

**T.C.**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA BÜYÜME VE GELİŞMENİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Muhammed Hafit ARVAS**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Zafer BIÇAKÇI**

**KARS – 2019**

T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

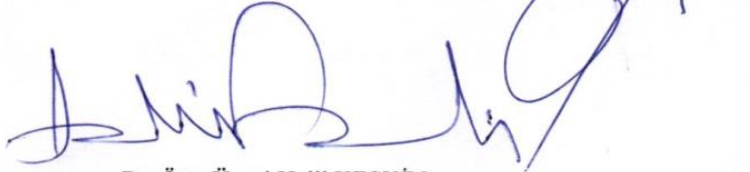
17/12/2019

**TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI**

Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi **Arş. Gör. Muhammed Hafit ARVAS**'ın “**Talasemi majorlu hastaların demografik, klinik, laboratuvar, büyüme ve gelişme geriliği açısından değerlendirilmesi**” konulu uzmanlık tezinin değerlendirilmesi istenmiş olup; tez tarafımızdan incelendi.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19.maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda **Arş. Gör. Muhammed Hafit ARVAS**'ın tezinin; hazırlanışı, bulguların sunumu, tablo düzeni, tartışma, sonuç, kaynaklar, dil kurallarına uyum ve akıcılık yönünden bilimsel olarak uzmanlık tezi olacak nitelik ve yeterlilikte olduğu kanısına varıldı.

Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN  
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Başkanı



Dr. Öğr. Üyesi Halil KESKİN  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hast. A.D Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Sefer ÜSTEBAY  
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hast. A.D Öğretim Üyesi



## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde ve tezimin hazırlanmasında bütün tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan, tüm olaylara bir bilim insanı gözüyle bakan ve bize sürekli bunu hatırlatan, desteğini hiç eksik etmeyen tez danışmanım Doç. Dr. Zafer BIÇAKÇI'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca eğitimim için emek veren Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN, Dr. Öğr. Üyesi Sefer ÜSTEBAY, Dr. Öğr. Üyesi Döndü ÜLKER ÜSTEBAY, Dr. Öğr. Üyesi Hayrunnisa BEKİS BOZKURT, Dr. Öğr. Üyesi Ömer ERTEKİN, ,

Gerekli hastaları toplamamda büyük emekleri olan ve değerli zamanlarını bana ayıran Doç. Dr. Yılmaz AY ve Dr. Selin GÜLER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince ve rotasyonlarımda bilgi ve tecrübe paylaşımları sayesinde yeni bilgiler edinmemi sağlayan diğer değerli hocalarıma,

Yorucu ve stresli hastane yaşamında dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimi renklendiren Dr. Ali İNALTEKİN, Dr. Canozan BİÇER ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Bitmeyen öğrencilik yaşamımda beni her zaman destekleyen annem, babam ve ablam başta olmak üzere ailemin tüm üyelerine,

Teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Talasemi sendromları.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Klinik çeşitlilik.....	3
2.1.4. Alfa talasemiler.....	4
2.1.5. Beta talasemiler.....	7
2.1.6. Klinik bulgular.....	10
2.1.7. Tanısal değerlendirme.....	16
2.1.8. Ayırıcı tanı .....	18
2.1.9. Tedavi.....	20
2.1. BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ.....	25
2.1.1. Pediatrik popülasyonda büyüme ve gelişme geriliği.....	25
2.1.2. Talasemi major hastalarında büyüme ve gelişme geriliği .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1. Hastalar.....	31
3.3. İstatiksel inceleme.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hasta grubunun özellikleri .....	33
4.2. İdrar ve kan aminoasit düzeyleri .....	35
4.3. Diğer biyokimyasal parametreler .....	42
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ .....	52
ÖZET.....	55
ABSTRACT .....	56
KAYNAKLAR.....	57

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo-1:</b> Talasemi sendromları.....	5
<b>Tablo- 2:</b> Beta talasemi intermedia fenotipi ile ilişkili genotipler .....	8
<b>Tablo-3:</b> Mikrositer anemi nedenleri (MCV<80fl) .....	18
<b>Tablo 4:</b> Büyüme gelişme geriliğinin sistemlere göre ayırıcı tanısı.....	25
<b>Tablo-5:</b> Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri .....	33
<b>Tablo-6:</b> Talasemi majör hastası ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı, boy uzunluğu, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri tabloda gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun boy ve vücut ağırlığı değerleri Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarının persantil değerleri ne göre kıyaslaması yüzde olarak belirtilmiştir. ....	34
<b>Tablo 7:</b> Hasta ve kontrol gruplarının kan aminoasit düzeyleri .....	35
<b>Tablo-8:</b> Hasta ve kontrol gruplarının idrar aminoasit düzeyleri.....	38
<b>Tablo-9:</b> Hasta ve kontrol gruplarının biyokimya değerleri .....	42

**SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ**

- ALA:  $\delta$ -aminolevulinik asit
- ALP: Alkalen fosfataz
- ALT: Alanin aminotransferaz
- AST: Aspartat aminotransferaz
- CBC: Tam kan sayımı
- CRP: C-reaktif protein
- DBK: Demir bağlama kapasitesi
- DMT-1: Divalent metal transporter-1
- DNA: Deoksiribo nükleik asit
- EKG: Elektrokardiyografi
- FT4: Serbest T4
- G6PD: Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz
- GGT: Gama glutamil transferaz
- GH: Growth hormon
- Hb: Hemoglobin
- HbA: Adult hemoglobin
- HbA2: Hemoglobin A2
- HbBarts: Hemoglobin barts
- HbCS: Hemoglobin constant spring
- HbE: Hemoglobin E
- HbF: Fetal hemoglobin
- HBG:  $\gamma$ -globin genes
- HbH: Hemoglobin H hastalığı
- HCT: Allojeneik hematopoetik hücre nakli
- HDAC: Histon deasetilazı

HDL: High density lipoprotein

HLA: İnsan lökosit antijeni

HPFH: Herediter persistant fetal hemoglobin

HPLC: High performance liquid chromatography

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3

IRIDA: Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi

LDH: Laktat dehidrojenaz

LDL: Low density lipoprotein

MCV: Mean corpuscular volume

MDS: Miyelodisplastik sendrom

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PTH: Parathormon

RBC: Kırmızı kan hücresi

RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği

SS: Orak hücreli anemi

STR: Çözünür transferrin reseptörü

TACO: Transfüzyonla ilişkili dolaşımın aşırı yüklenmesi

TRALI: Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı

TSAT: Transferrin doygunluğu

TSH: Tiroit uyarıcı hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beta talasemi major hastalarında  $\beta$  globin zincirinin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak yokluğu ( $\beta^0$ ) veya azlığı, eritrositlerde  $\alpha$  globin zincir fazlalığına ve zincir oranlarında dengesizliğe yol açarak ağır bir klinik tabloya neden olmaktadır. Eritrositlerde  $\alpha$  globin zincir fazlalığına bağlı olarak, eritrosit membranında hasarlanma, hemoliz, kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu olarak anemi görülmektedir. Anemi eritropoetin üretimini artırarak ekstramedüller hematopoeze yol açmakta, hastalarda burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü gibi iskelet-yüz değişiklikleri ve hepatosplenomegali gelişmektedir. Beta talasemi major tanımlı hastalarda klinik, hastaların uygun tedavi alıp almamalarına bağlı olarak çok değişkendir. Uygun tedavi alan hastalarda komplikasyonlar daha az gözlenirken, uygun tedavi almayan hastalar, başta kalp yetmezliği olmak üzere, ağır klinik bulgular sebebiyle kaybedilirler.

Talasemide inefektif eritropoez ve eritrositlerin ömrünün kısalması (20 günden az) sonucunda ağır anemi tablosu ortaya çıkar. Talasemili infantlar, büyüme geriliği, ilerleyen solukluk, beslenme sorunları, hepatosplenomegaliye bağlı karında şişlik ile kendini gösterir. Düzenli transfüzyonun yapılmayan olgularda klinik özellikler belirginleşir. Büyüme geriliği, sarılık, solukluk, hepatosplenomegali, uzun kemiklerdeki deformitenin yanında tipik kraniyofasiyal görünüm, ekstramedüller hematopoeze bağlı kitle oluşumları dikkati çeker (İrken G. 2014).

Talasemide görülen komplikasyonlar hastalığın kendisine ve uygulanan tedavilere bağlı olarak gelişir. Hastaların yaşam süresi ve kalitesi giderek artmakla birlikte kalp hastalıkları (kalp yetmezliği ve aritmiler), kronik karaciğer hastalıkları (siroz ve nadiren hepatosellüler karsinom), splenomegali (hipersplenizm), endokrin problemler (hipogonadizm, hipotiroidizm, diyabet, hipoparatiroidizm), büyüme geriliği, osteoporoz, trombofili ve pseudoksantoma elastikum gibi komplikasyonlar halen görülmektedir (İrken G. 2014).

Talasemide inefektif eritropoez ve hemolitik anemi hiperbilirubinemiye neden olabilir. Hemoliz sonucu açığa çıkan hem, hem oksijenaz ile biliverdine çevrilir. Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimin etkisiyle indirekt bilirubine çevrilir ve daha sonra serum albuminine bağlanarak karaciğere taşınır. İndirekt bilirubin, karaciğerde glukronik asit ile birleştirilerek



direkt bilirubine çevrilir ve safrayla atılır. Sonuç olarak direkt bilirubin dışkı ve idrar ile kaybedilir. Hemolitik anemilerde hemoliz sonucu dışkı ve idrar ile normalin üzerinde hem yıkım ürünü olan direkt bilirubin, dolayısıyla hem kaybedilir. Hem'i meydana getiren, prekürsör olan süksinil-CoA'nın kaybı sitrik asit siklusundan asetil-KoA'nın kaybına da neden olduğu düşünülmektedir (Bicakci Z. 2015). Asetil-KoA'nın kaybı sitrik asit siklusundan daha az ATP, prekürsörü olması nedeniyle kolesterol ve steroid hormonların daha az sentezlenmelerine neden olduğu düşünülmektedir.

Araştırmalarda talasemi majör ve talasemi intermedia tanılı hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğu, trigliserid seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (Bordbar M. 2012).

Büyüme duraklaması ile sonuçlanan anormal büyüme ve puberte gecikmesi veya yokluğu, talasemi majör çocukların özelliklerindedir. Güncel transfüzyon rejimleri, özellikle erken yaşlarda, dağınık büyüme düzeni/şeklini değiştirir. Fakat tam büyüme potansiyeli nadiren gerçekleşir. Talasemi hastalarında büyüme geriliğinin birkaç farklı nedeni (çoklu endokrin anormallikler, deferroksamin tedavisi ve anemiye bağlı hücrel hipoksi) bulunmaktadır. Fakat araştırmaların sonuçları çelişkili veya terstir. Çeşitli vitamin ve mikro besin eksiklikleri de talasemili çocuklarda tanımlanmıştır ve kısa dönemli besin desteği büyümenin majör mediatörü plazma insülin like growth faktör-I'i artırır. Büyüme anormalliklerinin nedeni olarak malnütrisyonun rolü net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenlere ilave olarak talasemi majör hastalarındaki büyüme geriliğinin nedeni, hemoliz nedeniyle kaybedilen bilirubin ve hem'in öncüsü olan aminoasitlerin kaybı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, talasemi majör hastalarda büyüme ve gelişmenin laboratuvar sonuçları, kan ve idrar aminoasitleri ile beraber değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Talasemi sendromları

#### 2.1.1. Tanım

Talasemiler, bir veya daha fazla globin genindeki bozukluk nedeniyle alfa globin ve beta globin oranının bozulduğu bir grup hastalıktır. Bu anormal alfa-beta zincir oranı, eşleştirilmemiş zincirlerin kırılmasına neden olur. Kemik iliğinde inefektif eritropoez sonucu dolaşımdaki eritrosit öncüllerinin hemolizine yol açar. Sonuç olarak etkilenen bireylerde değişik derecelerde anemi ve ekstramedüller hematopoez vardır; bu da, kemik değişikliklerine, gelişme geriliğine ve demir yüklenmesine neden olabilir. Delta, gama, epsilon ve zeta zincirlerini içeren talasemiler nadirdir ve genellikle yenidoğan dönemi dışında önemli bir hastalıkla ilişkili değildir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Talasemi, Sahra altı Afrika, Akdeniz, Asya-Hint alt kıtası ve Güneydoğu Asya dahil olmak üzere tarihsel olarak sıtma endemik bölgelerde en sık görülen hemoglobinopatidir (Martin A. 2013) (Weatherall DJ. 2012). 21. yüzyılın başlarında dünya nüfusunun yüzde 5'inin en az bir talasemi varyant aleli olduğu bilinmektedir; Güney Çin, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da klinik olarak bulgu veren 900.000 kadar insan olduğu tahmin edilmektedir (Vichinsky EP. 2005) (M. Angastiniotis. 1993).

Alfa talasemi Güney Çin, Malezya ve Tayland'da oldukça yaygındır. Hafif formlarına Afrika kökenli bireylerde de sık rastlanır (Fucharoen S. 2009). Yukarıda belirtildiği gibi, Asya kökenli bireyler, alfa talasemi-1 trait özelliğini taşıyabilir (yani, iki alfa geni silmesi; aa/--). Bu nedenle, bu bireyler daha fazla hidrops fetalis riski altındadır. Afrika'da yaşayanlarda tipik olarak alfa talasemi-2 trait özelliğini taşır (yani a-/a-) ve dolayısıyla hidrops fetalis gelişmesi olası değildir.

Beta talasemi Afrika'da oldukça yaygındır. Nüfustaki tahmini heterozigotluk oranı Afrika'da yaklaşık yüzde 13, Asya'da yüzde 4 ve ABD'de yüzde 2'dir (M. Angastiniotis. 1993).

Göç, etkilenen bireylerin daha fazla etnik çeşitliliğine ve diğer ülkelerde talasemi prevalansının artmasına katkıda bulunmuştur.

#### 2.1.3. Klinik çeşitlilik

Talasemi (Yunanca thalassa [deniz] kelimesinden), sıtmanın endemik olduğu dünyanın belli bölgelerinde (Afrika, Asya ve Akdeniz bölgesinin bazı bölgelerinde) ortaya

çıkan kalıtsal hemoglobinopatileri kapsar. Bu bozukluklar, hemoglobin molekülünün yapısında yer alan alfa veya beta zincirlerinin üretiminde azalma ile karakterizedir. Yani, globin zinciri üretiminde kantitatif bir kusurdur.

Alfa - beta (veya beta benzeri) zincirlerin oranlarındaki dengesizlik, eşleşmemiş fazla zincirlerin (beta talasemide fazla alfa zincirleri; alfa talasemide fazla gama ve fazla beta zincirleri) son trimesterde ve doğumdan sonraki ilk 6 ay içerisinde çökelmesine neden olur. Çökmüş zincirler, özellikle beta talasemide hemoglobinlerin prekürsörlerine hasar vererek inefektif eritropoeze neden olur. Dolaşımdaki eritrositler de bu durumdan etkilenebilir ve hemolitik anemiye neden olabilir. Hemoliz hem alfa hem de beta talasemide mevcuttur ancak beta talasemi de hemoliz, inefektif eritropoezin gölgesinde kalabilir. Her talasemi sendromunun ciddiyeti ve klinik özellikleri, eşleşmemiş fazla globin zincirlerinin miktarı ve kimyasal niteliği (özellikle çözünürlük) ve hemoglobin üretimi üzerindeki etkiler ile belirlenir (Steinberg MH. 2000).

Talasemiler genotip (örneğin, beta 0 talasemi) veya klinik fenotip (örneğin, beta talasemi majör) ile tanımlanabilir. Genotip ve fenotip genel olarak iyi korelasyon gösterir. Üretilen fonksiyonel globin zincirlerinde eksiklik arttıkça, fenotip olarak hastalık daha ciddi biçimde görülmeye başlar. Bununla birlikte, bazı durumlarda, özellikle talasemi intermedia fenotipine sahip kişilerde önemli değişkenlikler vardır. Bu değişken, transfüzyona bağımlı veya transfüzyondan bağımsız olduklarına odaklanan farklı bir sınıflandırma getirmiştir (Musallam KM. 2013) (Taher AT. 2017). Bu bireylerde hastalığın seyrini değiştiren diğer faktörler; hastanın yaşı, diğer genetik varyantların varlığı (örneğin, semptomları iyileştiren veya şiddetlendiren eşzamanlı bir hemoglobin mutasyonu olan herediter persistant fetal hemoglobin [HPFH]), ek hastalıkları (örneğin, karaciğer hastalığı), oksidana maruz kalma gibi çevresel faktörleri içerir.

#### **2.1.4. Alfa talasemiler**

Her bir kromozom çiftinde kodlanmış dört alfa globin geni mevcuttur. Alfa talasemi tipik olarak bu genlerin bir veya daha fazlasındaki mutasyonlardan ziyade gen silinmelerinden kaynaklanır. Klinik fenotipi belirleyen iki temel prensip ile alfa talasemi genotiplerinin birçok olası kombinasyonu vardır. İlk olarak fenotipin şiddeti; bir, iki, üç veya dört işleyen alfa globin aleli kaybıyla artar. İkincisi, hemoglobin constant spring (CS) gibi bölgesel olmayan mutant aleller, eşdeğer gen kaybı seviyelerinde delesyonel alellerden daha şiddetli fenotiplerle

ilişkili olma eğilimindedir. Alfa talasemi sendromlarının genotipleri ve fenotipik tanımları tabloda özetlenmiştir (Tablo-1) ve aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

**Tablo-1:** Talasemi sendromları:

Sendrom	Genotip	Hemogram Bulguları	Hemoglobin Analizi (HPLC veya elektroforez)
<b>Alfa Talasemiler</b>			
Hidrops Fetalis	(--/--)	Ciddi mikrositer anemi, intrauterin ölüm	HbBarts ( $\gamma$ globülin tetramerleri), HbPortland (embriyonik hemoglobin), HbF-HbA-HbA2 yokluğu,
HbH Hastalığı	(a/--) veya ( $\alpha^t$ /--)	Orta mikrositer anemi	HbH (%30'a kadar) HbA2 (%4'e kadar)
Minor	(a/a-) veya (aa/--)	Hafif mikrositer anemi	HbBarts (%3-8; sadece yenidoğan döneminde)
Sessiz Taşıyıcı	(aa/a-)	Normal hemogram, normal MCV	Normal
<b>Beta Talasemiler</b>			
Major (Transfüzyon bağımlı)	$\beta^0 / \beta^0$ or $\beta^0 / \beta^+$	Ciddi mikrositer anemi, hedef hücre (Hb:3-4g/dl)	HbA2 (>%5), HbF (%95'e kadar), HbA yokluğu
İntermedia (Transfüzyon bağımsız)	$\beta^+ / \beta^+$	Orta mikrositer anemi	HbA2 (>%4), HbF (%50'ye kadar)
Minor (trait ya da taşıyıcı)	$\beta / \beta^0$ veya $\beta / \beta^+$	Hafif mikrositer anemi	HbA2 (>%4), HbF (%5'e kadar)

Tablo-1 klasik talasemi sendromlarını listeler; sayısız başka kombinasyon ve fenotip mümkündür. (HPLC: high-performanceliquidchromatography, Hb: hemoglobin, HbF: fetal

hemoglobin, HbA: adult hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume.  $\beta^0$ : beta globin üretimi yok,  $\beta^+$ : beta globin az üretiliyor (HbE de bir  $\beta^+$  mutasyonudur. T: Hb constant spring gibi örneğin, (acs- /--) mutant bir alfa globin anlamına gelir (Brancaleoni V. 2016).

#### **2.1.4.1. Hidrops fetalis ve hemoglobin barts**

Dört alfa globin geninin kaybı (--/--), hidrops fetalis ile fetal hayatta ciddi anemiye yol açarak intrauterin ölüm ile sonuçlanır. Bu durum, her iki ebeveynden alfa talasemi-1 özelliğinin (aa / -) birlikte kalıtımından kaynaklanmaktadır. Üretilen tek hemoglobin HbBarts (gamma globinin tetramerleri)'lardır. Bu durumu olan kişiler normal fetal hemoglobin (HbF; ilk altı ila sekiz haftadan sonra üretilen ana hemoglobin) veya yetişkin hemoglobini (HbA; yani HbF, HbA veya HbA2) üretemezler. HbBarts, dokulara oksijen veremez, çünkü oksijene afinitesi çok yüksektir (HbA'dan en az 10 kat daha fazla). Fetustaki bu hidropik durum, artan output nedeniyle gelişen kalp yetmezliğinin tüm vücutta ödeme sebep olmasındandır. Fetal ölüm genellikle gebeliğin ikinci ile üçüncü trimesterleri arasında veya doğumdan birkaç saat sonra ortaya çıkmaktadır. Nadiren canlı doğumlar rapor edilmiştir, bunlardan bazıları intrauterin transfüzyon kullanımını takiben gelişmiştir (Carr S. 1995) (Naqvi J. 1997) (Lee SY. 2007) (Singer ST. 2000).

