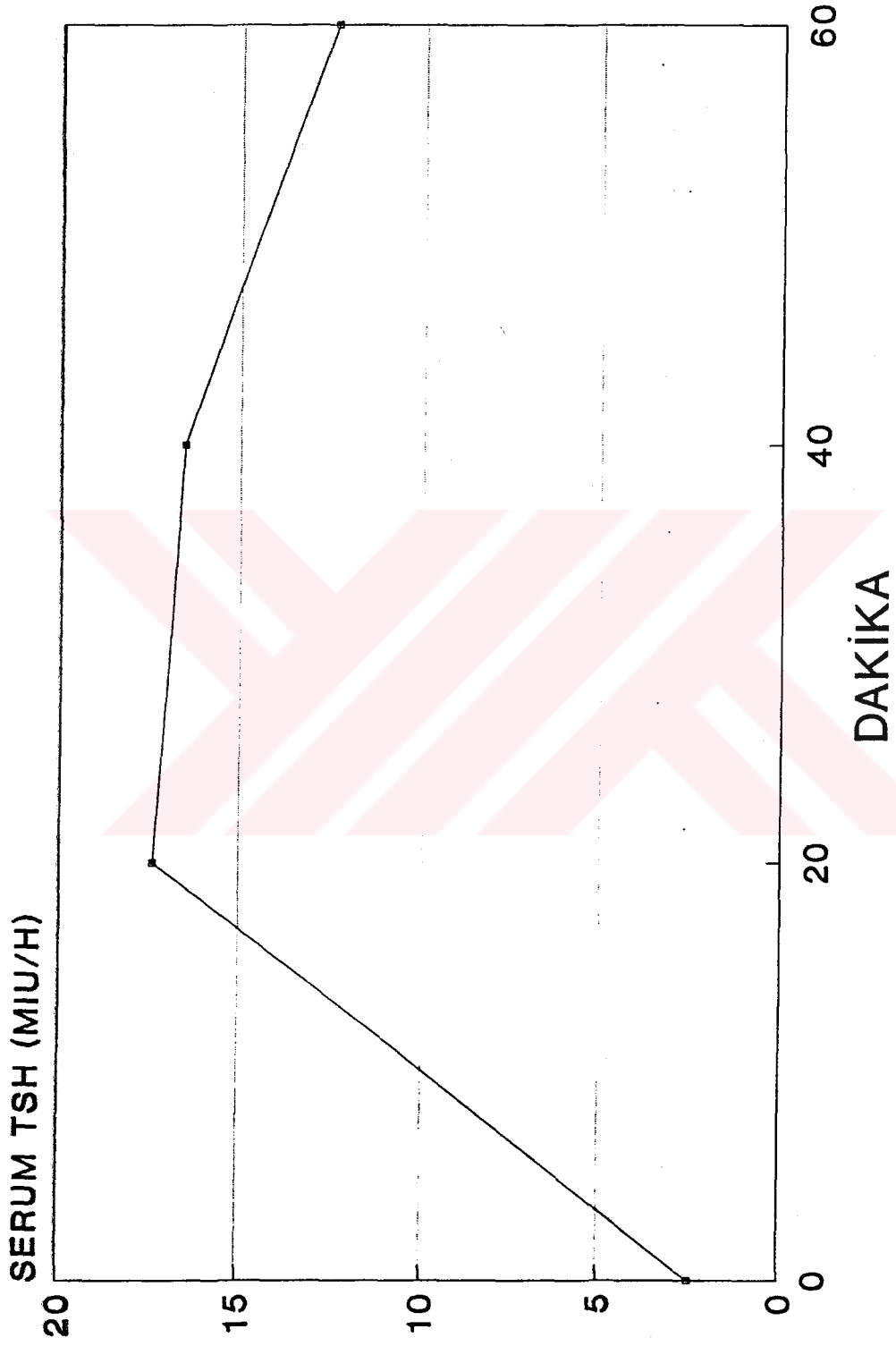
**Grafik 1 : Olguların Cinsiyet Dağılımı**



Grafik 2 : Kronolojik Yaşa Karşı Kemik Yaşı

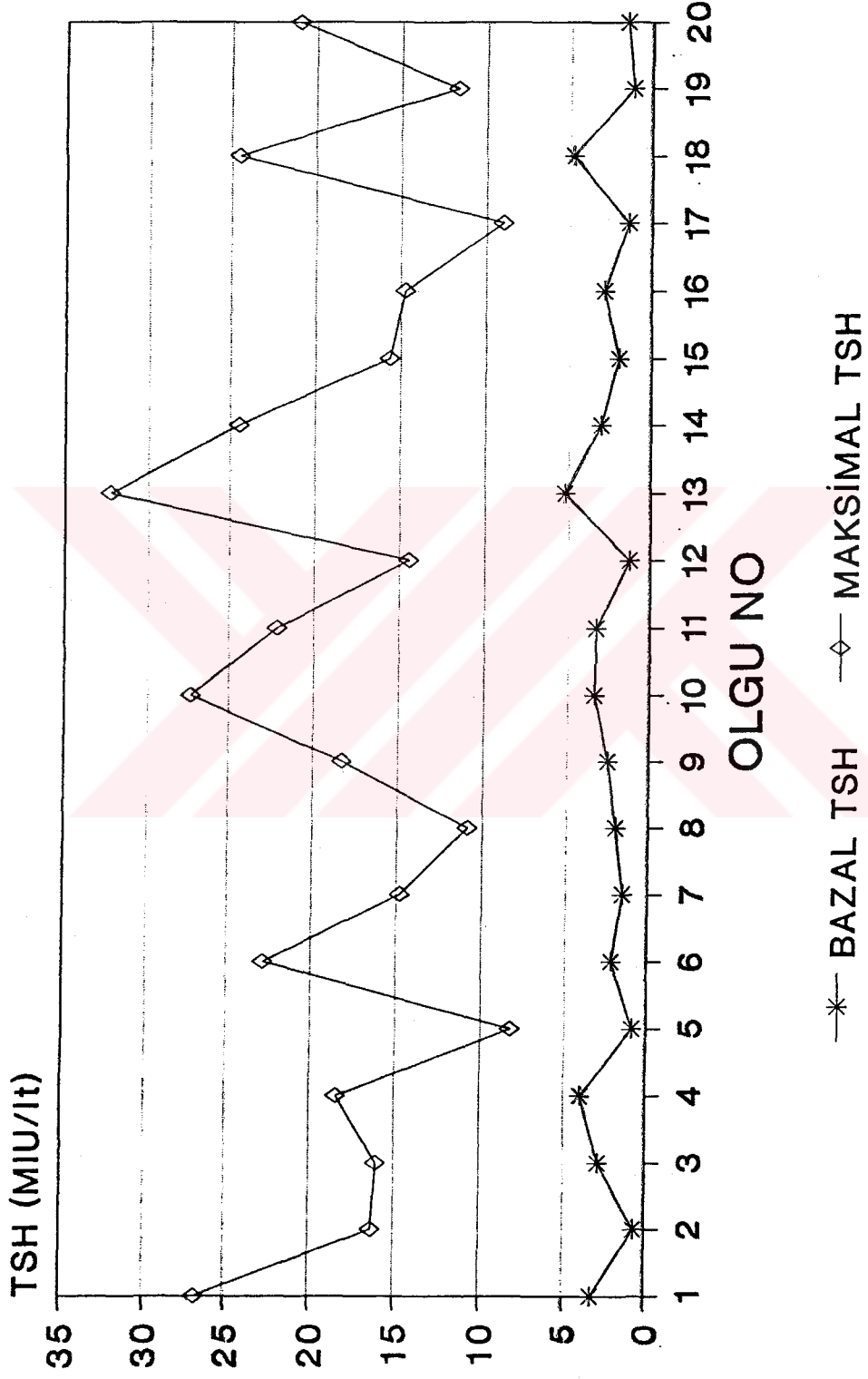


Grafik 3 : Kronolojik Yaşa Karşı Boy Yaşı



Grafik 4 : TRH Testine TSH Yanıtı Ortalaması





Grafik 5 : Maksimal TSH'a Karşı Bazal TSH

## T A R T I Ő M A

---

Talasemi majorlu prepubertal çocuklarda tiroid fonksiyonlarını araştırdığımız bu çalışmamızda çalışma kapsamına giren hastalarımızın kronolojik yaş ortalaması  $8 \frac{5}{12} \pm 10/12$  yıldır. Bu değer İnanç ve arkadaşlarının çalışmasında  $8.6 \pm 6.2$  yıl, Sabato ve arkadaşlarının çalışmasında 13.6 yıldır. Çalışmaların çoğunda yaş ortalaması puberte döneminden sonrasını kapsamaktadır. Bizim çalışmamız prepubertal hastalarda yapıldığından dolayı, çalışmamızın değeri artmaktadır(31,53).