#### **2.1.4.2. Hemoglobin H hastalığı**

Üç alfa zinciri geninin kaybı hemoglobin H (HbH) hastalığına yol açar. Genotip “delesyonel” (--/a-) veya “delesyonel olmayan” (--/aa') olabilir, burada "t"; bölgesel olmayan HbH hastalığının yaygın şekli olan Hb constant spring (HbCS) gibi bir mutant alfa zinciri anlamına gelir. Delesyonel formlar Afrika ve Asya'da, delesyonel olmayan formlar Akdeniz havzasında daha yaygındır. Hem HbA hem de HbH (yani, beta globinin tetramerleri) üretilir.

HbH hastalığında klinik şiddet değişkendir. Etkilenen bireyler genellikle doğumda semptomatiktir ve talasemi intermedia fenotipine sahiptir (yani tipik olarak transfüzyondan bağımsızdır) ancak ileride transfüzyon bağımlı olabilirler. Bu kişilerde tipik olarak hafif anemi (Hb: 9-11 g/dL aralığında; MCV 62-77 fL aralığında) ve yenidoğan sarılığı görülür (Musallam KM. 2013) (Chui DH. 2003). Bununla birlikte, fetal hidropslu ciddi anemiden asemptomatik olanlara kadar belirgin klinik değişkenlik vardır (Lorey F. 2001). HbH hastalığına sahip kişiler genellikle transfüzyona bağımlı değildir. Ancak çoğu hastanın; hemolizin arttığı durumlarda (örneğin enfeksiyon nedeniyle), hamilelikte (dilüsyon anemisi nedeniyle) veya aplastik kriz dönemlerinde epizodik transfüzyon ihtiyacı olacaktır (Sheeran C. 2014). HbH kolayca oksitlendiğinden, eritrositler enfeksiyon veya oksitleyici ilaçlar gibi oksidan strese karşı hassastır.

#### **2.1.4.3. Alfa talasemi minör**

İki alfa zinciri geninin kaybı, alfa talasemi minöre neden olur. Alfa zincir üretimi hafif azalmıştır. Genotip, alfa talasemi-1 trait için heterozigotluk (aa/--) (Asya kökenli kökenli bireylerde daha yaygın) veya alfa talasemi-2 trait için homozigotluk (yani, a-/a- [Afrika kökenli bireylerde daha yaygın]) gösterebilir.

#### **2.1.4.4. Alfa talasemi minima (sessiz taşıyıcı)**

Tek bir alfa zinciri geninin kaybı (a-/aa), alfa talasemi minimaya (sessiz taşıyıcı olarak da adlandırılır) neden olur. Etkilenen bireyler anemik değildir, eritrositleri mikrositik değildir (periferik yaymada hafif hipokromi görülebilmesine rağmen) ve hemoglobin analizi normaldir. Bu hastaların çoğu doğum öncesi danışmanlık sırasında tesadüfen saptanır.

#### **2.1.5. Beta talasemiler**

Her kromozomda bir tane olmak üzere toplam 2 beta globin geni vardır. Beta talasemi, bu genlerin birindeki veya her ikisindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar, azalmış ekspresyona (beta+) veya ekspresyonun tamamen yokluğuna (beta0) neden olabilir. Hastalığın şiddeti normal beta globin üretiminin miktarı ile ilişkilidir. Beta globin ekspresyonu bebeklik döneminde başladığı için (gama globin fetal ve erken bebek hemoglobinlerinde kullanılan beta benzeri zincirdir), talasemi fenotipi genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkar (tipik sunum yaşı, dört ila altı ay); yenidoğanlarda asemptomatiktir (Rachmilewitz EA. 2011).

##### **2.1.5.1. Transfüzyon bağımlı beta talasemi (beta talasemi majör)**

Beta talasemi majör (ayrıca Cooley anemisi, Akdeniz anemisi, transfüzyona bağlı talasemi de denir), beta globin zincir üretimi olmayan ve dolayısıyla hiç HbA içermeyen en ağır beta talasemi formudur. Bunun nedeni homozigot beta0 talasemi mutasyonları veya nadir olarak düşük beta globin zinciri üretimi ile giden beta+ talasemi mutasyonlarıdır. Diğer bir sebep de, hemoglobin E için bileşik heterozigotluktur (yani, HbE / beta talasemi); HbE bir beta+ mutasyon türüdür.

Beta talasemi majör hastalarında derin ve yaşam boyu transfüzyona bağlı bir anemi vardır. Semptomlar tipik olarak geç bebeklik döneminde ortaya çıkmaya başlar (yaklaşık 6 ila 12 ay arası); yenidoğanlar semptomatik değildir, çünkü ana hemoglobinleri beta zincirleri yerine gamma zincirleri kullanan fetal hemoglobindir (HbF) (Forget BG. 2000) (Olivieri NF. 1999) (Adams JG. 1990) (Forget BG. 1995) (Schwartz E. 1989). Klinik prezantasyon, diğer hafifletici faktörlere ve terapinin agresifliğine bağlı olarak oldukça heterojen olabilir.

### 2.1.5.2. Transfüzyon bağımlı olmayan beta talasemi (beta talasemi intermedia)

Beta talasemi intermedia (transfüzyona bağımlı olmayan talasemi), beta talasemi major'den daha selim seyirli bir fenotipe sahiptir. Bu kişiler anemiye meyillidir ancak çocukluk döneminde transfüzyona bağımlı değildir. Tipik sunum yaşı iki ile dört yaş arasındadır (Rachmilewitz EA. 2011). Beta talasemi intermedia fenotipi, homozigot beta+ talasemi mutasyonu veya heterozigot beta<sup>0</sup> talasemi mutasyonu nedeniyle görülebilir. Beta talasemi intermedia fenotipi ile ilişkili genotipler tabloda listelenmiştir (Tablo-2).

**Tablo- 2:** Beta talasemi intermedia fenotipi ile ilişkili genotipler

Homozigot hafif form $\beta^+$ talasemi
Bileşik heterozigot $\beta^+/\beta^0$ talasemi
Bileşik heterozigot $\beta^+/\beta^0$ talasemi ve başka beta zincir varyantı (örneğin; $\beta$ -thal/HbE)
Gama zincir sentezinin arttığı herediter homozigot $\beta^+$ talasemi (örneğin; HPHF)
Alfa talasemi ile birlikte olan herediter homozigot $\beta^+$ talasemi (örneğin; $\beta^+/\beta^+$ ile -a/-a, --/aa, -a/aa, veya --/-a)
Üçlü veya dördü alfa genli herediter heterozigot $\beta^+$ talasemi (örn; aa/aaa veya aa/aaaa)
Dominant form $\beta^+$ talasemi

Beta talasemi patofizyolojisi eşlenmemiş alfa globin zincirlerinin miktarına bağlıdır. Bu nedenle, bu eşlenmemiş alfa zincirlerinin miktarını artıran veya azaltan herhangi bir genetik varyant (örneğin, alfa veya beta zincir üretim hızını değiştirerek veya eksik beta zincirlerini değiştirerek) fenotipi değiştirecektir. Ana veya küçük değişkenler yerine, talasemi intermedia olarak ortaya çıkan bozukluklar sıralanmıştır.

Beta talasemi intermedia klinik olarak en heterojen hastalığa sahiptir (Musallam KM. 2013). Erken çocukluk döneminde transfüzyona bağımlı olmayan ancak daha sonra transfüzyona bağımlı hale gelen, nadiren transfüzyon gerektiren veya hiç transfüzyon gerektirmeyen hafif ile orta şiddette anemi hastalarına kadar kronik hemolitik anemisi olanlardan oluşan bir dizi kişiyi kapsar.

Talasemi intermedia fenotipleri olan çoğu birey, hem transfüzyonlar hem de inefektif eritropozden dolayı aşırı demir yüküne sahiptir. Ancak, bunun gerçekleştiği yaş oldukça

değişkendir (Musallam KM. 2013) (Taher AT. 2010). Talasemi intermedialı bireylerde klinik bulgulardaki değişkenlik, talasemi intermedialı 584 kişiyi içeren retrospektif bir incelemede gösterilmiştir (Taher AT-2. 2010). Çoğunun yetişkin olduğu, yaklaşık yarısının düzenli transfüzyon aldığı ve splenektomi olduğu hastaların komplikasyonlarının prevalansı aşağıdaki gösterildiği gibidir:

- Osteoporoz - %23
- Ekstramedüller hematopoez (radyolojik kanıtlı) - %21
- Hipogonadizm - %17
- Kolelitiazis (ultrason ile) - %17
- Tromboz - %14
- Pulmoner hipertansiyon - %11
- Anormal karaciğer fonksiyonu - %10
- Bacak ülserleri - %8
- Hipotiroidi - %6
- Kalp yetmezliği - %4
- Diabetes mellitus - %2

Bu kişilerde kronik hipertransfüzyon veya splenektominin ne zaman yapılacağına dair kararlar karmaşıktır.

### **2.1.5.3. Beta talasemi minor**

Beta talasemi minör (ayrıca beta talasemi trait olarak da bilinir), bir bireyin beta+ veya beta0 talasemi mutasyonu açısından heterozigoz taşıyıcı olduğu bir durumdur. Beta talasemi minor genellikle asemptomatik bir taşıyıcı durumudur. Beta talasemi minör kişilerde hafif anemi olabilir; çoğu asemptomatiktir ancak demir eksikliği ile karışabilecek belirgin mikrositoz görülmektedir.

Hastalığın ciddiyeti, fonksiyonel globin genlerinin sayısı ve alfa-beta globin oranındaki dengesizliğe bağlıdır. Bu, bir alfa talasemi ve bir beta talasemi varyantını birlikte bulunduran kişilerde olabilir. Alfa ile beta globin oranını artıran (yani daha da eşit hale getiren) alfa ve beta globin varyantlarının varlığı hastalık fenotipini kısmen iyileştirebilir. Dolayısıyla beta talasemi, alfa talasemiği gizleyebilir.

Fetal hemoglobinin (iki alfa zincirinden ve iki gama zincirinden oluşan HbF) oranı, beta talasemili bireylerde hastalık şiddetini etkileyebilir. Bu HPFH olan kişilerde görülür.



Yararlı etki, fazla etkilenmemiş globin zincirleri konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır. Çünkü beta talasemi mutasyonu HbF yapmak için kullanılan gama globin zincirlerinde mevcut değildir (Liu D. 2014) (Musallam KM. 2012).

Diğer durumlarda, bazı hastalık komplikasyonlarının veya komorbiditelerinin varlığı, hastalık belirtilerini daha belirgin hale getirebilir (Musallam KM. 2013). Hepatosplenomegali, kronik hemoliz, karaciğer ve dalakta ekstramedüller hematopoez ve hepatic demir birikiminin birleşiminden, geçtiğimiz yıllardaki transfüzyonlardan kaynaklı hepatit virüsü enfeksiyonu da katkıda bulunmuştur. Büyüme bozukluğu; kronik anemi, ekstramedüller hematopoezin kemikler üzerindeki etkileri ve ergenliği etkileyen aşırı demir depoları kaynaklı gelişen endokrin disfonksiyonu ile daha da kötüleşebilir. Pulmoner hipertansiyon; kardiyak aşırı demir yükü ve tromboembolik olayların bir kombinasyonundan kaynaklanabilir.

#### **2.1.6. Klinik bulgular**

Yukarıda belirtildiği gibi, talasemi sendromlarının klinik belirtileri, asemptomatik taşıyıcı durumdan şiddetli anemi, ekstramedüller hematopoez, iskelet bozuklukları, büyüme gelişme geriliği ve aşırı demir yükü dahil olmak üzere derin anormalliklere ve tedavi yokluğunda belirgin bir şekilde kısalmış yaşam beklentisine kadar uzanır (Martin A. 2013) (Musallam KM. 2013) (Rachmilewitz EA. 2011) (Forget BG 2000) (Olivieri NF 1999). Klinik özelliklerin ciddiyeti, kaybedilen globin zincirlerinin sayısı ile ilişkilidir.

##### **2.1.6.1. Anemi**

Aneminin varlığı ve ciddiyeti, mevcut globin zincirlerinin sayısı ile ilişkilidir. Diğer faktörler spesifik genotip, hasta yaşı, genetik modifiye ediciler, komorbiditeler, çevresel faktörler (örneğin; oksidana maruz kalma) ve tedavi de dahil olmak üzere hemoglobin seviyesini etkiler.

##### **2.1.6.2. Şiddetli anemi (talasemi majör; transfüzyona bağımlı talasemi)**

Belirgin derecede azalmış hemoglobin seviyesi, intrauterin yaşamda mevcut olan, canlı doğumla uyumlu olmayan hidrops fetalis / hemoglobin barts ve tipik olarak 6 ile 12 aylıkken ortaya çıkan beta talasemi majörde görülmektedir. Tedavi edilmeyen bireylerde, hemoglobin 3 ile 4 g/dL kadar düşük olabilir. Tipik olarak belirgin hipokromi, mikrositoz, atipik eritrosit morfolijisi ve artan eritrosit sayımı vardır. Bu bireylerde ciddi, semptomatik anemi vardır ve kronik transfüzyon gerektirir.

Daha şiddetli beta talasemi intermedia veya HbH hastalığı olan bazı bireylerde de şiddetli anemi olabilir ve transfüzyona bağımlı hale gelebilir. Derin anemi, HbH hastalığına (ağır alfa talasemi) göre majör beta talasemide daha karakteristiktir.

#### **2.1.6.3. Orta şiddette anemi (talasemi intermedia)**

Orta derecede anemi, transfüzyona bağımlı olmayan talasemi olarak da adlandırılan talasemi intermedia'da görülmektedir. HbH hastalığı olan çoğu birey bu kategoriye girer. Bu bireylerde eritropoetik stres dönemlerinde (örneğin; enfeksiyon, hamilelik) epizodik transfüzyon gerektiren daha ciddi anemi görülebilir. Yetişkin yaşamlarında transfüzyon bağımlı olabilirler. HbH hastalığına sahip 131 bireyin retrospektif serisinde, çoğunun 8 ile 11 g/dL aralığında hemoglobin seviyeleri vardı (Chui DH. 2003). Beta talasemi intermedia ile 584 kişinin retrospektif bir serisinde, ortalama hemoglobin düzeyleri 7.5 ile 10.5 g/dL arasındaydı (Taher AT. 2010).

#### **2.1.6.4. Hafif anemi ve/veya mikrositoz**

Mikrositozlu hafif anemi veya sadece mikrositoz, talasemi minörde görülmektedir. Hemoglobin seviyesi genellikle >10 g/dL'dir ve devam eden hemolizin bulguları yoktur.

Talasemi intermedia ve talasemi majör hastaları sürekli eritropoetik stres altında oldukları için, RBC üretimine müdahale eden enfeksiyonlara, ilaçlara veya beslenme eksikliklerine karşı daha hassastırlar. Yaygın örnekler arasında parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı aplastik kriz, diğer enfeksiyonlardan kaynaklanan hipoplastik krizler, oksidan ilaçlara maruz kalma (özellikle alfa talasemi / HbH hastalığında) veya folat eksikliği sayılabilir.

Transfüzyona bağımlı beta talasemi veya HbH hastalığı olan bu bireyler hemoliz laboratuvar kanıtlarına sahiptir (örneğin, artan laktat dehidrojenaz [LDH] ve bilirubin, düşük haptoglobin). Kronik hemolizin diğer belirtileri sarılık, koyu renkli idrar ve pigment safra kesesi taşları olabilir.

Daha şiddetli kronik hemolizi olan kişilerde ekstramedüller hematopoez ve / veya aşırı demir yükü nedeniyle karaciğer hastalığıyla daha da kötüleşebilen splenomegali gelişebilir.

Transfüzyona bağlı anemili bireyler, genellikle hematopoetik hücre nakli düşünülerek kronik hipertransfüzyon ve demir şelasyonu ile tedavi edilir.

#### **2.1.6.5. Sarılık ve safra pigment taşları**

Bilirubin (pigment) safra taşları ve safra yolu iltihabı, özellikle beta talasemi majörlü çocuklarda ve erişkinlerde kronik hemolitik aneminin belirgin bir özelliği olabilir. Kolesistit

veya kolanjit nadirdir; bu nedenle, klinik olarak belirgin semptomların yokluğunda kolesistektomi nadiren endikedir.

#### **2.1.6.6. İskelet değişiklikleri**

İskelet değişiklikleri, daha şiddetli talasemi (talasemi major ve birçok talasemi intermedia) formlarında sık görülür. Prevalansları ve ciddiyetleri, etkisiz eritropoezi ve ekstramedüller hematopoezi derecesi ile ilişkilidir. İskelet sistemi ile alakalı yüz deformasyonu, osteopeni, osteoporoz, kemik ağrıları ve kemiklerde şekil bozuklukları görülebilir.

#### **2.1.6.7. Aşırı demir yükü**

Aşırı demir yükü talasemi major ve talasemi intermedia sendromlarında sık görülür ve bu bozukluklarda ortaya çıkan diğer komplikasyonların çoğundan sorumludur. Aşırı demir yüklenmesinin nedenleri; artan bağırsak demir emilimi ve transfüzyonel aşırı demir yüklenmesi ve inefektif eritropoezdir.

Erken yaşta müdahale ile aşırı demir yükünün prevalansı ve şiddeti değişmektedir. Aşırı demir yüküne bağlı komplikasyonların görülmesi, inefektif eritropoezin ciddiyetine, transfüzyon sıklığına, hasta yaşına ve demir şelasyon tedavisinin sıklığına bağlıdır (Musallam KM. 2011). Aşırı demir depoları özellikle karaciğer, kalp ve endokrin organlarda toksisiteye neden olur (Musallam KM. 2014).

#### **2.1.6.8. Büyüme bozukluğu**

Talasemili çocuklar, hipertransfüzyon ve demir şelasyonu olmasa bile, büyüme ve gelişme açısından risk altındadır. Bu beta talasemi major ve bazıları talasemi intermedia fenotipleri olan kişiler için geçerlidir (Martin A. 2013). Katkıda bulunan faktörler şunları içerir:

Kronik anemi

İnefektif eritropoeze bağlı gelişen hipermetabolik durum

Şelat kullanımını sonucu folat, çinko ve E vitamini eksikliği

Aşırı demir depolarının ve şelasyon tedavisinin toksisiteleri

Endokrinopatiler (örneğin; aşırı demir birikimi nedeniyle oluşan gecikmiş ergenliğe sahip hipogonadizm)

Adolesanlarda büyüme sıçraması genellikle gecikir. Thalassemia Clinical Research Network'ten 361 çocuk ve yetişkin içeren bir çalışmada, yaşlarının ve türlerinin talasemi sendromundan bağımsız olarak yaklaşık yüzde 25'i kısa boylu olduğu ve hipogonadizmi olanlarda medyan menarş yaşının 17 olduğu görülmüştür (Vogiatzi MG. 2009).

Talasemi majorlu çocuk 9-10 yaş arasında nispeten normal olan belirli bir büyüme düzenine sahiptir. Bu yaştan sonra, büyüme hızında bir yavaşlama, pubertal büyüme hamlesinde azalma veya durma gözlemlenir. Büyüme yetersizliğinin patogenezi çok faktörlüdür. Temel problem, endokrin bezlerin serbest demir ve hemosideroz kaynaklı hasarlarıdır. Ek faktörler, kronik anemi ve hipoksi, kronik karaciğer hastalığı, çinko, folik asit ve beslenme yetersizlikleri, şelatlama ajanlarının yoğun kullanımı, duygusal faktörler, endokrinopatiler (hipogonadizm, gecikmiş ergenlik, hipotiroidizm, bozulmuş kalsiyum homeostazi ve kemik hastalığı) büyüme gecikmesinin etiyolojisine katkıda bulunabilir. En son fakat en az GH - IGF-1 ekseninin düzensizliğidir. Gözlemlendiği yaşa göre büyüme bozukluklarının üç evresi iyi tanımlanır ve farklı etiyolojilere sahiptir; ilk aşamada büyüme bozukluğu esasen hipoksi, anemi, etkisiz eritropoez ve beslenme faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Geç çocukluk döneminde (ikinci aşama), büyüme geriliği esas olarak GH - IGF-1 eksenini etkileyen diğer aşırı demir yükü ve diğer potansiyel endokrin komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Her ne kadar uygun demir şelasyon tedavisi büyüme ve gelişmeyi artırabilse de, desferrioksamin ile yoğun şekilde tedavi edilen talasemi majorlu çocukların ve ergenlerin de boyları kısa kalır ve bu da üst ve alt vücut segmenti arasında vücut orantısızlığını gösterir. 10-11 yaşından sonra (üçüncü aşama), gecikmiş veya durmuş ergenlik, normal bir büyüme hamlesi sergilemeyen talassaemik ergenlerde büyüme yetersizliğine katkıda bulunan önemli bir faktördür (Skordis N. 2011).

#### **2.1.6.9.Hepatosplenomegali**

Kronik hemoliz, ekstramedullar hematopoez ile alevlenebilen hepatosplenomegaliye neden olabilir. Demir şelasyonu almayan beta talasemi majör hastalarında hepatomegali tipik olarak yaşamın ilk birkaç yılında gelişir ve kalıtsal diğer hemolitik anemilerden daha şiddetli olur. Bu, daha sonraki çocukluk döneminde, aşırı demir depoları, hepatik hücrelerde demir birikimi ve sonunda siroz gelişimi ile daha da kötüleşebilir. Viral hepatit ayrıca karaciğer hastalığının şiddetini artırabilir. Viral hepatit, kan ürünlerinin rutin testlerinden önce daha yaygındı, ancak aşıların yaygın olmadığı bölgelerde vakalara rastlanabilir. Viral enfeksiyon veya aşırı demir yüküne bağlı karaciğer hastalığı da hepatoselüler kanser riskini artırabilir (Borgna-Pignatti C. 2004).

### **2.1.6.10. Endokrin ve metabolik anormallikler**

Hipogonadizm - Hipofiz demir birikmesinden kaynaklanır. Cinsel gelişimin birincil ve ikincil özellikleri genellikle hem erkekler hem de kızlar için gecikir (Clin Endocrinol 1995). Menarş sıklıkla gecikir, meme gelişimi sıklıkla bozulur ve oligomenore - amenore sık görülür. Erkeklerde vücut kılları az görülür. Sperm üretimi vardır. Libido sağlıklı insanlara kıyasla daha azdır. Hipogonadizm talasemi hastalarında görülen en yaygın endokrinopatidir.

Hipotiroidizm - Hipotiroidi, tiroid bezinde demir birikmesi sonucu oluşabilir. Hipofiz demir birikimi bazı durumlarda hipotiroidizme de katkıda bulunabilir.

İnsülin direnci ve diyabet - Pankreas adacık hücrelerinde demir birikmesine bağlı insülin direnci, anormal karbonhidrat metabolizması, glukoz intoleransı veya diyabete neden olabilir (Noetzli LJ. 2011). Glikoz intoleransı genellikle yaşamın ikinci dekadında gelişir. Aşırı demir yüklenmesi sürecinde insülin üretimi de azalabilir. (Farmaki K. 2006). Talasemili bireylerde diyabet varlığı, kalp komplikasyonları için risk faktörü olarak görünmektedir (Pepe A. 2013).

Hipermetabolik durum ayrıca folat, çinko ve E vitamini eksikliklerine de yol açabilir (Galanello R. 2009) (Erdoğan E. 2013) (Vatanavicharn S. 1982). Çinko eksikliği, demir şelasyon tedavisi ile daha da kötüleşebilir. D vitamini eksikliği de sıklıkla görülmektedir. Diğer vitamin seviyeleri (örneğin; vitamin B12, piridoksin) genellikle normaldir (Vogiatzi MG. 2009).

Yapılan çalışmalar, demir şelasyon tedavisinin endokrin anormalliklerin ilerlemesini durdurabileceğini ve bunları tersine çevirebileceğini göstermektedir (Farmaki K. 2010).

### **2.1.6.11. Kalp yetmezliği ve aritmiler**

Kardiyak komplikasyonlar, talasemi major'un yaygın bir özelliğidir ve talasemi intermedia'da da görülebilir. Kardiyovasküler hastalık; kalp yetmezliği ve ölümcül aritmilere bağlı olarak en önemli ölüm nedenidir. Kalp hastalığının nedenleri çok faktörlüdür; anemi, kardiyak demir birikimi, eşlik eden diyabet, oksidatif strese bağlı vasküler disfonksiyon, pulmoner arter hipertansiyonu, kronik doku hipoksisine bağlı yüksek kalp debisi, artmış pulmoner vasküler direnç, D vitamini eksikliği ve diğerleridir. (Pennell DJ. 2013) (Farmaki K. 2013) (Hahalis G. 2005) (Aessopos A. 2001) (Detchaporn P. 2012) (Ferrara M. 2001) (Miyata M. 1996) (Origa R. 2008) (Wood JC. 2008). Genel fikir birliği, demir birikiminin en önemli rolü oynadığı yönündedir. Kardiyak aşırı demir yükünü değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) birçok durumda uygundur.

Anemi ile ilişkili kardiyak dilatasyon, talasemi major'da transfüzyonlar yapıldıkadan neredeyse herkeste görülür. Bu durum; istirahat taşikardisi, düşük kan basıncı, genişlemiş diyastol sonu hacmi, yüksek ejeksiyon fraksiyonu ve artmış kardiyak debiyle hemodinamiğin değişmesine neden olur (Pennell DJ. 2013). Daha sonra, kardiyak demir birikimi steril perikardit, aritmi (supraventriküler ve ventriküler), restriktif kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

#### **2.1.6.12. Pulmoner anormallikler ve pulmoner hipertansiyon**

Beta talasemi major hastalarının çoğunda, restriktif ve obstruktif küçük hava yolu defektleri, havalanma artışı ve azalmış tidal volum dahil olmak üzere solunum fonksiyonlarında anormallikler vardır. Her ne kadar anormal bulgular solunum fonksiyon testinde sık görünse de, semptomlar nispeten nadirdir. Bu solunum fonksiyon anormalliklerinin mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Varlıkları ve ciddiyetleri, somatik demir yükü, aneminin ciddiyeti veya hemoliz derecesi ile ilişkili görünmemektedir ve transfüzyonlarla düzeltilememiştir (Sohn EY. 2011). Splenektomi sonrası oluşabilen derin trombositoz, bu hastaları pulmoner vasküler tıkanma riski altında bırakmaktadır.

Yetişkinler, nedeni bilinmeyen bir şekilde pulmoner hipertansiyon geliştirebilirler (Tam DH. 2006). Pulmoner hipertansiyon gelişimi; önceden splenektomi geçirmiş olmak, ileri yaş, aşırı demir yükü, trombosit aktivasyonu ve sigara içme gibi faktörlerle ilişkili olabilir. (Singer ST. 2006) (Vij R. 2010) (Morris CR. 2011) (Derchi G. 2014) (Fraidenburg DR. 2016).

#### **2.1.6.13. Trombozis**

Talasemi major ve intermedia, hiperkoagülabilesi yüksek durumlar olarak kabul edilir ancak tromboz riskinin büyüklüğünü belirlemesi zordur (Cappellini MD. 2010). Çoğu çalışma, tromboembolik olayların talassemi intermedia'da, talassemi majör sendromlarına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Venöz olaylar, arteriyel olaylardan daha sık görülür. Talasemi major'da arteriyel olaylar daha yaygın olabilir (Taher AT. 2010) (Taher A. 2006).

Santral sinir sistemi, akciğerler, abdominal damar sistemi, kol ve bacakların derin damarları dahil olmak üzere çeşitli tromboembolizm bölgeleri bildirilmiştir (Borgna P. 1998) (Taher A. 2002).

#### **2.1.6.14. Bacak ülserleri**

Bacak ülserleri, bireyin transfüzyona bağımlı olup olmamasından bağımsız olarak talasemili bireylerde sık görülen bir durumdur. Olası risk faktörleri; yaş, aşırı demir yükü ve düşük doku oksijenasyonudur (Matta BN. 2014) (Musallam KM. 2012) (Ackerman Z. 2011).

#### **2.1.6.15. Artmış kanser riski**

Talasemili erişkinliğe erişen hastalarda normal polülasyona göre kanser insidansında üç kat artış bulmuştur (Chung WS. 2015). Kemik iliğinde yüksek oranda hücre turnoverı ve kronik transfüzyonun immünolojik etkileri nedeniyle hematolojik maligniteler gözükürken; aşırı demir yükü, transfüzyon kaynaklı hastalıklardan kaynaklanan hepatit ve bu hasta grubundaki diğer komorbiditelerden dolayı kronik olarak hasar görmüş ve sirotik karaciğerlerde ortaya çıkan hepatoselüler karsinom görülmektedir.

#### **2.1.7. Tanısal değerlendirme**

Semptomatik talasemi sendromları (talasemi majör ve talasemi intermedia), ailede bilinen bir talasemi hastası veya anemisi olan bir birey varlığında şüphelenilebilir. Şiddetli hastalığı olanlarda hemoliz ve sarılık, iskelet anormallikleri veya splenomegali gibi ekstramedüller hematopoez kanıtları olabilir. Talasemi majör sendromlarında anemi, transfüzyon gerektirecek kadar şiddetlidir; talasemi intermedia tanımı gereği transfüzyona bağımlı değildir, ancak zaman zaman enfeksiyon gibi fizyolojik stres sırasında periyodik transfüzyonlara ihtiyaç duyulabilir.

Alfa talasemilerde anemi intrauterin dönemde gelişir. Şiddetli alfa talasemi'de hidrops fetalis görülür. Hemoglobin H hastalığı olan yenidoğanlarda da sarılık ve hemolitik anemi görülür. Bu bebeklerin erken dönemde gelişebilecek kernikterus açısından yakından izlenmesi gerekir. Beta talasemilerde anemi yaşamın ilk yılında (yaklaşık 6 ile 12 aylıkken) ortaya çıkar.

##### **2.1.7.1. Laboratuvar değerlendirmesi**

Laboratuvar testleri; tam kan sayımı (CBC), periferik yayma, demir incelemelerini içerir. Talasemi major ve intermedia, mikrositik anemi ve immün olmayan hemoliz bulguları ile karakterize edilir, ancak bu bulgular talasemi için spesifik değildir. Demir eksikliği ve aşırı demir yükünü değerlendirmek için demir çalışmaları gerekir. Uygun hastalarda, tanıyı doğrulamak için hemoglobin analizi veya genetik test yapılması uygundur.

Kemik iliği değerlendirmesi gerekli değildir veya rutin olarak yapılmaz, ancak yapılırsa immatur hücrelerde hiperplazi görülür. Değişik morfolojide eritroblastlar görülebilir.

Özellikle folat eksikliği varsa (hemoliz sonucu artan gereksinimler nedeniyle) megaloblastik değişiklikler olabilir.

Talasemi major ve intermedia sendromlarında mikrositik, hipokromik anemi görülür. Anormal eritrosit morfolojisinin eşlik ettiği derin hipokromik, mikrositik anemi; beta talasemi major ve HbH hastalığının bir işaretidir (Forget BG. 2000) (Olivieri NF. 1999). Talasemi minör'de hafif mikrositoz ve anemi görülebildiği gibi hemogram tamamen normal de olabilir. Poikilositoz, hipokromi, göz yaşı hücreleri ve hedef hücreler periferik yaymada görülebilir.

Talasemilerde kırmızı kan hücrelerinin (RBC) sayısı artar. Bu özellikle talasemi major ve intermedia'da geçerlidir, ancak talasemi minörlerde de görülebilir. Retikülosit sayısı, özellikle beta talasemi major'de aneminin ciddiyeti için şaşırtıcı derecede düşük olabilir. Artan bir RBC sayımı, talasemiye demir eksikliği anemisinden ayırmada genellikle yararlıdır, ancak diğer testler gereklidir.

Talasemi major hastalarının çoğunda, bilinmeyen nedenlerden dolayı kronik olarak yükselmiş nötrofil sayıları vardır. Bazı laboratuvar hücre sayaçlarının, çekirdekli eritrositleri nötrofil olarak yanlış sınıflandıracaklarını da göz önünde bulundurmak gereklidir.

Talasemi major ve intermedia'da bu yüksek LDH, indirekt bilirubin, düşük haptoglobulin ve negatif Coombs testi ile immün olmayan hemoliz görülür. Talasemi minör'de tipik olarak hemoliz kanıtı yoktur.

Eritroid hücre oranının yüksek olması nedeniyle talasemi major ve intermedia'da serum demir düzeyi genellikle yükselir. Serum demirin total demir bağlama kapasitesine (veya transferrin) oranı olarak ifade edilen transferrin doygunluğu (TSAT), talasemi major ve talasemi intermedia'da çok yüksektir. Serum ferritin seviyeleri talasemi major ve bazı talasemi intermedia vakalarında aşırı demir yükünü yansıtacak şekilde oldukça yükselebilir.

Talasemi tanısını doğrulamak için hemoglobin analizi veya genetik test gereklidir. Hemoglobin, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve çeşitli hemoglobin elektroforezi teknikleri olan bir dizi protein kimyası yöntemi kullanılarak analiz edilebilir. Genetik testler, gen dizilimi veya bir dizi başka yöntemle yapılabilir.

Talasemi şüphesi olan 6 aylık bebekler için, alfa talasemi en olası tanıdır, çünkü beta globulin bu yaş grubunda üretilmez ve bu nedenle beta talasemiler klinik olarak belirgin değildir. Alfa talasemi major'da (hidrops fetalis ile) veya alfa talasemi intermedia'da (HbH



hastalığı), yenidoğan bir kan örneğinde yapılan HPLC; Hb Barts gösterecektir. Doğumdan sonraki bir ile iki gün içinde yüksek Hb Barts seviyeleri (örneğin; yüzde 20 ile 40) yenidoğanda HbH hastalığının işaretidir (Chui DH. 2003). Daha büyük çocuklarda veya HbH hastalığı olan yetişkinlerde, ortalama HbF ve HbH yüzdesi daha yüksek olabilir (yaklaşık yüzde 5 ile 30). Alfa talasemi minörde, hemoglobin analizi az miktarda Hb Barts gösterebilir (örneğin, yüzde 3 ile 8) veya normal olabilir.

Beta talasemi major ve intermedia'da, bir kan numunesi üzerinde yapılan HPLC, HbF ve HbA2 artışını gösterecektir. Beta talasemi ayrıca bazı bireylerde artmış HbA2 seviyesi (yaklaşık yüzde 5) ve artmış HbF ile karakterizedir; ana hemoglobin HbA'dır (>%90) (Verhovsek M. 2012). Bununla birlikte, HbA2 seviyesi bazı delta-beta veya gamma-delta-beta talasemi özelliği olan kişilerde veya beta talasemi delta globin gen mutasyonu ile birlikte kalıtıldığında normal olabilir (Fucharoen S. 2002) (Galanello R. 1994). Bu nedenle normal bir HbA2 seviyesi, beta talasemi olasılığını ortadan kaldırmaz.

Talasemi teşhisi en iyisi globin gen testi ile doğrulanır, çünkü bu nispeten ucuza yapılabilir.

### 2.1.8. Ayırıcı tanı

Talasemilerin ayırıcı tanısında ilk başta demir eksikliği anemisi gelir. Mikrositik aneminin ve hedef hücrelerin diğer nedenleri de dikkate alınmalıdır (Tablo-3).

**Tablo-3:** Mikrositer anemi nedenleri (MCV<80fl):

<b>Hereditör hastalıklar</b>
Talasemi sendromları
Talasemik hemoglobinopatiler (örn; HbE, Hb Lepore)
Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA)
Divalent metal transporter (DMT-1) mutasyonu
Atransferrinemi
Sideroblastik anemi
<b>Kazanılmış hastalıklar</b>
Demir eksikliği anemisi
Miyelodisplastik sendrom (MDS)
Sideroblastik anemiler (alkol, ilaç ve zehirlenmelere bağlı gelişen)
Bakır eksikliği

### 2.1.8.1. Demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği anemisi, talaseminin yanı sıra mikrositik aneminin diğer ana nedenidir. Talaseminin daha şiddetli formları (talasemi major ve intermedia) gibi, demir eksikliği anemisi, daha şiddetli formlarında, hipokromik / mikrositik hücreler, hedef hücreler de dahil olmak üzere belirgin şekilde anormal RBC morfolojileri ile ilişkilendirilebilen bir mikrositik anemidir.

Talasemi minör'de olduğu gibi, daha hafif demir eksikliği formları hafif anemili (örneğin; hemoglobin seviyesi >10 g/dL) veya normal bir hemoglobin düzeyinde mikrositoza neden olabilir. Bununla birlikte, hafif demir eksikliğinde MCV nadiren 80 fL'nin altında iken, talasemi minörde 75 fL'nin altındaki bir MCV yaygındır.

RBC sayısının yüksek olduğu talasemiden farklı olarak, RBC sayısı demir eksikliği anemisinde tipik olarak düşüktür.

Kırmızı hücre dağılım genişliğinin (RDW) tipik olarak düşük olduğu (küçük RBC'lerin tek tip bir popülasyonunu yansıtır) talasemiden farklı olarak, demir eksikliğinde RDW büyük olma eğilimindedir (RBC boyutları heterojendir).

### 2.1.8.2. Kronik hastalık anemisi

Kronik hastalık anemisinde düşük serum demir ve transferrin seviyeleri görülür. Ferritin normal veya artmış olabilir. Enflamatuvar, enfeksiyöz veya malign bir hastalık genellikle altta yatan nedendir. Talasemiden farklı olarak, kronik hastalık anemili çoğu bireyde normositik anemi bulunur. Talasemiden farklı olarak, kronik hastalık anemisinde hemoglobin analizi doğaldır.

### 2.1.8.3. Diğer kalıtsal anemiler

Başka kalıtsal anemiler de anormal RBC morfolojileri sergilerler. Örnekler arasında piruvat kinaz eksikliği, hemoglobin bozuklukları ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği bulunur. Talasemi gibi ailede anemi öyküsü olabilir. Talasemiden farklı olarak, çoğu diğer kalıtsal anemilerde, RBC sayısı artmaz, mikrositoz yoktur veya hafiftir. İskelet değişiklikleri yoktur ve hemoglobin analizi doğal olarak izlenir.

### 2.1.8.4. Karaciğer hastalıkları

Karaciğer hastalıklarında periferik yaymada hedef hücreler görülebilir. Hedef hücreler ayrıca postsplenektomi ve RBC membranının lipid içeriğini etkileyen diğer hastalıklarda da

görülebilmektedir. Talasemi gibi, bu koşullar anemi ile ilişkilendirilebilir ve bazı karaciğer hastalığı vakalarına aşırı demir yükü eşlik edebilir. Talasemiden farklı olarak, karaciğer hastalıkları genellikle ileri yaşta görülür. Ekstramedüller hematopoezin belirtileri görülmez ve hemoglobin analizi doğal olarak izlenir.

## **2.1.9. Tedavi**

### **2.1.9.1. Aneminin düzeltilmesi**

Talasemili bireylerde anemi tedavisi etmenin amaçları arasında; anemi ile ilişkili semptom ve morbiditelerin azaltılması, gelişme geriliğinin engellenmesi, kemik genişlemesi ve hipersplenizm ile ilişkili birtakım morbiditelere yol açabilen ekstramedüller hematopoezin azaltılması veya önlenmesi, artan bağırsak demir emilimi veya transfüzyon ile bağlantılı aşırı demir depolarının azaltılması yer almaktadır (Rachmilewitz EA. 2011) (Higgs DR. 2012) (Liu C. 2015) (Musallam KM. 2013) (Rund D. 2005) (Taher AT. 2011) (Borgna-Pignatti 2007) (Olivieri NF. 1999).

Talasemide hemoglobinin hem anemi semptomlarını azaltan, hem de ekstramedüller hematopoezi baskılayan bir seviyede tutulması için kronik transfüzyonlar kullanılır. Bu nedenle, daha yüksek pretransfüzyon hemoglobin değerleri aranır (tipik aralık, 9 ile 10 veya 9.5 ile 10.5 g/dL) (Cazzola M. 1997).

Şiddetli fetal anemili alfa talasemi major vakalarında intrauterin transfüzyon ve ardından doğumdan sonra kronik transfüzyonlar yapılabilir.

Beta talasemi majörlü çocuklar için, hastalık belirtileri (örneğin; şiddetli anemi) ortaya çıkar çıkmaz erken çocuklukta başlayan kronik transfüzyon önerilmektedir.

Talasemi intermedia'sı olan ve transfüzyon gerektirecek kadar şiddetli anemisi olan kişiler için, inefektif eritropoezi baskılamak veya semptomatik rahatlama için veya artan stres dönemlerinde periyodik transfüzyonlar sağlamak için; kronik bir transfüzyon rejiminin başlatılıp başlatılmayacağına ilişkin kararlar alınmalıdır.

Talasemi minör veya minima olan bireylerde transfüzyon gerekli değildir; anemi çok hafiftir veya yoktur. Anemi nedeni için talasemi dışındaki bir patoloji aranmalıdır.

Talasemili kişilerde diğer nedenlerden dolayı da anemi gelişebilir. Örnekler arasında; talasemi ile benzer bir coğrafi dağılıma sahip olan G6PD eksikliğine bağlı hemoliz, kronik hemolizden kaynaklanan artmış gereksinim nedeniyle folat eksikliği, parvovirüs B19

enfeksiyonuna bağlı aplastik kriz, hemolitik kriz veya ekstramedüller hematopoez nedeniyle gelişen hipersplenizm gösterilebilir.

### **2.1.9.2.Diyet kısıtlamaları ve takviyeleri**

Talasemi major hastaları ve kronik hemoliz kanıtı olan talasemi intermedia hastaları için folik asit desteği önerilmektedir. Tipik doz günde 1-2 mg'dır. Amaç, artmış RBC ile beraber artan folat gereksinimlerini telafi etmektir.

Talasemili bireylerin, demir eksikliği olduğunu belgelemedikleri sürece demir içeren takviyeleri almaları önerilmemektedir (Muncie HL. 2009). Hastalara tamamen kırmızı etten uzak durmaları değil de demir açısından zengin gıdaların alımını makul seviyede tutmaları söylenmektedir.