Hastalarımızın kemik yaşları ortalaması kronolojik yaş ortalamasına göre  $1 \frac{3}{12} \pm 0/12$  yıl daha geri olarak bulundu ( $r:0.92$ ,  $p<0.001$ , Grafik 2). Boy yaşları ortalaması, kronolojik yaşları ortalamasına göre  $1 \frac{3}{12} \pm 2/12$  yıl daha geriydi ( $r: 0.94$ ;  $p<0.001$ , Grafik 3). Boy ve kemik yaşı kronolojik yaşa göre anlamlı ölçüde geri olarak bulundu. Bu verilerden hastalarımızın büyümelerinin geri kaldığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Hemoglobin düzeyinin düşük olması ve demir birikimi, kemik yaşındaki gerilikte aşikar olduğu gibi büyüme geriliğinde rol oynarlar. Kronik anemi, hipoksi ve demir birikimi sonucu oluşan doku hasarı talasemi'li hastaların endokrin bozukluklarına neden olur. Her ne kadar düzenli şelasyon ve hipertransfüzyon rejimleriyle progressif bir düzelme gözlemlense, 10 yaşından büyük hasta çocuklarda optimal tedaviye rağmen büyümede gerilik ve pubertede gecikme olduğu bildirilmiştir(6,33,34).

Madeddu ve arkadaşları, talasemi majorlu 50 çocukta tiroid fonksiyonlarını ve büyüme geriliğini incelemişlerdir. Büyüme geriliğinin şiddeti ile tiroid fonksiyonlarındaki yetersizlik arasında ilişki bulamamışlardır. Bundan dolayı beta talasemi majorlu hastalardaki hipotiroidinin büyüme geriliğine neden olmadığı sonucuna varmışlardır(39).

Hastanemizde yapılan bir çalışmada beta talasemi majorlu çocuklarda büyüme geriliğinin nedenleri araştırılmış ve bu hastaların IGF-I düzeyleri düşük bulunmuştur.

Birçok çalışmada normal  $T_4$  ile artmış TSH rapor edilmiştir. Bu hastalar kompanse hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda yer alan 19 hastanın TSH düzeyleri normal sınırlarda, hastanın (% 5, olgu no: 18) yüksek olarak bulunmuştur (TSH: 6.5 mIU/lt). Tiroid hormonları normal sınırlar içinde olan bu vaka kompanse hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu hastamızda TRH uyarı testine abartılmış TSH yanıtı saptanmıştır(12,21,36,39,39,42,53).

Lassman ve arkadaşları talasemi majorlu hastalarda tiroid fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmada, TRH uyarı testine maksimum TSH yanıtı  $21 \pm 8,3$  mIU/lt ve  $\Delta TSH: 15.2 \pm 2.7$  mIU/lt değerleri normal olarak kabul edilmiştir. Bu değerlerin üzerindeki yanıtlar TRH uyarı testine abartılmış TSH yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Tiroid hormonları ve TSH normal iken, TRH uyarı testine abartılmış TSH yanıtının olması durumunda **subklinik hipotiroidi** söz konusudur. Yukardaki iki değer gözönüne alındığında 6 olgumuzda (% 30) **subklinik hipotiroid** olduğu ortaya çıkmaktadır (Olgu No: 1,6,10,11,13,14). Bu olguların 4'ü kız (% 20), 2'si erkektir (% 10). Athansiiou ve arkadaşlarının 174 hastadaki değerlendirmelerinde, **subklinik hipotiroidizmin** cinsiyet açısından fark gözetmediğini saptamışlardır. TSH uyarı testine abartılmış TSH yanıtı, tiroid rezervlerinin azaldığını erken dönemde göstermektedir(4,36).

TRH uyarı testi yapıldıktan 10 dakika sonra TSH düzeyi artar. Pik değerine 20-45 dakikada laşır. Maksimal değere ulaşma 45 dakikayı

geçmesi halinde hipotalamik kökenli hipotiroidi sözkonusudur. Bizim olgularımızda Grafik 4'de görüldüğü gibi maksimal TSH ortalaması 20. dk.da pik değerine ulaşmaktadır. Buda hastalarımızda hipotalamik kökenli hipotiroidi olmadığını göstermektedir(29).