### **2.1.9.3.Düzenli transfüzyonlar**

Talasemi major hastaları transfüzyona bağımlıdır. Bu bireyler için, hemoglobinin önceden belirlenmiş bir seviyenin altına düşmesini önlemek için düzenli olarak uygulanan kronik transfüzyonlar önerilmektedir. Bu bireylerin çoğu için, yaklaşık 9.5 ile 10 g/dL'lik bir pretransfüzyon hemoglobin düzeyi önerilir. Transfüze edilen ünite sayısı, bireyin kilosuna ve bazal hemoglobin seviyesine bağlıdır. Yetişkinlerde, bir seferde ikiden fazla paketlenmiş eritrosit süspansiyonu vermek genellikle pratik değildir, bu nedenle transfüzyonlar arasındaki aralık, hemoglobin seviyesini uygun aralıkta tutacak şekilde ayarlanır. Düzenli transfüzyonlara başlama zamanlaması, tipik olarak bireyin erken bebeklik döneminde semptomatik transfüzyona bağımlı hale gelmesidir.

Alfa talasemi major hastalarının çoğunda hidrops fetalis bulunur ve hayatta kalamazlar. Bununla birlikte, intrauterin değişim transfüzyonunun veya hematopoetik hücre naklinin yapıldığı ve doğumdan sonra hematopoetik hücre nakli ile takip edildiği durumlar vardır (Carr S. 1995) (Singer ST. 2000) (Yi JS.2009) (Lee SY. 2007) (Lücke T. 2005).

Talasemi intermedia'da transfüzyonlar genellikle akut bulaşıcı hastalıklar, hızlı büyüme, ameliyat veya hamilelik gibi eritropoetik stres dönemlerinde gerçekleşir. Beta talasemi intermedia'lı birçok kişi sonunda transfüzyona bağımlı hale gelir ve kronik transfüzyon tedavisi gerektirir. Ancak bu yetişkinliğe kadar (örneğin; yaşamın üçüncü ile dördüncü dekadı) gerekli olmayabilir ve her zaman gerçekleşmez (Aessopos A. 2007). Bu gibi durumlarda düzenli transfüzyonları başlatmaya karar vermek oldukça daha zordur ve bu kararı hastanın yaşına ve artan demir depolarına göre kişiselleştirmek gerekir. Hastada kardiyopulmoner patolojiler, fonksiyonel olarak bozulan veya genişleyen kemik kitleleri,

patolojik kırıklar veya hipersplenizm gibi önemli ekstramedüller hematopoez belirtileri ve semptomları varsa genellikle transfüzyonlara başlamak gerekir. Belirtiler genellikle hemoglobin seviyesi 7 g/dL'nin altına düştüğünde gelişir, ancak kararı yönlendirmek için kullanılabilecek spesifik bir hemoglobin seviyesi yoktur. Düzenli transfüzyonları başlatma kararı verildikten sonra, hastaya beta talasemi major hastalarına benzer şekilde tedavi takvimi oluşturulur.

Hemoglobin düzeyi 8 ile 9 g/dL'nin üzerinde olan alfa talasemi intermedia hastalarına düzenli transfüzyon gerekmez ve bu bireyler enfeksiyon veya hamilelik gibi gerekli durumlarda aralıklı transfüzyon alabilirler. HbH hastalığı olan bireyler, oksidatif stres riski altındadır ve bu bireylerin enfeksiyon sırasında veya oksidan ilaçlara maruz kaldıklarında transfüzyon ihtiyacı olabilir.

#### **2.1.9.4. Demir depolarının değerlendirilmesi ve şelasyon tedavisi başlatılması**

Talasemi majörlü bireylerin yanı sıra talasemi intermedia fenotiplerine sahip olanların bir kısmında sonunda demir toksisitesi gelişir, bu da organ toksisitesine ve hatta ölüme neden olabilir (Musallam KM. 2011). Bu kişilerde demir depoları düzenli olarak izlenmektedir. Bunun için genellikle serum ferritin seviyesi kullanılmaktadır. Serum ferritinde önemli bir artış varsa veya ferritin değerleri klinik beklentilerle uyumsuzsa, organ yaralanması belirtileri olan kişiler için karaciğer ve kardiyak demir konsantrasyonunu saptamak için MRG kullanılabilir. Gerekli durumlarda karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Demir şelasyonu genellikle; kronik bir transfüzyon programı başlanılan hastalarda, serum ferritini 1000 ng/mL'yi (1000 mcg/L) aştığında, karaciğer demir konsantrasyonu kuru ağırlığın gramı başına 3 mg'ı geçtikten sonra, yaklaşık 20 ile 25 birim eritrosit transfüzyonundan sonra başlatılır (Angelucci E. 2008).

Beta talasemi majörlü çoğu çocuk için demir şelasyonu altı yaşından önce yapılır. Alfa veya beta talasemi intermedia olanlar için şelasyon ihtiyacı, kronik transfüzyonun kullanılıp kullanılmamasına ve yukarıda listelenen parametrelere bağlı olarak genellikle yaşamın ikinci ya da üçüncü dekadında başlanır.

MRG, özellikle beta talasemi intermedia hastalarında, bu hastalarda toplam vücut demir yükünü tahmin etmek için serum ferritin ölçümünden daha üstün görünmektedir (Taher A. 2008). Serum demir düzeyleri her iki yönteme göre yaşla birlikte artmıştır. Bununla

birlikte serum ferritin; sadece talasemi major olanlarda değil, talasemi intermedia olanlarda da karaciğer demiriyle koreledir.

Transfüzyonlar ayrıca alerjik reaksiyonlar, ateşli hemolitik olmayan reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve transfüzyonla ilişkili dolaşımın aşırı yüklenmesi (TACO) gibi başka riskler de taşır.

### **2.1.9.5.Splenektomi**

Splenektomi, aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip olan talasemili (tipik olarak beta talasemi) olan kişiler için uygun olabilir;

- Talasemiye bağlı ciddi anemi (örneğin; demir eksikliği veya diğer talasemi dışı durumlara bağlı olmayan kalıcı semptomatik anemi)
- Transfüzyon gereksiniminde çarpıcı bir artış (örneğin; bir yıl boyunca transfüzyon gereksiniminin iki katına çıkarılması)
- Büyüme geriliği
- Diğer sitopenilere yol açan hipersplenizm (lökopeni, trombositopeni)
- Semptomatik splenomegali (örneğin; karın rahatsızlığı, erken doyma)
- Splenik enfarktüs veya splenik ven trombozu

Splenektomi, bazı bireylerde anemiyi düzeltebilir ve transfüzyon gereksinimlerini azaltabilir; bu da aşırı demir birikimini azaltır. Ancak splenektominin demir birikimini azaltmadaki faydası, düzenli demir şelasyon tedavisinin etkinliği nedeniyle ikinci plana düşmüştür (Rachmilewitz EA. 2011) (Graziano JH. 1981) (Cohen AR. 2008). Splenektomi ayrıca aşırı splenizm veya splenomegaliye bağlı semptomlar nedeniyle sitopenileri de iyileştirebilir, ancak bu bulgular düzenli transfüzyonlar ve şelasyon tedavisi nedeniyle daha az görülmektedir.

### **2.1.9.6.Allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu**

Allojenik hematopoetik hücre nakli (HCT), ağır talasemi hastalarına (örneğin; transfüzyona bağımlı beta talasemi) uygun olabilecek potansiyel bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, transplant toksisiteleri ve transplant ile ilişkili mortalite, en iyi adaylar için bile (örneğin; insan lökosit antijeni [HLA] özdeş bir kardeş donörü) endişe vericidir. HCT'yi

gerçekleştirmek için uygun bir donör eksikliği ve mevcut kaynakların bulunmaması, birçok birey için HCT seçeneğini ortadan kaldıran başlıca engellerdir.

Bu engellere rağmen, HCT; kronik transfüzyon ve şelasyon ile tedavi edilmiş uygun bir donöre sahip olan beta talasemi majörlü çocuklar için uygun olabilir. Talasemili bir hasta için HCT'nin uygulanıp uygulanmayacağı ve ne zaman yapılacağı kararı oldukça karmaşıktır ve yalnızca deneyimli nakil merkezi ile birlikte talasemi uzmanına danışılarak verilmelidir. Buradaki zorluk, HCT ile ilişkili mortalite ve morbiditeler, HCT'nin yaşamın ilk on yılı boyunca, aşırı demir yüklenmesi, karaciğer fibrozu ve hipersplenizm gibi diğer komorbiditelerden önce uygulanması durumunda en düşük olmasıdır. Genel olarak; transfüzyona bağımlı olan, demir şelasyonu gerektiren ve uygun donörü olan bir çocuk, HCT açısından değerlendirilmelidir.

## 2.1. BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ

### 2.1.1. Pediatrik popülasyonda büyüme ve gelişme geriliği

Çocuğun metabolik ve büyüme ihtiyaçları için gerekli olan enerjinin yetersizliği sonucunda yaşlılarından geri kalması durumuna büyüme gelişme geriliği denmektedir. Çocukluk yaş grubunda %12-16 oranında gelişme geriliği görülmektedir.

Büyüme gelişme geriliğinin en yaygın klinik şekli toplumlara göre standartlaşmış büyüme grafikleri kullanılarak gösterilen büyüme yetersizliğidir. Bu duruma azalmış kas dokusu ve cilt altı yağ dokusu, alopesi, dermatit gibi fiziksel bulgular da eşlik edebilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde marasmus ve kwashiorkor sendromları da görülebilmektedir.

Boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksi büyüme gelişme geriliğinin saptanmasına yardımcı olur. Çocuğun büyüme parametreleri seri ölçümler halinde değerlendirilip standartlaşmış büyüme grafikleri üzerine işaretlenerek değerlendirilmelidir.

Yetersiz büyümenin nedenleri arasında çocuğun yeterli kalori alamaması, bakıcının yeterli kalori verememesi, çocuğun yeterli kalorileri kullanamaması ve artan metabolik ihtiyaçlar gösterilmektedir.

Gelişme geriliğinin nedenleri çok kapsamlı olup her organ sistemini içeren hastalıklardan kaynaklanabilir. Bu durumda klinisyenin hastayı mevcut belirti ve bulgularına göre değerlendirmesi gerekmektedir. Doğumdan itibaren olan simetrik büyüme gelişme geriliklerinde ise kromozomal bir hastalık, teratojen maruziyeti ve intrauterin enfeksiyonlar düşünülmelidir. Büyüme gelişme geriliğinin sistemlere göre ayırıcı tanısı aşağıda gösterilmiştir (Tablo-4).

**Tablo 4:** Büyüme gelişme geriliğinin sistemlere göre ayırıcı tanısı:

<b>Psikosoyal / Davranışsal</b>
Yoksulluk ve yetersiz beslenme
Çocuk ve ebeveyn arası iletişim problemleri
Yemeği geri çevirme
Ruminasyon
Çocuk istismarı ve ihmali
<b>Nörolojik</b>



Serebral palsy
Merkezi sinir sistemi tümörleri
Nöromuskuler bozukluklar
Nörodejeneratif bozukluklar
<b>Renal</b>
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları
Renal tübüler asidoz
Böbrek yetersizliği
<b>Endokrin</b>
Diabetes mellitus
Diabetes insipidus
Hipotiroidi / Hipertiroidi
Büyüme hormonu eksikliği
Adrenal yetersizlik
<b>Genetik / Metabolik / Konjenital</b>
Orak hücre hastalığı
Doğumsal metabolizma hastalıkları
Fetal alkol sendromu
İskelet displazisi
Kromozomal hastalıklar
<b>Gastrointestinal</b>
Pilor stenozu
Gastroözofageal reflü
Trakeoözofageal fistül onarımı
Malrotasyon
Malabsorbsiyon sendromları
Çölyak hastalığı
Süt intoleransı
Kistik fibrozis
Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Kronik diyare
Kısa bağırsak sendromu
Gıda alerjisi

Hirschsprung hastalığı
<b>Kardiyak</b>
Siyanotik kalp hastalıkları
Konjestif kalp yetersizliği
Vasküler halkalar
<b>Pulmoner</b>
Astım
Kistik fibrozis
Bronkopulmoner displazi
Adenoid / tonsiller hipertrofi
Obstruktif uyku apnesi
Kronik solunum yetersizliği
<b>Çeşitli</b>
Kollajen vasküler hastalıklar
Malignite
Primer immün yetersizlik
Transplantasyon
<b>Enfeksiyonlar</b>
Perinatal enfeksiyonlar
Parazitik enfestasyon
Tüberküloz
HIV

Tedavide büyümeye katkı sağlayacak tüm bileşenleri kapsayan multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Özellikle uygun bir beslenme önceliklidir. Ciddi beslenme yetersizliği ya da 2-3 ay gibi bir süre izlenen hastanın poliklinik yönetiminin başarısızlığı gibi durumlarda hastane yatışı önerilir. Altta yatan hastalık varlığında etkene yönelik tedavi ön planda olmalıdır. Önerilen besin ve kalori ihtiyacının karşılanması amacıyla büyüme gelişme geriliği olan tüm çocuklara multivitamin takviyesi verilmelidir.

### 2.1.2. Talasemi major hastalarında büyüme ve gelişme geriliği

Talasemi major'da büyüme yetersizliği uzun yıllardır kabul görmekte ve önemli terapötik ilerlemelere rağmen devam etmiştir. Talasemi majorlu çocuk 9-10 yaş arasında

nispeten normal olan belirli bir büyüme düzenine sahiptir. Bu yaştan sonra, büyüme hızında bir yavaşlama, pubertal büyüme hamlesinde azalma veya durma gözlemlenir. Büyüme yetersizliğinin patogenezi çok faktörlüdür. Temel problem, endokrin bezlerin serbest demir ve hemosideroz kaynaklı hasarlarıdır. Ek faktörler, kronik anemi ve hipoksi, kronik karaciğer hastalığı, çinko, folik asit ve beslenme yetersizlikleri, şelatlama ajanlarının yoğun kullanımı, duygusal faktörler, endokrinopatiler (hipogonadizm, gecikmiş ergenlik, hipotiroidizm, bozulmuş kalsiyum homeostazı ve kemik hastalığı) büyüme gecikmesinin etiolojisine katkıda bulunabilir. En son fakat en az GH - IGF-1 ekseninin düzensizliğidir. Gözlemlendiği yaşa göre büyüme bozukluklarının üç evresi iyi tanımlanır ve farklı etiyojilere sahiptir; ilk aşamada büyüme bozukluğu esasen hipoksi, anemi, etkisiz eritropoez ve beslenme faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Geç çocukluk döneminde (ikinci aşama), büyüme geriliği esas olarak GH - IGF-1 eksenini etkileyen diğer aşırı demir yükü ve diğer potansiyel endokrin komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Her ne kadar uygun demir şelasyon tedavisi büyüme ve gelişmeyi artırabilse de, desferrioksamin ile yoğun şekilde tedavi edilen talasemi majorlu çocukların ve ergenlerin de boyları kısa kalır ve bu da üst ve alt vücut segmenti arasında vücut orantısızlığını gösterir. 10-11 yaşından sonra (üçüncü aşama), gecikmiş veya durmuş ergenlik, normal bir büyüme hamlesi sergilemeyen talassaemik ergenlerde büyüme yetersizliğine katkıda bulunan önemli bir faktördür (Skordis N. 2011).

Talasemi majörlü hastalarda hipertransfüzyon ve düzenli şelasyon tedavisi sağ kalımı iyileştirmiştir. Tıbbi gelişmelere rağmen, büyüme yetersizliği ve hipogonadizm, ergenlik çağındaki bu hastalarda önemli klinik problemler olmaya devam etmektedir. Özellikle talasemili ergenler arasında yaygın olan orantısız trunkal kısalma, hemosideroz, desferrioksamin toksisitesi veya iz element eksikliği gibi faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanan platyspondy'den kaynaklanır. Her ne kadar GH eksikliği ve GH nörosekretuar disfonksiyonu talasemi major hastalarında tanımlanmış olsa da, kısa boylu hastaların çoğu normal GH rezervine sahiptir. Normal GH rezervine ve serum GH bağlayıcı protein seviyelerine sahip olmasına rağmen, talasemi major hastalarında düşük serum IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonları, sekonder GH duyarsızlığı durumunun bulunduğunu düşündürmektedir. Pubertal büyüme hamlesi, spontan veya indüklenmiş ergenlik döneminden geçen talasemi major hastalarında bozulmuş olabilir ve nihai yetişkin boyu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. 0.5-1.0 IU/kg/hafta arasında değişen dozajlarda GH tedavisi, kısa talasemi major tanılı çocuklarda, iskelet olgunlaşması, kan basıncı, glukoz toleransı ve serum lipitleri üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmayan kısa sürede büyüme hızında önemli bir

iyileşme ile sonuçlanmıştır. Kısa süreli çocuklarda GH tedavisinin son erişkin boyunda iyileşme ile sonuçlanabileceğine dair sınırlı kanıt vardır. Bu hastalarda GH ile tedavi edilirken dikkatli ve düzenli klinik ve biyokimyasal izleme önceden yapılmalıdır (Low LC. 2005).

Diyetin doğası metabolizmanın esasını oluşturur. Karbonhidrat, lipid ve protein besinlerinin sindirim ürünlerinin işlenmesine gereksinim vardır. Bunlar sırasıyla başlıca glikoz, yağ asitleri, gliserol ve aminoasitlerdir. Ruminantlarda besin olarak selüloz kısa zincirli yağ asitleri (asetik, propiyonik ve butirik) simbiyotik mikroorganizmalar tarafından fermente edilir. Bu hayvanlarda metabolizma major substrat olarak bu yağ asitlerini kullanmaya adapte edilmiştir. Sindirim ürünlerinin hepsi ortak ürün asetil KoA'ya metabolize edilir. Asetil KoA daha sonra sitrik asit siklusu tarafından oksitlenir. Uzun zincirli yağ asitlerinin kaynağı ise ya besinsel lipid ya da amino asit veya karbonhidratlardan türeyen (oluşan) asetil KoA'dan de novo sentezlenir. Yağ asitleri asetil KoA'ya oksitlenebilir ( $\beta$ -oksidasyon) veya vücudun ana yakıt rezervi olarak triaçilgliserol oluşturan gliserol ile esterifiye edilir.  $\beta$ -oksidasyon yoluyla oluşan asetil KoA üç şekilde sonlanır:

1. Gliserolden kaynaklanan asetil KoA, sitrik asit siklusu yolu ile CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O okside edilir.
2. Asetil KoA, kolesterol ve diğer steroidlerin sentezi için prekürsör olarak işlev görür.
3. Karaciğerde uzayan açlıkta önemli yakıt olan keton cisimleri (asetoasetat ve 3-hidroksibutirat) oluşturmak için kullanılır (Bender DA. 2009).

Süksinil-CoA başlıca iki kaynaktan sentezlenir. Birincisi dekarboksilasyon yoluyla  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz ile  $\alpha$ -ketoglutarat'dan sentezlenir. Bu işlem esnasında, koenzim A ilave edilir. İkincisi tek zincirli yağ asitlerinin yanı sıra bazı dallı zincirli aminoasitlerin ve kolesterol katabolizması sonucu oluşan propionil-CoA'dan sentezlenir. Süksinil-CoA sitrik asit döngüsünün önemli bir ara metabolitidir ve sitrik asit döngüsüne kolayca dahil edilebilir. Süksinil-CoA iki şekilde metabolize edilir. Birincisi süksinil-CoA, süksinil-CoA sentetaz (süksinat thiokinase) ile sukinata dönüştürülür ve koenzim A hidrolize edilir. İkincisi porfirin (hem) sentezlenmesi için  $\delta$ -aminolevulinik asit oluşturmak üzere  $\delta$ -aminolevulinik asit (ALA) sentaz tarafından süksinil-CoA ile glisin birleştirilir ve süksinil-CoA'nın homeostazisi sağlanır (Bicakci Z. 2015).

Talasemi majörü hastalarında eritrositlerin erken hemolizi sonucu hem ve globülin açığa çıkar. Globülinlerdeki aminoasitler amino asit havuzuna girer. Hem ise hem oksijenaz katalizi sonucu önce biliverdine döner. Biliverdin önce indirekt bilirübine daha sonra direkt bilirübine dönüşerek idrar ve dışkı ile kaybedilir. Vücuttan bilirubin kaybı, dolaylı olarak hem'i meydana getiren prekürsör süksinil-CoA'nın kaybı, sitrik asit siklusundan asetil-KoA'nın kaybına da neden olduğu düşünülmektedir (Bicakci Z. 2015). Asetil-KoA'nın kaybı sitrik asit siklusundan daha az ATP, prekürsörü olması nedeniyle kolesterol ve steroid hormonların daha az sentezlenmelerine neden olabilir. Kolesterol ve steroid hormonların daha az sentezlenmesi büyüme yetersizliğine neden olan başka bir faktör olabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hastalar

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Kliniği'nde 01.01.2019-01.04.2019 tarihleri arasında düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisi uygulanan, on sekiz yaş altında 16'si erkek 18'i kız olan toplam 34 beta talasemi major hastasında yapılmıştır. Talasemi major hastalarında aktif enfeksiyonu olanlar (solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlar), ikincil kronik bir hastalığı olanlar ve endokrin bozukluk görülen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kan örnekleri transfüzyondan hemen önce toplanmıştır. İlaç veya diyet takviyesi almayan, kronik bir hastalığı olmayan, sağlam çocuk polikliniğinde takip edilen sağlıklı 16'sı erkek 18'i kız olan, talasemi hastaları ile aynı yaş ve cinsiyette toplam 34 sağlıklı kişilerden kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmamızdaki tüm denekler, ateroskleroz için bilinen risk faktörleri nedeniyle sorgulanmıştır. Çalışmamızda çalışma ve kontrol gruplarında sigara içme, bilinen kalp veya damar hastalığı, kronik hastalık, ailesel koroner arter hastalığı ve ailesel hiperkolesterolemi öyküsü bulunmamıştır.