Talasemi majorlu hastalarda tiroid durumunu yansıtan ilk bildirimler çok çelişkilidir. Ellis ve arkadaşlarının 1965 yılında yaptıkları çalışmada, üçüncü dekadandan sonraki yaşlarda tiroid glandlarında hemosiderozisin var olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda araştırmacılar serum tiroksin ve BPI veya  $T_4$  ve TSH değerlerinde anlamlı bir anormallik bulmamışlardır. Bazı araştırmacılar  $T_4$  değeri normal, TSH değerini artmış olarak bulmuşlardır. Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir. Bizim hastalarımızda da klinik olarak tiroid disfonksiyonu düşündürecek semptom ve bulgu gözlenmemiştir. Hepsi ötiroid olarak değerlendirilmiştir(8,11,21,34,35,38,39,50,53).

Sabato ve arkadaşları talasemi majorlu 40 hastanın 9'unda düşük  $T_3$  sendromu bildirmişlerdir. Phenekos ve arkadaşları da  $T_4$  ve  $T_3$  değerlerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim olgularımızın ortalama  $T_3$  değeri  $176.4 \pm 8.11$  ng/dl, ortalama  $T_4$  değeri  $8.175 \pm 0.35$   $\mu$ g/dl, ortalama Serbest  $T_3$  değeri  $3.15 \pm 0.11$  pg/ml, ortalama Serbest  $T_4$  değeri  $1.12 \pm 0.04$  ng/dl bulunmuş ve normal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır(50,53) (Normal değerler Tablo 6).

Bazal TSH ile maksimal TSH ortalama değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır ( $r: 0.79$ ;  $p < 0.001$ , Grafik 5). Aynı korelasyon Sabato ve arkadaşlarının çalışmasında da bulunmuştur(53).

Tutar ve arkadaşları, Martino ve arkadaşları beta talasemi majorlu çocuklarda hipofiz-tiroid fonksiyonları incelemelerinde sekonder hipotiroidi saptamışlardır. Çalışmamızda yer alan olguların hiçbirinde sekonder hipotiroidi saptanmamıştır(41,58).

Hastalarımızın MxTSH,  $\Sigma$ TH,  $\Delta$ TSH düzeylerinin ortalaması ile serum ferritin düzeyinin ortalaması arasında korelasyon gözlenmemiştir ( $p > 0.2$ ,  $p > 0.2$ ,  $p > 0.05$ ). Pitrala ve arkadaşlarıda tiroid anormallikleri ile ferritin düzeyleri arasında korelasyon gözlememişlerdir. Burada serum ferritininin artışı demir birikiminin gerçek göstergesi olmadığı sonucuna varılmaktadır. Muhtemelen serbest demir ve serbest radikaller, endokrin doku yetersizliğinin patogenezinde önemli rol oynayabilir. Talasemi majorlu hastalarda bu yönde araştırmaların devam edilmesi bu çalışmalar sonucunda tedavide yeni ufuklar açılacağı inancındayız.



## S O N U Ç

---

---

---

İstanbul Göztepe SSK Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Bölümü'nde talasemi major tanısı ile izlenen prepubertal 20 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada.

- 1- Kemik yaşları ortalaması, kronolojik yaşları ortalamasına göre  $1\ 3/12 \pm 0/12$  yıl daha geriydi ( $r: 0.92; p < 0.001$ ). Boy yaşları ortalaması kronolojik yaşları ortalamasına göre  $1\ 3/12 \pm 2/12$  yıl daha geriydi ( $r: 0.94; p < 0.001$ ). Bu verilerden hastalarımızın büyümelerinin geri kaldığı sonucu ortaya çıkmaktadır.
- 2- Hastalarımızda tiroid disfonksiyonunu düşündürecek klinik semptom ve bulgu gözlenmemiştir.
- 3- Serum  $T_3$ ,  $T_4$ , Serbest $T_3$ , Serbest $T_4$  düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur.
- 4- Olgularımızın hiçbirinde dekompanse primer hipotiroidi saptanmamıştır.
- 5- Bir olguda (Olgu no: 18, % 5) kompanse hipotiroidi bulunmuştur.