Çalışmamıza Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, girişimsel olmayan klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup 12/06/2018 tarihli çok merkezli etik kurul onayı uygun görülmüştür. Hastalara çalışma ayrıntılı anlatılmış, hastadan veya ailelerine aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

34 talasemi majör hastası ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı, boy uzunluğu, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri, Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve VKİ referans değerleri baz alınarak ölçülmüştür.

#### 3.2.Klinik ve laboratuvar takibi

Her bir olgu için yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler (boy, kilo, baş çevresi, orta kol çevresi, VKİ), kan tetkikleri (hemogram, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), üre, gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, direk bilirubin, C-reaktif protein (CRP), demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), ferritin, glukoz, folik asit, kalsiyum, kreatinin, kolesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), trigliserit, sodyum, potasyum, klor, total protein, ürik asit, vitamin B12, magnezyum, laktat dehidrojenaz (LDH), fosfor, serbest T4 (FT4), tiroit uyarıcı hormon (TSH), parathormon (PTH), 25-OH vitamin D, tam idrar tetkiki, idrar ve kan aminoasitleri

(etonolamin, sarkozin, beta-alanin, alanin, alfa-amino-bütirik asit, beta-aminoizobütirik asit, gama-aminobütirik asit, serin, prolin, valin, treonin, taurin, hidroksiprolin, asparagin, ornitin, aspartik asit, lizin, glutamin, glutamik asit, metionin, histidin, hidroksilizin, fenilalanin, 1-metilhistidin, 3-metilhistidin, tirozin, triptofan, karnozin, anserin, homosistin, arjinosüksinik asit, glisin, norvaline, fosfoetanolamin, arginin, 2-amino adipik asit, sitrulin, homositrulin, sistatyonin, sistin, losin, izolosin, fenilalanin/tirozin oranı) bilgilerini içeren bir çalışma formu hazırlandı.

Hastalardan aktif enfeksiyon varlığını, kronik hastalığı ve diğer endokrin patolojileri saptamak amacıyla CRP, tam idrar tetkiki, tiroit fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerine bakılmıştır.

Hastalardan kan ve idrar örnekleri sabah aç karna alındı. Düzenli kan transfüzyonu yapılan talasemi major hastalarından örnekler, kan transfüzyonu öncesinde alındı. Kan aminoasitleri için alınan kan örnekleri heparinli tüplerde toplanarak 5 dk boyunca 3000 rpm hızla santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıştırılarak çalışıldı. Biyokimya ve hormon tetkikleri, cihazların günlük kalibrasyonları yapıldıktan sonra enzimatik kolorimetrik yöntemler ile ölçümleri yapıldı.

### **3.3.İstatiksel inceleme**

İstatiksel değerlendirmeler IBM SPSS Istatistics Version 20 programı ile yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarını karşılaştırmak için student t-testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) kullanıldı. Normal dağılım testinde skewness ve kurtosis değerleri +1,5 ile -1,5 arasında olmaları ile sonuçların homojen dağıldığı kabul edildi. P değerinin 0,05'den küçük olması manalı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Hasta grubunun özellikleri

Kafkas Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Kliniği'nde talasemi major tanısı ile takipli sık kan transfüzyonu alan on sekiz yaş altında olan 16'si erkek 18'i kız olan toplam 34 talasemi major hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda ise 16'sı erkek 18'i kız olan toplam 34 hasta derlenmiştir (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri:

	<b>Hasta (n:34)</b>	<b>Kontrol (n:34)</b>
Yaş	11,44±5,07	11,35±4,07
Cinsiyet		
Kız	18 (%52)	18 (%52)
Erkek	16 (%48)	16 (%48)

Hastaların yaş aralığı 1-17, aritmetik ortalaması 11,44, standart sapması 5,07 olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun yaş aralığı 1-17, aritmetik ortalaması 11,35, standart sapması 4,07 olarak ölçülmüştür.



**Tablo-6:** Talasemi majör hastası ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı, boy uzunluğu, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri tabloda gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun boy ve vücut ağırlığı değerleri Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarının persantil değerlerine göre kıyaslaması yüzde olarak belirtilmiştir.

	Hasta			Kontrol			P
	Erkek (n:16)	Kız (n:18)	Toplam (n:34)	Erkek (n:16)	Kız (n:18)	Toplam (n:34)	
Boy (cm)	139,19±30,07	134,87±26,57	136,90±27,92	146,00±29,98	149,69±16,01	147,41±21,56	0,087
Persantil (%)	(17,88±25,20)	(19,56±22,18)	(18,76±23,30)	(% 60,10±37,54)	(47,52±29,54)	(52,56±31,94)	<b>0,000</b>
Vücut ağırlığı (kg)	36,88±16,80	33,20±14,48	34,92±15,48	46,50±22,65	46,99±15,27	46,77±17,91	<b>0,008</b>
Persantil (%)	(19,69±22,71)	(17,78±22,19)	(18,68±22,11)	(59,80±32,16)	(51,74±31,79)	(55,32±31,54)	<b>0,000</b>
Orta kol çevresi (cm)	19,69±3,09	19,55±2,86	19,62±2,93	21,50±4,92	22,21±3,25	21,85±3,80	<b>0,012</b>
Vücut kitle indeksi	17,69±2,33	17,18±2,43	17,42±2,36	20,40±5,14	20,24±4,15	20,32±4,43	<b>0,003</b>

Hasta ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı, boy uzunluğu, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksleri tablo-5'de gösterilmiştir. Talasemi major hastalarının boy ölçümlerinin aritmetik ortalaması 136,90 cm, kontrol grubunun ise boy ölçümlerinin aritmetik ortalaması 147,41 cm bulunmuştur. Gruplar arasında boy açısından P değeri >0,05 ölçülmüş olup anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta ve kontrol grubunun Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarının boy persantil değerlerine göre kıyaslandığında P değeri <0,05 olarak görülmüş olup anlamlı bulunmuştur (Tablo-6).

Talasemi major hastalarının vücut ağırlıklarının aritmetik ortalaması 34,92 kg ölçülmüş olup, kontrol grubunun vücut ağırlığının aritmetik ortalaması ise 46,77 kg bulunmuştur. Gruplar arasında vücut ağırlıkları açısından P değeri <0,05 olarak görülmüştür ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Aynı gruplar arasında Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk

çocuklarının vücut ağırlığı persantil değerlerine göre kıyaslandığında da P değeri <0,05 ölçülmüş olup, fark anlamlı bulunmuştur (Tablo-6).

Talasemi major hastalarının orta kol çevrelerinin aritmetik ortalaması 19,62 cm, kontrol grubunun orta kol çevresinin aritmetik ortalaması ise 21,85 cm ölçülmüştür. Gruplar arasında P değeri <0,05 bulunması nedeniyle fark anlamlı olarak görülmüştür (Tablo-5).

Hasta grubun vücut kitle indeksi aritmetik ortalaması 17,42 ölçülmüş olup kontrol grubunun vücut kitle indeksi aritmetik ortalaması ise 20,32 bulunmuştur. Gruplar arasında P değeri <0,05 ölçülmüş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (Tablo-6).

#### 4.2.İdrar ve kan aminoasit düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarından alınan kan ve idrar aminoasit düzeyleri aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, P değerleritabolalarda gösterilmiştir (Tablo-7 ve Tablo-8).

**Tablo 7:** Hasta ve kontrol gruplarının kan aminoasit düzeyleri:

	<b>Hasta (n:34)</b>	<b>Kontrol (n:34)</b>	<b>P</b>
Etonolamin (kan) (0-67 µmol/L)	5,03±1,94	6,49±1,71	<b>0,003</b>
Beta alanin (kan) (0-29 µmol/L)	4,93±1,60	4,58±1,68	0,413
Alanin (kan) (200-579µmol/L)	333,16±123,05	368,87±100,78	0,212
Alfa amino bütirik asit (kan) (9-37µmol/L)	13,77±2,73	13,40±1,39	0,513
Beta amino izobütirik asit (kan) (0-5µmol/L)	1,82±1,18	1,48±0,87	0,187
Gama amino izobütirik asit (kan) (0-2 µmol/L)	0,25±0,07	0,24±0,06	0,401
Serin (kan) (63-187µmol/L)	93,36±28,20	120,69±30,66	<b>0,000</b>

Prolin (kan) (97-368 $\mu$ mol/L)	264,25 $\pm$ 95,36	238,28 $\pm$ 95,63	0,281
Valin (kan) (136-309 $\mu$ mol/L)	212,28 $\pm$ 39,33	194,41 $\pm$ 46,63	0,108
Treonin (kan) (85-231 $\mu$ mol/L)	127,04 $\pm$ 39,70	122,50 $\pm$ 41,58	0,659
Taurin (kan) (42-156 $\mu$ mol/L)	65,54 $\pm$ 25,50	85,65 $\pm$ 26,25	<b>0,003</b>
Hidroksiprolin (kan) (4-29 $\mu$ mol/L)	23,33 $\pm$ 7,46	18,62 $\pm$ 6,01	<b>0,008</b>
Asparagin (kan) (37-92 $\mu$ mol/L)	45,48 $\pm$ 8,59	40,27 $\pm$ 8,94	<b>0,025</b>
Ornitin (kan) (38-130 $\mu$ mol/L)	65,06 $\pm$ 17,51	72,86 $\pm$ 21,92	0,136
Aspartik asit (kan) (0-7 $\mu$ mol/L)	7,20 $\pm$ 3,34	7,76 $\pm$ 3,07	0,495
Lizin (kan) (103-255 $\mu$ mol/L)	178,02 $\pm$ 40,75	160,00 $\pm$ 47,36	0,117
Glutamin (kan) (371-957 $\mu$ mol/L)	554,14 $\pm$ 87,37	497,09 $\pm$ 106,32	<b>0,027</b>
Glutamik asit (kan) (13-113 $\mu$ mol/L)	77,04 $\pm$ 22,35	77,91 $\pm$ 27,62	0,894
Metionin (kan) (4-44 $\mu$ mol/L)	21,71 $\pm$ 5,33	23,96 $\pm$ 6,23	0,129
Histidin (kan) (39-123 $\mu$ mol/L)	92,91 $\pm$ 16,80	93,82 $\pm$ 23,25	0,859
Hidroksilizin (kan) (0-2 $\mu$ mol/L)	0,45 $\pm$ 0,14	0,36 $\pm$ 0,13	<b>0,016</b>
Fenilalanin (kan) (35-80 $\mu$ mol/L)	54,35 $\pm$ 14,98	56,90 $\pm$ 16,79	0,531
1-metil histidin (kan) (0-28 $\mu$ mol/L)	5,44 $\pm$ 5,51	5,02 $\pm$ 5,90	0,768

3-metil histidin (kan) (2-9 $\mu$ mol/L)	0,30 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,07	<b>0,028</b>
Tirozin (kan) (31-90 $\mu$ mol/L)	73,52 $\pm$ 16,28	72,49 $\pm$ 22,42	0,834
Triptofan (kan) (29-77 $\mu$ mol/L)	44,44 $\pm$ 11,29	54,36 $\pm$ 10,38	<b>0,001</b>
Karnozin (kan) (0-1 $\mu$ mol/L)	0,05 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,03	0,760
Anserin (kan) (0-1 $\mu$ mol/L)	0,09 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,06	0,093
Homosistin (kan) (0-1 $\mu$ mol/L)	0,05 $\pm$ 0,05	0,16 $\pm$ 0,12	<b>0,000</b>
Arjinosüksinik asit (kan) (0-2 $\mu$ mol/L)	0,75 $\pm$ 0,58	0,98 $\pm$ 0,52	0,114
Glisin (kan) (126-490 $\mu$ mol/L)	287,01 $\pm$ 76,74	280,52 $\pm$ 69,83	0,733
Norvaline (kan) (0-5 $\mu$ mol/L)	1,24 $\pm$ 0,25	1,21 $\pm$ 0,35	0,776
Fosfoetanolamin (kan) (0-12 $\mu$ mol/L)	0,57 $\pm$ 0,49	0,59 $\pm$ 0,48	0,883
Arginin (kan) (32-120 $\mu$ mol/L)	49,33 $\pm$ 18,04	60,45 $\pm$ 16,39	<b>0,013</b>
2-amino adipik asit (kan) (0-3 $\mu$ mol/L)	0,15 $\pm$ 0,09	0,14 $\pm$ 0,08	0,652
Sitrulin (kan) (17-46 $\mu$ mol/L)	29,30 $\pm$ 7,19	22,37 $\pm$ 7,41	<b>0,000</b>
Homositrulin (kan) (0-2 $\mu$ mol/L)	0,92 $\pm$ 0,42	0,91 $\pm$ 0,51	0,966
Sistasyonin (kan) (0-5 $\mu$ mol/L)	0,31 $\pm$ 0,24	0,17 $\pm$ 0,13	<b>0,007</b>
Sistin (kan) (3-95 $\mu$ mol/L)	13,39 $\pm$ 6,64	12,91 $\pm$ 6,21	0,768

Losin (kan) (68-183 $\mu$ mol/L)	126,66 $\pm$ 25,63	110,15 $\pm$ 30,23	<b>0,024</b>
İzolosin (kan) (36-107 $\mu$ mol/L)	77,36 $\pm$ 17,09	81,13 $\pm$ 21,78	0,451
Fenilalanin/Tirozin oranı (kan) (0-2,5 $\mu$ mol/L)	0,76 $\pm$ 0,21	0,84 $\pm$ 0,34	0,290

Tablo-7'deki kan aminoasit düzeyleri incelendiğinde talasemi major hastaları ile kontrol gruplarının kandaki beta alanin, alanin, alfa amino bütirik asit, beta amino izobütirik asit, gama amino izobütirik asit, gama amino izobütirik asit, prolin, valin, treonin, ornitin, aspartik asit, lizin, glutamik asit, metionin, histidin, fenilalanin, 1-metil histidin, tirozin, karnozin, arjinosüksinik asit, glisin, norvaline, fosfoetanolamin, homositrulin, sistin, 2-amino adipik asit, losin, anserin, izolosin düzeyleri arasında  $P>0,05$  ölçülmüş olup gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kandaki hidroksiprolin, glutamin, hidroksilizin, 3-metil histidin, sitrulin, sistatyonin, asparagin aminoasitleri hasta ve kontrol gruplarının aritmetik ortalamaları incelendiğinde  $P<0,05$  ölçülmüş olup; talasemi major hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo-7).

Kandaki homosistin, etanolamin, serin, taurin, triptofan, arjinin düzeyleri arasında  $P<0,05$  ölçülmüş olup, talasemi major hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo-7).

**Tablo-8:** Hasta ve kontrol gruplarının idrar aminoasit düzeyleri:

	<b>Hasta (n:33)</b>	<b>Kontrol (n:40)</b>	<b>P</b>
Etonolamin (idrar) (95-471 $\mu$ mol/g kre)	229,38 $\pm$ 113,43	180,02 $\pm$ 44,58	<b>0,041</b>
Beta alanin (idrar) (0-52 $\mu$ mol/g kre)	11,09 $\pm$ 5,02	11,35 $\pm$ 6,11	0,868
Alanin (idrar)	677,74 $\pm$ 429,15	374,70 $\pm$ 225,19	<b>0,002</b>

(56-518 $\mu$ mol/g kre)			
Alfa amino bütirik asit (idrar) (0-19 $\mu$ mol/g kre)	2,76 $\pm$ 1,76	1,69 $\pm$ 1,32	<b>0,021</b>
Beta amino izobütirik asit (idrar) (0-301 $\mu$ mol/g kre)	152,86 $\pm$ 129,67	27,83 $\pm$ 16,47	<b>0,000</b>
Gama amino izobütirik asit (idrar) (0-5 $\mu$ mol/g kre)	8,59 $\pm$ 5,01	8,64 $\pm$ 5,09	0,973
Serin (idrar) (97-540 $\mu$ mol/g kre)	512,57 $\pm$ 327,64	407,40 $\pm$ 234,98	0,187
Prolin (idrar) (0-26 $\mu$ mol/g kre)	22,44 $\pm$ 12,74	16,54 $\pm$ 10,35	<b>0,090</b>
Valin (idrar) (11-61 $\mu$ mol/g kre)	89,77 $\pm$ 43,26	60,58 $\pm$ 30,12	<b>0,006</b>
Treonin (idrar) (31-278 $\mu$ mol/g kre)	224,35 $\pm$ 144,36	203,39 $\pm$ 127,59	0,577
Taurin (idrar) (24-1531 $\mu$ mol/g kre)	1081,63 $\pm$ 700,88	961,93 $\pm$ 610,26	0,497
Hidroksiprolin (idrar) (0-15 $\mu$ mol/g kre)	28,03 $\pm$ 19,39	10,31 $\pm$ 7,16	<b>0,000</b>
Asparagin (idrar) (25-238 $\mu$ mol/g kre)	202,98 $\pm$ 126,85	116,68 $\pm$ 83,18	<b>0,005</b>
Ornitin (idrar) (0-25 $\mu$ mol/g kre)	12,98 $\pm$ 6,11	16,47 $\pm$ 7,29	0,087
Aspartik asit (idrar) (0-10 $\mu$ mol/g kre)	18,65 $\pm$ 18,36	16,88 $\pm$ 13,75	0,698
Lizin (idrar) (15-271 $\mu$ mol/g kre)	259,23 $\pm$ 153,44	153,35 $\pm$ 104,93	<b>0,006</b>
Glutamin (idrar) (93-686 $\mu$ mol/g kre)	1166 $\pm$ 552,80	658,09 $\pm$ 340,87	<b>0,000</b>
Glutamik asit (idrar) (0-34 $\mu$ mol/g kre)	44,30 $\pm$ 24,85	45,79 $\pm$ 27,83	0,846

Metionin (idrar) (0-16 $\mu$ mol/g kre)	16,27 $\pm$ 9,59	12,03 $\pm$ 4,09	<b>0,039</b>
Histidin (idrar) (81-1128 $\mu$ mol/g kre)	1084,47 $\pm$ 640,26	832,03 $\pm$ 453,50	0,101
Hidroksilizin (idrar) (0-12 $\mu$ mol/g kre)	12,82 $\pm$ 8,53	8,39 $\pm$ 4,06	<b>0,017</b>
Fenilalanin (idrar) (13-70 $\mu$ mol/g kre)	89,02 $\pm$ 45,90	65,06 $\pm$ 26,15	<b>0,022</b>
1-metil histidin (idrar) (23-1339 $\mu$ mol/g kre)	484,96 $\pm$ 533,15	293,48 $\pm$ 349,54	0,119
3-metil histidin (idrar) (70-246 $\mu$ mol/g kre)	233,32 $\pm$ 106,37	216,71 $\pm$ 52,15	0,467
Tirozin (idrar) (15-115 $\mu$ mol/g kre)	185,21 $\pm$ 94,71	167,45 $\pm$ 96,05	0,493
Triptofan (idrar) (18-114 $\mu$ mol/g kre)	89,12 $\pm$ 41,79	75,86 $\pm$ 36,58	0,214
Karnozin (idrar) (0-35 $\mu$ mol/g kre)	33,46 $\pm$ 23,52	24,98 $\pm$ 23,63	0,201
Anserin (idrar) (0-38 $\mu$ mol/g kre)	18,91 $\pm$ 19,37	18,17 $\pm$ 19,40	0,903
Homosistin (idrar) (0-1 $\mu$ mol/g kre)	0,35 $\pm$ 0,31	0,58 $\pm$ 0,24	<b>0,004</b>
Arjinosüksinik asit (idrar) (0-15 $\mu$ mol/g kre)	7,06 $\pm$ 8,34	11,53 $\pm$ 9,43	0,070
Glisin (idrar) (229-2989 $\mu$ mol/g kre)	2727,20 $\pm$ 2216,22	2075 $\pm$ 69 $\pm$ 1850,80	0,268
Norvaline (idrar) (0-5 $\mu$ mol/g kre)	0,33 $\pm$ 0,12	0,23 $\pm$ 0,11	<b>0,011</b>
Fosfoetanolamin (idrar) (0-48 $\mu$ mol/g kre)	13,87 $\pm$ 9,49	22,44 $\pm$ 18,82	<b>0,045</b>
Arginin (idrar) (0-114 $\mu$ mol/g kre)	33,11 $\pm$ 19,07	19,92 $\pm$ 9,22	<b>0,002</b>

2-amino adipik asit (idrar) (0-47µmol/g kre)	9,51±7,71	9,29±6,75	0,915
Sitrulin (idrar) (0-12µmol/g kre)	10,08±9,50	6,19±6,13	0,081
Homositrulin (idrar) (0-30µmol/g kre)	19,66±11,42	22,95±12,30	0,328
Sistatyonin (idrar) (0-30µmol/g kre)	15,36±9,52	9,95±5,40	<b>0,013</b>
Sistin (idrar) (10-98µmol/g kre)	77,02±37,31	56,28±21,56	<b>0,018</b>
Losin (idrar) (0-51µmol/g kre)	64,03±29,33	63,26±33,67	0,937
İzolosin (idrar) (0-22µmol/g kre)	71,79±29,95	52,29±23,73	<b>0,011</b>
Kreatinin (idrar) (16-327 mg/dl)	87,48±58,55	115,90±53,05	0,061

Talasemi major hastalarının ve kontrol gruplarının idrar aminoasit düzeyleri kıyaslandığında beta alanin, gama amino izobütirik asit, treonin, taurin, aspartik asit, 1-metil histidin, 3-metil histidin, tirozin, serin, triptofan, karnozin, anserin, arjinosüksinik asit, 2-amino adipik asit, histidin, glutamik asit, ornitin, homositrulin, glisin, losin, aminoasitlerinin P değeri 0,05'in üzerinde ölçülmüş olup anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-8).

İdrarda etonolamin, alfa amino bütirik asit, alanin, beta amino izobütirik asit, prolin, valin, hidroksiprolin, asparagin, ornitin, lizin, glutamin, fenilalanin, metionin, hidroksilizin, norvaline, arginin, sitrulin, sistatyonin, izolosin, sistin aminoasit düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında  $P < 0,05$  görülmüş olup talasmi major hastalarında anlamlı derecede fazla izlenmiştir (Tablo-8).

İdrar aminoasitlerinden homosistin, ornitin, fosfoetonalamin düzeyi gruplar arasında kıyaslandığında  $P < 0,05$  ölçülmüş olup talasemi major hastalarında anlamlı derecede düşük izlenmiştir (Tablo-8).



### 4.3. Diğer biyokimyasal parametreler

**Tablo-9:** Hasta ve kontrol gruplarının biyokimya değerleri:

	<b>Hasta (n:34)</b>	<b>Kontrol (n:34)</b>	<b>P</b>
T. Protein (64-81 g/L)	67,87±5,87	72,28±3,11	<b>0,000</b>
Albumin (35-56 g/L)	44,33±2,94	45,80±2,69	<b>0,037</b>
Demir (22-184 µg/dl)	204,29±53,75	62,41±30,48	<b>0,000</b>
DBK (250-400 µg/dl)	382,07±151,37	395,18±54,57	0,644
Ferritin (10-300 ng/ml)	1046,16±474,77	31,27±23,73	<b>0,000</b>
Transferrin saturasyonu (15-50)	54,29±13,32	15,96±11,05	<b>0,000</b>
Folik asit (1,8-9 ng/ml)	6,47±3,43	8,31±2,57	<b>0,019</b>
Vitamin B12 (260-935 pg/ml)	408,67±164,02	365,02±139,78	0,270
HDL (40-59 mg/dl)	30,19±11,83	52,09±11,62	<b>0,000</b>
LDL (0-100 mg/dl)	49,05±19,22	71,96±17,87	<b>0,000</b>
Trigliserit (0-150 mg/dl)	115,31±39,97	81,68±34,47	<b>0,001</b>
Kolesterol (0-170 mg/dl)	103,97±25,28	149,39±26,39	<b>0,000</b>

Kalsiyum (8,8-10,8 mg/dl)	9,44±0,45	9,49±0,47	0,665
Fosfor (3,7-5,6 mg/dl)	4,60±0,74	3,85±1,00	<b>0,001</b>
Paratiroithormon (15-65 ng/L)	33,02±10,74	42,99±12,48	<b>0,005</b>
25-OH Vit D (30-50 ng/ml)	13,97±5,45	13,97±5,31	0,997
Kreatinin (0,31-0,88 mg/dl)	0,53±0,12	0,52±0,13	0,799

Biyokimya tahlillerinden albümin, folik asit, kalsiyum, kolesterol, HDL, LDL, total protein, PTH düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında  $P<0,05$  ölçülmüş olup talasemi major hastalarında anlamlı derecede düşük ölçülmüştür (Tablo-9).

Demir, ferritin, transferrin saturasyonu, fosfor düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında  $P<0,05$  ölçülmüş olup, talasemi major hastalarında anlamlı derecede yüksek görülmüştür (Tablo-9).

DBK, folik asit, vitamin B12, trigliserit, kalsiyum, 25-OH Vitamin D, kreatinin düzeyleri kıyaslandığında  $P>0,05$  ölçülmüştür ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-9).

## 5. TARTIŞMA

Talasemi major'da büyüme yetersizliği uzun yıllardır kabul görmekte ve önemli terapötik ilerlemelere rağmen devam etmiştir. Talasemi majorlu çocuk 9-10 yaş arasında nispeten normal olan belirli bir büyüme düzenine sahiptir. Bu yaştan sonra, büyüme hızında bir yavaşlama, pubertal büyüme hamlesinde azalma veya durma gözlemlenir. Büyüme yetersizliğinin patogenezi çok faktörlüdür. Temel problem, endokrin bezlerin serbest demir ve hemosideroz kaynaklı hasarlarıdır. Ek faktörler, kronik anemi ve hipoksi, kronik karaciğer hastalığı, çinko, folik asit ve beslenme yetersizlikleri, şelatlama ajanlarının yoğun kullanımı, duygusal faktörler, endokrinopatiler (hipogonadizm, gecikmiş ergenlik, hipotiroidizm, bozulmuş kalsiyum homeostazi ve kemik hastalığı) büyüme gecikmesinin etiolojisine katkıda bulunabilir (Martin A. 2013) (Vogiatzi MG. 2009). Bu çalışmada, talasemi majorlu hastalarda büyüme ve gelişmenin laboratuvar sonuçları, kan ve idrar aminoasitleri ile beraber değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızdaki talasemi major hastalarında tiroit fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri açısından taranmış olup herhangi anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tüm hastalarımızın şelatlama ajanlarını kullanmakta oldukları tespit edilmiştir. Folik asit düzeyleri kontrol grupları ile kıyaslandığında talasemi hastalarında daha düşük düzeyde bulunmuştur ( $P<0,05$ ). Folik asit düzeylerindeki düşüklük şelatlama ajanlarının kullanımının yanısıra hemoliz hücre kaybının olması neticesindeki DNA kayıpları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Bicakci Z. 2015).

Thalassemia Clinical Research Network'ten 361 çocuk ve yetişkin içeren bir çalışmada, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak talasemi major hastalarının yaklaşık yüzde 25'inin kısa boylu olduğu görülmüştür (Vogiatzi MG. 2009) (De Sanctis V. 2004) (Shalitin S. 2005) (Skordis N. 2006). Çalışmamızda talasemi hastalarının boy, vücut ağırlığı, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksleri kontrol grupları ile kıyaslandığında boy ölçümleri hasta grubun boy ortalaması daha düşük bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ( $P>0,05$ ). Olcay Neyzi ve arkadaşlarının boy persantil değerlerine göre kıyaslandığında talasemi major hastalarının boy persantilleri anlamlı derecede düşük görülmüştür ( $P<0,05$ ). Bu durumun oluşmasında; hastaların ve kontrol grubunun ailevi boy kısalığı ve konstitüsyonel boy kısalığı açısından anne boyu, baba boyu, hedef boy, yıllık uzama hızı, pubertal evrelemesi, kemik yaşı, boy yaşı ve takvim yaşı değerleri ile birlikte

değerlendirilmemesi ya da büyüme gelişme geriliğinin oluşmasında vücut ağırlığı, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksinin etkilenmesinden daha geç süreçte boy kısalığının başlamasının etkili olduğu düşünülmüştür.

Yaprak I. ve arkadaşlarının yaptığı 161 talasemi major serili bir çalışmada vakaların %55'inde vücut ağırlığı ölçümleri Olcay Neyzi ve arkadaşlarının vücut ağırlıkları persantillerine göre kıyaslandığında 3 persantil altında izlenmiştir (Yaprak I. 2002) (Martin A. 2013) (Galanello R. 2009) (Erdoğan E. 2013) (Vatanavicharn S. 1982). Bizim çalışmamızda da talasemi major tanılı hastaların %41'i 3 persantil değerinin altında izlenmiştir. Vakaların vücut ağırlıkları ve Olcay Neyzi ve arkadaşlarının kıyaslandığında hasta grubun vücut ağırlığı anlamlı olarak düşük görülmüştür ( $P<0,05$ ). Orta kol çevresi ve vücut kitle indekslerinin ölçümleri de hasta olan grupta anlamlı derecede düşük izlenmiştir ( $P<0,05$ ). Talasemi major hastalarımızda vücut ağırlığı, boy değer, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksi değerleri genel olarak düşük bulunmuş olup mevcut çalışmalara paralellik göstermektedir. Fakat hastaların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, orta kol çevresi ve vücut kitle indeksi kesitsel olarak bakılmış olup retrospektif olarak eski ölçümleri ile beraber incelenmemiştir. Çalışmamızdaki hastaların anlık ölçümlerinin Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk toplumuna göre persantil kıyaslamasında geri kaldığı görülmektedir. Büyüme gelişme geriliği ve malnütrisyon açısından değerlendirmek için vakaların ölçümlerini daha uzun zaman aralıkları ile takip etmek gerekmektedir.

Aşırı demir yükü talasemi major sendromlarında sık görülür ve bu bozukluklarda ortaya çıkan diğer komplikasyonların çoğundan sorumludur. Aşırı demir yüklenmesinin nedenleri; artan bağırsak demir emilimi ve transfüzyonel aşırı demir yüklenmesi ve inefektif eritropoezdir. Erken yaşta müdahale ile aşırı demir yükünün prevalansı ve şiddeti değişmektedir. Aşırı demir yüküne bağlı komplikasyonların görülmesi, inefektif eritropoezin ciddiyetine, transfüzyon sıklığına, hasta yaşına ve demir şelasyon tedavisinin sıklığına bağlıdır. Aşırı demir depoları özellikle karaciğer, kalp ve endokrin organlarda toksisiteye neden olur ve büyüme gelişme geriliğinin ana nedenlerinden birini oluşturur (Musallam KM. 2014) (Vogiatzi MG. 2009) (Musallam KM. 2011) (Fung EB. 2006) (Clin Endocrinol 1995) (Borgna-Pignatti C. 2004) (De Sanctis V. 2013). Aşırı demir yükünü ölçmek amacıyla çalışmamızdaki talasemi major tanılı hastaların ferritin düzeyleri bakılmıştır ve kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P<0,05$ ). Bu aşırı demir yükünün endokrin organlarda birikerek hipogonadizme ve diğer endokrinopatilere

sebepler olması büyüme gelişme geriliğinin bir başka nedeni olarak gösterilmektedir. Aynı zamanda bu endokrinopatiler hipogonadizme sekonder gelişen gecikmiş pubertenin nedenidir. Fakat çalışmamızda Tanner evrelemesi ve pubertal gelişim sorgulaması yapılmamıştır.

Shalev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta talasemi ve herediter sferositozlu anemik hastalarda koroner arter hastalığının daha düşük insidansda olduğu öne sürülmektedir. Hipokolesterolemi; talasemi major, talasemi intermedia, orak hücre hastalığı, G6PD, sferositozis, aplastik anemi ve miyelodisplastik sendrom dahil değişik hematolojik bozukluklarda tanımlanmaktadır. Bu durumlarda hipokolesteroleminin fizyopatolojisi belirsizdir. Yüksek eritropoietik aktivite (talasemi intermedia, konjenital diseritropoietik anemi tip I, konjenital sferositoz) ile ilişkili kronik anemili 59 hasta, düşük eritropoietik aktivite anemili 8 hasta (edinsel aplastik anemi, Fanconi anemisi ve Diamond-Blackfan anemisi) ve 20 sağlıklı kontrol ile çalışılmıştır. Ortalama serum kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler, hemoglobin, serum ferritin, çözümlü transferrin reseptörü (STR) ve serum eritropoietin düzeyleri belirlenmiştir. Kronik anemili ve artmış eritropoietik aktivitesi olan tüm hastalarda hipokolesterolemi varken düşük eritropoietik aktivitesi olan hastaların hiçbirinde hipokolesterolemi tespit edilmemiştir. Ortalama serum kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri, yüksek eritropoietik aktivite grubunda ve düşük eritropoietik aktivite grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Birlikte ele alındığında, sonuçların hipokolesteroleminin yüksek eritropoietik aktiviteye sahip anemilere eşlik ettiğini, yüksek eritropoietik aktiviteye bağlı hipokolesteroleminin, çoğalan eritroid hücrelerin kolesterol gereksinimlerinin artmasından kaynaklandığını düşünülmüştür (Shalev H. 2007) (Bordbar M. 2012).

Maioli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta talasemisi olan hastalarda plazma total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinin düşük olduğu, fakat trigliseritler için bulguların uyumsuz olduğu bildirilmiştir. Total kolesterol ve LDL kolesterol kontrolleri ile karşılaştırıldığında beta talasemi taşıyıcılarında benzer şekilde azalmış olduğu görülürken, HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları genellikle değişmemiş olduğu bildirilmiştir (Maioli M. 1997).

Işık Balcı Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beta talasemi major hastalarında serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol sağlıklı kontrollere göre daha düşük ve trigliseridin ise sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Talasemide hipokolesteroleminin fizyopatolojisi için pek çok mekanizma öne sürülmesine rağmen nedeni

halen belirsizliğini korumaktadır; anemiye bağlı plazma dilüsyonu, eritroid hiperplazi ile ilişkili kolesterol gereksiniminin artması, sitokin salınımının makrofaj sistemini aktive etmesi ve retiküloendotelial sistem tarafından artan kolesterol alımı hipokolesteroleminin nedeni olarak sayılmaktadır (Işık Balcı Y. 2016) (Maoli M. 1997) (Mansi KM. 2008) (Nasr MR. 2008).

Nasir C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 45 beta talasemi major hastasının serum LDL, HDL ve total kolesterol düzeylerinin düşük bulunması D vitamini ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Talasemi hastalarının ciltte demir birikiminin hiperpigmentasyona yol açması, karaciğerde demir birikimi nedeniyle D vitamini hidrosilasyonunun bozulması, kronik hastaların yeteri kadar dışarıda vakit geçirememesi nedeniyle güneş ışığından mahrum kalması gibi nedenlerle D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü vurgulanmıştır. D vitamini, HDL oluşumunun öncüsü olarak işlev gören yeterli bir apolipoprotein A-1 konsantrasyonu oluşturduğu ve bu nedenle lipid profilinin düşük izlendiği belirtilmiştir (Nasir C. 2018) (Ragab S. 2014) (Lönnerdal B. 2010). Bizim çalışmamızda talasemi major hastalarının D vitamini düzeyleri kontrollerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülemedi (P>0,05). Sonuçlarımız bu çalışma ile paralellik göstermemiştir. Bu durumun oluşmasında talasemi major hastalarının toplandığı bölgenin yoğun güneş alan bir bölge olmasının neden olduğu düşünülmüştür.

Pratico G. ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada beta talasemi majör tanıılı 113 hasta ve kontrol grubu arasında randomize bir tarama testi gerçekleştirilmiş olup hepsinde serum kalsiyum, fosfat, paratiroid hormonu (PTH), kalsitonin ve 25-OH D vitamini düzeylerini ölçmüştür. Hastaların ortalama PTH düzeyleri (P <0.001) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük görülmüştür. Ayrıca 25-OH D vitamini serum düzeyleri talasemik hastalarda kontrollere göre daha düşük izlenmiştir. Bu duruma neden olarak demir şelasyon tedavisine düşük uyum nedeniyle hemosiderozun artması ve yüksek transfüzyon rejimleri uygulanan talasemik hastalarda endokrin komplikasyonlarının arttığı gösterilmektedir. Tartışmalı olan, hipoparatiroidizmli birçok hastada hipokalsemi bulunmaması ve D vitamini eksikliğinin nedenidir (Pratico G. 1998) (Singh K. 2012) (Kelishadi R. 2014). Bizim çalışmamızda da parathormon düzeyleri talasemi major hastalarında anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir (P<0,05). Bu durum literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Yüksek eritropoitik aktiviteye bağlı hipokolesteroleminin nedeni, çoğalan eritroid hücrelerin kolesterol gereksinimlerinin artmasına ilaveten artan enerji gereksinimi olduğu

düşünülmektedir (Shalev H. 2007). Kısa zincirli yağ asitlerinin arginin butirat, sodyum fenilbütirat ve izobütiramitin  $\beta$ -talasemi ve orak hücre hastalığında HbF'yi arttırdığı gösterilmiştir. Oral olarak temin edilebilen butirat türevi 2,2-dimetilbütirat sodyum tuzu (HQB-1001), histon deasetilazı (HDAC) inhibe edici aktivite sergilemez ve hayvan modellerinde ve insanlarda kolayca elde edilebilen konsantrasyonlarda in vitro HBG ( $\gamma$ -globin genes) ekspresyonunu ve eritropoezi uyardığı bildirilmektedir. Kısa zincirli yağ asitlerinin HBG ekspresyonunu ve eritropoezi uyarması enerji metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Talasemi majörü olan hastalarda lipid ve kolesterol düşüklüğünün nedeni artan eritropoetik aktivite nedeniyle sindirim ürünlerinin hepsinin (karbonhidrat, lipid ve protein) ortak ürün asetil KoA'ya artan oranda metabolize edilmesi ile artan oranda asetil KoA'nın kullanılması sonucu kolesterol ve diğer steroidlerin sentezi azalmış olabilir. Oral olarak temin edilebilen butirat türevi 2,2-dimetilbütirat sodyum tuzu (HQB-1001) insanlarda kolayca elde edilebilen konsantrasyonlarda in vitro HBG ekspresyonunu ve eritropoezi uyardığı bildirilmektedir. Belki de butirat türevi 2,2-dimetilbütirat sodyum tuzu asetil KoA'ya metabolize olarak eritroid öncül hücrelere enerji temin edebilir. Asetil KoA, eritroid öncül hücrelerin sağ kalımını sağlayarak HBG ekspresyonunu ve eritropoezi uyarımış olabileceği düşünülmektedir (Inati A. 2014) (Perrine SP. 1993) (Collins AF. 1995) (Capellini M. 2000).

Singhal A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi majör hastaları gibi yüksek eritropoietik aktivite gösteren orak hücreli anemili hastaların bazal metabolizmalarının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Homozigot orak hücreli (SS) hastalığı olan 20 hastanın istirahat metabolik hızı, normal hemoglobin genotipine (AA) sahip 20 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubundan % 19 daha yüksek bulunmuştur. Aralarındaki fark, yağsız vücut kütleindeki farklılıklardan kaynaklanmamıştır. Bu artan enerji harcamasının, eritropoietik hiperplazinin enerji harcamasını yansıttığı ve SS hastalığında anormal büyümeye katkıda bulunabilecek marjinal bir beslenme durumuna yol açtığı tahmin edildiği bildirilmiştir (Singhal A. 1993).

Badaloo A. ve arkadaşlarının orak hücreli anemisi olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da; tüm vücut proteini değişimi ve istirahat metabolik hızı, homozigot orak hücre hastalığı olan altı yetişkin ve benzer yaşta altı sağlıklı yetişkinde ölçülmüştür. Devir hızı, 18 saat boyunca primer/araıklı oral glisin dozları ile ölçülmüş ve istirahat enerji harcaması dolaylı kalorimetri ile ölçülmüştür. HbSS'de, azot akışı, protein sentezi ve protein yıkımı, HbAA azotu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır. Enerji tüketiminin

istirahati, vücut ağırlığı birimi başına ifade edildiğinde, HbAA'ya kıyasla HbSS'de anlamlı olarak daha yüksekti. Protein devri ve enerji harcamalarındaki artış, HbSS'li hastaların, HbAA ile karşılaştırıldığında daha fazla diyet enerjisi gerektiren hipermetabolik bir durumda bulunduğunu gösterdiği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda kolesterol sentezinden hiç bahsedilmemiştir (Badaloo A. 1989).

Abdulrazzaq YM. ve arkadaşlarının talasemi majörlü hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, bazı aminoasitlerin serum ve idrar düzeylerindeki değişikliklerin azalmış büyüme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalarımızdaki serum hidroksiprolin, glutamin, hidrosilizin, 3-metil histidin, sitrulin, sistatyonin, asparagin aminoasit düzeylerinin yüksek olduğu ( $P<0,05$ ), kandaki homosistin, etonolamin, serin, taurin, triptofan, arjinin düzeylerinin ise kontrol gruba kıyasla düşük olduğu görülmüştür. İdrar aminoasitlerinde ise etonolamin, alfa amino bütirik asit, alanin, beta amino izobütirik asit, prolin, valin, hidroksiprolin, asparagin, ornitin, lizin, glutamin, fenilalanin, metionin, hidrosilizin, norvaline, arginin, sitrulin, sistatyonin, izolosin, sistin gibi aminoasit düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğu ve idrar homosistin, ornitin, fosfoetonalamin düzeylerinin düşük olduğu izlenmiş olup ( $P<0,05$ ), bu duruma artan hemoliz yoluyla açığa çıkan globülinlerdeki aminoasitlerin tekrardan amino asit havuzuna girmesi, artan enerji ihtiyacı nedeniyle bazı amino asitlerin katabolize olması veya bazı amino asitlerin sentezinin artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Abdulrazzaq YM. 2005).