- 6- 6 olgumuzda (Olgu no: 1, 6, 10, 11, 13, 14, % 30) subklinik hipotiroidi saptanmıştır.
- 7- Bazal TSH ortalaması ile maksimum TSH ortalaması arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur (r: 0.79;  $p < 0.001$ ).
- 8- Olgularımız arasında sekonder hipotiroidi saptanmamıştır.
- 9- MxTSH,  $\Sigma$ TSH  $\Delta$ TSH düzeylerinin ortalaması ile serum ferritin ortalaması arasında korelasyon gözlenmemiştir.



## Ö Z E T

---

Beta talasemi majorlu 20 prepubertal çocukta (yaş ortalaması:  $8\ 5/12 \pm 10/12$  yıl, 10 kız, 10 erkek) tiroid fonksiyonları irdelendi. Bu amaçla serum  $T_3$ ,  $T_4$ , Serbest $T_3$ , Serbest  $T_4$ , TSH ölçüldü. TRH uyarı testine TSH yanıtları incelendi. Hastalarımızın birinde (% 5) tiroid hormonları normal olmasına karşın TSH değeri (6,4 mIU/lt) hafifçe yüksekti. Bu vaka **kompanse hipotiroidi** olarak değerlendirildi. Hastalarımızın altısında (% 30) tiroid hormonları ve TSH değerleri normal olmasına rağmen TRH uyarı testine abartılmış TSH yanıtı saptandı. Bu vakalar **subklinik hipotiroidi** olarak değerlendirildi. Talasemi majorlu hastalarda subklinik hipotiroidiyi saptamak için TRH uyarı testinin yapılması gerektiği kanısına varıldı.

$MxTSH$   $\Delta TSH$ ,  $\Sigma TSH$  ile ferritin arasında korelasyon saptanmadı. Bundan dolayı serum ferritin demir birikiminin gerçek bir göstergesi olmadığı, endokrin fonksiyon bozukluklarındaki patogenezen serbest demir ve serbest radikallerin rol oynayabileceği düşünüldü.



## KAYNAKLAR

---

- 1- Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, et al. High incidence of cardiomyopathy in beta thalassemia patients receiving regular transfusion and iron chelation reversal by intensified chelation. Acta. Haematol. 1990; 84:113-7.
- 2- Anak S. Thalassemia Sendromları. Klinik Gelişim Cilt 4 Sayı 9 Eylül 1991 (1456-1460).
- 3- Arcasoy A, Türkiye'de thalassemia taşıyıcı sıklığı. Ankara thalassemia derneği yayını, Ankara Ünivresitesi Rektörlüğü Basımevi 1991.
- 4- Athanassiou V, Malachtari S, Goni M et al. Thyroid function in patients with beta-homozygous thalassemia (b-thal). International Mediterranean Conference on Endocrine Disorders in Thalassemia, Cosenza (Italy) 1992, 40.
- 5- Bannerman Rm, Keusch G, Kreimer-Birnbaum M, Vance VK, Vaughan S. Thalassemia intermedia, with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus. Hypopituitarism and prophyrinuria. Am J med 1967; 42:476-86.

- 6- Bargna - Pignatti C, De Stefano P, Zonta L et al: Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 106:150-155, 1985.
- 7- Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am. J. Med* 1971; 51:209-21.
- 8- Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandso M: Endocrine function in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 232:333-345, 1975.
- 9- Chaptal J, Jean R, Pages A, et al: hemachromatose secondaire de la maladie de Cooley. Etude Clinique, Biologugue et anatomique. *Pediatric* 19:677-693, 1964.
- 10- Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT: Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann. Intern Med* 1983 98:946-957.
- 11- Constant S, Pomarede R, Schmelek PH, Girot R: Troubles endocrini- es au cours des thalasseemies majeures. XII eme seminaire d'Endocri- nologie Pediatric, Paris 128-132, 1981.
- 12- Costin G, Kogut MD, Hyman CB, Ortega JA: Endocrine abnormaliti- es in thalassemia major. *Am J Dis Child* 133:497-502, 1979.
- 13- Delbert A, Fisher Md, Hypothyroidism. *Pediatric in Review.* 1994:15(6) 227-32.
- 14- De Luca F, Melluso R, Sobbrío G, et al: Thyroid Function in thalasse- mia major. *Arch Dis. Child* 55:398-392, 1980.
- 15- De Sanctis V, Zurlo MG. Senesi E, et al. Insulin dependent diabetes in thalassemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62.

- 16- De Sanctis v, Vullo C, Katz M, Wonke B., Hoffbrand VA, Di palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassemia major. *Prog. Clin Biol Res* 1989; 309:77-83,
- 17- De Vernejoul MC, Girot K, Gueris J, et al. Calcium Phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J. Clin Endocrinol metab* 1982; 54:276-81.
- 18- De Virgili S, Cornacchia G. et al. Chronic liver disease in transfusion-dependent thalassemia Liver iron quantitation and distribution. *Acta Haematol.* 1981; 65:32-9.
- 19- Elias Schwartz, Hemoglobinopathies of clinical importance: The Pediatric Clinics of North America 1972 Vol:19 898-905.
- 20- Ellis JT, Schulman I, Smith CH: Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in cooley's (mediterranean) anemia. *Am J Pathol* 30:287-303, 1965.
- 21- Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal Changes in thalassemia major. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51:828-36.
- 22- Fosburg MT, Nathan OG. Treatment of Cooley's anemia. *Blood* 1990;76(3):435-44.
- 23- Gabutti V. Piga A. sachetti L, Sandri A, et al. Quality and life expectancy in thalassemic patients with complications. *Prog. Clin . Biol. Res.* 1989; 309:35-41.
- 24- Gordeuk VR, Bacon BR, Britlenham G.M. Iron overload Causes and consequences. *Ann. Rev. Nutr.* 1987; 7:485-508.

- 25- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal development of the Hand and Wrist (6th ed). New York: Stanford University Press, 1970.
- 26- Hatemi Sezer, Konjenital Hipotiroidizm, L Ulukutlu, Ahmet Aydın. Pediatri Ders Notları; İst. Üniv. Basımevi, İst. 1991 s:866-78.
- 27- Herington A.C., Insulin-Like growth factors; Clinical Endocrinology and metabolism, Bailliere Tindall London, 1991; 5/4 531-553.
- 28- Hoffbrand AV, Pettit JE. Genetic defect of haemoglobin in: Essential Haematology. Blackwell 1993 pp.94-120.
- 29- Hung W. et al. :Thyroid Gland. In: Hung W. Clinical Pediatric Endocrinology. St.Louis: Mosby Year Book, 1992:129-178.
- 30- Iancu TC, Neustein Hb. Ferritin in human liver cells of homozygous beta-thalassemia. Ultrastructural observations. Br. Jour. Haematol. 1977:37:527-35.
- 31- İnanç M, Ulukutlu L, Hantan M et al. Compensated Primary Hypothyroidism and the Low T<sub>3</sub> syndrome in Thalassemia Major. türk j Med Biol Res. 1991 2(4):287-293.
- 32- John N. Lukens, The thalassemias and related disorders. In Lee G.R., Bithel T.C.; eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Pennsylvania: Lea & Febiger 1993. 1102-1145.
- 33- Kattamis C, Liakopoulou T, Katlamis A: Growth an development in children with thalassemia major. Acta Paediatr Scand (Suppl) 1990, 366:111-1117.
- 34- Kuo B, Zaino E, Roginsky MS: Endocrine function in thalassemia major. J Clin Endocrinol 28:805-808, 1986.

- 35- Landou H, Spitz Im, Cividalli G, Rachmilewitz EA: Gonado tropin and prolactin reserve in  $\beta$  thalassemia. Clin Endocrinol. 1978 9:163-173,
- 36- Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, et al. Endocrine evaluation in thalassemia major. Ann. NY. Acad Sci. 1974; 232:226-37.
- 37- Leger J, Girot R, Crosnier H, MC. Pastel - Vinay and R Rapport. Normal Growth Hormone (GH) response to GH-Releasing Hormone in Children with Thalassemia Major Before Puberty: A Possible Age, Related Effect J Of Clinical Endocrinology Metab 1989;69(2):453-6.
- 38- Lividas DP, Sofroniadou K, Souvatzoglou A et al: Pituitary and thyroid insufficiency in thalassemic haemosiderosis Clin. Endocrinol 1984. 20:435-443.
- 39- Madeddu G., Pare A, Marangiu A, Langer Constanz M: Growth retardation, skeletal maturation and thyroid function in children with homozygous  $\beta$ -thalassemia. Clin Endocrinol 1978 8:359-305.
- 40- Magro S, Puzzon P, (Consarino C, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. Acta Haematol 1990; 84:72-6.
- 41- Martino E, Lai E, Murtes M.L. et al. Thyroid function in thalassemia major. International Mediterranean Conference on Endocrine disorders in Thalassemia, Cozenza (Italy) 1992:6.
- 42- Masala A, Melani T, Gallisa D et al: Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. J. Clin Endocrinol Metab. 1984, 58:667-670.
- 43- Massera G, Jean G., Conter V, et al. Sequential study of liver biopsy in thalassemia. Arch. Dis. Child. 1980, 55:800-2.