Çalışmamızda talasemi major tanıli hastalarının total protein düzeylerinin kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu izlendi ( $P<0,05$ ). Bu durum artan enerji ihtiyacı ile aminoasitlerin katabolize olması ve proteinlerin yapıtaşı olan aminoasitlerin katabolizasyonunun total protein düzeyine etkisi, demir şelasyonu kullanımı sonucu beslenmenin bozulması ile birlikte vitamin ve mineral eksikliklerinin oluşması, aşırı demir depoları nedeniyle karaciğerde toksisite oluşması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Musallam KM. 2014) (Musallam KM. 2011).

Esansiyel aminoasitler olan izolösin, lösin, lizin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valin, büyüme çağındaki çocuklarda da arginin ve histidin de bu gruba dahil edilmektedir ki bu aminoasitler insan vücudunda sentezlenememekte olup dışarıdan diyetle alınması zorunlu aminoasitlerdir (Yang J. 2019). Çalışmamızda da talasemi major tanıli hastaların serum aminoasitlerine bakıldığında esansiyel aminoasitlerden olan arginin, izolosin,



metionin, fenilalanin, triptofan, histidin değerlerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun gelişmesinde talasemi major hastalarında şelatlama ajanlarının yoğun kullanımının ve kronik hastalık nedeniyle beslenme yetersizliğinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda homosistein düzeyi beta talasemi major hastalarında sağlıklı kontrollere göre hem serum ve hem de idrarda daha düşük olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Buna ilaveten serum folik asit ( $p<0,05$ ) ve metionin ( $p>0,05$ ) düzeyleri de düşük bulundu. Bu duruma yüksek eritopoitik aktivitenin, dolayısıyla yüksek enerji üretim veya kullanımının bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Çünkü folik asit ve metil donörü olarak metionin / homosistein direkt deoksiribo nükleik asit (DNA) yapısına katılmaktadır (Bicakci Z. 2015) (Galanello R. 2009) (Erdoğan E. 2013) (Vatanavicharn S. 1982) (Vogiatzi MG. 2009). Hemoliz ile DNA kaybedilmesinin sonucu olarak, beta talasemi major hastalarında homosistein, metionin ve folik asit düzeylerinin düşük bulunmuş olduğunu düşündürmektedir. Hipermetabolik durum folik asidin yanı sıra, çinko, E vitamini, D vitamini eksikliklerine de yol açabilir. Diğer vitamin seviyeleri (örneğin; vitamin B12, piridoksin) genellikle normaldir. Çalışmamızda talasemi major hastalarının D vitamini ve B12 düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $P>0,05$ ).

Talasemi majörü hastalarında eritrositlerin erken hemolizi sonucu hem ve globülin açığa çıkar. Globülinlerdeki aminoasitler aminoasit havuzuna girer. Hem ise hem oksijenaz katalizi sonucu önce biliverdine döner. Biliverdin önce indirekt bilirübine daha sonra direkt bilirübine dönüşerek idrar ve dışkı ile kaybedilir. Vücuttan bilirübin kaybı, dolaylı olarak hem'i meydana getiren prekürsör süksinil-CoA'nın kaybı, sitrik asit siklusundan asetil-KoA'nın kaybına da neden olabilir. Asetil-KoA'nın kaybı sitrik asit siklusundan daha az ATP, prekürsörü olması nedeniyle kolesterol ve steroid hormonların daha az sentezlenmelerine neden olabilir. Kolesterol ve steroid hormonların daha az sentezlenmesi büyüme yetersizliğine neden olan başka bir faktör olduğu düşünülmektedir (Bicakci Z. 2015) (Bonkovsky HL.2013) (Robertson JS. 1976) (Mathey C. 2007) (Bender DA. 2009). Çalışmamızdaki talasemi major hastalarının LDL, HDL ve kolesterol değerleri kontrol grubuna kıyasla düşük izlenmiştir ( $P<0,05$ ). Trigliserit düzeyleri de hasta grupta kontrol grubuna kıyasla yüksek görülmüştür ( $P<0,05$ ). Çalışmamızdaki talasemi major hastalarında görülen HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol değerlerinin düşük bulunması; Asetil KoA'nın kaybı sonrası kolesterol ve steroid hormonlarının daha az sentezlenmesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda talasemi major hastalarında kan glisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $P>0,05$ ), fakat idrar ile atılan glisin düzeyleri kontrol gruplarına oranla fazla atıldığı izlenmiş olup aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $P<0,05$ ). İnefektif eritropoez ile yıkılan hemoglobinin hem ve globin parçalarından hem molekülü bilirubin yönünde katabolize olurken globin komponenti de aminoasit havuzuna katkı sağlamaktadır (Vladimir K. 2019). Hasta ve kontrol grupları arasındaki kan glisin düzeylerinde farkın bulunmaması; vücut için çok gerekli olan, esansiyel olmayan ve glikojenik bir aminoasit (pirüvat, alfa-ketoglutarat, süksinik koA, fumarat, oksaloasetata ve sonuçta glukoneenez yoluyla glukozaya dönüşebilen aminoasitler) olan glisin molekülünün aminoasit havuzundan sürekli olarak üretimi ile sağlandığı şeklinde açıklanabilir. İdrarda glisin düzeyinin artması da inefektif eritropoez ile yıkılan hemoglobinlerdeki hem'in ana metaboliti olan glisin'in de parçalanması şeklinde açıklanabilir.

Çalışmamız genel olarak değerlendirildiğinde hastaların ailevi boy kısalığı ve konstitüsyonel boy kısalığı açısından değerlendirilmek için uzun zaman aralıklarındaki antropometrik ölçümlerinin derlenmesi daha uygun olacaktır. Konu ile ilgili daha geniş vaka serileri ile değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen 34 talasemi major hastası ve 34 sağlıklı pediatrik kontrol grubunun antropometrik ölçümleri, biyokimya, hormon ve idrar-kan aminoasit düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda şu sonuçlar elde edilmiştir;

Talasemi major hastaları ile kontrol gruplarının boy ölçümleri kıyaslandığında P değeri  $>0,05$  ölçülmüş olup anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta ve kontrol grubunun Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarının boy persantil değerlerine göre kıyaslandığında P değeri  $<0,05$  olarak görülmüş olup anlamlı bulunmuştur.

Talasemi major hastaları ile kontrol grubunun vücut ağırlıkları kıyaslandığında P değeri  $<0,05$  olarak görülmüştür ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Aynı gruplar arasında Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarının vücut ağırlığı persantil değerlerine göre kıyaslandığında da P değeri  $<0,05$  ölçülmüş olup, fark anlamlı bulunmuştur.

Talasemi major hastaları ile kontrol gruplarının orta kol çevrelerinin ölçümü kıyaslandığında P değeri  $<0,05$  bulunması nedeniyle fark anlamlı olarak görülmüştür.

Talasemi major hastaları ile kontrol gruplarının vücut kitle indeksleri kıyaslandığında gruplar arasında P değeri  $<0,05$  ölçülmüş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur.

Hasta grup ile kontrol grubunun boy, kilo, vücut kitle indeksi ve orta kol çevresi ölçümleri genel olarak incelendiğinde talasemi major hastalarının büyüme ve gelişme açısından geri kaldığı izlenmiştir. Bu durum literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Kan aminoasit düzeyleri incelendiğinde talasemi major hastaları ile kontrol gruplarının kandaki beta alanin, alanin, alfa amino bütirik asit, beta amino izobütirik asit, gama amino izobütirik asit, gama amino izobütirik asit, prolin, valin, treonin, ornitin, aspartik asit, lizin, glutamik asit, metionin, histidin, fenilalanin, 1-metil histidin, tirozin, karnozin, arjinosüksinik asit, glisin, norvaline, fosfoetanolamin, homositrulin, sistin, 2-amino adipik asit, losin, anserin, izolosin düzeyleri arasında  $P>0,05$  ölçülmüş olup gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kandaki hidroksiprolin, glutamin, hidroksilizin, 3-metil histidin, sitrulin, sistatyonin, asparagin aminoasitleri hasta ve kontrol gruplarının aritmetik ortalamaları incelendiğinde  $P<0,05$  ölçülmüş olup; talasemi major hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Kandaki homosistin, etonolamin, serin, taurin, triptofan, arjinin düzeyleri arasında  $P<0,05$  ölçülmüş olup, talasemi major hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Talasemi major hastalarının ve kontrol gruplarının idrar aminoasit düzeyleri kıyaslandığında beta alanin, gama amino izobütirik asit, treonin, taurin, aspartik asit, 1-metil histidin, 3-metil histidin, tirozin, serin, triptofan, karnozin, anserin, arjinosüksinik asit, 2-amino adipik asit, histidin, glutamik asit, ornitin, homositrulin, glisin, losin, aminoasitlerinin P değeri 0,05'in üzerinde ölçülmüş olup anlamlı bir fark görülmemiştir.

İdrarda etonolamin, alfa amino bütirik asit, alanin, beta amino izobütirik asit, prolin, valin, hidroksiprolin, asparagin, ornitin, lizin, glutamin, fenilalanin, metionin, hidroksilizin, norvaline, arginin, sitrulin, sistatyonin, izolosin, sistin aminoasit düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında  $P<0,05$  görülmüş olup talasemi major hastalarında anlamlı derecede fazla izlenmiştir.

İdrar aminoasitlerinden homosistin, ornitin, fosfoetonalamin düzeyi gruplar arasında kıyaslandığında  $P<0,05$  ölçülmüş olup talasemi major hastalarında anlamlı derecede düşük izlenmiştir.

Hastalarımızdaki serum ve idrar amino asitlerinin bazılarının yüksek, bazılarının ise düşük bulunması, artan hemoliz yoluyla açığa çıkan globülinlerdeki amino asitlerin tekrardan amino asit havuzuna girmesi, artan enerji ihtiyacı nedeniyle bazı amino asitlerin katabolize olması veya bazı amino asitlerin sentezinin artması veya renal tubuler disfonksiyon ile ilişkili olabilir.

Biyokimya tahlillerinden albümin, folik asit, kalsiyum, kolesterol, HDL, LDL, total protein, PTH düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında  $P<0,05$  ölçülmüş olup talasemi major hastalarında anlamlı derecede düşük ölçülmüştür.

Demir, ferritin, transferrin saturasyonu, fosfor düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında  $P<0,05$  ölçülmüş olup, talasemi major hastalarında anlamlı derecede yüksek görülmüştür.

DBK, folik asit, vitamin B12, trigliserit, kalsiyum, 25-OH Vitamin D, kreatinin düzeyleri kıyaslandığında  $P>0,05$  ölçülmüştür ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Talasemi hastalarında kontrol gruplara kıyasla HDL, LDL ve kolesterol seviyelerinin düşük çıktığı görülmektedir. Sonuçlar değerlendirildiğinde hipokolesteroleminin yüksek eritropoietik aktiviteye sahip anemilere eşlik ettiğini, yüksek eritropoietik aktiviteye bağlı hipokolesteroleminin, çoğalan eritroid hücrelerin kolesterol gereksinimlerinin artmasından kaynaklandığını düşünülmüştür.

Talasemi majörü olan hastalarda lipit ve kolesterol düşüklüğünün nedeni artan eritropoietik aktivite nedeniyle sindirim ürünlerinin hepsinin (karbonhidrat, lipid ve protein) ortak ürün asetil KoA'ya artan oranda metabolize edilmesi ile artan oranda asetil KoA'nın kullanılması sonucu kolesterol ve diğer steroidlerin sentezi azalmış olabilir.

Çalışmamızda ara bir metabolit olan homosistein düzeyi  $\beta$ -talasemi major hastalarında sağlıklı kontrollere göre hem serum ve hem de idrarda daha düşük olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Buna ilaveten serum folik asit ( $p < 0,05$ ) ve metionin ( $p > 0,05$ ) düzeyleri de düşük bulundu. Bu durum yüksek eritropoietik aktivitenin dolayısıyla yüksek enerji üretim veya kullanımının bir göstergesi olabilir. Çünkü folik asit ve metil donörü olarak metionin/homosistein direkt DNA yapısına katılmaktadır. Hemoliz ile DNA kaybedilmesinin sonucu olarak, beta talasemi major hastalarında homosistein, metionin ve folik asit düzeylerinin düşük bulunmuş olduğunu düşünüyoruz.

Talasemi majör hastalarında eritrositlerin erken hemolizi sonucu açığa çıkan hem'in sırasıyla biliverdin ve bilirubine dönüşerek idrar ve dışkı ile kaybedilmesi, hem'in prekürsörü olan süksinil-KoA'nın da kaybı anlamına gelmektedir. Süksinil-KoA'nın kaybı da sitrik asit siklusundan asetil-KoA'nın kaybına neden olmaktadır ki bu kayıp sitrik asit siklusundan daha az ATP, prekürsörü olması nedeniyle kolesterol ve steroid hormonlarının daha az sentezlenmesi büyüme yetersizliğine neden olan başka bir faktör olabilir. Bu açıdan daha geniş sayılı hasta serileri ile çalışmalar yapılması aydınlatıcı olacaktır.

## ÖZET

Bu çalışmaya Kafkas Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Kliniği'nde talasemi major tanısı ile takipli sık kan transfüzyonu alan on sekiz yaş altında olan 16'si erkek 18'i kız olan toplam 34 talasemi major hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda ise 16'sı erkek 18'i kız olan toplam 34 hasta derlenmiştir.

Hasta grup ile kontrol grubunun boy, kilo, vücut kitle indeksi ve orta kol çevresi ölçümleri ile Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarının persantil değerlerine göre genel olarak incelendiğinde talasemi major hastalarının büyüme ve gelişme açısından geri kaldığı izlenmiştir.

Hastalarımızdaki serum ve idrar aminoasitlerinin bazılarının yüksek, bazılarının ise düşük bulunması, artan hemoliz yoluyla açığa çıkan globülinlerdeki aminoasitlerin tekrardan amino asit havuzuna girmesi, artan enerji ihtiyacı nedeniyle bazı amino asitlerin katabolize olması, bazı amino asitlerin sentezinin artması veya renal tubuler disfonksiyon ile ilişkili olabilir.

Talasemi majörü olan hastalarda lipit ve kolesterol düşüklüğünün nedeni artan eritropoietik aktivite nedeniyle sindirim ürünlerinin hepsinin (karbonhidrat, lipid ve protein) ortak ürün asetil KoA'ya artan oranda metabolize edilmesi ile artan oranda asetil KoA'nın kullanılması sonucu kolesterol ve diğer steroidlerin sentezi azalmış olabilir.

Talasemi majör hastalarında eritrositlerin erken hemolizi sonucu açığa çıkan hem'in sırasıyla biliverdin ve bilirubine dönüşerek idrar ve dışkı ile kaybedilmesi, hem'in prekürsörü olan süksinil-KoA'nın da kaybı anlamına gelmektedir. Süksinil-KoA'nın kaybı da sitrik asit siklusundan asetil-KoA'nın kaybına neden olmaktadır ki bu kayıp sitrik asit siklusundan daha az ATP, prekürsörü olması nedeniyle kolesterol ve steroid hormonlarının daha az sentezlenmesi büyüme yetersizliğine neden olan başka bir faktör olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Beta talasemi major, büyüme ve gelişme geriliği

## ABSTRACT

This study included 34 thalassemia major patients, comprising 16 boys and 18 girls younger than 18 years old; who underwent frequent blood transfusions due to the diagnosis of thalassemia major in the Pediatric Hematology clinic of Kafkas University and Pediatric Hematology and Oncology Clinic of Pamukkale University. Also, 34 patients comprising 16 boys and 18 girls were included in the control group.

The comparison of the patient group with the control group revealed that thalassemia major patients had growth and developmental retardation based on the height, weight, body mass index, and middle arm circumference measurements and the percentiles determined by Olcay Neyzi et al.

The finding that some of the serum and urine amino acids were high and some were low in our patients might be associated with the following factors including increased hemolysis and consequent release of globulins causing the amino acids from these globulins to re-enter the amino acid pool; the catabolism of some amino acids due to increased energy needs, and renal tubular dysfunction.

In patients with thalassemia major, lipid and cholesterol levels were low. This might be caused by increased erythropoietic activity leading to increased metabolization of products of digestion (carbohydrates, lipids, and proteins) to the common product acetyl CoA; the increased consumption of which might be the cause of the reduced synthesis of cholesterol and other steroids.

Premature hemolysis of erythrocytes in thalassemia major patients causes the release of heme; which is converted to biliverdin and bilirubin consecutively. Biliverdin and bilirubin are excreted via urine and feces. This series of events causes loss of heme and succinyl-CoA, which is the precursor of heme. Loss of succinyl-CoA also leads to loss of acetyl-CoA from the citric acid cycle, causing reduced synthesis of ATP and reduced precursor levels for cholesterol and steroid hormone levels. Consequently, the synthesis of cholesterol and steroid hormones is reduced and this might be another factor leading to growth failure in these patients.

Keywords: Beta-thalassemia major, growth and developmental delay

## KAYNAKLAR

Abdulrazzaq YM, Ibrahim A, Al-Khayat AI, Dawson K. Beta-thalassemia major and its effect on amino acid metabolism and growth in patients in the United Arab Emirates. *Clin Chim Acta*. 2005 Feb;352(1-2):183-90.

Ackerman Z. Local iron overload in chronic leg ulcers. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(10):647.

Adams JG 3rd, Coleman MB. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. *Semin Hematol*. 1990;27(3):229. Hemoglobin Research Laboratory (151), VA Medical Center.

Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood*. 2001;97(11):3411. First Department of Internal Medicine, University of Athens School of Medicine, Laiko General Hospital, Greece.

Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion*. 2007;47(5):792. First Department of Internal Medicine, University of Athens Medical School, Laiko General Hospital, Athens, Greece.

Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Marchetti M, Piga A, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008;93(5):741. Epub 2008 Apr 15. Hematology Department and BMT Unit, Cancer Center, Cagliari, Italy.

Badaloo A, Jackson AA, Jahoor F. Whole body protein turnover and resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci (Lond)*. 1989 Jul;77(1):93-7.

Bender DA, Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, editors. *The citric acid cycle: the catabolism of acetyl-CoA*. Harper's Illustrated Biochemistry 28th ed. China: McGraw-Hill; 2009. 143–156



Bender DA. The citric acid cycle: the catabolism of acetyl-CoA. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, eds. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 28th ed. China: McGraw-Hill; 2009:143–156.

Bicakci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(9):e584.

Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. 2013 Jan; 3(1):365-401.

Bordbar M, Haghpanah S, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Karimi M. Genotype-phenotype correlation related to lipid profile in beta-thalassemia major and intermedia in southern Iran. *J Clin Lipidol*. 2012 Mar-Apr;6(2):108-13. Epub 2011 Dec 26.

Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, Di Gregorio F, Romeo MA, Longhi R, Mangiagli A, Melevendi C, Pizzarelli G, Musumeci S. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol*. 1998;99(2):76. Department of Pediatrics, University of Verona, Italy.

Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianciulli P, Maggio A, Renda D, Lai ME, Mandas A, Forni G, Piga A, Bisconte MG. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol*. 2004;124(1):114. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale-Pediatria, University of Ferrara, Ferrara, Italy.

Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007;138(3):291. Epub 2007 Jun 12. Clinica Pediatrica, Università di Ferrara, Ferrara, Italy

Brancaleoni V, DiPierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol* 2016; 38 Suppl1:32.

Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:231. Università di Milano, Policlinico Foundation IRCCS, Milan, Italy.

Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia

intermedia. *Br J Haematol.* 2000;111(2):467. Centre for Congenital Anaemias and Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre and Department of Internal Medicine, IRCCS Maggiore Hospital and University of Milan, Italy.

Carr S, Rubin L, Dixon D, Star J, Dailey J. Intrauterine therapy for homozygous alpha-thalassemia. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 2):876. Division of Maternal-Fetal Medicine, Brown University School of Medicine/Women and Infants Hospital, Providence, Rhode Island, USA.

Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion.* 1997;37(2):135. Department of Internal Medicine, University of Pavia, Italy.

Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients - radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol.* 2000 Aug;55(8):610-4. Department of Diagnostic Radiology and Organ Imaging, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong.

Christian Nasir, Nelly Rosdiana, and Aridamuriany Dwiputri Lubis. Correlation between 25-Hydroxyvitamin D and Lipid Profile among Children with Beta Thalassemia Major. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Oct 25; 6(10): 1790–1794.

Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood.* 2003;101(3):791. Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University Faculty of Health Sciences, Hamilton, ON, Canada.