- 44- McIntosh N: Endocrinopathy in thalassemia major. Arch Dis Child 1976, 51:195-201.
- 45- Mohler DN, Thorup OA: Hemolytic anaemia. Inthorup OA, (ed). Fundamentals of clinical hematology philadelphia. W.B.Sunders Company s:251, 1987.
- 46- Nathan DG, Gunn RB: Thalassemia: The consequence of Unbalanced hemoglobin syntesis. Am. J. Med. 41:819, 1966.
- 47- Neyzi O., Ertuğrul Türkan: Pediatri Cilt 2. İst. 1990 Sayfa 1098.
- 48- Nienhuis AW, Anagnou NP, Ley TJ: Review Advances in thalassemia research. Blood 63:738 1984.
- 49- Niehhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemiias. In Nathan DG, Oski Fa, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia WB. Saunders Company, 1987:699-778.
- 50- Phenehos C, Karamerou A, Pipis P et al: Thyroid function in patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. Clin Endocrinol 20:445-50, 1984.
- 51- Pitrola L, Lo Pinto C, D'Angela et al. Evluation of thyroid function in thalassemic patients undergoing long-term blood transfusion and iron. Chelation therapy. International Mediaterranean Conference on endocrine. Disorders in Thalassemia, Cozenza (Italy) 1992 May; 41.
- 52- Politis C. Complications of blood transfusion in thalassemia. Prog. Clin. Biol. Res. 1989; 309:67-76.
- 53- Sabato AR, De Sometis V, Atti G et al: Primary hypothyroidism and low T<sub>3</sub> syndrome in thalessemia major. Arch Dis Child 1983 58:120-127.
- 54- Saenger P., Schwartz E, Markenson AL, et al: Depressed serum somatomedin activity in  $\beta$  thalassemia. J. Pediatr. 1980; 96(2):214-8.
- 55- Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, Dawid R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multipl transfusions and chelation therapy. Am J Dis. Child 1987; 141:327-30.

- 56- Sonakul D, Thakernpol K, Pacharea P. Cardiac pathology in 76 thalassaemic patients. Birth Defects 1988; 23(5B):177-91.
- 57- Thompson R.B, Practor J. "A Short Text Book of Haematology" London 85.
- 58- Tutar Ercan H. Thalassemia majorlu hastalarda görülen organ komplikasyonları. Türkiye Klinikleri. Pediatri Cilt 1 Sayı:3, 1992 s0128-134.
- 59- Tutar E, Öcal G, Akar N, Arcasoy A. Pituitary - thyroïdal function in children with  $\beta$ -thalassemia major. International mediterranean conference on Endocrine Disorders in Thalassemia, Cozenza (Italy) 1992 may:7-9.
- 60- Ulukutlu L. Thalassemia sendromları. L. Ulukutlu Ahmet Aydın, Pediatri Ders Notları. İst.Üniv. Basımevi, İst. 1991, s.756.
- 61- WHO human genetics programme, division of noncommunicable diseases. Report of WHO working group on the community control of hereditary anemias. No. HMG/WG/81.4 WHO, Geneva 1981.
- 62- Williams WJ, Beutler E., Erslev A.J. Lichtman M.A. (eds) 1990 Haematology, 4th Edition MacGraw-Hill, New York pp:510-49.
- 63- Willoughby Michael L.M. Pediatrik Hematoloji Çev. Prof.Dr.Lamia Ulukutlu, uz. Dr.İnci Yıldız İstanbul 1982.
- 64- Wolman U: Transfusion therapy in cooleys anemia. Growth and health as related to long-ragne hemoglobin levels. A progress report. Ann NY Acad Sci 119:736-747 1964.
- 65- Zurlo MG, De Stefano P, Bargna - Pignatti C, et al. Survival and causes of death in trhalassemia major. Lancet 1989; 1:27-9.