Chung WS, Lin CL, Lin CL, Kao CH. Thalassaemia and risk of cancer: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(11):1066. Epub 2015 Apr 28.

*Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(6):581. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases.

Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood.* 2008;111(2):583. Epub 2007 Oct 19. Children's Hospital of Philadelphia, USA.

Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassemia: a clinical trial. *Blood*. 1995 Jan 1; 85(1):43-9.

De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004 Dec; 2 Suppl 2():249-55.

De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, Sobti P, Skordis N, Karimi M, Raiola G, Galati MC, Bedair E, Fiscina B, El Kholy M, I-CET (International Network on Growth Disorders and Endocrine Complications in Thalassemia). Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;11(2):167. Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, Quarta A, Casu G, Perrotta S, Pinto V, Musallam KM, Forni GL, Webthal Pulmonary Arterial Hypertension Group. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of  $\beta$ -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation*. 2014;129(3):338. Epub 2013 Sep 30. Galliera Hospital, Genoa, Italy (G.D., V.P., G.L.F.); University of Cagliari, Cagliari, Italy (R.G., P.B., M.-E.L.); IRCCS Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, University of Milan, Milan, Italy (M.D.C., K.M.M.); University of Turin, Turin, Italy (A.P.); Perrino Hospital, Brindisi, Italy (A.Q.); S. Francesco Hospital, Nuoro, Italy (G.C.); and Seconda University, Naples, Italy.

Detchaporn P, Kukongviriyapan U, Prawan A, Jetsrisuparb A, Greenwald SE, Kukongviriyapan V. Altered vascular function, arterial stiffness, and antioxidant gene responses in pediatric thalassemia patients. *Pediatr Cardiol*. 2012Oct;33(7):1054-60. Epub 2012 Feb 14. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

Domenica Cappellini M, Graziadei G, Ciceri L, Comino A, Bianchi P, Porcella A, Fiorelli G. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassemia intermedia: results of a phase II open study. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Feb; 26(1):105-11.

Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR, Vural H, Aylak F. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemia major. *J Trace Elem Med Biol.* 2013 Apr;27(2):109-11. Epub 2012 Nov 16. Department of Pediatrics, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey.

Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, Gotsis E, Rombopoulos G, Tolis G. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2006;134(4):438. Epub 2006 Jul 4. Haematological Department, Korinthos General Hospital, Korinthos, Greece.

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(3):466. Epub 2009 Nov 12. Transfusion Department and Thalassaemia Unit, General Hospital of Corinth, Greece.

Ferrara M, Matarese SM, Francese M, Borrelli B, Coppola A, Coppola L, Esposito L. Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 2002;117(2):436. Department of Pediatrics, The 2nd University of Naples, Via S. Andrea delle Dame no4, 80138 Naples, Italy.

Ferrara M, Matarese SM, Francese M, Borrelli B, Coppola L, Coppola A, Iarussi D, Esposito L. Role of apolipoprotein E (APOE) polymorphism on left cardiac failure in homozygous beta thalassaemic patients. *Br J Haematol.* 2001;114(4):959.

Forget BG, Pearson HA. Hemoglobin synthesis and the thalassemyias. In: *Blood: Principles and Practice of Hematology*, Handin RI, Lux SE, Stoesel TP (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1995. p.1525.

Forget BG. Thalassaemia syndromes. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.485.

Fraidenburg DR, Machado RF. Pulmonary hypertension associated with thalassaemia syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1368(1):127. Epub 2016 Mar 23.

Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009; Thalassaemia Research Center, Institute of Molecular Biosciences, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, Kalinyak KA, Hudes M, Bhatia S, Vichinsky EP, Multi-Centre Study of Iron Overload Research Group. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol.* 2006;135(4):574. Department of Hematology, Children's Hospital and Research Centre, Oakland, CA, USA.

Fung EB, Kwiatkowski JL, Huang JN, Gildengorin G, King JC, Vichinsky EP. Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):960-71. Epub 2013 Aug 14. Departments of Hematology at the Children's Hospital&Research Center, Oakland, CA and the Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland, CA.

Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *Acta Haematol.* 2009;122(2-3):155-64. Epub 2009 Nov 10. Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale Microcitemie, Azienda Sanitaria Locale 8, Università di Cagliari, Cagliari, Italia.

Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G, et al. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6(Suppl 1):158–169.

Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, Giardina P, Karpatkin M, Andrew M, LoIacono N, Seaman C. Chelation therapy in beta-thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr.* 1981;99(5):695.

Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med.* 2005;118(9):957. Department of Cardiology, Patras University Medical School, Rio Patras, Greece.

Haines D, Martin M, Carson S, Oliveros O, Green S, Coates T, Eile J, Schilling L, Dinu B, Mendoza T, Gerstenberger E, Trachtenberg F, Vichinsky E, Thalassaemia Clinical Research Network. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. *Br J Haematol.* 2013 Mar;160(5):680-7. Epub 2012 Dec 30. Hematology/Oncology Department, Children's Hospital&Research Center Oakland, Oakland, CA, USA.

Inati A, Kahale M, Perrine SP, Chui DH, Taher AT, Koussa S, Abi Nasr T, Abbas HA, Ghalie RG. A phase 2 study of HQK-1001, an oral fetal haemoglobin inducer, in  $\beta$ -thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(3):456-8. doi: 10.1111/bjh.12635. Epub 2013 Nov 13.

Işık Balcı Y, Ünal Ş, Gümrük F. Serum Lipids in Turkish Patients with  $\beta$  Thalassaemia Major and  $\beta$ -Thalassaemia Minor. *Turk J Haematol*. 2016 Mar 5;33(1):72-3. doi: 10.4274/tjh.2015.0168. Epub 2015 Apr 6.

Işın Yaprak, Meral Türker, Berna Atabay, Ebru Özerkan, Şule Can, Figen Akdenizoğlu, Haldun Öniz, Halil Aydınlioğlu, Esra Özer, Sezin Akman, Güzide Aksu, Funda Özgenç, Sadık Akşit. Growth and Endocrine Dysfunction in Thalassaemia Major. SSK Tepecik Training Hospital, Department of Pediatrics, Hematology, İzmir, Turkey.

İrken G. Hemoglobinopatiler: Talasemi takip ve tedavisinde gelişebilecek komplikasyonlar, izlem önerileri. İçinde: Soysal T, Ören H, Ünal S, Gürgey A. *Hematolog*. Cilt 4, sayı 1: Türk Hematoloji Derneği, Galenos Yayınevi, İstanbul; 2014:188-206.

Karimi M, Bagheri MH, Tahmtan M, Shakibafard A, Rashid M. Prevalence of hepatosplenomegaly in beta thalassaemia minor subjects in Iran. *Eur J Radiol*. 2009;69(1):120. Epub 2007 Oct 29. Hemostasis and Thrombosis Unit, Hematology Research Center, school of Medicine, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran.

Kelishadi R, Farajzadegan Z, Bahreynian M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2014 Jun; 65(4):404-10.

Lee SY, Chow CB, Li CK, Chiu MC. Outcome of intensive care of homozygous alpha-thalassaemia with or without prior intra-uterine therapy. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(7-8):546. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Princess Margaret Hospital, Hong Kong, China.

Liu D, Zhang X, Yu L, Cai R, Ma X, Zheng C, Zhou Y, Liu Q, Wei X, Lin L, Yan T, Huang J, Mohandas N, An X, Xu X. KLF1 mutations are relatively more common in a thalassaemia endemic region and ameliorate the severity of  $\beta$ -thalassaemia. *Blood*. 2014;124(5):803. Epub 2014 May 14. Department of Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China.

Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, Lafferty J, Patterson M, Eng B, Waye JS, Finklestein JZ, Chui DH. Hb H hydropsfoetalissyndrome: a case report and review of literature. *Br J Haematol.* 2001;115(1):72. Genetic Disease Branch, California Department of Health Services, Berkeley, CA, USA.

Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. *Indian J Pediatr.* 2005 Feb;72(2):159-64.

Lönnerdal B. Calcium and iron absorption--mechanisms and public health relevance. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010 Oct; 80(4-5):293-9.

Lücke T, Pfister S, Dürken M. Neurodevelopmental outcome and haematological course of a long-time survivor with homozygous alpha-thalassaemia: case report and review of the literature. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1330.

M. Angastiniotis, B. Modell, P. Englezos, V. Boulyjenkov. Prevention and control of haemoglobinopathies\* WHO/TIF (Thalassaemia International Federation) Meeting on the Prevention and Control of Haemoglobinopathies, Nicosia, Cyprus, 3-4 April 1993

M. Angastiniotis, B. Modell, P. Englezos, V. Boulyjenkov. Prevention and control of haemoglobinopathies.

Maioli M, Pettinato S, Cherchi GM, Giraudi D, Pacifico A, Pupita G, Tidore MG. Plasma lipids in beta-thalassemia minor. *Atherosclerosis.* 1989 Feb;75(2-3):245-8.

Maioli M, Vigna GB, Tonolo G, Brizzi P, Ciccarese M, Donegà P, Maioli M, Fellin R. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein(a) concentration and isoforms in beta-thalassemia. *Atherosclerosis.* 1997 May; 131(1):127-33.

Mansi KM, Aburjai TA. Lipid profile in Jordanian children with  $\beta$ -thalassemia major. *Int J Hematol.* 2008;18:93-98.

Martin A, Thompson AA. Thalassemias. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1383.

Mathey C, Di Marco JN, Poujol A, Cournelle MA, Brevaut V, Livet MO, Chabrol B, Michel G. Failure to thrive and psychomotor regression revealing vitamin B12 deficiency in 3 infants. *Arch Pediatr.* 2007 May; 14(5):467-71.

Matta BN, Abbas O, Maakaron JE, Koussa S, Daderian RH, Taher AT. Leg ulcers in patients with  $\beta$ -thalassaemia intermedia: a single centre's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1245-50. Epub 2013 Jul 15. Department of Internal Medicine, Division of Hematology&Oncology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon.

Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet*. 1996;14(1):55. Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolism, Rockefeller University, New York, USA.

Morris CR, Kim HY, Trachtenberg F, Wood J, Quinn CT, Sweeters N, Kwiatkowski JL, Thompson AA, Giardina PJ, Boudreaux J, Olivieri NF, Porter JB, Neufeld EJ, Vichinsky EP, Thalassaemia Clinical Research Network. Risk factors and mortality associated with an elevated tricuspid regurgitant jet velocity measured by Doppler-echocardiography in thalassaemia: a Thalassaemia Clinical Research Network report. *Blood*. 2011;118(14):3794. Epub 2011 Jul 19. Department of Emergency Medicine, Children's Hospital&Research Center Oakland, Oakland, CA, USA.

Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassaemia. *Am Fam Physician*. 2009;80(4):339. Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, USA.

Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Graziadei G, Magestro M, Wulff J, Pietri G, Taher AT. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with  $\beta$ -thalassaemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica*. 2014 Nov;99(11):e218-21. Epub 2014 Jul 4.

Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with  $\beta$  thalassaemia intermedia. *Haematologica*. 2011;96(11):1605. Epub 2011 Jul 26. Department of Internal Medicine, Division of Hematology&Oncology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon.

Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassaemias. *Haematologica*. 2013;98(6):833. Department of Medicine and Medical Specialties, IRCCS Ca'Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, University of Milan, Milan, Italy.



Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia. *Blood*. 2012;119(2):364. Department of Medicine and Medical Specialties, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, Milan, Italy.

Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA.  $\beta$ -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7):a013482. Department of Medicine and Medical Specialties, IRCCS CàGranda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, Milan, Italy.

Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. *J Int Med Res*. 2007;35(5):692. Department of Orthopaedics, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, Turkey.

Naqvi J, Marrow W, Nisbet-Brown E, et AL. Normal development of an infant with homozygous alpha thalassemia (abstract). *Blood*. 1997;90(suppl 1):132a.

Nasr MR, Abdelmaksoud AM, Abd El-Aal KS, Mabrouk NA, Ismael WM. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in beta-thalassemic children. *J Clin Lipidol*. 2008 Dec; 2(6):405-9. Ragab S, Safan M, Sherif A. Lipid profiles in  $\beta$ thalassemic children. *Menoufia Med J*. 2014;27:66–72.

Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2012;87(2):155. Epub 2011 Nov 24. Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA 90027, USA.

Oliveros O, Trachtenberg F, Haines D, Gerstenberger E, Martin M, Carson S, Green S, Calamaras D, Hess P, Yamashita R, Vichinsky E, Thalassemia Clinical Research Network. Pain over time and its effects on life in thalassemia. *Am J Hematol*. 2013;88(11):939.

Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 1999;341(2):99. University of Toronto, ON, Canada

Origa R, Satta S, Matta G, Galanello R. Glutathione S-transferase gene polymorphism and cardiac iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2008;142(1):143.

Origa R, Sollaino MC, Giagu N, Barella S, Campus S, Mandas C, Bina P, Perseu L, Galanello R. Clinical and molecular analysis of haemoglobin H disease in Sardinia: haematological, obstetric and cardiac aspects in patients with different genotypes. *Br J Haematol.* 2007;136(2):326. Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Ospedale Regionale Microcitemie-ASL 8, University of Cagliari, Cagliari, Italy.

Ozdem S, Kupesiz A, Yesilipek A. Plasma homocysteine levels in patients with beta-thalassaemia major. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(2):134-9.

Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, Porter JB, Walker JM, Wood J. Cardiovascular function and treatment in  $\beta$ -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging *Circulation.* 2013;128(3):281. Epub 2013 Jun 17.

Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, Gerardi C, Zuccarelli A, D'Ascola DG, Grimaldi S, Santodirocco M, Campisi S, Lai ME, Piraino B, Chiodi E, Ascoti C, Gulino L, Positano V, Lombardi M, Gamberini MR. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol.* 2013;163(4):520.

Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, Dover GH, Ikuta T, Witkowska HE, Cai SP, Vichinsky EP, Olivieri NF. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med.* 1993 Jan 14; 328(2):81-6.

Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D'Agruma L, Gasparini P, Siciliani MC, Iolascon A. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol.* 2000;111(2):461. Dipartimento di Paediatrica, II Università di Napoli, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, Milano, Italy.

Praticò G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassaemia. *Pediatr Med Chir.* 1998 Jul-Aug;20(4):265-8.

Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassaemia. *Blood.* 2011;118(13):3479. Department of Hematology, Wolfson Medical Center, Holon, Israel.

Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *Br J Haematol.* 2006;133(6):667. Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Medical Centre and School of Medicine, The Hebrew University, Ein-Kerem, Jerusalem, Israel.

Robertson JS, Hsia YE, Scully KJ. Defective leukocyte metabolism in human cobalamin deficiency: impaired propionate oxidation and serine biosynthesis reversible by cyanocobalamin therapy. *J Lab Clin Med.* 1976 Jan; 87(1):89-97.

Rossi F, Perrotta S, Bellini G, Luongo L, Tortora C, Siniscalco D, Francese M, Torella M, Nobili B, Di Marzo V, Maione S. Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels. *Haematologica.* 2014 Dec;99(12):1876-84. Epub 2014 Sep 12. Department of Woman, Child and of General and Specialist Surgery, Second University of Naples.

Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1135. Hematology Department, Hebrew University-Hadassah Medical Center, Ein Kerem, Jerusalem, Israel.

Schwartz E, Benz EJ Jr. Thalassemia syndromes. In: *Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 6th ed, Miller DR, Baehner RL (Eds), CV Mosby, St. Louis 1989. p.428.

Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007 Mar;82(3):199-202.

Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, Zilber R, Yaniv I, Tamary H. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2005 Feb; 74(2):93-100.

Sheeran C, Weekes K, Shaw J, Pasricha SR. Complications of HbH disease in adulthood. *Br J Haematol.* 2014 Oct;167(1):136-9. Epub 2014 May 5. Medical Therapy Unit, Monash Health, Clayton, Australia.

Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol.* 2006;81(9):670. Children's Hospital and Research Center at Oakland, Hematology/Oncology Department, Oakland, USA.

Singer ST, Styles L, Bojanowski J, Quirolo K, Foote D, Vichinsky EP. Changing outcome of homozygous alpha-thalassemia: cautious optimism. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22(6):539. Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital, Oakland, California, USA.

Singh A, Varma S.  $\beta$ -Thalassaemia intermedia masquerading as  $\beta$ -thalassaemia major. *BMJ Case Rep.* 2014;2014 Epub 2014 Nov 28.

Singh K, Kumar R, Shukla A, Phadke SR, Agarwal S. Status of 25-hydroxyvitamin D deficiency and effect of vitamin D receptor gene polymorphisms on bone mineral density in thalassemia patients of North India. *Hematology.* 2012 Sep; 17(5):291-6.

Singhal A, Davies P, Sahota A, Thomas PW, Serjeant GR. Resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jan;57(1):32-4.

Skordis N, Kyriakou A. The multifactorial origin of growth failure in thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011 Mar;8 Suppl 2:271-7.

Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, Ioannou Y, Rousounides A, Kleanthous M, Skordos G, Christou S. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major. *Eur J Haematol.* 2006 Aug; 77(2):150-6.

Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, Kato R, Coates TD, Harmatz P, Keens TG, Wood JC. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol.* 2011;155(1):102. Epub 2011 Aug 2. Divisions of Pediatric Pulmonology Pediatric Cardiology Hematology, Children's Hospital Los Angeles, USA.

Soliman AT, el Zalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr.* 1999 Feb;45(1):23-30

Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang.* 1990;58(1):50. Blood Transfusion Center, Faculty of Medicine at Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece.

Sparacia G, Iaia A, Banco A, et al. Transfusional hemochromatosis: quantitative relation of MR imaging pituitary signal intensity reduction to hypogonadotropic hypogonadism. *Radiology.* 2000;215:818-823.

Steinberg MH, Benz EJ Jr. Pathobiology of the human erythrocyte and its hemoglobins. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. p.356.

Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A, Zalouaa P, Shamseddine A. Pulmonary thromboembolism in beta-thalassemia intermedia: are we aware of this complication. Hemoglobin. 2002;26(2):107.

Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. Haematologica. 2008 Oct;93(10):1584-6. Epub 2008 Aug 25.

Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost. 2006;96(4):488. Internal Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon.

Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of  $\beta$  thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2011;152(5):512. Department of Internal Medicine, Division of Haematology&Oncology, American University of Beirut Medical Centre, Riad El Solh Beirut, Lebanon

Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2010;150(4):486.

Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood. 2010;115(10):1886. Department of Internal Medicine, Hematology-Oncology Division, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon.

Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned M, Cesaretti C, Cappellini MD. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. J Thromb Haemost. 2010;8(10):2152. Department of Internal Medicine, Hematology-Oncology Division, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon.

Tam DH, Farber HW. Pulmonary hypertension and beta-thalassemia major: report of a case, its treatment, and a review of the literature. *Am J Hematol.* 2006;81 (6):443. Evans Medical Foundation, Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, USA.

Vatanavicharn S, Pringsulka P, Kritalugsana S, Phuapairoj P, Wasi P. Zinc and copper status in hemoglobin H disease and beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Acta Haematol.* 1982;68(4):317.

Verhovsek M, So CC, O'Shea T, Gibney GT, Ma ES, Steinberg MH, Chui DH. Is HbA2 level a reliable diagnostic measurement for  $\beta$ -thalassemia trait in people with iron deficiency? *Am J Hematol.* 2012;87(1):114. Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Massachusetts, USA.

Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, Coates T, Boudreaux J, Neufeld EJ, Kenney K, Grant A, Thompson AA, CDC Thalassemia Investigators. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME). *Transfusion.* 2014 Apr;54(4):972-81. Epub 2013 Jul 25. Children's Hospital Oakland, Oakland, California; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; Weill Medical College of Cornell University, New York, New York; Children's Hospital Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California; Children's Healthcare of Atlanta at Scottish Rite, Atlanta, Georgia; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; Ann&Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, Illinois.

Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia World wide. *Ann N Y AcadSci.* 2005;1054:18. Department of Hematology/Oncology, Children's Hospital & Research Center at Oakland, CA, USA.

Vichinsky EP. The morbidity of bone disease in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:344. Department of Hematology/Oncology, Children's Hospital Oakland, California, USA.

Vij R, Machado RF. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *Chest.* 2010;138(4):973. Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, USA.

Vladimir Kubyshkin<sup>1</sup>, Nediljko Budisa. The Alanine World Model for the Development of the Amino Acid Repertoire in Protein Biosynthesis. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov; 20(21): 5507. 2019 Nov 5.

Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm IA, Fleisher M, Grady RW, Peterson CM, Giardina PJ, Thalassemia Clinical Research Network. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol.* 2009;146(5):546. Epub 2009 Jul 13. Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology, New York Presbyterian Hospital/Weill Medical College of Cornell, New York, USA.

Weatherall DJ. Disorders of globin synthesis: the thalassemiias. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*, 7th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2006:633–667.

Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012;26 Suppl 1:S3. Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, Oxford, UK.

Wood JC, Claster S, Carson S, Mentzer JD, Hofstra T, Khanna R, Coates T. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2008;141(6):891. Epub 2008 Mar 26. Division of Cardiology, Department of Pediatrics, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA.

Yang J1, Zhou R1, Ma Z2. Autophagy and Energy Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1206:329-357.

Yi JS, Moertel CL, Baker KS. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr.* 2009;154(5):766. Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA.