

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

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA ORAL DEFERASİROX VE
DİĞER DEMİR ŞELASYON TEDAVİLERİNİN KARDİAK, HEPATİK VE
ENDOKRİN ORGANLARDAKİ DEMİR BİRİKİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN T2*
MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Münevver BAŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

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

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA ORAL DEFERASİROX VE
DİĞER DEMİR ŞELASYON TEDAVİLERİNİN KARDİAK, HEPATİK VE
ENDOKRİN ORGANLARDAKİ DEMİR BİRİKİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN T2*
MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Münevver BAŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şule ÜNAL**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Çalışmanın tüm basamaklarında tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan, iyi bir doktor ve araştırmacı olabilmem için desteğini esirgemeyen ve farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Şule Ünal'a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde çalıştığım süre içinde de eğitimim için emek veren Prof. Dr. Murat Tuncer, Prof. Dr. Fatma Gümrük, Prof. Dr. Mualla Çetin, Prof. Dr. Duygu Uçkan-Çetinkaya, Doç. Dr. Ş. Selin Aytaç Eyüpoğlu, Doç. Dr. Barış Kuşkonmaz, Doç. Dr. Emine Betül Tavail ve Uzm. Dr. Turhan Bayhan'a

Hastalarımızın endokrinolojik değerlendirmelerini yapan ve endokrin testlerinin yorumlanmasında değerli zamanını ayıran Prof. Dr. Nazlı Gönç'e, hastaların radyolojik değerlendirmelerini yapan Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Tuncay Hazırolan ve Uzm. Dr. Gökçe Yıldırım'a, detaylı analizleri ve değerli zamanı için Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Erdem Karabulut'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe paylaşımları sayesinde hekimlik sanatını öğrenme fırsatı bulduğum değerli hocalarıma,

Çalışma ortamımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum Çocuk Hematoloji Ünitesi çalışanlarına,

Çalışmada kullanılan veriler için alınması gereken kan tetkiklerinde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Çocuk Hematoloji Ünitesi hemşirelerimiz Filiz Çetin ve Meliha Farcad'a

Yorucu ve stresli hastane yaşamında dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimi renklendiren tüm asistan arkadaşlarıma,

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

Sevgisi, desteği ve özverisiyle her zaman yanımda olan eşim Can Emre Baş'a,

Yürekten teşekkür ederim.

Dr. Münevver BAŞ

ÖZET

Baş M., Beta talasemi major hastalarında oral deferasirox ve diğer demir şelasyon tedavilerinin kardiyak, hepatik ve endokrin organlardaki demir birikimi üzerine etkisinin T2* MRG ile değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı 'nda takip edilen 37 β talasemi major hastası dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar en az 1 yıldır aynı çalışma ilacını almakta olan hastalardan belirlendi. Hastalara ortalama 6 ay (6-11 ay) ara ile iki kez karaciğer, kardiyak T2*, pankreas T2* ve R2*, hipofiz, tiroid T2 ve R2 MRG çekildi. Hastaların tam kan sayımı, serum biyokimyası ve endokrin testleri değerlendirildi. Hastalar aldıkları şelasyon tedavilerine göre 2 gruba ayrıldı: Deferasirox grubu, diğer demir şelatörleri grubu (desferoksamin, deferipron, desferoksamin + deferipron). İlaç gruplarına göre yaş, cinsiyet, splenektomi durumu, ağırlık persentili, boy persentili, vücut kitle indeksi, laboratuvar parametreleri, bu laboratuvar parametrelerinin değişim (δ -delta) değerleri, MRG T2* ya da T2 ve/veya R2* ya da R2 ölçümleri, ve bu MRG T2* ya da T2 ve/veya R2* ya da R2 ölçümlerinin değişim (δ -delta) değerleri incelendi. Çalışma grubundaki hastaların %54.9'unda osteopeni, %8.1'inde hipotirodi, %8.1'inde hipogonadotropik hipogonadizm ve %7.1'inde diabetes mellitus saptandı. İlaç gruplarına göre hipogonadizm, hipotirodi, pituiter yetmezlik ve osteoporoz açısından bakıldığında anlamlı fark bulunamadı. Daha önce normal kontrollerden çekilen MRG ölçümlerinin talasemi majorlu hastalarla karşılaştırılarak oluşturulmuş hipofiz, tiroid, pankreas MRG eşik değerlerine göre bulgularımız analiz edildiğinde sırasıyla deferasirox ve diğer ilaç grubunda hastaların tamamına yakınında hipofiz T2 eşik değerinin altında kaldığından, demir birikimine işaret eden bulgular saptandı. Her iki ilaç grubunda da tiroid demir birikiminin ilaç altında artış gösterdiği tespit edildi. Çalışma süresi ve hasta sayıları sınırlı olmakla birlikte deferasirox ve diğer ilaç grubu şelasyon etkinliği bakımından birbirine denk bulunmuştur. Tüm çalışma grubunun hastaları dahil edildiğinde pankreas R2* ile kalp T2*

arasında negatif yönde ilişki saptandı. Bu bulgu da pankreas demir birikimi ile kardiyak demir birikimi arasında korelasyon olduğuna işaret etti. Açlık glukoz değeri ile T2* pankreas MRG arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı. Açlık insülini ile pankreas R2* değeri arasında da istatistiksel anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı. Pankreas R2* değeri arttıkça (pankreas demir birikimi arttıkça), açlık insülininin de artmakta olduğu izlendi. Karaciğer T2* değeri ile HOMA-IR değeri arasında negatif korelasyon saptandı. Karaciğerde T2* değeri arttıkça HOMA-IR değeri düşmekteydi. Bu durum karaciğer demir birikimi arttıkça, insülin direncinin arttığına işaret etti. Sonuçlarımız β talasemi majorlu hastalarda endokrinopati sıklığının az olmadığına, bu hastaların hem kan testleri ile hem de T2* ya da T2 ve/veya R2* ya da R2 MRG ile kardiyak, karaciğer, hipofiz, tiroid ve pankreas demir birikimleri açısından izlenmesinin önemine işaret etmektedir. Özellikle kardiyak demir görüntülemesinin daha yaygın olarak hastalardan istenebileceği düşünülecek olursa kardiyak demir birikimi olan hastaların insülin rezistansı ve diabetes mellitus açısından yakın takip yapılması uygun olabilir. Öte yandan çalışmamızda karaciğer demir birikimi arttıkça insülin rezistansının artması karaciğer demir birikimi olan hastalarda insülin rezistansı açısından, özellikle HOMA-IR ölçümleri ile, değerlendirilmelerinin yapılmasına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi, endokrinopati, MRG ile değerlendirme

ABSTRACT

Baş M., The evaluation of iron accumulation in cardiac, hepatic and endocrin organs among patients with beta thalassemia major who are on deferasirox or other iron chelators, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, Ankara, 2014. Thirtyseven patients with β thalassemia major who were being followed up in Hacettepe University, İhsan Doğramacı Children's Hospital, Division of Pediatric Hematology and on the same study drugs for at least 1 year were included. Cardiac, hepatic T2*, pancreas T2* and R2*, pituitary, thyroid T2 and R2 MRI were ordered twice with a median interval of 6 months (6-11 months). The patients were evaluated in terms of complete blood count, serum biochemistry and endocrinological tests, as well. The patients were grouped into two according to iron chelation type: deferasirox group and other chelators group. The groups were compared according to age, gender, splenectomy status, body weight percentile, height percentile, body mass index, laboratory parameters, and MRI T2* or T2 and/or R2* or R2 values, and the changes (δ -delta) in these parameters were evaluated. Of the study group, 54.9% of the patients were found to have osteopenia, 8.1% had hypothyroidism, 8.1% had hypogonadotropic hypogonadism and 7.1% had diabetes mellitus. No statistically significant difference was identified between drug groups in terms of hypogonadism, hypothyroidism, hypopituitarism and osteoporosis. Almost all of the patients in the study group were found to have pituitary iron deposition according to the previously determined cut-off values with measurements from the healthy controls. In both drug groups, the iron accumulation in thyroid gland was found to increase in the second MRI measurements. Despite the limiting factors of small sample size and short follow-up time, deferasirox and the other drug group were found to have similar iron chelation effect. Among the all patients included in the study, pancreas R2* and cardiac T2* values were found to have a negative correlation, indicating increased iron accumulation in pancreas in parallel with cardiac iron accumulation. Fasting blood glucose level and T2* pancreas MRI measurements were found to be in negative correlation, significantly. On the

other hand, fasting insulin and R2* pancreas MRI were found to be in positive correlation. This indicated that the increase in pancreas iron overload was in parallel with the increase in fasting insulin. A negative correlation was found between hepatic T2* value and HOMA-IR, indicating the relationship between increased hepatic iron and insulin resistance. Our results indicated that endocrinopathy rates are common among the patients with β thalassemia major and the importance of follow-up of these patients with blood tests and T2* or T2 and/or R2* or R2 for the detection of iron status in the endocrine organs, in addition to cardiac and hepatic T2* evaluations. Since cardiac T2* measurements are more commonly evaluated in these patients, the patients who were found to have cardiac iron loading in these evaluations should be more meticulously tested for insulin resistance and diabetes mellitus. Furthermore, the patients who were found to have hepatic iron loading were suggested to be tested for insulin resistance, especially with HOMA-IR measurements.

Keywords: Beta Thalassemia major, endocrinopathy, imaging MRI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemoglobin ve Globinin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri	3
2.2. Talasemi	5
2.2.1. Alfa Talasemi	6
2.2.2. Beta Talasemi	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. Çalışma Grubu ve Yöntem	41
3.2. Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Onayı	47
3.3. İstatistiksel Yöntem	47
4. BULGULAR	48
4.1. Genel Özellikler	48
4.2. Tam Kan Sayımı ve Serum Biyokimyasal Parametreleri	52
4.3. MRG Bulguları	60
4.4. Endokrinolojik ve Diğer Sistemik Sorunları	71
5. TARTIŞMA	78
SONUÇLAR	88
KAYNAKLAR	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenocorticotropin Hormone
ALP	Alkalen fosfotaz
ALT	Alanin transferaz
AST	Apartat transferaz
C/EBP α	Core element binding protein
DFO	Desferoksamin
DFP	Deferipon
DM	Diabetes Mellitus
DEXA	Dual x-ray aborbsiyometri
EF	Ejeksiyon-fraksiyon
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
Fe ⁺²	Ferröz demir
FDA	Food and drug administration
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GDF15	Growth and diferantiation factor
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferaz
GvHH	Greft versus host hastalığı
Hb	Hemoglobin
HbF	Fötal hemoglobin
HBV	Hepatit B virus
HCV	Hepatit C virus
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPLC	High pressure liquid chromatography
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP3	İnsülin benzeri büyüme benzeri bağlayıcı protein
KMD	Kemik mineral dansitometrisi
KVÖ	Koryon villus örneklemesi
LH	Lüteinize edici hormon
LIC	Karaciğer demir konsantrasyonu
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini

MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NTBI	Plazma transferine bağılı olmayan demir
O ₂ ⁻	Süperoksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH	Hidroksil
RDW	Kırmızı küre dağılım genişliği
RES	Retiküloendotelyal sistem
SD	Standart sapma
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TGF-β	Doku büyüme faktörü β
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TWSG-1	Twisted gastrulation protein-1
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.1.	Hemoglobinin tetramer yapısı	3
Şekil 2.1.2.	Embryonik, f3tal ve erişkin globin ve buna bağlı Hb tipindeki ontogeni	4
Şekil 2.1.3.	Farklı hemoglobin tipleri ve içerdikleri farklı globin zincirleri.	5
Şekil 2.2.2.1.	Talasemi patofizyolojisi	14
Şekil 2.2.2.2.	Talasemik hastada yan kafa grafisinde genişlemiş diploe mesafelerine bağlı sa g3r3nt3s3	17
Şekil 2.2.2.3.	Talasemik hastada periferik yayma bulguları	18
Şekil 2.2.2.4.	Talasemi major hastalarında organlarda demir birikimi ve ilgili komplikasyonlar	28
Şekil 4.2.3.	Deferasirox ve diğer ilaç grubunda 3 ferritin değişim değerleri	60
Şekil 4.3.1.	İki ilaç grubunda kardiyak T2* değişimleri	68
Şekil 4.3.2.	İki ilaç grubunda karaciğer T2* değişimleri	69
Şekil 4.3.3.	İki ilaç grubunda tiroid R2 değişimleri	69
Şekil 4.4.1.	Açlık ins3lin ve eş zamanlı çekilen pankreas R2* arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi	76

TABLOLAR

Tablo 2.1.1.	Yaş'a göre hemoglobin yüzdeleri	5
Tablo 2.2.2.1.	Türkiye'de farklı illerden bildirilmiş β talasemi taşıyıcılığı sıklığı	9
Tablo 2.2.2.2.	Dünya'da sık görülen β talasemi mutasyonları	9
Tablo 2.2.2.3.	Demir şelatörlerinin özellikleri	26
Tablo 4.1.1.	Hastaların yaş, cinsiyet ve splenektomi durumları	49
Tablo 4.1.2.	İlaç gruplarına göre vücut ağırlığı persentili dağılım yüzdeleri	50
Tablo 4.1.3.	İlaç gruplarına göre boy persentil dağılımları	51
Tablo 4.1.4.	İlaç gruplarına göre vücut kitle indeksi dağılımları	52
Tablo 4.2.1.	İlaç gruplarına göre başlangıç laboratuvar bulguları	55
Tablo 4.2.2.	İkinci MRG çekilen hastaların eş zamanlı laboratuvar bulguları	57
Tablo 4.2.3.	İlaç gruplarının tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametreleri açısından δ değişim değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.3.1	Çalışma grubumuzun ilaç ve görüntülenen organa göre MRG dağılımları	61
Tablo 4.3.2.	İlk ölçümlerde T2* ve R2 MRG ölçümlerinin ilaç grupları açısından karşılaştırılması	63
Tablo 4.3.3.	İkinci ölçümlerde T2* ve R2 MRG ölçümlerinin ilaç grupları açısından karşılaştırılması	65
Tablo 4.3.4.	δ T2* ve δ R2 değişim değerlerinin ilaç gruplarına göre karşılaştırılması	67
Tablo 4.3.5.	δ Tam kan sayımı, δ serum biyokimyası ve δ T2, δ R2 değişimlerinin deferasirox dozu ile ilişki	70
Tablo 4.4.1.	İlaç gruplarına göre endokrinopati sıklıkları	72
Tablo 4.4.2.	ACTH, kortizol, TSH, serbest T3, serbest T4, açlık glukoz, açlık insülin değerlendirmeleri	73

Tablo 4.4.3.	İlaç gruplarına göre OGTT (0,30,60,90 ve 120. dakika kan şekeri), açlık insülin, tokluk insülin, C-peptid düzeyleri; HOMA-B, HOMA-IR hesaplamaları	74
Tablo 4.4.4.	Açlık insülin değerlerine göre insülin rezistansı	75
Tablo 4.4.5.	OGTT ve eş zamanlı çekilen ikinci pankreas T2*, R2* MRG ölçümleri arasındaki korelasyon analizleri	76
Tablo 4.4.6.	Boy kısalığına etki eden olası faktörlerin incelenmesi	77

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Beta talasemi major hastalarında β globin zincirinin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak yokluğu (β^0) veya azlığı, eritrositlerde α globin zincir fazlalığına ve zincir oranlarında dengesizliğe yol açarak ağır bir klinik tabloya neden olmaktadır (1). Eritrositlerde α 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 (2).

Beta talasemi major olan hastalarda klinik, hastaların uygun tedavi alıp almamalarına bağlı olarak çok değişkendir. Uygun tedavi alan hastalarda komplikasyonlar daha az yada hiç gözlenirken, uygun tedavi almayan hastalar, başta kalp yetmezliği olmak üzere, ağır klinik bulgularla kaybedilirler (3).

Talasemi majorlu hastalarda artmış intestinal demir absorpsiyonunun yanında düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemakromatozis) organ yetmezliklerine yol açmaktadır (4,5). Standart tedavi kabul edilen kan transfüzyonları ile birlikte düzenli demir şelasyon tedavisi uygulanan tedaviye uyumlu hastalarda komplikasyonların daha nadir olarak görülmesi beklenmektedir (6). Düzenli kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Ayrıca düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda kardiak, hepatik ve endokrin başta olmak üzere demir birikimine bağlı organ yetmezlikleri önlenebilir (6).

Demir, β talasemi majorlülü hastalarda sıklıkla önce karaciğerde, daha sonra miyokard hücrelerinde ve endokrin organlarda birikir. Bu hastalarda demir birikimine bağlı endokrinopatiler görülebilir. Yapılan bir çalışmada talasemi majorlülü hasta grubunda %54.7 sıklıkta hipogonadizm, %10.8 hipotiroidizm, %6.4 diyabet bildirilmiştir (7).

Dokularda demir birikiminin invazif olmayan metodlarla belirlenmesi hastaların bu komplikasyonlar yönünden yeterli takibine olanak verir. Bu amaçla kardiyak T2* manyetik rezonans görüntüleme (MRG) altın standard olarak kullanılmaktadır (8). Yine karaciğerdeki demirin tayininde hepatik T2* ya da R2* MRG ile yapılan ölçümlerin karaciğer biyopsisi ile yapılan karaciğer demir konsantrasyonu (liver iron concentration, LIC) ölçümleri ile korele olduğuna dair yeterli veri bulunmaktadır (1-3).

Dünya' da desferoksamin, deferipon, deferasiroks isimli üç demir şelatörü ruhsatlı olarak kullanılmaktadır (9). Bazı yeni şelatörler ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Diğer iki şelatöre göre daha yeni bir şelatör olması nedeniyle deferasiroksun endokrin organlardaki demir üzerine şelasyon etkisi hakkındaki bilgilerimiz daha sınırlıdır.

β talasemi majorlü hastalarda endokrin organlarda demir birikiminin erken saptanması, hastaların hormonal yetmezlikleri ve bunlara bağlı belirti ve bulguları gelişmeden önce tanınmasına ve şelasyon tipi ve dozunun ayarlanmasına olanak tanır. Çalışmamızda β talasemi majorlü hasta grubunda deferasiroks ve desferoksamin ve/veya deferipron alan hastaların kardiyak ve hepatik T2*, pankreas T2* ve R2*, hipofiz ve tiroid T2 ve R2 ölçümlerini prospektif olarak MRG ile ölçerek, bu değerlerin şelasyon ilacı ile ilişkili değişikliklerini karşılaştırmayı ve aynı zamanda hastaların biyokimyasal ve hormonal olarak değerlendirmeleri ile endokrin organlarındaki T2* MRG ölçümleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

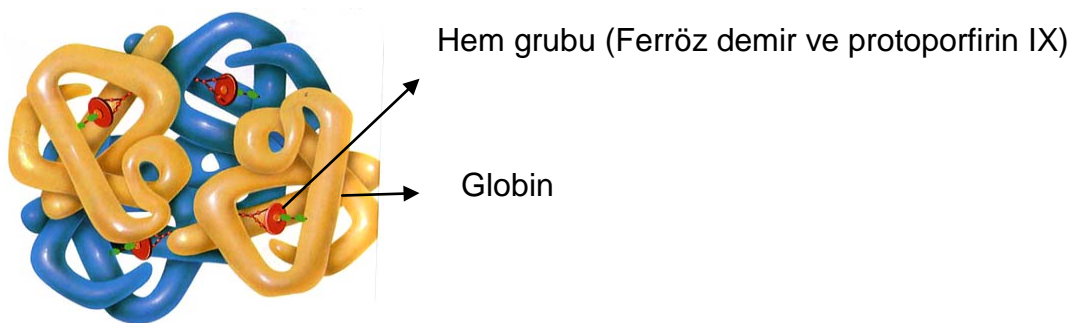
2.1. Hemoglobin ve Globinin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

Hemoglobin (Hb) eritrositlerin içindeki temel protein olup, başlıca görevi, akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır (10). Hemoglobin molekülü, hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşan bir tetramerdir. Hem oksijene bağlanma özelliğine sahip Fe^{+2} (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşur (9), (**Şekil 2.1.1.**).

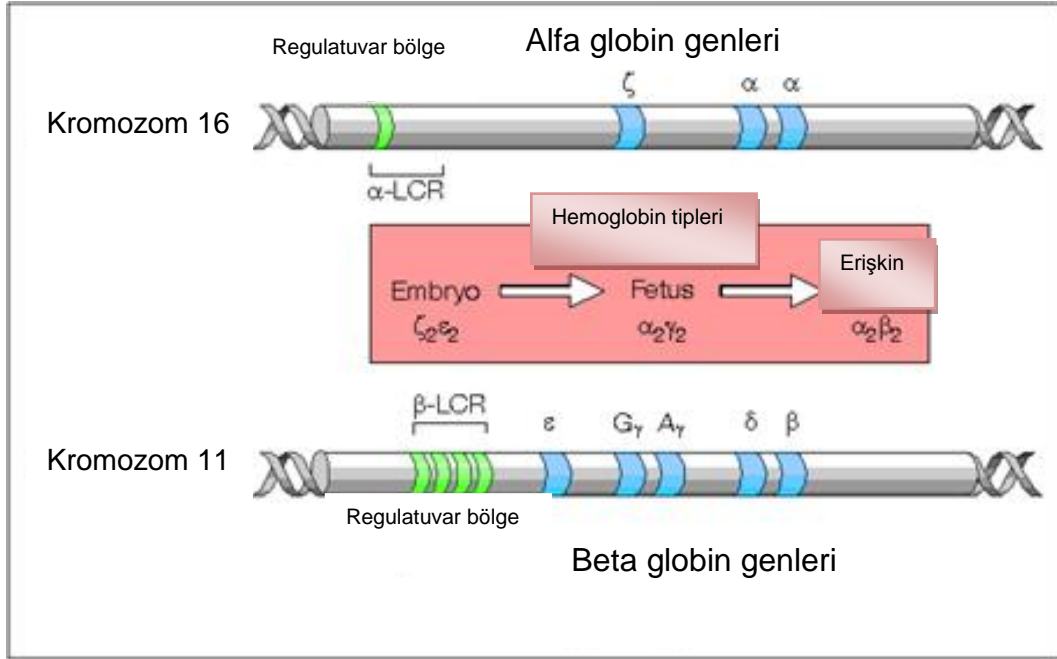
Hemoglobinin yapısında bulunan globin proteinlerinin sentezlendiği genler başlıca 2 gruba ayrılır (10):

1. Alfa (α) globin benzeri genler: 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup zeta (ζ), alfa1 ($\alpha1$) ve alfa 2 ($\alpha2$) olmak üzere üç genden oluşmaktadır.

2. Beta (β) globin benzeri genler: 11.kromozom kısa kolunda lokalize beta (β), epsilon (ϵ), 2 tip gama ($G\gamma$ ve $A\gamma$) ve delta(δ) olmak üzere beş genden oluşmaktadır (**Şekil 2.1.2.**).



Şekil 2.1.1. Hemoglobinin tetramer yapısı



Şekil 2.1.2. Embryonik, fetal ve erişkin globin ve buna bağlı Hb tipindeki ontogeni (11).

Farklı zincir tipleri, farklı hemoglobin tiplerinin oluşmasına neden olur (**Şekil 2.1.3.**). Sağlıklı erişkinde hemoglobin elektroforezinde >%95 HbA ($\alpha_2\beta_2$), %2-3,5 HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve <%2 HbF bulunur (1). Yaşa göre değişen farklı hemoglobin tiplerinin dağılımları **Tablo 2.1.1**'de gösterilmiştir.

Embriyonik Hb'ler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta üretilen eritrositlerin içerisinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik Hb'ler, $\zeta_2\epsilon_2$ (Gower I), $\alpha_2\epsilon_2$ (Gower II), $\zeta_2\gamma_2$ (Portland) gibi yukarıda adı geçen farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Epsilon zincirleri gebeliğin ikinci trimesterinden sonra görülmez. Kord kanında Hb Portland az da olsa tespit edilebilir (1).

Fetal Hb (Hb F) ($\alpha_2\gamma_2$), fetus ve yenidoğanın major hemoglobindir. Sıklıkla postnatal yaklaşık 3. ayda HbF dominant Hb olma özelliğini HbA'ya bırakır. Bu durum γ ve β globin genleri arasında "switch" olması sonucu oluşur. Hemoglobin F sıklıkla yaşamın ikinci yılında %2'nin altına iner (12).

Erişkindeki başlıca hemoglobin olan HbA'nın ($\alpha_2\beta_2$) doğumdan kısa bir süre sonra HbF'in yerini alır.

Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)		Hb A ($\alpha_2\beta_2$)		Hb H (β_4)	
α zinciri	α zinciri	α zinciri	α zinciri	β zinciri	β zinciri
γ zinciri	γ zinciri	β zinciri	β zinciri	β zinciri	β zinciri

Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$)		Hb Bart's (γ_4)	
α zinciri	α zinciri	γ zinciri	γ zinciri
δ zinciri	δ zinciri	γ zinciri	γ zinciri

Şekil 2.1.3.: Farklı hemoglobin tipleri ve içerdikleri farklı globin zincirleri (1).

Tablo 2.1.1. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri (13).

YAŞ	% HbA2	% HbF	% Hb A
0-7 gün	< 3.5	69-85	15-30
1 hafta- 2 ay	< 3.5	60-82	20-40
1-6 ay	< 3.5	20-60	40-80
6 ay-1 yaş	< 3.5	0.5-7	87-98
1-3 yaş	< 3.5	0-2	94-98
> 3 yaş	< 3.5	0-2	94-99

2.2. Talasemi

Globin proteinindeki kantitatif bozukluklar talasemilere neden olurken, yapısal bozukluklar anormal hemoglobine yol açar. Talasemiler alfa veya beta globin sentezinde azalmaya veya yokluğuna neden olan, sıklıkla otozomal resesif kalıtılan bir hastalık grubudur. von Jaksch 1889 yılındaki raporunda, anemili, splenomegalili ve lökositozlu bir erkek çocuğunu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak tanımlamış, bu hastanın lösemi olmadığı tespit edildiğinde, ilk olarak “von Jaksch anemisi” olarak tanımlanmıştır (14). Thomas B. Cooley 1925 yılında bu hastaları “Cooley Anemisi” olarak

adlandırmış, 1932'de Whipple ve Bardford yayınlarında Talasemi terimini ilk kez kullanmışlardır (15). Eski Yunanca Thalassa, deniz anlamına geldiğinden hastalığın Akdeniz bölgesinde daha sık görüldüğü gözlemine dayanarak hastalık "Thalassanemeia", deniz anemisi olarak tanımlanmıştır.

Talasemide temel sorun globin sentezinde kantitatif azalması veya yokluğudur. Hematolojinin temel kavramlarından biri normal bir hemoglobin fizyolojisinin sağlanabilmesi için eşit miktarda alfa ve beta globin zincirlerinin bulunması gereğidir. Normal hemoglobin sentezinin sağlanabilmesi için alfa ve beta zincirlerinin eşit miktarda sentezlenmesi ve bu oranda bir dengesizlik olmaması gerekmektedir (16). Beta talasemide beta zincirlerinin hiç sentezlenmesi ya da az sentezlenmesi sonucu alfa zincirleri lehine bir dengesizlik gelişmekte ve fazla alfa zincirleri eritrositlerin içerisinde birikmektedir. Bu birikim membran üzerinde oksidatif strese neden olmakta ve sonuç olarak hücre lizisi gelişmektedir (17).

Son yıllarda dünya genelinde sıklığında azalma eğilimi olsa da, özellikle Akdeniz populasyonunda prevalans ve taşıyıcılık hızlarının yüksek olması nedeniyle talasemiler bir halk sağlığı sorunu olma özelliğini korumaktadır.

2.2.1. Alfa Talasemi

Genellikle Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha az sıklıkla Akdeniz bölgesi ve Afrika'da görülür. Türkiye'de Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3.3'tür (18).

Duplike gen olması nedeni ile bir bireyde dört alfa geni olması gerektiğinden, bu genlerdeki farklı sayıdaki defektler dört farklı klinik tabloya neden olmaktadır (19):

1. Sessiz α taşıyıcısı (- $\alpha/\alpha\alpha$): Alfa geninin birinde mutasyon vardır. Yenidoğan devresinde kordon kanında %2-5 oranında Hb Bart's (γ_4) tespit edilir. Bu hastalar klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. Tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normal aralıklardadır. Yenidoğan devresi

dışında bu bireylerin tesbiti ancak in- vitro Hb zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile mümkün olabilir (1).

2. α talasemi taşıyıcısı ($--/\alpha\alpha$) ya da ($-\alpha/-\alpha$): İki alfa geninde mutasyon mevcuttur. Hipokrom mikrositer eritrositler görülür. Yenidoğan döneminde Hb Bart's %3-8 arasındadır ve 6 aydan sonra kaybolur. Tam kan sayımında MCV ve MCH değerleri düşüktür. Periferik kan yaymasında, hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi görülebilir. Tanı demir eksikliği ve β talasemi taşıyıcılığı dışlanan hastada genetik çalışmalar ile konulabilir (20).

3. HbH hastalığı($--/-\alpha$): Üç alfa geninde delesyon mevcuttur. Hemoglobin elektroforezinde %20-40 oranında Hb Bart's tespit edilir. Daha sonra Hb Bart's yerini %5-30 oranında Hb H'e (β_4) bırakır. Hemoglobin değerleri 7-11 g/dl civarındadır. Hastaların adölesan ve gebelik döneminde transfüzyon gereksinimleri olabilir. Eritrositlerin parlak kretil mavisi ile inkübe edilmesi sonucu eritrositlerde inklüzyonlar görülür. Klinik bulgular talasemi intermedia veya ondan daha hafif bir tabloya yol açar. Hipokromi ve mikrositoz görülür. İndirekt hiperbilirubinemi, kolelitiyazis, talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri görülebilir (21).

4. Alfa talasemi majör($--/--$): Dört alfa geninde kısmi veya tam delesyon veya fonksiyon kaybı sonucu oluşur. Doğumda majör hemoglobin, Hb Bart's olup az miktarda HbH ve Hb Portland olabilir. Bu bebekler hidrops fetalis nedeniyle sıklıkla intarauterin hayatta kaybedilirler (1).

Alfa talasemilerin %90'ında delesyon, %10'unda ise nokta mutasyonlar sorumludur. En sık rastlanan 3.7 ve 4.2 kb büyüklükteki delesyonlardır (1). Beş kb'den daha büyük delesyonlarda iki alfa geni de delesyona uğrar. En sık görülen büyük delesyonlar: ;__SEA, __MED, __FIL delesyonlarıdır. Nokta mutasyonları tek poli (A) bölgesinde ise sessiz talasemi gibi bulgu verirken, homozigot şekli Hb H fenotipinde daha ağır kliniğe neden olur. Bir nokta mutasyon sonucu oluşan Hb^{Constant spring} de

(HbCS) alfa genindeki nokta mutasyon neticesinde daha uzun olan bir alfa globin zincir üretimi olur (22).

2.2.2. Beta Talasemi

Beta talasemiler, beta globin genindeki mutasyonlar nedeniyle gelişir. Bugüne kadar yüzlerce mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen en sık görülen 20 mutasyon tüm mutasyon spektrumunun yaklaşık %80'inden fazlasını oluşturur. Alfa talasemilerdeki delesyonel mutasyonların aksine, beta talasemide genellikle 11. kromozomdaki beta globin geninde nokta mutasyonlar görülür. Coğrafi bölgeye özgü bazı mutasyonlar da vardır (1).

Beta talasemi, otozomal resesif geçişli bir hastalık olmakla birlikte nadir vakalar şeklinde otozomal dominant kalıtılan β talasemiler de rapor edilmektedir. Akraba evliliğinin sıklığı ve doğum hızının yüksekliği, Türkiye'de beklenenin üzerinde β talasemili çocuk doğmasının nedenidir (23).

Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2.1'dir (24). Bu sıklık dünya genelinde %5.1'dir (25). Akdenize kıyısı olan illerimizde bu sıklık çok daha yüksektir (26). **Tablo 2.2.2.1**'de Türkiye'de beta talasemi taşıyıcı sıklıkları gösterilmiştir. Türk toplumunda otuzu aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar: IVS-I-110 (%40), bunu IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (27,28).

Hastalarda β^0 ya da β^+ mutasyonlar olmak üzere klinik üzerine etkili iki farklı mutasyon grubu vardır (1).

1. β^0 Talasemi: Hiç β globin zincir sentezi olmamaktadır. α_4 tetramerleri stabil olmadığından eritrositlerin kemik iliğinde hemolizine neden olur. Homozigotlarda talasemi major kliniğe neden olur.

2. β^+ Talasemi: Az miktarda β globin zinciri sentezi vardır. Homozigot yada bileşik heterozigot hastalarda normalin altında HbA yapımı vardır ve talasemi intermedia fenotipine neden olur.

α talasemilerden farklı olarak, β talasemide klinik çeşitlilikten fonksiyonel genlerin sayısı değil, mutasyonların çeşitliliği sorumludur. Birçok mutasyonda β globin geni hiç eksprese olmaz iken bazı mutasyonlarda β globin geninde azalmış ekspresyon mevcuttur (29). Hastaların klinik ağırlığını tek başına β globin miktarı değil, α ve β globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik belirler. Homozigot veya heterozigot β talasemi hastalarında α globin geni mutasyonu da mevcut ise zincirler arası dengesizlik azalır ve daha hafif klinik bulgular görülebilir (1). **Tablo 2.2.2.2'**de Dünya'da sık görülen mutasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 2.2.2.1. Türkiye'de farklı illerden bildirilmiş β talasemi taşıyıcılığı sıklığı (30).

İl	β talasemi taşıyıcılığı sıklığı
Antalya	%13
Edirne	%6.4
Urfa	%6.4
Aydın	%5.1
Antakya	%4.6
İzmir	%4.8
Muğla	%4.5
İstanbul	%4.5

Tablo 2.2.2.2. Dünya'da sık görülen β talasemi mutasyonları (31).

Populasyon	β mutasyon
Hindistan	-619 del
Akdeniz	-101CTT
Kuzey Afrika	-88 CTT
Japonya	-31 ATG
Güneydoğu Asya	-28 ATC
Doğu Asya	IVS-nt GTA
Çin	IVS-nt 654 CTT
Akdeniz	IVS-nt 745 CTT

β TALASEMİ SINIFLAMASI:

1. β talasemi
 - Sessiz β talasemi taşıyıcılığı
 - β talasemi taşıyıcılığı
 - β talasemi intermedia
 - β talasemi major
2. Beta talasemi ile birlikte olan anomal hemoglobinler
 - Hb S/ β talasemi
 - Hb E/ β talasemi
 - Hb C/ β talasemi
3. Herediter persistan fetal Hb ve β talasemi
4. Otozomal dominant β talasemi

2.2.2.1.Sessiz β talasemi taşıyıcılığı: β -talasemi sessiz taşıyıcılarında tipik olarak HbA2 düzeyi normaldir (%2-3.5). Kırmızı küre indeksleri sıklıkla normal olan bu hastalarda, daha nadir olarak hafif bir mikrositoz olabilir (1-5). Bu hastalarda altta yatan moleküler bozukluk, β globin sentezinde hafif bir azalmaya yol açmaktadır. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promotor ve +1 cap site Inr bölge mutasyonları gösterilebilir (1).

2.2.2.2. β talasemi taşıyıcılığı: Bu bireylerde β globin genlerinden biri mutasyona uğramıştır. Tipik olarak bu kişilerde hemoglobin elektroforezi incelemesinde HbA2 düzeyi artmıştır (%3.5-8) (31). Bazı hastalarda HbF düzeyi de mutasyonla ilgili olarak yüksek bulunabilir (%1-5) (1). Demir eksikliği anemisinde, HbA2 düşürerek, β talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Öte yandan, folik asit ya da vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde HbA2 yüksek bulunabilir (1).

Beta talasemi taşıyıcı hastalarında hafif anemi, MCV <80fl, OEH <27pg, RDW normaldir. periferik kan yaymalarında mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, "target" hücreleri görülebilir. β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırt edilmelidir. β talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha derindir. β talasemi taşıyıcılarında hafif eritrositoz varken, demir eksikliği anemisi bir yapım eksikliği anemisi olduğundan kırmızı küre düşüktür (9). Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ise sıklıkla talasemi taşıyıcılarında normal, demir eksikliğinde artmış olmakla birlikte; talasemi taşıyıcılığında da artabileceğinden güvenilir bir ayırıcı değildir (9).

2.2.2.3.Talasemi intermedia: Altta yatan moleküler defekt β^+ veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot beraberliğidir (1-5). Enfeksiyon, cerrahi gibi stres durumları dışında hemoglobin değerleri 6-10 gr/dl düzeyindedir. Hematokrit, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW'de artış mevcuttur. Hemoglobin elektroforezinde: HbA düşükken (%10-20), HbF yüksektir (%70-80) (9). Talasemi intermedia hastalarında klinik heterojendir. Erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik hastalar olabileceği gibi hastaların büyük kısmı transfüzyon gereksinimi olmaksızın orta şiddette anemiye sahiptir (33). Daha ağır klinik tabloya sahip hastalar ise 2-6 yaş arasında tanı alırlar ve aralıklı kan transfüzyonu ihtiyacı duyabilir. Bazı hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği, hipersplenizm ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı görülebilir (34). İnefektif eritropoeze bağlı splenomegali, ekstramedüller hematopoez kitleleri, artmış demir emilimi sonucu demir birikimi bulguları, artmış eritropoetik aktiviteye bağlı kemik ekspansiyonu ve folik asit eksikliği, azalmış doku oksijenizasyonu ve doku frajilitesindeki değişikliklere bağlı bacak ülserleri, kronik anemiye bağlı büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, artmış ürik asite bağlı ürik asit nefropatisi klinik tabloya eşlik edebilir (33, 34).

Sağaltımda büyüme gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali yönünden izlem, gerektiğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanır. Talasemi intermedialı hastalarda kan transfüzyonu

almasalar dahi, artmış intestinal demir emilimine bağlı demir birikimi görülebilmektedir. Literatürde bu hastaların demir birikimi yönünden serum ferritin ve karaciğer demir birikimlerinin karaciğer biyopsisi ya da T2*/R2* MRG ile izlemi ve birikimin bu hastalar için belirlenen eşik değerlerin üzerine çıkması durumunda demir şelasyon tedavisinin başlanması yönünde veriler mevcuttur (35).

Splenektomi kan transfüzyon gereksinimini azaltsa da splenektomiye bağlı gelişebilecek artmış enfeksiyon riski ve pulmoner hipertansiyon, bunlara bağlı yüksek morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle mümkün olduğunca ertelenmelidir (36).

Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları (34):

- a. Büyüme ve gelişmede duraklama
- b. Yüz kemiklerinde değişiklikler
- c. Hipersplenizm
- d. Ekstramedüler hematopoez
- e. Bacak ülserleri
- f. Patolojik kırıklar
- g. Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon
- h. Enfeksiyon ve gebelik dönemleri
- i. Egzersiz kapasitesinde azalma

2.2.2.4. Beta talasemi ile birlikte olan anormal hemoglobinler:

Ülkemizde en sık anormal hemoglobin- β talasemi birliktelikleri, S/ β , D/ β , E/ β ve C/ β olup bunlardan klinik olarak önemli olanlar sıklıkla S/ β ve E/ β talasemilerdir (24,30).

2.2.2.5. Herediter persistan fetal Hb ve β talasemi:

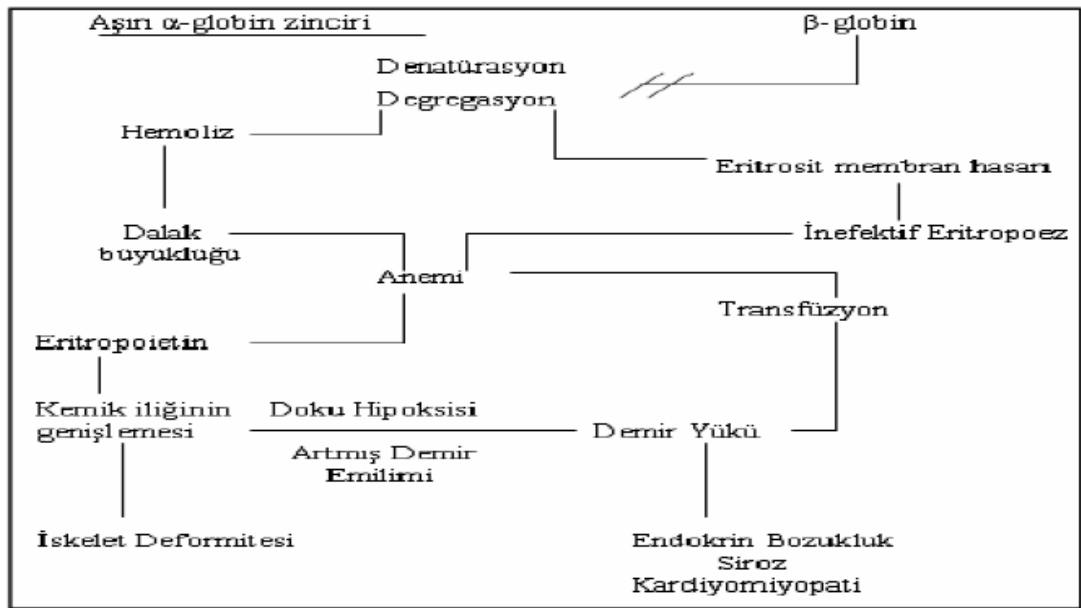
Hemoglobin F yüksekliği ile karakterizedir. Görülme sıklılığı bilinmemektedir. HBG1 ve HBG2 genlerinde nokta mutasyon veya β globin gen klastırında delesyonlar sonucu oluşmaktadır (1).

2.2.2.6. Otozomal dominant β talasemi: Hastalar sıklıkla talasemi intermedia kliniğine sahiptir (31). Hafif veya orta derece anemi mevcuttur. Periferik yaymada belirgin hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktanma görülür. Kemik iliğinde eritrosit öncüllerinde inklüzyon cisimcikleri görülür. Ebeveynlerin her ikisinin de normal olması bu tanıdan uzaklaştırır. Çünkü mutasyonların çoğunluğu de-novo mutasyondur (31).

2.2.2.7. β talasemi major:

a- β talasemi majorde patofizyoloji:

β globin zincir üretiminin sıklıkla hiç olmaması (β^0) sonucu ortaya çıkar. α globin zincirler β globinlerle eşleşemediğinden rölatif olarak artar (36). β globin zincir yapımı azaldığı veya olmadığı için HbA sentezi azalır ve mikrositik anemi gelişir. Talasemide yeterli β globinin üretilmemesi nedeniyle mikrositoz gelişir (1-5). α globin zincirleri hemoglobin sentezinde kullanılamaz α globin zincirleri büyük intraselüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çöker. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır (inefektif eritropoez). Dolaşıma geçen α globin zincir inklüzyonları içeren eritrositler yaşam süresini tamamlamadan, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken yıkılır. Anormal eritrosit hücreleri dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldığından, zamanla splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Ayrıca anemik hastalarda ekstramedüller hematopoez uyarıldığından, bu da hepatosplenomegali gelişmesine katkıda bulunur. Anemi eritropoetin yapımını arttırır. Kemik iliği mesafesinde genişlemeler olur ve bu genişlemelere bağlı kemik deformiteleri görülür (1), (**Şekil 2.2.2.1**).



Şekil 2.2.2.1. Talasemi patofizyolojisi (36).

β -talasemi majorlü hastaların tedavisinde temel prensip kan transfüzyonudur. Transfüzyon programına alınan hastalarda hemoglobinin yükselmesiyle birlikte anemi düzelir ve doku hipoksisi önlenir. Öte yandan eritropoietinin düşmesiyle birlikte anemiye bağlı gelişen masif eritroid seri aktivitesi azalır. Doku hipoksisinin düzelmesi bu hastalarda büyüme ve gelişmenin sağlanması bakımından da önemlidir. Ayrıca eritropoezin baskılanması ile intestinal demir absorpsiyonu da azalır (1-3). Talasemi majorlü hastalarda eritrosit transfüzyonları başlıca neden olmak üzere artmış intestinal demir Emilimi nedeniyle; ayrıca talasemi intermedialı hastalar özellikle artmış intestinal demir Emilimi nedeniyle demir yüklenmesine yol açmaktadır (1,2).

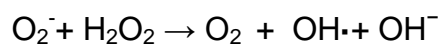
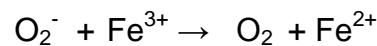
Hepsidin, diyetle demir Emilimini, plazma demir konsantrasyonunu ve doku demir dağılımını regüle eden ve karaciğerden sentezlenen bir proteindir. Hepsidin selüler demir transportörü olan ferroportin miktarını düzenler. Ferroportin ise intestinal sistemden demir Emilimini, makrofajlardan demir salınımını sağlar. *HAMP* geni "down-regulasyonu" sonucu hepsidin düzeyi azalır ve ferroportin düzeyi artar. Bunun sonucu plazma demir düzeyi yükselir (1).

Kronik transfüzyon tedavisi alan β -talasemi major hastalarında, transfüzyona bağlı eritropoezdeki baskılanma nedeniyle daha yüksek hepsidin seviyeleri görülebilmektedir (32). Yakın zamanda TGF- β super ailesinin bir üyesi olan “growth and differentiation factor-15” (GDF15) seviyesinin talasemik hastalarda arttığı ve in vitro olarak GDF15`in hepsidin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Yine “core element binding protein α ” (C/EBP α) aracılığı ile eritropoetin hepsidinin ekspresyonu üzerine “down-regulasyon” yaptığı bulunmuştur. Bu faktörlerin eritropoetik hücrelerden salgılandığına dair veriler bulunmaktadır (32).

TGF β ailesinden bir başka protein olan “twisted gastrulation protein-1” (TWSG-1) düzeylerinin de β talasemili hastalarda eritroid aktivitedeki yüksekliğe paralel olarak GDF-15 gibi yüksek bulunduğu yakın zamanda edinilen bir veridir. GDF-15 gibi, TWSG1 de bu hastalardaki düşük hepsidin düzeylerine neden olmaktadır (32).

Intestinal absorpsiyon ya da transfüzyonel demir birikimi devam ettikçe, demir transportundan sorumlu protein olan transferrinin demir bağlama kapasitesi aşılır ve bunun sonucunda transferrine bağlı olmayan serbest demir fraksiyonu oluşur. Bu da oksijen ilişkili organ hasarlanmasına neden olabilecek reaktif oksijen radikallerine yol açar (1).

Demirin redoks reaksiyonlarını katalize edebilme özelliği aslında demir toksisitesinin de başlıca nedenidir. Normal hücresel reaksiyonlar sonucu oluşan reaktif oksijen ara ürünleri olan superoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), organizmanın bunları uzaklaştırma kapasitesinin üzerine çıktığında oksidatif stres gelişmektedir. Oksijen ara ürünleri demire bağımlı Fenton reaksiyonu ile hücresel hasar yapabilecek oksijen radikallerine dönüşebilmektedir.



Hidroksil radikalleri (OH⁻), DNA ve protein gibi makromoleküllere hasar verebilir. Ayrıca hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonunu da artırır. İntraselüler yapılar ve özellikle lizozomlar bu çeşit peroksidasyona çok hassastır ve bu nedenle bu çeşit bir hücre hasarı lizozom membranının da zarar görmesi sonucu hücre ölümü ile sonuçlanır. Tüm bu reaksiyonlar ve hücre hasarı demirin aşırı birikimi ile giden klinik durumlarda daha fazla görülür ve bu da aşırı demir birikiminde görülen doku ve buna bağlı organ hasar ve yetmezliklerinin başlıca nedenidir.

b- β talasemi majorde klinik:

β talasemi major hastası bebeklerde doğumda talasemi ile ilgili klinik bulgu yoktur. Hasta bebekler doğumda HbF yüksekliği nedeniyle asemptomatiktirler. γ globin zincir yapımı hayatın ilk 4-6 ayı içinde hızlı bir şekilde azalır ve hastalarda anemi gelişir. Yaşamın 4-6 aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar ortaya çıkar. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gerilik, karın şişliği (hepatosplenomegaliye bağlı), sık enfeksiyon gibi bulgular ile hastanelere başvururlar. Bu hastalara kan transfüzyonu yapılmazsa anemi derinleşir, kalp yetmezliği bulguları gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden kaybedilebilirler (1-5).

β talasemide oluşan patolojilerden temelde alfa globin zincirinin hücrelerde birikmesi ve beraberindeki eritrositlerdeki hemoglobin eksikliğinin yol açtığı kronik hemolitik anemidir (5).

Hastalar büyüdükçe büyüme gelişme geriliği, maksiller bölge kemiklerinde belirginleşme, frontal kemiklerde çıkıntı ile "talasemik yüz" denilen özel bir yüz görünümü oluşur. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifizindeki çizgilerin erken birleşmesi sonucu kemikler kısalır. Kafa kemiklerinde belirgin olan değişiklikler, artan hematopoetik doku aktivitesi nedeniyle medullanın kemik aleyhine gelişmesinden ileri gelir (37). Kemik değişiklikleri, yüz, kostalar, ekstremitelerin küçük kemikleri ve uzun kemiklerde görülebilir. Kraniyumda tabula interna ve eksternanın inceliyor ayrılması sonucu radyolojik bir bulgu olan diploe kalınlaşması ve diploe

içinde ince kemik speküllerinin genişlemesine bağlı olarak dikine duran saç (hair on end) görüntüsü meydana gelir (**Şekil 2.2.2.2**). Ekstremitenin uzun ve küçük kemiklerinde korteksin incilmesi ve osteoporoz görülmesi sıktır. Sonuç olarak patolojik kırıklar görülebilir (38,39).

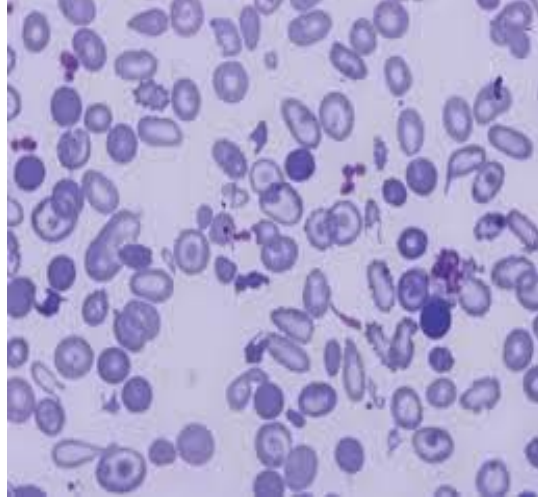


Şekil 2.2.2.2. Talasemik hastada yan kafa grafisinde genişlemiş diploe mesafelerine bağlı saç görüntüsü

c- β talasemi majorde tanı:

Hastaların ağır anemiye eşlik eden düşük MCV (50-70 fl) ve MCH (12-18 pg) değerleri vardır (1,32). Hipersplenizme bağlı lökopeni ve trombositopeni gelişebilir (31). Periferik kan yaymasında (**Şekil 2.2.2.3**) eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler çok belirgindir. Periferik yaymada santral solukluğu çok artmış eritrositler (hipokromi), küçük eritrositler (mikrositoz), çeşitli şekil değişiklikleri (poikilositoz), eritrositler arasında çap farklılıkları (anizositoz), target hücreler ve normoblastlar görülür. Kemik iliğinde eritroid seride hiperplazi, normoblastlarda demir granüllerinde artış olur. Serum demiri yüksektir, demir bağlama kapasitesi azalmıştır. Hemoliz nedeniyle indirekt bilirubin ve laktat dehidrogenaz yüksektir. β -talasemi major ve taşıyıcılarının belirlenmesinde hemogram ve hemoglobin elektroforezi kullanılmaktadır. Hemoglobin elektroforez yöntemleri olarak en sık seluloz asetat elektroforezi ve "high pressure liquid chromatography" (HPLC) kullanılmaktadır. HPLC hızlı bir metod olup pek çok merkezde tercih

edilmektedir. Hemoglobin elektroforezinde β^0 talasemi homozigot hastalarda HbA görülmezken, HbF düzeyi % 92-95'dir.



Şekil 2.2.2.3. Talasemik hastada periferik yayma bulguları

d- β talasemi majorde tedavi:

Beta talasemi major hastalarında tedavi genel olarak: eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır (1,9).

1.Eritrosit transfüzyonu:

β talasemi majorlü hastaların tedavisinde temel prensip kan transfüzyonudur. Transfüzyon programına alınan hastalarda hemoglobinin yükselmesiyle anemi düzelir ve doku hipoksisi önlenir. Amaç, aneminin düzeltilmesi, normal aktivite ve büyümenin sağlanması, ekstramedüller hematopoez ve kemik değişikliklerinin önlenmesidir. Transfüzyonlar 3-4 haftada bir düzenli olarak tekrarlanır (1-5).

Talasemi majorlü hastalarda pretransfüzyon hedeflenen hemoglobin değerine göre farklı transfüzyon uygulamaları bulunmaktadır. Sıklıkla önerilen pretransfüzyon hemoglobin değerinin 9 g/dl'nin üzerinde ve ortalama 12 g/dl'ye yükseltilecek şekilde transfüzyon yapılmasıdır. Bu şekilde transfüzyon alan hastalarda hepatosplenomegali, kemik deformiteleri daha az görülür ve intestinal demir emilimi azalır, ek olarak anemiye bağlı kardiyak

yüklenme önlenmiş olur. Bir diğer yaklaşım ise pretransfüzyon hemoglobin değerinin 12 g/dl'nin üzerinde olduğu, ortalama hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin üzerinde tutulduğu bir supertransfüzyon programıdır. Bu şekilde yapılacak transfüzyonlarla demir yükü ve buna bağlı komplikasyonlar daha fazla görüleceğinden bu rejim artık önerilmemektedir (1).

Hayatın ilk 10 yılında büyümenin normal olarak devam etmesi transfüzyon rejiminin yeterli olduğuna işaret eder (1). Buna göre hastalara pretransfüzyon hemoglobin düzeyi en az 9 g/dl'nin üzerinde olmasını sağlayacak transfüzyon aralığı ile (3-5 hafta) hastalara 10-20 cc/kg eritrosit suspansiyonu verilir. Hastaların transfüzyon sonrası hemoglobin değeri 16 g/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır.

Transfüzyon ilişkili komplikasyonlar şunlardır (13,33):

1. Hemolitik olmayan reaksiyonlar

a. Allerjik / anafilaktik reaksiyonlar: Plazma proteinlerinden kaynaklanır ve IgE aracılığıyla gelişir. Hafif veya ağır olabilir. Hafif reaksiyonlar, ürtiker, döküntü, kaşıntıya neden olabilirken, ağır reaksiyonlar stridor, bronkospazm, hipotansiyon ya da ölümlerle sonuçlanabilir.

b. Febril transfüzyon reaksiyonu: En sık görülen transfüzyon reaksiyonlarından biridir (33). Transfüzyonu izleyen 30. dakika ile birkaç saat arasında meydana gelir.

c. Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı: Genellikle transfüzyon sonrası ilk altı saatte ortaya çıkar. Takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateşle karakterizedir. Donördeki lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan küçük agregatlar pulmoner mikrosirkülasyonda tıkaçlara yol açar (41).

d. Transfüzyona bağlı Graft *versus* Host Hastalığı (GvHH): Alıcının bağışıklık sisteminin bozuk olduğu durumda, donörün T hücrelerinin hastanın dokularına saldırması sonucu oluşur. Talasemik hastaların bağışıklık sisteminde ağır bir selüler defekt olmadığından GVHH çok nadirdir.

e. Volüm yüklenmesi

f. Transfüzyon sonrası purpura

2. Hemolitik Reaksiyonlar

a. Akut Hemolitik Reaksiyon: Donörün eritrositlerindeki herhangi bir antijenle, alıcıda bu antijene karşı bulunan antikorun reaksiyonu sonucu meydana gelir.

b. Geç Hemolitik Reaksiyon: Önceden kan transfüzyonu yapılmış veya gebelik nedeniyle duyarlanmış alıcıda Rh, Kidd, Kell, Duffy alt grup eritrosit antijenlerine karşı Ig G antikorları gelişebilir ve daha sonraki transfüzyonlarda gecikmiş hemolize neden olur (42).

3. Transfüzyon ilişkili enfeksiyon bulaşı

- a. Viral (HIV,HCV,HBV, HTLV1, Batı Nil virüsü)
- b. Bakteriyal
- c. Parazitler
- d. Creutzfeld-Jacob hastalığı

4. Demir yüklenmesi:

2. Demir şelasyon tedavisi:

Talasemi majorlu hastalarda eritrosit transfuzyonları ve artmış intestinal demir emilimi nedeniyle demir birikimi olmaktadır (9). Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200 mg demir içerir. İnsan fizyolojisinde demir regülasyonu intestinal absorpsiyon düzeyinde olmaktadır ve fizyolojik bir ekskresyon mekanizması bulunmamaktadır (1). Bu nedenlerle talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Hastalar özellikle karaciğer, kardiyak ve endokrin organlar başta olmak üzere demir yüklenmesi geliştirirler. Bu dokularda biriken demir oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak doku hasarlanması ve organ yetmezliklerine yol açar (1). Yeterli şelasyon alamayan hastalarda demir birikimine bağlı kardiyak problemler hastaların hayatlarının ikinci dekadında erken kaybedilmesine neden olur (1-4).

Bu nedenlerle talasemik hasta tedavisinde eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyonu tedavinin iki önemli bacağıdır. Demir şelasyonuna, 20 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 ng/ml düzeyine

ulaştığında başlanır (1,40). Demir şelasyonu kararında karaciğer demir yoğunluğunun saptanması koşul değildir.

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500 - 1000 ng/ml seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir (1,9).

İdeal demir şelatörünün, Fe+3 afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalı, demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif demir dengesini sağlamalı, sadece aşırı demiri uzaklaştırırken, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır (9).

Desferoksamin (DFO): Yetmişli yılların ortalarında talasemi tedavisinde demir şelasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. *Streptomyces pilosus* isimli bakteriden geliştirilen bir şelatördür (40). Desferoksaminin yarılanma ömrü 8-10 dakika olup plazma klirensi çok hızlı olduğundan subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir (9).

Desferoksamin iki yolla etkili olur: birinci yol demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atmak, ikinci yol serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktır (1). Eritrositlerin yıkımı ile oluşan demir DFO'ya bağlanıp idrar ile atılırken, hepatositlerdeki demir ise DFO'ya bağlanıp gaita ile atılır (1,9). İlacın etkinliği dozuna, verilmiş yoluna, demir moleküllerinin boyutuna, vücuttaki C vitamini düzeyine ve hastanın şelatör tedavisine uyumuna göre değişir (9).

Desferoksamin taşınabilir bir pompa aracılığıyla 8-12 saatlik subkutan infüzyon ile uygulanan, demire yüksek afinitesi olan bir hegzavalan hidrosilamindir (43). Genellikle önerilen haftada 5-7 gün kullanımıdır. Büyüme tamamlanana kadar 40 mg/kg/günün aşılması, büyüme tamamlandıktan sonra ise 50 mg/kg/günün geçilmemesi önerilir. İlacın 2 yaşından önce kullanımı önerilmemektedir (1).

Ağır demir birikimi olan hastalarda haftanın 7 günü, 24 saatlik infüzyonla ve iv kullanım ile daha etkin şelasyon yapılabilir. Vitamin C demir

depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla sadece DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg p.o alınır (43). Ancak, DFO infüzyonundan bağımsız C vitamini kullanılmasından mobilize olan demir serbest radikal reaksiyonu yapabileceğinden kaçınılmalıdır (1). İnfüzyon bölgesinde lokal eritem oluşabilir ve subkutan nodullere neden olabilir (44).

Desferoksamin tedavisine bağlı olarak hastaların yaklaşık üçte birinde yüksek frekanslarda işitme kaybı ve/veya tinnitus görülebilir. Bu durum sıklıkla kalıcıdır. Ayrıca DFO kullanan hastalarda gece ve renk körlüğünün eşlik ettiği progresif görme kaybı da bildirilmiştir. DFO'nun bu yan etkileri sıklıkla doza bağımlıdır ve düşük demir yükü olan hastalarda daha sık görülür (45,46). Okuler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır (46).

Öte yandan bazı mikroorganizmalar demir alımı için DFO'yu kullanabilmektedir (9). Örneğin *Yersinia enterocolitica* bu şekilde DFO'dan yararlanabilir. Normalde ciddi bir enfeksiyona neden olmayan *Yersinia*, DFO alan talasemili hastalarda fatal seyirli olabilir. Nedeni açıklanamayan ateş varlığında, neden tanımlanıncaya kadar DFO tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir (47).

Hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Kemik metafizlerinde radyolojik anormallikler yaptığı bildirilmiştir (48).

Desferoksamin kullanımındaki en önemli problem yan etkilerinden çok kullanım zorluğu nedeniyle yaşanan hasta uyum problemleridir (1).

Deferipron (DFP): Deferipron bidentate ve lipofilik bir şelatördür. Lipofilik oluşu doku penetransının daha iyi olmasını sağlamaktadır. Glukuronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır (49). Etkisi esas olarak plazmadaki transferine bağlı olmayan demirin (NTBI) mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. 75-100 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda uygulanır (9, 40).

Pennel ve arkadaşları semptomatik olmayan, T2* değeri 8-20 ms ve EF >%56 olan 61 talasemi majorlu hastada subkutan DFO (ortalama 43 mg/kg/gün, 5-7 gün/hafta) ve oral DFP (ortalama 92 mg/kg/gün) tedavilerini başlangıç, 6 ve 12. ayda kalp demir miktarını T2* MRG ile ölçerek karşılaştırmıştır. Buna göre T2* değerindeki artış DFP grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (27% vs 13%; p = 0.023). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) DFP alan grupta bir yılın sonunda anlamlı olarak (3.1% vs 0.3%; p = 0.003) yükselmiştir. İki grup arasında karaciğer demir yükü (-0.93 mg/g kuru ağırlık vs -1.54 mg/g kuru ağırlık; p = 0.40) ve serum ferritin düzeyleri açısından (-181 microg/L vs -466 microg/L; p= 0.16) farklılık bulunmamıştır. Buna göre DFP tekli tedavisi bir yılın sonunda DFO'ya göre asemptomatik myokardial siderozisi azaltmada daha etkili bulunmuştur (50).

Deferipronun yan etkileri olarak nötropeni, agranülositoz, eklemlerde özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı, şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi agranulositozdur. DFP alan olguların %0.5-1'inde idosinkratik agranulositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (51). Haftalık düzenli kan sayımı ile absöü nötrofil sayım kontrolleri DFP'nin agranülositoz riski nedeniyle mutlaka yapılmalıdır (52).

Deferipronun DFO ile birlikte kullanımı sinerjistik olmasa bile additif etki yaratır. Mekik hipotezine intraselüler demir DFP tarafından şelate edildikten sonra plazmadaki güçlü bir şelatör olan DFO'ya transfer edilir. Ayrıca DFP hücre içine tekrar girerek daha fazla demir bağlar ve böylece daha fazla demir atılımı sağlanır (1,9,40).

Deferasirox: Deferasirox, Kasım 2005'te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi (transfüzyonel hemosiderozis) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de EMEA (Avrupa İlaç Ajansı) onayını almıştır (9). Deferasiroks tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül deferasiroks gerekmektedir (40). Oral alımından sonra

yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılımını sağlar (9,40). Deferasiroks oral efervesan tabletlerle sabah saatlerinde alınmaktadır. Genellikle önerilen 30 mg/kg/gün dozunda günde bir kez şeklinde uygulama ile negatif şelasyon sağlanmasıdır (53). Doz cevap alınmadığında 40 mg/kg'a kadar çıkarılabilir (40).

Talasemi majorlu 192 hastada 1 yıllık prospektif çalışma sonunda deferasiroks kullanımı (32.6 mg/kg/gün) ile kardiyak demir birikiminde azalma görülürken, myokardiyal T2* değeri 11.2 ms (\pm 40.5%)'den 12.9 ms (\pm 49.5%)'e (+16%; $p < 0.001$) değerine yükselmiştir. Sol ventrikül EF değerinde değişiklik olmamıştır (54).

Deferasiroks (40/mg/kg/gün) ve subkutan desferoksamin (50-60mg/kg/gün) tedavilerinin 197 talasemi majorlu hastada hastada karşılaştırıldığı 2014'de yayınlanan CORDELIA çalışmasında çalışmaya ortalama yaşı 19.8 yıl ve kardiyak T2* değeri 6-20ms olan hastalar dahil edilmiştir. Bu prospektif randomize çalışmada, 1 yıllık kullanım sonrası myokardiyal T2* değerleri karşılaştırılmıştır. Deferasiroks grubunda bazal T2* değeri 11.2 ms'den 12.6ms'ye yükselirken, DFO kolunda 11.6 ms'den 12.3 ms'ye yükselmiştir. Çalışmada deferasiroksun orta ve hafif derecede kardiyak demir birikimi olan talasemi majorlu hastalarda DFO ile denk etkinliğe sahip olduğu yorumu yapılmıştır (55).

Deferasiroks genellikle iyi tolere edilmekle birlikte klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan serum kreatinin değerlerinde artış, hastaların %36'da gözlenmiştir (43). Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi orta-hafif derecede mide-barsak yakınmaları olguların %26'sında gözlenmiştir (56). Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında ve daha sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarı lamba ile lensin katarakt gelişimi açısından değerlendirilmesi ve hastaların odimetrik muayenelerinin yapılması önerilir (51).

Özellikle çocuk ve adolesan β talasemi majorlu olgulardan serum ferritin düzeyi <1500 ng/ml olanlarda renal Fankoni sendromu bildirilmiştir (57).

Ayrıca spot idrarda protein/kreatinin oranının >0.6 'ya çıktığı aralıklı proteinuriler de deferasirox alan hastalarda bildirilmiştir (%18.6). Deferasirox alan hastaların ayda bir kez proteinuri açısından değerlendirilip, oran >0.6 olduğunda tekrar düşene kadar geçici olarak ilaca ara verilmesi önerilmektedir (43,56-58).

Deferasirox'un diğer bir yan etkisi hipertransaminazemidir. Tekrarlayan kontrollerinde karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmaması ve on katı gibi bir artış olması durumunda deferasirox dozunun 10 mg/kg azatılması önerilir (40,53). Ayrıca deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler görülebilmektedir. Hafif olgular tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın kendiliğinden geriler. Daha ağır olgularda ise ilaç kesilip döküntü geçtikten sonra daha düşük dozlarda başlanıp, yavaş yavaş doz artırılması önerilir (9,40,53).

Deferasirox tedavisi sırasında agranulositoz, nütropeni, anemide ağırlaşma ya da trombositopeni bildirilmiştir (40,43).

Deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Genellikle bu yan etkiler hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olup, tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde görülürler (9).

Dünyada ve ülkemizde ruhsatlı olarak üç demir şelatörü kullanılmaktadır: desferoksamin, deferipon ve deferasirox. **Tablo 2.2.2.3**'te demir şelatör ilaçlarının özellikleri özetlenmiştir (43).

Tablo 2.2.2.3.: Demir şelatörlerinin özellikleri (40,43,53).

	Desferoksamin	Deferipon	Deferasirox
Moleküler ağırlık (kD)	657	139	373
Şelasyon özelliği	Hekzadante	Bidante	Tridante
Doz	30-60 mg/kg	75-100 mg/kg	20-40 mg/kg
Kullanım şekli	Subkutan veya intravenöz 8-12 saatlik infüzyon, 5-7 g/hafta	Oral günde üç kez	Oral günde bir kez
Yarı ömrü	8-10 dakika	1,5-4 saat	8-16 saat
Atılım şekli	%40-60 fekal	%90 üriner	%90 fekal

3. Splenektomi:

Yetersiz transfüzyon alan, sürekli orta derecede anemisi olan hastalarda ekstramedüler eritropoeze bağlı olarak dalak büyür ve zamanla hipersplenizm gelişir (1).

Hipersplenizm gelişen hastaların transfüzyon gereksinimi artar ve splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir. Splenektomi 5 yaşından büyük hastalarda, dalağın 6 cm'den büyük olması ve karında distansiyona neden olması ya da hastanın transfüzyon ihtiyacının artması (200-220 ml/kg/yıl'dan daha fazla kan transfüzyonu ile ortalama hemoglobin seviyesinin sağlanması) durumlarında düşünülmelidir (1-4,59,60).

Splenektomi nedeniyle görülebilecek komplikasyonlar akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemde de görülebilecek *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Niesseria meningitidis* enfeksiyonlarıdır. Splenektominin 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve *H. influenzae* aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması dalağın aynı zamanda bağışıklık sistemi için de önemli bir organ olması nedeniyle görülebilecek enfeksiyon risklerini azaltır (59). Endemik yerlerde yaşayan bireyler splenektomi sonrası malaria için de profilaksi kullanmalıdır

(1). Splenektomi sonrası hastalarda lökositöz ve trombositöz görülebilir. Splenektomi sonrası görülebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur. Bu nedenlerle splenektomi endikasyonu konulurken dikkatli davranılmalıdır (60).

4. Komplikasyonların izlem ve tedavisi:

Demir birikimi:

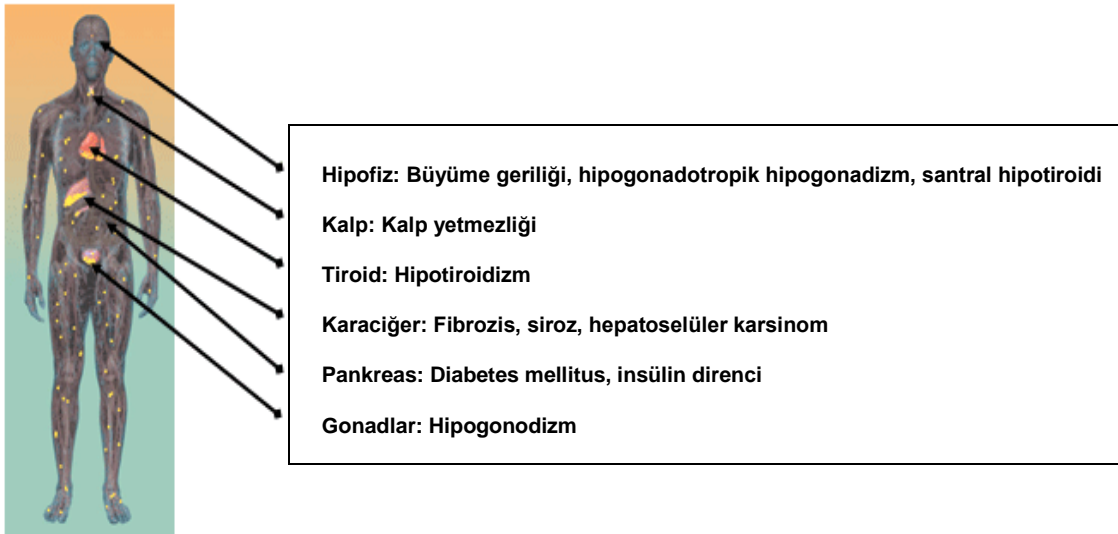
Tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistem demir emiliminin artması sonucu vücutta demir birikimi gelişir (61,62) **(Şekil 2.2.2.4).**

Demir depolanması ilk olarak kemik iliği ve retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde gerçekleşir. Retiküloendotelyal sistem hücrelerinin demir depolama kapasiteleri aşıldığında, demir makrofajlardan plazmaya salınmaya başlanır (63). Aşırı demir yükü olan durumlarda, transferinin demir taşıma kapasitesi da dolar ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) oluşur. Transferine bağlı demirin hücre içine girişi engellenir ancak serbest demirin hücre içine girişi devam eder ve bu durum labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak oksiradikal oluşumunu katalize eder. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi tüm hücrel komponentleri hasarlandırarak hücre nekrozu ve fibrozise neden olur (1,9,17).

Karaciğerde, diğer parankimal organlarda ve miyokard hücrelerinde demir birikimi bu dokularda hasara ve fonksiyon kayıplarına neden olur. Kalp yetmezliği yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalardaki başlıca ölüm nedenidir. Ayrıca hepatik demir yüklenmesine bağlı, hipertransaminazemi, fibrozis, uzun dönemde siroz ve hepatoselüler karsinom talasemi hastalarında demir birikim ile ilgili komplikasyonlardır (64). Bu hastalarda büyüme geriliği (25-33%), hipogonadizm (%35-55), hipoparatiroidizm (%4), hipotiroidizm (%9-11), diabetes mellitus (%6-10) gibi endokrinopatiler de sık olarak görülmektedir (65).

Vücut demir birikimi serum ferritin değerleri ile değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü, kolay olması, invazif bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir yükü birikiminin değerlendirilmesi amacıyla

yaygın olarak kullanılmaktadır (51). Ancak ferritin bir akut faz proteini de olduğundan enflamasyon ve enfeksiyonlar ferritin düzeyini etkilemektedir (9). Askorbik asit ve artmış eritropoez de dolaşımdaki ferritin düzeyini etkilemektedir. Serum ferritin değeri 2500 ng/ml'nin altında olduğu durumda kardiyak komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Ancak talasemi hastalarında hedef, ferritin düzeyinin 1000 ng/ml'nin altında olmasıdır (1,9,40,43).



Şekil 2.2.2.4. Talasemi major hastalarında organlarda demir birikimi ve ilgili komplikasyonlar

Demir birikimi ve MRG:

Manyetik rezonans ekolarına bütün organlar farklı kontrastlarda cevap verir. Eko zamanı arttıkça organların koyulaşması artarken, demir içeren organlar daha hızlı koyulaşır (66). T2* bir dokunun iki kat koyulaşması için gerekli eko zamanını gösterir. Ayrıca görüntü koyulaşması R2 ya da R2* olarak da tanımlanabilir. Bazı gözlemciler R2* değerlerini T2* değerlerine tercih eder çünkü R2 değerleri direkt demir konsantrasyonuyla orantılıdır. R2* değerleri 1/T2* olarak hesaplanabilir (67).

Demir MRG de kendi başına görülemez, ancak demirin su protonlarının çevre dokulara difüzyonunun manyetik etkisi sayesinde demiri gösterebilir. Tipik olarak manyetik alan bozuklukları yaparak görüntülerin erken koyulaşmasını sağlar. Bütün demir formları manyetik olarak eşit baskınlıkta değildir. Düzensiz demir türleri vücuda toksik olmasına rağmen fizyolojik konsantrasyonlarda manyetik olarak sessizdir. Vücudun dolaşan serbest demire erken savunma yolu olan ferritin sitozolde dağılık olursa MRG'de çok zayıf saptanabilir (68). Ferritin birikimleri ve onların son ürünü olan hemosiderin doku R2, T2, T2* seviyelerini belirler. Hemosiderin demirin dominant depo formu olup, seviyeleri zamanla çok yavaş değişir. R2 değerleri tamamen hemosiderin konsantrasyonları ile belirlenir ama R2 değerleri çözünabilir ferritine az hassastır (69).

Karaciğer ve kalp demir birikiminin non-invazif belirlenmesinde MRG en önemli yöntemdir ama çoğu otör arasında efektif MRG tekniği açısından ortak bir fikir sağlanamamıştır (68-71).

Doku demir birikimini değerlendirmeye yönelik MRG yöntemleri iki gruba ayrılabilir: sinyal yoğunluğu oranı yöntemleri ve relaksometri yöntemleri. Relaksometri yöntemleri daha uzun sürer, ancak relaksasyon mekanizmalarının yer aldığı zaman alanının daha iyi örneklemesini sağlayarak daha kesin sonuçlar verir. T2* MRG'de demir birikimi orta bölgesel manyetik alan düzensizliklerinden köken alan bir relaksasyon parametresidir (71).

Miyokardiyal demirin doğrudan ölçülmesi, kalp yetmezliği gelişmeden önce birikimin saptanması ve tedavi edilmesine olanak sağlar. Bu amaçla kardiyovasküler T2* MRG kullanılabilir. T2* MRG ile miyokardiyal demir birikimi, ventrikül işlevleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir. Kardiyak MRG'de T2* değerinin 20 ms'nin üzerinde olması klinik derecede önemli bir demir birikimi olmadığını gösterir. Kardiyak MRG'de T2* 15-20 ms arasında ise hafif derecede demir birikimi, 8-14 ms arası altında ise orta düzeyde kardiyak demir birikimi olarak değerlendirilir. Altı ms'nin altında ise %50 ihtimalle bir yıl içinde kalp yetmezliği gelişebilmektedir (72). Kalp demir birikiminin saptanmasında kardiyak T2* MRG altın standard olup, 10 yaşın

üzerindeki hastalarda yılda bir kez önerilmektedir, ancak yakın zamandaki çalışmalarda daha erken dönemde de kardiyak demir birikiminin gelişebileceği ve tetkike uyum gösterebilen hastalardan daha erken dönemde de istenebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (73).

Normal karaciğer demir miktarı 0,2-1,6 mg/g kuru ağırlıktır. Karaciğer demir miktarının >15 mg/g kuru ağırlık olan β talasemi hastaları kardiyak hastalık ve erken ölüm riski taşırlar. Karaciğer demir miktarı 7-15 mg/g kuru ağırlık olan β talasemi hastaları hepatik fibrozis ve daibetes mellitus gibi diğer komplikasyonlar için yüksek risk taşırlar. Karaciğer demiri 3,2-7 mg/g kuru ağırlık alan β talasemi hastaları sıklıkla karaciğerle ilgili komplikasyonlar açısından daha az risk taşırlar (1-3,9,43).

Pankreas R2* MRG ölçümleri, karaciğer R2* MRG ölçümlerinin yapıldığı tekniğin aynısıyla yapılabilmektedir. Pankreas R2* MRG çok kullanılan bir yöntem olmasa bile karaciğer ve kalp demir birikimlerini tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Pankreas MRG'de de, kardiyak MRG ölçümlerinde olduğu gibi transferine bağlı olmayan demir birikimi ölçülür (74).

Hipofiz bezinin prelinik demir birikimini tespit etmek için MRG kullanılabilir. MRG'de hipofiz bezinde koyulaşma demir birikimini gösterir. Ancak koyulaşma geç başlar ve hipofiz bezi T2* MRG ölçümleri yaşa bağımlıdır. Hipofiz bezindeki demir birikimi artışı hipofiz bezi boyutunu küçültür. Hipofiz T2* MRG ile hipofiz bezinin boyutu ve demir birikiminin ölçümü ile hipogonadizm gelişme riski belirlenebilir (75).

Kardiyak komplikasyonlar:

Talasemi majorlülü hastaların ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis gelir. Yeterli şelasyon tedavisi almayan veya ileride tedaviye dirençli sol ventrikül yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu miyokardiyal demir birikimi bulunan hastalarda semptomlar gelişmeden önce demir birikiminin gösterilmesi morbidite ve mortaliteleri azaltabilecek en önemli etkidir (76-79).

Aşırı demir birikiminin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar, perikarditler, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye,

genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır. Miyokardda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Ölümlerin %70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır (76). İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir. Kardiyak disfonksiyonun temel belirleyicisi demir yüküdür. Hafif kardiyak disfonksiyonu olanlarda genellikle perinükleer alanlarla sınırlıdır ve birkaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda demir depolanması genellikle çok sayıda miyokard lif hücresini etkiler (78).

Kardiyak yetmezliğin belirtilerinden biri EKG'de PR mesafesinde uzamadır. T dalgası anormallikleri geç bir bulgudur. Daha ileri yaşlarda ve demir yükü fazla olanlarda daha çok görülmektedir (79).

Ritm bozuklukları sıklıkla ikinci dekatta atriyal ekstrasistollerle başlamaktadır. İkinci dekadın ortalarında ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkabilir ve sıklığı giderek artar (80). Dirençli aritmilerle birlikte EF'de azalma varsa bu bir yıl içinde semptomatik kardiyak yetersizliğin belirgin olarak artacağına işaret olarak kabul edilir. Miyokardiyal demir birikiminin ölçülmesi için biyopsi yapılması invazif bir işlem olduğundan, kullanılacak alternatif yöntemlere gereksinim vardır. Bu amaçla girişimsel olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler T2* MRG, miyokardiyal demir ölçülmesi ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için β talasemi majorlül hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (70-73).

Klinik bulgu verdikten sonra ise kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler oluştuğu için hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam süresi 3 aydan azdır ve üçte biri ölür (81). Tanının subklinik evrede konulması oldukça değerli olacaktır. Bu nedenle 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik ekokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonükleid sineanjiyografi, yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değerlendirilmelidir (71,72,82).

Hepatik komplikasyonlar:

Progresif depolanan demir selüler toksisiteye neden olsa da hepatosit hasarı ve fibrozisten sorumlu spesifik patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Lipid peroksidasyonunun organel membranlara hasar vermesi, lizozomal frajilitenin artması, mitokondriyal oksidatif metabolizma azalması, mikrozomal enzimlerin bozulması karaciğer hasarına sebep olabilir (9,17,63).

Karaciğer, demir homeostazında önemli bir rol oynar. Biriken fazla demir başlangıçta Kuppfer hücrelerinde birikir. Ancak artan transfüzyon ihtiyacı ile artan demir birikimi hepatik parankim hücrelerine taşar ve fibroze ve siroza neden olur (83).

Talasemi hastalarında viral hepatitler de karaciğer hasarlanmasına neden olur. Talasemi majorlü hastalarda karaciğerde demir birikimi olması nedeniyle kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu daha ağır seyreder. Bu nedenle HCV enfeksiyonu olan talasemi hastalarında demir birikimi kontrolü daha da etkin yapılmaya çalışılmalıdır (1,9).

Hepatit B (HBV) de HCV gibi kan transfüzyonu ile bulaşabildiğinden talasemi major hastaları risk altındadır. Talasemi tanısı konulur konulmaz hasta HBV açısından taranmalı ve bulaşma yok ise yaşı ne olursa olsun transfüzyona başlamadan önce aşılanmalıdır. Hastalar yıllık olarak hepatit bulaşı açısından değerlendirilmeli, serum transaminazlarında yükselmeler de dikkate alınmalıdır.

Büyüme geriliği:

Talasemi major hastalarının %30-50'sinde büyüme geriliği görülmektedir (84). Kronik anemi, hipersplenizm, demir yükü, DFO toksisitesi, puberte gecikmesi, hipogonadizm, karaciğerde demir birikimi, büyüme hormonu eksikliği veya rezistansı, beslenme bozuklukları, genetik predispozisyon büyümeyi negatif yönde etkiler (84).

Yeterli tedavi almayan hastaların yoğun olduğu ülkelerde, kronik anemi ve beslenme bozuklukları büyüme geriliğinin temel sebebi iken, iyi

tedavi alan hastaların yoğun bulunduğu ülkelerde şelasyon tedavisinin yeterli yapılamamasına bağlı demir yükü büyüme geriliğinin olası nedenidir.

Büyüme hormonları üzerine yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir (84). Düşük büyüme hormon düzeyleri saptanan olgularda bunun nedeni olarak hipotalamus veya hipofiz düzeyinde oluşan demir toksisitesi öne sürülmüştür (85).

Bazı olgularda ise artmış büyüme hormon düzeyleri ile beraber azalmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri bulunması bu olgularda büyüme hormon duyarlılığında da azalma olabileceğini düşündürmüştür (86). Ancak bu konudaki genel kabul bu olgularda büyüme hormon sekresyon bozukluklarının daha önemli olduğu yönündedir (86). Büyüme hormon eksikliği düşünülen hastalarda tanı amaçlı tek sefer büyüme hormonu ölçümlerinin, büyüme hormonu geceleri daha çok ve pulsatil salınan bir hormon olduğundan yeri yoktur. Büyüme hormon uyarı testleri yapılmalı ve en az iki testte büyüme hormon pik değerinin 10 ng/ml altında olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri de tanıda yardımcı olabilir. Ancak büyüme hormonunun uzun dönem kullanımı ve final boya katkısı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (86,87). Yine yapılan başka bir çalışmada 8 prepubertal talasemi majör hastasına 1 yıl büyüme hormonu verildikten sonra 6 hastada 4 cm ve üzerinde uzama saptanırken, 2 hastada parsiyel uzama saptanmamış, takip eden 3 yıllık gözlem sonrası tüm hastalarda parsiyel uzama saptanmıştır (88).

Pubertede gecikme ve hipogonadizm:

Gecikmiş pubertenin tanımı, kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında puberte bulgularının başlamamasıdır. Kızlarda genelde meme gelişimi pubertenin ilk bulgusu olmakta ve bunu pubik ve aksiler kıllanma takip etmektedir. Erkeklerde ise testis volumünün 4 ml'ye ulaşması ve bunu pubik ve aksiler kıllanmanın yanında yüz ve vücudun diğer yerlerinde tüylenme artışı ve peniste büyüme takip etmektedir. Hipogonadizm ise 16 yaşına kadar erkeklerde testis volumünün 4 ml'nin altında olması, kızlarda meme gelişiminin olmamasıdır. Puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve

gonadlarda demir birikimi yol açar. Ön hipofiz bezi serbest radikal osidatif strese ve demir birikimine diğer organlara göre daha hassastır. Eger hipofiz ve hipotalamus gonadlardan daha fazla etkilenirse hipogonodotropik hipogonodizm, gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonodotropik hipogonodizm ortaya çıkar. Talasemi hastalarında hipogonodizmin diğer olası nedenleri; kronik karaciğer hasarı, kronik hipoksi, diabetes mellitus ve çinko eksikliğidir (84).

Gecikmiş puberteli olguların ne zaman pubertelerinin indüklenmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. Kemik yaşı ve büyümesi geri olgularda seks steroidleri ile hemen puberteyi indüklemek kemik yaşının hızla ilerlemesi ve final boyun kısa kalmasına neden olabilir. Gerekli görülen olgularda tedavi başlanabilir (87).

Erkeklerde fertilité tedavisinde spermatogenezi indüklemek amacıyla kombine human koryonik gonodotropin ve human menopozal gonodotropin tedavisi intramusküler ve subkutan uygulanabilir. Reprodüktif aksın bozulması ve kronik anovulasyon nedeniyle primer veya sekonder amenore bayan talasemi hastalarında gelişir. Hemosiderozise rağmen çoğu hastanın over fonksiyonları korunur ve ovulasyon gonadotropinlerin stimülasyonu ya da östrojen seviyeleri arttırılarak sağlanabilir (89).

Osteoporoz ve osteopeni:

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması, kemikteki protein örgüsünün seyrelmesidir. Yapılan birçok çalışmada talasemi hastalarının kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmıştır ancak patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (90). Talasemi hastalarında osteopeni ve osteoporoz multifaktöriyel olarak gelişir. Artmış kemik iliği aktivitesinin yanında, hipogonodizm, nutrisyonel nedenler de osteopeni ve osteoporozda katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastaların kemik dansitesi dual enerji x-ray absorpsiyometre (DEXA) ile değerlendirilmelidir (91).

Talasemi majorlú hastalarda, anemi, transfüzyonel hemosiderozis, gecikmiş puberte, DFO kullanımı, multiple endokrinopatiler (hipogonodotropik

hipogonodizm veya primer hipogonodizm), düşük IGF-1 düzeyleri, düşük vitamin D seviyeleri osteopeni ve osteoporoza yol açar. Ayrıca bazı *VDR* ve *COL-1* gibi bazı genlerdeki polimorfizmlerin de düşük kemik mineral yoğunluğunun gelişmesinde önemli rolleri vardır (1-6, 9).

Osteoporoz olan hastalar sıklıkla kemik ağrısı ve kırıklarla kliniğe başvururlar. Yüzde 20 hastada asemptomatiktir. Talasemi majorlü hastalarının %17' sinde kırık görülebilir.

β -talasemi majorlü hastalarda, osteopeni-osteoporoz yaklaşımında belirlenmiş mutlak bir tarama ve görüntüleme protokolü bulunmama ile birlikte DEXA yaygın kabul görmektedir (91). Puberteden itibaren başlatılan DEXA taramalarıyla osteopenilerin erken yakalanması mümkün olmuş ve zamanında tedavinin düzenlenmesi ile yaşam kalitesi ve morbidite üzerine olumlu katkılar gözlenmiştir (90).

Cinsiyet farklılığının talasemi hastalarında osteopeni osteoporoz sadece prevalansını değil, hastalığın ciddiyetini etkileyen çalışmalar mevcut. Yapılan bir çalışmada puberteden sonra erkek hastalarda kız hastalara göre daha yüksek osteopeni, osteoporoz prevalansı saptanmıştır. Ayrıca *COLL1A1* geni üzerinde taşınmakta olan SP1 polimorfizminin mevcudiyeti erkeklerde osteoporozun daha sık ortaya çıkmasını ve daha ciddi seyretmesini açıkladığı görüşü önem kazanmaktadır (92).

Osteopeni progresif ve ilerleyici bir hastalıktır ve önlemek tedavinin temelini oluşturur. Sigara içilmemesi, kalsiyumdan zengin diyet ve düzenli egzersiz mutlaka önerilmeli ve hipogonodizm tedavi edilmelidir. Oral kalsiyum preparatları ya da bifosfonatlar kullanılabilir. Alendronat, pamidronat, zolendronat tedavilerinin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte bu ilaçların kırık riskini azalttığı yönünde etkinliğini göstermek için daha büyük talasemik popülasyonlarda daha fazla kontrollü çalışma yapılmalıdır (90).

Hipotiroidi:

Ağır anemisi ve/veya demir yükü olan hastalarda genellikle ikinci dekada görülür. Uygun şelasyon tedavisi alan hastalarda hipotiroidi nadirdir. Görülme sıklığı %6-16'dır (93). Talasemi majorlü hastalarda tiroid bezinde demir birikimine bağlı hipotiroidi daha sık görülmektedir (94). Hastaların çoğunda primer tiroid disfonkiyonu görülür, sekonder hipotiroidizm nadiren hipofiz bezinin demir aracılı hasarı nedeniyle oluşur (94). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (95).

Subklinik hipotiroidi asemptomatiktir. Orta veya ağır hipotiroidide, büyüme geriliği, kilo artışı, konstipasyon, okul performansında gerileme, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon görülebilir. Kemik yaşı hipotiroidiyi değerlendirmekte yardımcı olabilir. Kızlarda daha sık görülür.

On iki yaşından itibaren tiroid fonksiyonlarının yıllık izlenmesi önerilir. Serbest T4 ve TSH anahtar bakılması gereken parametrelerdir. TSH yüksek, sT4 düşük olan hastalara L-tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Sekonder hipotiroidide ise TSH'nın normal sT4'ün düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda TRH stimülasyon testi yapılarak tanı konmalıdır. TSH'nın yüksek, sT4 düzeylerinin normal olduğu kompanse veya sınırdaki hipotiroidi vakalarında ise tedavi tartışmalıdır (96,97). Bu olguların yakından izlenmesi önerilmektedir. Erken dönemde tiroid fonksiyon testi bozukluğu olan hastalar yoğun şelasyon tedavisiyle geri döndürülebilir. Tedaviye cevap organ yetmezliklerinin şiddetine bağlıdır (97).

Hipoparatiroidi:

Demir yükü ve/veya aneminin geç komplikasyonudur. Birçok hastada orta derecede görülür ve hastalarda genellikle parastezi yakınmasına neden olur. Daha ağır olgularda ise karın ağrısı, hafıza bozukluğu, tetani, letarji, konvülsiyon, nöbet veya kalp yetmezliği görülebilir (1-3).

Patogeneizde artmış demir yükü paratiroid bezinde serbest radikallerin artmasına, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezinde toksik etki yapması sonucu PTH sekresyonunun

bozulması ileri sürülmektedir (98). Uygun ve yeterli şelasyon tedavisi alan olgularda hipoparatiroidi sıklığı daha azdır.

Hastalarda düşük kalsiyum ve yüksek fosfat düzeyler mevcuttur. Parathormon düzeyleri düşük veya normal, 1.25 dihidroksikolekalsiferol (vitamin D) düzeyi ise düşük saptanır. Ağır hipokalsemi ile birlikte tetani olması durumunda intravenöz kalsiyum önerilir. Sonrasında oral vitamin D tedavisi başlanmalıdır. Tedavinin komplikasyonu olan hiperkalsemi açısından da dikkatli olunmalıdır. Orta derecede hipokalsemide kalsitriol tercih edilmelidir (1,99).

Diabetes mellitus (DM):

Talasemi hastalarında DM görülme sıklığı %2.3-24 sıklıkta bildirilmiştir (1,100-103). Genel olarak yapılan çalışmalarda diabetin pankreas β hücrelerinde demir birikimine bağlı hasarlanma nedeniyle geliştiği görülmüştür (100). Son dönemlerde yapılan birçok çalışmada DM'nin uzun süreli hiperinsülinemi ve insülin rezistansının sebep olduğu kronik insülin sekresyonuna bağlı beta hücre ölümü nedeniyle geliştiğine dair kanıtlar sunulmuştur (101). Diabetes mellitus olmayan talasemi majorlül hastalarda ve normal kan şekeri olan hastalarda açlık plasma insülin seviyeleri ve insülin rezistans indeksleri yüksek bulunmuştur (102). Bu durumun DM öncesi insülin rezistansına işaret ettiği düşünülmüştür.

Bir çalışmada hemokromatoz fare modellerinde fazla demir ve oksidatif stres pankreatik hücre apoptozisine neden olarak insülin sekresyon kapasitesini düşürdüğü gösterilmiş (103). İnsülin rezistansı olası mekanizması demir birikiminin karaciğer disfonksiyonuna yol açmasına ve direk karaciğer etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (104).

Glukoz intoleransı glukoz alımını takiben yeterli insülin cevabının oluşmamasıdır. Platis ve arkadaşları glukoz metabolizma bozukluklarının desferoksamin ve deferipon kombine tedavisiyle 1/3 oranında geri dönüşümlü olabileceğini göstermişlerdir (105).

Hastalarda β hücre fonksiyonunu değerlendirmek için hemostaz modelleri değerlendirilmesi amacıyla beta hücre fonksiyonu (HOMA-B) kullanılabilir (106).

HOMA-B: insülin (μ U/ml) \times 20/glukoz (mg/dl)-3.5

şeklinde hesaplanır ve normal aralığı 130-400 arasındadır.

İnsülin rezistansını değerlendirmek için HOMA-IR kullanılabilir.

HOMA-IR: insülin(μ U/ml) \times glukoz(mg/dl)-/22,5

şeklinde hesaplanır ve normal aralığı: 0,8-1,6 arasındadır.

β talasemi majör ve DM geliştirmemiş, hastalarda HOMA-B ve HOMA-IR seviyelerinde anormallikler saptanmıştır (107).

Transfüzyonel hemokromatozisi olan bir hastada pankreas T2* MRG'de hipointens görülür. Çeşitli derecelerde demir birikimi pankreasta çok yaygın görülür ve yoğun şelasyon tedavisine rağmen geri dönüşümsüzdür. Bu yağlı değişimin son dönem pankreatik hastalığı gösterdiği düşünülmektedir. Son çalışmalarda kardiyak ve pankreas T2 MRG değerlerinin bağlantılı bulunmuş bu nedenle kardiyak T2 MRG değerlerinin pankreatik demir birikimini gösterebileceği düşünülmektedir (107).

Enfeksiyöz komplikasyonlar:

Talasemi hastalarında normal popülasyona göre enfeksiyon riski daha yüksektir. Anemi, splenektomi, demir yükü, kan transfüzyonları ve desferoksamin artmış enfeksiyon riskine neden olan faktörler arasında sayılabilir (1-3).

5.Hematopoetik kök hücre nakli:

Hematopoetik kök hücre nakli talasemi majör hastalar için günümüzdeki tek küratif tedavi seçeneğidir. HLA tam uygun kardeş vericisi mevcut hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği transplantasyonu erken dönemde yapılırsa sonuçlar yüz güldürücüdür. Başarı oranı %58-91 arasında bildirilmektedir (108).

Başarı Klas I olgularda (düzenli selasyon uygulanan, hepatomegali yok, karaciğerde fibrozis yok) diğer olgulara göre çok daha yüksektir (109). Transplantasyon için en uygun verici HLA uygun kardeş olup, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği tercih edilir.

Transplantasyon sonrası dönemde hastanın demir yükü düzenli olarak takip edilmelidir. Bu dönemde artık hasta düzenli transfüzyon almamasına rağmen, transplantasyon sonrası dönemde doku demiri yüksek kalmaya devam etmekte ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu olgularda şelasyon ya da flebotomi düşünülmelidir (110).

6.Gen tedavisi:

Talasemi hastalarında β globin geni transfeksiyonu ile ilgili çalışmalar deneysel düzeyde devam etmektedir (111).

7. Prenatal tanı ve talasemi önleme programı:

Hemoglobinopatiler moleküler seviyede tanı konulabilen ilk genetik hastalık grubudur. Fetusun hastalıklarına intrauterin dönemde tanı konmasına prenatal tanı denir.

Hemoglobinopatili çocuk doğumları, her iki eşin de taşıyıcı olduğu ailelerin saptanması ve bu çiftlerin hamileliklerin erken devresinde prenatal tanı yaptırmaları için belirli merkezlere başvurularının sağlanması ile önlenebilir. Bu nedenle ülkemizde hemoglobinopati insidansının yüksek olduğu bölgeler ve tüm büyük şehirler başta olmak üzere evlenecek çiftlerin talasemi ve orak hücreli anemi için taranması önerilmektedir. Moleküler düzeyde prenatal tanı, genetik mutasyonun bilinmediği durumlarda yapılamaz. Bu nedenle, prenatal tanı isteyen aileler gebelikten önce genetik danışma almalı ve ailedeki özgün hastalığın tanısı için gereken tetkikler yapılmalıdır.

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 25 yıllık izlemde toplam 947 gebeye hemoglobinoati nedeniyle prenatal tanı hizmeti verilmiştir. Bu süre içinde hastaların 217'sinde prenatal tanı için in-vitro hemoglobin sentezi, 730'unda KVÖ ya da kordosentez ile alınan örneklerden DNA analizi

metodları kullanılmıştır. Bu testler sonucunda 261 (%27.5) fetus hasta tanısı almıştır. Talasemi hastalarında 21 farklı mutasyonun 74 değişik kombinasyonu tespit edilmiştir ve en sık mutasyon IVS-I-110 olarak bulunmuştur (%49) (112).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Yöntem

Bu çalışma Şubat 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda β Talasemi Major tanısı ile izlenen, düzenli kan transfüzyonu programında olan ve demir şelasyon tedavisi alan yedi yaşından büyük, 37 hastayı kapsamaktadır.

Veriler elde edilirken hastaların Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim dalı Talasemili Hasta Takip Dosyaları ve Hastane Dosyaları incelenmiştir.

Hastalar aldıkları şelasyon tedavilerine göre 2 gruba ayrılmıştır:

1. Deferasirox grubu
2. Diğer demir şelatörleri grubu (desferoksamin, deferipron, desferoksamin + deferipron).

Çalışmaya alınan hastalar en az 1 yıldır zaten aynı çalışma ilacını almakta olanlardan belirlendi. Deferasirox ortalama dozu 30.8 ± 6.3 mg/kg/gün (20-40), desferoksamin ortalama dozu 43.1 ± 5.3 mg/kg/gün (39-50), deferipron ortalama dozu $73,26 \pm 0,45$ mg/kg/gün (70-90) dozlarında uygulanmıştır.

Deferasirox sabahları aç karnına efervesan tablet (ler) su, portakal suyu ya da elma suyu içerisinde en az 3 dakikada çözülerek günde bir kez verilmiştir. Desferoksamin subkutan pompa ile günde 12 saat süreyle, haftada en az 5 gün verilmiştir. Hastalara desferoksamin aldıkları günlerde askorbik asit de verilmiştir. Deferipron üçe bölünmüş dozda her gün olacak şekilde tok karnına verilmiştir. Hastaların çalışma boyunca ilaçlara uyumları sorgulanmıştır.

Hastalara ortanca iki MRG arasında geçen süre 6 ay (6-11 ay) olmak üzere demir birikimini ölçmeye yönelik olarak iki kez kardiak, karaciğer T2* ve pankreas T2* ve R2*, hipofiz ve tiroid T2 ve R2 MRG çekilmiştir. Prospektif

yapılan çalışmada hasta dosyaları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Prospektif değerlendirmede incelenen parametreler şunlardır:

1. Yaş (ay olarak)
2. Cinsiyet
3. Vücut ağırlığı, persentili
4. Boy, persentili
5. Vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır.

a- Onsekiz yaşın altındaki hastalarda:

CDC kriterlerine göre, VKİ persentilleri (p) kullanılarak tanımlama yapıldı (113).

Buna göre: VKİ persentili < 5p olanlar düşük kilolu, 5-85 p olanlar normal, 85-95 p olanlar aşırı kilolu, >95 p olanlar obez olarak tanımlandı.

b- Onsekiz yaşın üzerindeki hastalarda:

VKİ <18.5 ise düşük kilolu

VKİ 18.6-24.9 ise normal

VKİ 25-29.9 ise aşırı kilolu

VKİ≥30 obez olarak tanımlandı (114).

6. Splenektomi yapılan hastalar kaydedildi.
7. Ek sistemik hastalıkları olan hastalar ve çalışma ilacı dışındaki ilaç kullanımları sorgulandı.
8. İlk MRG çekildiği gün sabah saat 08.30-09.00 saatleri arasında tam kan sayımı (hemoglobün, beyaz küre, trombosit), serum biyokimyası [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor], ferritin, tiroid stimule edici hormon

(TSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH) gönderildi. Kızlarda ve erkeklerde 10 yaşın üzerindeki hastalardan follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH); kızlardan estradiol, erkeklerden testosteron değerleri için kan örnekleri alındı.

9. İkinci MRG çekildiği gün saat 08.30-09.00 arasında: Diabetes mellitus tanısı olan 1 hasta dışında hepsinden 12 saat açlık sonrası tam kan sayımı (hemoglobin, beyaz küre, trombosit), serum biyokimyası (ALT, AST, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor), ferritin alındı. Ayrıca hastalara (diabet tanısı olan hasta hariç) şeker yükleme testi (OGTT, 1.75 mg/kg; maksimum 75 g şeker yüklemesi sonrası, 0. 30, 60., 90., 120.,180. dakikalarda kan şekeri ölçümü) yapıldı. Eş zamanlı açlık insülin (0. dakika), tokluk glukoz (120. dakika), tokluk insülin (120. dakika), C-peptid (0. dakika) gönderildi. Diabetes mellitus tanısı olan hastanın kan örnekleri aç olarak alınmadı, OGTT yapılmadı.
10. Başlangıç kardiyak T2* MRG
11. İkinci kardiyak T2* MRG
12. Başlangıç karaciğer T2* MRG
13. İkinci karaciğer T2* MRG
14. Başlangıç tiroid T2 ve R2 MRG
15. İkinci tiroid T2 ve R2 MRG
16. Başlangıç pankreas T2* ve R2* MRG
17. İkinci pankreas T2* ve R2* MRG
18. Başlangıç hipofiz T2 ve R2 MRG
19. İkinci hipofiz T2 ve R2 MRG
20. İkinci MRG çekildiği gün gönderilen testlerden HOMA-IR, HOMA-B değerleri hesaplandı.

HOMA-B: insülin ($\mu\text{U/ml}$)x20/glukoz(mg/dl)-3.5

şeklinde hesaplandı ve normal aralığı 130-400 olarak kabul edildi (107).

HOMA-IR: insülin($\mu\text{U/ml}$ xglukoz(mg/dl)/22,5

şeklinde hesaplandı ve normal aralığı 0,8-1,6 olarak kabul edildi (107).

21. Hastaların transtorasik ekokardiografide EF değerleri kaydedildi.
22. Diabetes mellitus tanımı: Açlık kan şekeri >126 mg/dl'nin, herhangi bir zamanda kan şekeri ölçümünün >200 mg/dl'nin olması durumunda ya da OGTT ile açlık kan şekerinin 126 mg/dl, 2. saat kan şekerinin >200 mg/dl olması olarak tanımlandı.
23. İnsülin rezistansı tanımı:
 - 1.HOMA-IR değerinin daha önce belirlenen referans aralığının üzerinde olması olarak tanımlandı (107).
 2. Prepubertal çocuklarda açlık insulininin >15 Mıu/ml olması; puberte ve sonrasında açlık insülin değerinin >30 Mıu/ml olması
24. Hipotiroidi tanımı: Tiroid hormonlarının yetersiz sentezlenmesi sonucu oluşan patolojidir. Konjenital veya akkiz, subklinik veya belirgin ve patolojinin olduğu kaynağa göre primer (tiroid kaynaklı) veya sekonder (pituitier veya hipotalamik) olarak tanımlanır. Laboratuvarımızın TSH, sT3 ve sT4 değerlerinin normal aralıkları sırasıyla $0.34-5.6$ Mıu/ml, $3.8-6$ pmo/l, $7.86-14.4$ pmo/l, olarak kullanıldı. Buna göre sT4 değeri <7.86 olan hastalar hipotiroidik olarak kabul edildi. Hipotirodisi olan hastaların TSH düzeylerine bakılarak primer (TSH yüksek) ya da sekonder (TSH normal, düşük ya da hafif yüksek) hipotiroidi olarak gruplandı.
25. Hipogonadotropik hipogonadizm tanımı: Hipogonadizm kızlarda 13 yaşında erkeklerde 14 yaşında sekonder seks karakterlerinin gelişmemesidir. Erkeklerde testis hacminin <4 ml nin altında olması, kızlarda meme gelişiminin olmaması ve sabah bakılan LH $<0,3$ erkeklerde testesteron <20 ng/d,l östradiol <10 pg/ml

olması hipogonadizm olarak tanımlanır. Çalışmamızda başlangıçta tüm hastalara fizik muayene yapılmış ve sabah alınan LH testine ek olarak 10 yaş üzerindeki kız hastalardan östradiol, erkeklerden testesteron için kan örnekleri alınmıştır.

26. Pituitier yetmezlik tanımı: Hipogonadotropik hipogonadizm, santral hipotiroidi olan hastalar ve büyüme hormonu eksikliği nedeniyle tedavi alan hastalar bu gruba alındı.
27. Adrenal yetmezlik tanımı: Adrenal kortekse direkt hasar (primer adrenal yetmezlik) veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğinden ya da kortikotropin hormon eksikliğinden (sekonder adrenal yetmezlik) kaynaklanan glukokortikoid eksikliğidir. Kortizol düzeyi $>10 \mu\text{g/dl}$ olan hastalarda kortizol düzeyinin normal olduğu söylenebilir.
28. Hastaların DEXA ölçümü ile KMD Z ve T skoru değerleri kaydedildi.

Osteopeni, 18 yaş altında Z skorunun -2SD 'nin altında olması; 18 yaş üzerinde T skorunun -2SD 'nin altında olması olarak tanımlandı.

29. Başlangıçta endokrin bozuklukları olan hastalar (hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, pituitier yetmezlik, adrenal yetmezlik, osteoporoz ya da osteopenisi) saptandı.
30. Çalışma nedeniyle kan örnekleri aldığımız hastalardan tanı almamış endokrinolojik patolojisi olan hastalar saptandı. Buna göre, bir hastada birinci MRG testleri sırasında alınan LH, testesteron ve fizik muayene sonuçlarıyla hipogonadizm, 1 hastada ikinci MRG sırasında yapılan OGTT testi ile DM saptanmıştır.

Tüm hastalara MRG tetkiki, Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü'nde, 1.5 T (Siemens, Symphony, Erlangen, Germany) cihazda yapılmıştır. Tiroid ve pituitier bez için baş-boyun sargısı, pankreas için vücut

sargısı kullanılmıştır. Tüm hastalar klostrofobi, kardiyak pacemaker ve defibrilatör, MRG uyumlu olmayan cerrahi klip ve protezler açısından sorgulanmıştır. İncelemeler supin pozisyonda alınmıştır.

Otuz yedi hastaya kardiyak ve karaciğer T2* MRG, 35 hastaya başlangıç pankreas T2* ve R2* MRG, 31 hastaya başlangıç tiroid T2 ve R2 MRG, 32 hastaya başlangıç hipofiz T2 ve R2 MRG, 30 hastaya ikinci kardiyak ve karaciğer T2* MRG, 22 hastaya ikinci pankreas T2* ve R2* MRG, 26 hastaya ikinci tiroid T2 ve R2 MRG, 26 hastaya ikinci hipofiz T2 ve R2 MRG çekildi. Deferasiroks ve diğer ilaçları alan hastaların farklı organlarında ilaca bağlı olarak demir birikimlerindeki değişimler prospektif olarak karşılaştırıldı.

İkinci MRG çekilen hastalara OGTT yapıldı, HOMA-IR ve HOMA-B hesaplandı. İkinci MRG ölçümleri ve OGTT, HOMA-IR ve HOMA-B değerleri arasındaki bağıntılar incelendi.

İlaç gruplarına göre yaş, cinsiyet, splenektomi durumu, ağırlık persentili, boy persentili, VKİ, laboratuvar parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, trombosit, ALT, AST, GGT, ALP, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total direkt ilirubin, ferritin), bu laboratuvar parametrelerinin değişim (δ -delta) değerleri, MRG T2* ya da T2 ve/veya R2* ya da R2 ölçümleri, ve bu MRG T2* ya da T2 ve/veya R2* ya da R2 ölçümlerinin değişim (δ -delta) değerleri incelendi. Değişim (δ -delta) değerleri ilk değerden son değerden çıkarılması ile elde edildi.

Karaciğer T2* değeri 3.5-7 ms arasında orta derecede, karaciğer T2* <3.5 ms olanlar ağır düzeyde hepatik demir yüklenmesi olarak gruplandı.

Kardiyak T2* değeri 15-20 ms ve hafif derecede demir birikimi olan hastalar hafif, 8-14 ms olanlar orta, < 8 ms olanlar ağır olarak gruplandı.

Daha önce normal kontroller ve talasemi majorlu hastaların T2*, T2, R2* ve R2 MRG ölçümleri karşılaştırılarak belirlenen hipofiz, tiroid T2 ve R2, pankreas T2* ve R2* MRG eşik değerleri Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı ile ortak yürüttüğü ve bu tezin öncüsü olan çalışmada belirlenmişti. Buna göre hipofiz, tiroid ve pankreas için demir birikimini öngören T2*, T2, R2* ya da R2 değerleri şunlardır:

Hipofiz için normal kontrollerle talasemik hastalar arasında belirlenen kesim değeri R2 için 9.7 Hz, T2 için 103.8 ms; tiroid için normal kontrollerle talasemik hastalar arasında belirlenen kesim değeri R2 için 15.2 Hz, T2 için 66 ms; pankreas için normal kontrollerle talasemik hastalar arasında belirlenen kesim değeri R2* için 34.3 Hz, T2* için 29.1 ms'dir.

3.2. Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, girişimsel olmayan klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup etik kurul onayı uygun görülmüştür (GO 13/140-12). Hastalara çalışma ayrıntılı anlatılmış, hastadan veya ailelerine aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Araştırma sonunda elde edilen veriler, Windows için 14.0 SPSS istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler ki-kare, Mann Whitney U testi, bağımsız değişkenlerde t-testi, Fischer exact testi, Sperman korelasyon katsayısı testleri ile analiz edilmiştir. Parametrik değişkenler karşılaştırılırken bağımsız değişkenlerde t-Testi, parametrik olmayan değişkenler karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama±standard sapma (SD) değerleri, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca değerler kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. *p* değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

a. Kullandıkları demir şelatörü, yaş, cinsiyet, splenektomi durumu:

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesi'nde β talasemi major tanısıyla takip edilmekte olan, düzenli kan transüzyon programında izlenen ve demir şelasyon tedavisi alan toplam 37 hasta alınmıştır. Hastalarımızın şelasyon tedavisine başlama yaşları ortalama $3.83 \pm 1,23$ yaştır. Hastalar aldıkları ilaçlara göre deferasirox grubu (n=29) ve diğer ilaç grubu (toplam n=8) [desferoksamin (n=4), deferipron (n=1), desferoksamin + deferipron (n=3)] şeklinde iki grupta toplanmıştır.

Hastaların ilaç gruplarına göre yaş ortalamalarına bakıldığında deferasirox grubunda 20.4 ± 8.1 yaş (7.1-36.8 yaş), diğer ilaç grubunda ise 18.8 ± 6.8 yaş (9-29.6 yaş) idi. Tüm çalışma grubundaki hastaların %13.5'i, 7-10 yaş, %24.3'ü 11-16 yaş, %18.9'u 17-20 yaş, %43.3'ü 20 yaş üzerindedir. Cinsiyet dağılımlarına bakıldığında deferasirox grubunda 16 (%55.2) kız, 13 (%44.8) erkek hasta diğer ilaç grubunda 4 (%50) kız, ise 4 (%50) erkek hasta vardı. Splenektomi durumları incelendiğinde deferasirox grubunda splenektomi olan 10 (%34.5), splenektomi olmayan 19 (%65.5) hasta; diğer ilaç grubunda splenektomi öyküsü olan 3 (%37.5), splenektomi öyküsü olmayan 5 (%62.5) hasta bulunmaktadır. Splenektomi olan hastaların yaş ortalaması $23.7 \pm 5,2$ yaş, splenektomi olmayan hastaların yaş ortalaması 17.2 ± 5.7 yaş, splenektomi olan hastaların splenektomi yapılma yaş ortalaması $6.7 \pm 2,9$ yaştır. Splenektomi öyküsü, cinsiyet yüzdeleri **Tablo 4.1.1.**'de gösterilmiştir. Hastaların çalışmaya alınırken ilaç grupları arasında yaş, cinsiyet ve splenektomi durumları bakımından istatistiksel fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.618, 1 ve 1).

Tablo 4.1.1. Hastaların yaş, cinsiyet ve splenektomi durumları

		Deferasirox (n:29)	Diğer ilaç grubu (n:8)	P
Yaş		20.4±8.1yaş (7.1-36.8 yaş)	18.8±6.8 yaş (9-29.6 yaş)	0.618
Cinsiyet	Kız	16 (%55.2)	4 (%50)	1
	Erkek	13 (%44.8)	4 (%50)	
Splenektomi	Var	10 (%34.5)	3 (%37.5)	1
	Yok	19 (%65.5)	5 (%62.5)	

b.Antropometrik ölçümler:**Vücut ağırlığı:**

İlaç gruplarına göre vücut ağırlığı persentillerine bakıldığında deferasirox grubunda 1 (%3.4) hasta 3 persentilin altındayken, diğer ilaç grubunda <3 persentilde hasta bulunmamaktadır. Üç-10 persentilde deferasirox grubunda 9 (%31), diğer ilaç grubunda 3 (%37.5) hasta; 10-25 persentilde deferasirox grubunda 8 (%27.6), diğer ilaç grubunda 2 (%25) hasta; 25-50 persentilde deferasirox grubunda 6 (%20.7), diğer ilaç grubunda 3 (%37.5) hasta; 50-75 persentilde deferasirox grubunda 3 (%10.3), diğer ilaç grubunda 0 hasta; 75-90 persentide deferasirox grubunda 2 (%6.9) hasta varken, diğer ilaç grubunda 75-90 persentilde hasta bulunmamaktadır. İlaç gruplarına göre hastaların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.92$). İlaç gruplarına göre hastaların kilo persentil yüzdeleri **Tablo 4.1.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.2. İlaç gruplarına göre vücut ağırlığı persentili dağılım yüzdeleri

Vücut ağırlığı persentili	İLAÇ GRUBU	
	Deferasirox	Diğer ilaç grubu
<3 persentil	1 (%3.4)	0 (%0)
3-10 persentil	9 (%31)	3 (%37.5)
10-25 persentil	8 (%27.6)	2 (%25)
25-50 persentil	6 (%20.7)	3 (%37.5)
50-75 persentil	3 (%10.3)	0 (%0)
75-90 persentil	2 (%6.9)	0 (%0)

Boy:

Boy persentillerine bakıldığında deferasirox grubunda 3 persenil altı 3 (%10.4), diğer ilaç grubunda 3 (%37.5) hasta, 3-10 persentilde deferasirox grubunda 4 (%13.8), diğer ilaç grubunda 3 (%37.5) hasta; 10-25 persentilde deferasirox grubunda 3 (%10.3), diğer ilaç grubunda 1 (%12.5) hasta; 25-50 persentilde deferasirox grubunda 7 (%27.1), diğer ilaç grubunda 1 (%12.5) hasta; 50-75 persentilde deferasirox grubunda 6 (%26.7), diğer ilaç grubunda hasta yok; 75-90 persentilde deferasirox grubunda 4 (%13.8), diğer ilaç grubunda hasta yok; 90-97 persentilde deferasirox grubunda 2 (%6.9) hasta varken, diğer ilaç grubunda hasta bulunmamaktadır. Boy persentilleri bakımından deferasirox ve diğer ilaç grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.232$). Ancak hasta sayı az olmakla beraber, boy kısalığının, diğer ilaç grubunda deferasirox alan hastaların yaklaşık 3.7 katı daha sık görülmesi çarpıcı bir bulgudur, ancak p değeri 0.1 olarak ölçülmüştür. Boy persentil dağılımları **Tablo 4.1.3**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.3. İlaç gruplarına göre boy persentil dağılımları

BOY PERSENTİLİ	İLAÇ GRUBU	
	Deferasirox	Diğer ilaç grubu
<3 persentil	3 (%10.4)	3 (%37.5)
3-10 persentil	4 (%13.8)	3 (%37.5)
10-25 persentil	3 (%10.3)	1 (%12.5)
25-50 persentil	7 (%27.1)	1 (%12.5)
50-75 persentil	6 (%26.7)	0 (%0)
75-90 persentil	4 (%13.8)	0 (%0)
90-97 persentil	2 (%6.9)	0 (%0)

Vücut kitle indeksi:

Vücut kitle indeksine bakıldığında 18 yaş altı ve üstü bireylerde 3.1. Çalışma grubu ve Yöntemde belirtilen kriterlere göre, deferasirox grubunda 5 (%17.2) hasta, diğer ilaç grubunda 0 (%0) hasta düşük kilolu iken; deferasirox grubunda 24 hasta (%82.8), diğer ilaç grubunda ise 8 hasta (%100) normal olarak değerlendirilmiştir. İlaç grupları arasında VKİ açısından farklılık bulunmamaktadır ($p=0.655$). Vücut kitle indeks bulguları **Tablo 4.1.4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1.4. İlaç gruplarına göre vücut kitle indeksi dağılımları

Vücut kitle indeksi	İLAÇ GRUBU	
	Deferasirox	Diğer ilaç grubu
Düşük kilolu	5 (%17.2)	0 (%0)
Normal	24 (%82.8)	8 (%100)

4.2. Tam Kan Sayımı ve Serum Biyokimyasal Parametreleri

a. Çalışma başlangıcındaki tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametreleri:

Tüm hastalardan çalışma başlangıcında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, ferritin değerleri için kan örnekleri alındı ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların çalışma başlangıcında bakılan hemoglobin ortalama değeri deferasirox grubunda 9.3 ± 1.1 g/dl, diğer ilaç grubunda 9.2 ± 1.4 g/dl; deferasirox grubunda beyaz küre ortanca değeri $9.5 \times 10^9/L$ ($5-44 \times 10^9/L$), diğer ilaç grubunda ise beyaz küre ortanca değeri $15.8 \times 10^9/L$ ($4.4-58 \times 10^9/L$); trombosit sayısının ortalama değeri deferasirox grubunda $360 \pm 186 \times 10^9/L$, diğer ilaç grubunda $386 \pm 200 \times 10^9/L$ olarak bulundu. İlaç grupları arasında başlangıç hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı bakımından fark yoktu (sırasıyla $p=0.87$, 0.23 , 0.73).

Deferasirox grubunun AST ortanca değeri 20 IU/L (12-91), diğer ilaç grubunda ise AST ortanca değeri 26 IU/L'dir (17-83). Toplam 8 hastada AST değeri >40 IU/L olarak bulundu. Bu hastaların beşi deferasirox grubunda olup, 3 hasta diğer ilaç grubundadır ve en yüksek AST değeri ise 91 IU/L olarak ölçülmüştür; deferasirox grubunun ALT ortanca değeri 17 IU/L (7-148), diğer ilaç grubunda ise ALT ortanca değeri 17 IU/L'dir (8-87). Toplam 8 hastada ALT değeri >40 IU/L bulunmuştur. Bu hastaların yedisi deferasirox grubunda, biri diğer ilaç grubundadır ve en yüksek ALT değeri 148 IU/L olarak bulunmuştur. Deferasirox grubunun GGT ortanca değeri 12 IU/L (6-144), diğer ilaç grubunda ise GGT ortanca değeri 12 IU/L (6-53); deferasirox grubunun ALP ortanca değeri 104 IU/L (52-316), diğer ilaç grubunda ise ALP ortanca değeri 100.5 IU/L (60-177); deferasirox grubunda ortalama total bilirubin değeri 2.05 ± 1.01 mg/dl, diğer ilaç grubunda 1.51 ± 0.8 mg/dl; deferasirox grubunda ortalama direkt bilirubin değeri 0.38 ± 0.15 mg/dl, diğer ilaç grubunda ise 0.46 ± 0.32 mg/dl; deferasirox grubunun serum kreatinin değeri 0,58 mg/dl ($\pm 0,19$), diğer ilaç grubunun ise serum kreatinin değeri 0,49 mg/dl ($\pm 0,14$); deferasirox grubunun ortanca serum soydum değeri 142 mEq/L (123-145), diğer ilaç grubunun ise ortanca serum sodyum değeri 143 mEq/L (132-144) Serum sodyumu için laboratuvarımızın normal değer aralığı 136-146 mEq/L'dir. İki hastanın serum sodyumu <136 mEq/L'dir ve bu hastalardan biri deferasirox, diğeri diğer ilaç grubundadır. En düşük serum sodyum değeri 123 mEq/L'dir. Serum sodyum değeri >146 mEq/L olan hastamız yoktur. Ortalama potasyum deferasirox grubunda 4.49 ± 0.32 mEq/L, diğer ilaç grubunda ise 4.48 ± 0.32 mEq/L olarak bulunmuştur. Laboratuvarımızın serum potasyumu için normal değer aralığı 3.6-5 mEq/L'dir. Çalışma grubumuzda serum potasyumu <3,6 mEq/L olan hastamız yoktur. Serum potasyumu >5 mEq/L olan iki hasta olup, bu hastaların ikisi de deferasirox grubundadır. Ortalama kalsiyum değeri deferasirox grubunda 9.56 ± 0.63 mg/dl, diğer ilaç grubun ise 9.34 ± 0.45 mg/dl olarak bulunmuştur. Laboratuvarımızın serum kalsiyumu için normal aralığı 8.5-10.5 mg/dl'dir. Deferasirox grubunda bir hastanın kalsiyum değeri: 7.7 mg/dl, yine deferasirox grubunda başka bir hastanın kalsiyum değeri: 10.8

mg/dl olarak bulunmuştur. Ortalama fosfor değeri deferasirox grubunda 4.16 ± 0.78 mg/dl, diğer ilaç grubun ise 4.78 ± 0.50 mg/dl bulundu.

Hastaların yukarıda adı geçen çalışma başlangıcındaki tam kan sayımı paramatereleri ve serum biyokimyasal ölçümleri açısından, başlangıç serum fosfor değeri dışında ($p=0.04$), iki ilaç grubunda diğer parametreler açısından farklılık yoktu (**Tablo 4.2.1**). Hastaların normal aralığın dışında bulunan serum biyokimyası ölçümlerinin izlemde normale geldiği görüldü.

Çalışma başlangıç ölçümlerinde deferasirox grubunun ortanca serum ferritin düzeyi 1046 ng/ml (400-5771), diğer ilaç grubunda ise ortanca serum ferritin düzeyi 1250 ng/ml (526-4303). Çalışmaya alınan hastaların başlangıç serum ferritin değerleri açısından iki ilaç grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.29$), (**Tablo 4.2.1**).

Tablo 4.2.1. İlaç gruplarına göre başlangıç laboratuvar bulguları

Laboratuvar parametresi	İlaç tipi	Ortalama±SD	Ortanca (Aralık)	p değeri
Hemoglobin* (g/dl)	Deferasirox	9.36±1.2		0.87
	Diğer ilaç grubu	9.29±1.4		
Beyaz küre*(x10 ⁹ /L)*	Deferasirox		9.5 (5-44)	0.23
	Diğer ilaç grubu		15.8 (4.4-58)	
Trombosit*(x10 ⁹ /L)	Deferasirox	360±186		0.73
	Diğer ilaç grubu	386±200		
AST**(IU/L)	Deferasirox		20 (12-91)	0.18
	Diğer ilaç grubu		26 (17-83)	
ALT**(IU/L)	Deferasirox		17 (7-148)	0.85
	Diğer ilaç grubu		17 (8-87)	
GGT**(IU/L)	Deferasirox		12 (6-144)	0.88
	Diğer ilaç grubu		12 (6-53)	
ALP**(IU/L)	Deferasirox		104 (52-316)	0.56
	Diğer ilaç grubu		100.5 (60-177)	
Total bilirubin* (mg/dl)	Deferasirox	2.05±1.01		0.17
	Diğer ilaç grubu	1.51±0.8		
Direkt bilirubin* (mg/dl)	Deferasirox	0.38±0.15		0.31
	Diğer ilaç grubu	0.46±0.32		
Serum kreatinin* (mg/dl)	Deferasirox	0.58±0.19		0.21
	Diğer ilaç grubu	0.49±0.14		
Sodyum** (mEq/L)	Deferasirox		142 (123-145)	0.88
	Diğer ilaç grubu		143 (132-144)	
Potasyum* (mEq/L)	Deferasirox	4.49±0.32		0.93
	Diğer ilaç grubu	4.48±0.32		
Kalsiyum* (mg/dl)	Deferasirox	9.56±0.63		0.37
	Diğer ilaç grubu	9.34±0.45		
Fosfor* (mg/dl)	Deferasirox	4.16±0.78		0.04
	Diğer ilaç grubu	4.78±0.50		
Ferritin** (ng/ml)	Deferasirox		1046 (400-5771)	0.29
	Diğer ilaç grubu		1250 (526-4303)	

SD: Standard Sapma

* Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama±SD verilmiştir.

**Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.

b. İzlemede ikinci MRG çekimi sırasındaki tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametreleri:

İkinci MRG çekilebilen hastalardan aynı gün 12 saat açlık sonrası tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri için tekrar kan örnekleri alındı. Yapılan istatistiksel analiz sonucu, deferasirox grubunda ortanca Hb 9.2 g/dl (6.5-14.4), diğer ilaç grubunda ortanca Hb 8.8 g/dl (7.7-11.3); deferasirox grubu için ortanca beyaz küre değeri $9.8 \times 10^9/L$ (4.4-155 $\times 10^9/L$), diğer ilaç grubunda ortanca beyaz küre değeri $15.7 \times 10^9/L$ (4.4- 86.7 $\times 10^9/L$); ortalama trombosit sayısı deferasirox grubunda $435 \pm 215 \times 10^9/L$, diğer ilaç grubunda $433 \pm 251 \times 10^9/L$; deferasirox grubunun ortanca AST düzeyi 22 IU/L (12-62); diğer ilaç grubunun ortanca AST düzeyi 22.5 IU/L (19-115) olarak ölçüldü. Yedi hastanın AST değerinin >40 IU/L olduğu görüldü. Bu hastaların altısı deferasirox, biri ise diğer ilaç grubunda olup en yüksek AST değeri 115 IU/L olarak ölçüldü.

Deferasirox grubunda ortanca ALT düzeyi 20 IU/L (6-107), diğer ilaç grubunda ortanca ALT düzeyi 16.5 IU/L (8-101) bulundu. Bu hastalardan sekizinde ALT değeri >40 IU/L olup, yedisinin deferasirox grubunda, birinin diğer ilaç grubunda olduğu görüldü.

Deferasirox grubunda ortanca GGT düzeyi 17 IU/L (9-656), diğer ilaç grubunda ortanca GGT düzeyi 16 IU/L (9-70); deferasirox grubunda ortanca ALP düzeyi 113 IU/L (52-262), diğer ilaç grubunda ortanca ALP düzeyi 113.5 IU/L (61-130); deferasirox grubunda ortalama total bilirubin düzeyi 2.15 ± 0.95 mg/dl, diğer ilaç grubunda ise 2.58 ± 1.64 mg/dl; deferasirox grubu için ortanca direkt bilirubin düzeyi 0.64 mg/dl (0.11-1.4), diğer ilaç grubunda 0.38 mg/dl (0.18-1.84); deferasirox grubunun ortalama serum kreatinin değeri 0.57 ± 0.17 mg/dl diğer ilaç grubunun ise ortalama serum kreatinin değeri 0.44 ± 0.13 mg/dl; deferasirox grubu için ortanca sodyum düzeyi 137 mEq/L (130-143), diğer ilaç grubu için 139 mEq/L (132-141) olarak ölçüldü. deferasirox grubu için ortanca potasyum düzeyi 4.34 mEq/L (3.49-5.56), diğer ilaç grubu için 4.32 mEq/L (4.09-5.36); deferasirox grubu için ortanca fosfor düzeyi 4.43 mg/dl (2.53-5.05), diğer ilaç grubu için 4.8 mg/dl (4.26-4.99) olarak bulundu (**Tablo 4.2.2**).

Deferasirox grubu için ikinci MRG ölçümleri yapıldığı sırada ortalanca serum ferritin düzeyi 1160 ng/ml (525.6-7564), diğer ilaç grubu için ortalanca serum ferritin düzeyi 762.4 ng/ml (383.5-3840) olarak bulunmuştur ($p=0.083$). İki ilaç grubu arasında ikinci MRG çekimleri sırasında alınan laboratuvar parametrelerinden serum fosfor düzeyleri ($p=0.024$) dışında, diğer parametrelerde iki ilaç grubu arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.2.2**).

Tablo 4.2.2. İkinci MRG çekilen hastaların eş zamanlı laboratuvar bulguları

Laboratuvar parametresi	İlaç tipi	Ortalama±SD	Ortanca (Aralık)	P
Hemoglobin**(g/dl)	Deferasirox		9.2 (6.5-14.4)	0.30
	Diğer ilaç grubu		8.8 (7.7-11.3)	
Beyaz küre**(x10 ⁹ /L)	Deferasirox		9.8 (4.4-155)	0.46
	Diğer ilaç grubu		15.7 (4.4-86.7)	
Trombosit* (x10 ⁹ /L)	Deferasirox	435±215		0.98
	Diğer ilaç grubu	433±251		
AST**(IU/L)	Deferasirox		22 (12-62)	0.26
	Diğer ilaç grubu		22.5 (19-115)	
ALT**(IU/L)	Deferasirox		17 (7-148)	0.56
	Diğer ilaç grubu		17 (8-87)	
GGT** (IU/L)	Deferasirox		17 (9-656)	0.95
	Diğer ilaç grubu		16 (9-70)	
ALP**(IU/L)	Deferasirox		113 (52-262)	0.53
	Diğer ilaç grubu		113.5 (61-130)	
Total bilirubin*(mg/dl)	Deferasirox	2.15±0.95		0.34
	Diğer ilaç grubu	2.58±1.64		
Direkt bilirubin**(mg/dl)	Deferasirox		0.46 (0.11-1.4)	0.78
	Diğer ilaç grubu		0.38 (0.18-1.84)	
Serum kreatinin* (mg/dl)	Deferasirox	0.57±0.17		0.50
	Diğer ilaç grubu	0.44±0.13		
Sodyum** (mEq/L)	Deferasirox		137 (130-143)	0.12
	Diğer ilaç grubu		139 (132-141)	
Potasyum**(mEq/L)	Deferasirox		4.34 (3.49-5.56)	0.74
	Diğer ilaç grubu		4.32 (4.09-5.36)	
Kalsiyum* (mg/dl)	Deferasirox	9.4±0.43		0.09
	Diğer ilaç grubu	9.2±0.44		
Fosfor**(mg/dl)	Deferasirox		4.43 (2.53-5.05)	0.024
	Diğer ilaç grubu		4.8 (4.26-4.99)	
Ferritin**(ng/ml)	Deferasirox		1160 (525.6-7564)	0.53
	Diğer ilaç grubu		762.4 (383.50-3840)	

SD: Standard Sapma, * Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama±SD verilmiştir, **Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.

c. İlk ve ikinci MRG çekilirken alınan tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametrelerinin \bar{d} değişim değerleri

İlk ve ikinci MRG çekilirken alınan tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametrelerinin \bar{d} değerleri ilaç grupları açısından karşılaştırıldı. İlaç gruplarına göre \bar{d} değişim değerleri açısından total bilirubin değişimi dışında istatistiksel anlamlılık oluşturan bir fark bulunmadı (**Tablo 4.2.3**). Deferasirox grubunda total bilirubin için \bar{d} değişim değeri $-0,09 \pm 0,63$ mg/dl ilen, diğer ilaç grubunda $-1,06 \pm 1,13$ mg/dl olup, p değeri 0.049 olarak ölçülmüştür. Öte yandan \bar{d} ferritin ile ilaç grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı [deferasirox için ortanca \bar{d} değişim değeri -170 (-6230-4826), diğer ilaç grubu için \bar{d} değişim değeri 272.5 (-2340-3490), $p=0.09$] (**Şekil 4.2.3**).

Takip süresince hastaların hiçbirinde ilaca ara vermeyi gerektirecek karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma gözlenmemiştir. Deferasirox grubunda bir hastada hipofosfatemi, fosfaturi gözlenmiş, bu hastanın ileri testlerinde renal Fanconi sendromu olduğu anlaşılmış, nefroloji bölümünün takibine girmiş, bulguların hafif olması nedeniyle ilaç değişikliğine gerek duyulmamıştır. İki ilaç grubunda da başka bir yan etki izlenmemiştir.

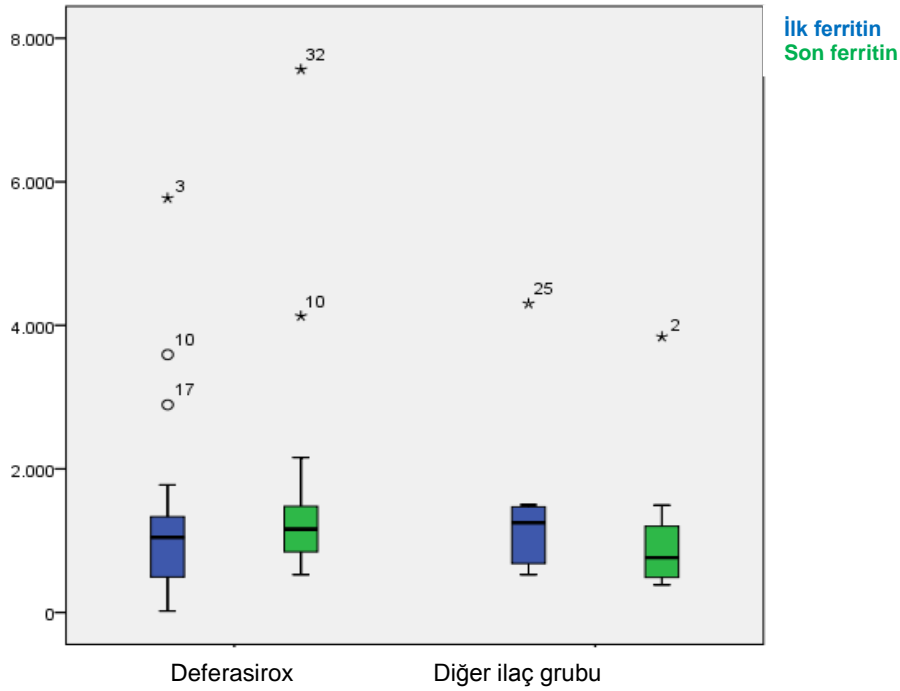
Tablo 4.2.3. İlaç gruplarının tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametreleri açısından δ değişim değerlerinin karşılaştırılması

	İlaç tipi	Ortalama \pm SD	Ortanca	Aralık	p değeri
δ Hemoglobin** (g/dl)	Deferasirox		-0.10	-6.00-2.60	0.48
	Diğer ilaç grubu		0.65	-1.00-1.10	
δ Beyaz küre** ($\times 10^9/L$)	Deferasirox		-800	-140800-193100	0,79
	Diğer ilaç grubu		-1400	-28700-6400	
δ Trombosit ($\times 10^9/L$)* *	Deferasirox		-62000	-848039-619000	0.75
	Diğer ilaç grubu		-47500	-311000-166600	
δ AST** (IU/L)	Deferasirox		0	-34-61	0.69
	Diğer ilaç grubu		0,5	-32-27	
δ ALT** (IU/L)	Deferasirox		0	-59-118	0.78
	Diğer ilaç grubu		1	-14-12	
δ GGT** (IU/L)	Deferasirox		-5	-626-44.2	0.54
	Diğer ilaç grubu		-3.5	-17-0	
δ ALP* (IU/L)	Deferasirox	-3.8 \pm 23.8			0.62
	Diğer ilaç grubu	1 \pm 26.4			
δ Total bilirubin* (mg/dl)	Deferasirox	-0.09 \pm 0.63			0.049
	Diğer ilaç grubu	-1.06 \pm 1.13			
δ Direkt bilirubin** (mg/dl)	Deferasirox		-0.06	-1.2-0.46	0.75
	Diğer ilaç grubu		-0.07	-1.42-0.87	
δ Serum kreatinin* (mg/dl)	Deferasirox	0.01 \pm 0.12			0.44
	Diğer ilaç grubu	0.48 \pm 0.11			
δ Sodyum** (mEq/L)	Deferasirox		137	130-143	0.12
	Diğer ilaç grubu		139	132-141	
δ Potasyum* (mEq/L)	Deferasirox	0.1 \pm 0.32			0.74
	Diğer ilaç grubu	0.04 \pm 0.00			
δ Kalsiyum** (mg/dl)	Deferasirox		0	-1,02-1,29	0.83
	Diğer ilaç grubu		0	-0,28-1,24	
δ Fosfor* (mg/dl)	Deferasirox	-0.01 \pm 0.63			0.78
	Diğer ilaç grubu	0.05 \pm 0.65			
δ Ferritin** (ng/ml)	Deferasirox		-170	-6230-4826	0.09
	Diğer ilaç grubu		272.5	-2340-3490	

SD: Standard Sapma

* Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama \pm SD verilmiştir.

**Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.



Şekil 4.2.3. Deferasirox ve diğer ilaç grubunda \bar{x} ferritin değışim değeri

4.3. MRG Bulguları

a. MRG çekim özellikleri

Hastalarımızın tamamına (n=37) başlangıç kardiyak ve karaciğer T2* MRG çekildi. Otuzyed hastanın 29'u (%78.4) deferasirox alan grupta iken, 8 hasta (%21.6) diğer ilaç grubunda yer aldı.

Başlangıç hipofiz T2 ve R2 MRG toplam 32 (%86.5) hastaya çekildi. Bu hastalardan 24'ü (% 75) deferasirox grubunda olup, 8 (% 25) hasta diğer ilaç grubundadır.

Başlangıç pankreas T2* ve R2* MRG toplam 35 (%94.6) hastaya çekildi. Bu hastaların 27'si (% 77.1) deferasirox grubundayken, 8'i (% 22.9) hasta diğer ilaç grubundadır.

Başlangıç tiroid T2 ve R2 MRG toplam 31 (%83.8) hastaya çekildi, 23 (% 74.2) hasta deferasirox grubunda iken, 8 (% 25.8) hasta diğer ilaç grubundadır. Şelasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek ve ilaç gruplarını karşılaştırmak için hastalara ikinci MRG en az 6 ay sonra yeniden çekildi. Birinci ve ikinci MRG çekimleri arasındaki ortalama süre 6 aydır (6-11

ay). Toplam 30 (%81) hastaya 2. kardiyak ve karaciğer T2* MRG çekildi. Bu hastaların 23'ü (%76.7) deferasirox grubunda iken, 7 (%23.3) hasta diğer ilaç grubundadır.

İkinci hipofiz T2 ve R2 MRG toplam 26 (%70.3) hastaya çekildi. Bu hastaların 19'u (%73.1) deferasirox grubunda iken 7 (%26.9) hasta diğer ilaç grubundadır.

İkinci pankreas T2* ve R2* MRG toplam 22 (%59.4) hastaya çekildi. Bu hastaların 18'i (%81.8) deferasirox grubunda olup 4 (%18.2) hasta diğer ilaç grubundadır.

Tiroid T2 ve R2 MRG toplam 26 (%70,3) hastaya çekildi. Bu hastaların 19'u (%73.1) deferasirox grubunda iken, 7 (%26.9) hasta diğer ilaç grubundadır. **Tablo 4.3.1**'de çalışmaya alınan hastaların istenen MRG dağılımları gösterilmektedir.

Hastaların biri hariç (EF=%64), hiçbirinde transtorasik ekokardiografide EF değeri %66 ve altında hasta yoktu.

Tablo 4.3.1. Çalışma grubumuzun ilaç ve görüntülenen organa göre MRG dağılımları

Görüntülenen organ	İlk MRG			İkinci MRG		
	Deferasirox	Diğer ilaç grubu	Toplam (Tüm çalışma grubundaki %)	Deferasirox	Diğer ilaç grubu	Toplam (Tüm çalışma grubundaki %)
Kalp	29 (%78.4)	8 (%21.6)	37 (%100)	23 (%76.7)	7 (%23.3)	30 (%81)
Karaciğer	29 (%78.4)	8 (%21.6)	37 (%100)	23 (%76.7)	7 (%23.3)	30 (%81)
Hipofiz	24 (%75)	8 (%25)	32 (%26.5)	19 (%73.1)	7 (%26.9)	26 (%70.3)
Pankreas	27 (%77.1)	8 (%22.9)	35 (%94.6)	18 (%81.8)	4 (%18.4)	22 (%59.4)
Tiroid	23 (%74.2)	8 (%25.8)	30 (%83.8)	19 (%73.1)	7 (%26.9)	26 (%70.3)

b. MRG başlangıç bulguları

T2*, T2, R2*, R2 MRG ile ölçülen demir birikimlerinin başlangıç değerleri bakımından ilaç grupları arasında fark olup olmadığı incelendi.

Karaciğer T2 * MRG deferasirox grubu için ortanca 5 ms (0.9-23), diğer ilaç grubu için 6.3 ms (2-11.5); kardiyak T2* başlangıç ortalama değeri deferasirox grubu için 26.8 ± 7.5 ms, diğer ilaç grubu için 24.4 ± 12.7 ms olarak saptandı.

Ortanca hipofiz R2 ölçümü deferasirox grubu için 12.8 Hz (9.7-27.9), diğer ilaç grubu için 13.1 Hz (10.5-19.5); deferasirox grubunda ortalama hipofiz T2 MRG değeri 77.7 ± 18.8 ms, diğer ilaç grubunda 73.6 ± 16.3 ms olarak ölçüldü.

Deferasirox grubunda ortalama tiroid R2 değeri 16.5 ± 2.5 Hz, diğer ilaç grubunda 16.8 ± 4.23 Hz; deferasirox grubunda ortalama tiroid T2 değeri 61.6 ± 8.9 ms, diğer ilaç grubunda 62.2 ± 14.2 ms olarak bulundu.

Deferasirox grubu için ortanca pankreas T2* MRG değeri 13.6 ms (2.4-66.7), diğer ilaç grubunda 17.9 ms (3.1-33.7); pankreas ortanca R2* değeri deferasirox grubu için 73.7 Hz (15-422), diğer ilaç grubunda 56.2 Hz (29-327) olarak bulundu. Hastaların çalışmanın başlangıcında kardiyak, karaciğer, hipofiz, tiroid, pankreas T2*, T2, R2* ya da R2 ölçümlerinde demir birikimleri açısından ilaç grupları arasında fark yoktu (**Tablo 4.3.2**).

Tablo 4.3.2. İlk ölçümlerde T2* ve R2 MRG ölçümlerinin ilaç grupları açısından karşılaştırılması

	İlaç tipi	Ortalama±SD	Ortanca (aralık)	p
Karaciğer T2* MRG^a (ms)	Deferasirox		5.0 (0.9-23)	0.69
	Diğer ilaç grubu		6.3 (2-11.5)	
Kardiak T2* MRG^b (ms)	Deferasirox	26.8±7.5		0.50
	Diğer ilaç grubu	24.4±12.7		
Hipofiz T2 MRG^b (ms)	Deferasirox	77.7±18.8		0.55
	Diğer ilaç grubu	73.6±16.3		
Hipofiz R2 MRG^a (Hz)	Deferasirox		12.8 (9.7-27.9)	0.48
	Diğer ilaç grubu		13.1 (10.5-19.50)	
Tiroid R2 MRG^b (Hz)	Deferasirox	16.5±2.5		0.84
	Diğer ilaç grubu	16.8±4.23		
Tiroid T2 MRG^b (ms)	Deferasirox	61.6±8.9		0.89
	Diğer ilaç grubu	62.2±14.2		
Pankeas T2* MRG^a (ms)	Deferasirox		13.6 (2.4-66.7)	0.51
	Diğer ilaç grubu		17.9 (3.1-33.7)	
Pankreas R2* MRG^a (Hz)	Deferasirox		73.7 (15-422)	0.50
	Diğer ilaç grubu		56.2 (29-327)	

SD: Standard Sapma, ^a Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir, ^b Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama±SD verilmiştir.

Karaciğer T2* düzeyi 3.5-7 ms arasında ve orta derecede demir birikimine işaret eden hasta sayısı deferasirox ve diğer ilaç grubunda sırasıyla 12 (%41.3) ve 2 (%25) olarak saptandı. Karaciğer T2* <3.5 ms olan ve ağır hepatik demir yüklenmesi olan hasta sayısı deferasirox ve diğer ilaç grubunda sırasıyla 10 (%34.6) ve 3 (%37.5) olarak tespit edildi.

Kardiak T2* değeri 15-20 ms ve hafif demir birikimi olan hastalar hafif, 8-14 ms olanlar orta, < 8 ms olanlar ağır olarak değerlendirildiğinde deferasirox grubunda sırasıyla 1 (%3.4) hafif, 0 (%0) orta, 1 (%3.4) ağır ve diğer ilaç grubunda sırasıyla 2 (%25) hafif, 0 (0 %) ve 1 (%12.5) ağır kardiak demir yüklenmesi saptandı.

Daha önce normal kişilerden çekilen MRG ölçümlerinin talasemi majorlu hastalarla karşılaştırılarak oluşturulmuş hipofiz, tiroid, pankreas MRG eşik değerleri her iki ilaç grubuna göre analiz edilmiştir. Deferasirox ve diğer ilaç grubunda 23 (%95.8) ve 8 (%100) hastada hipofiz T2 eşik değerinin altında kaldığından, önemli demir birikimine işaret eden bulgular saptandı. Aynı şekilde bu oranlar hipofiz R2 eşik değerinin üstünde kalan hastalar için yine sırasıyla 24 (100%) olarak ve 8 (100%) bulundu.

Sırasıyla deferasirox ve diğer ilaç grubunda 17 (%73.9) ve 3 (%37.5) hastada tiroid T2 eşik değerinin altında kaldığından, klinik önemli demir birikimine işaret etmekteydi. Aynı şekilde bu oranlar tiroid R2 eşik değerinin üstünde kalan hastalar için yine sırasıyla 17 (%73.9) olarak ve 3 (%37.5) bulundu.

Sırasıyla deferasirox ve diğer ilaç grubunda pankreas R2* eşik değerinin üstünde kalan hastalar 23 (%85.1) olarak ve 4 (87.5%) bulundu.

c.ikinci MRG Bulguları

İkinci T2*, T2, R2* ya da R2 MRG ölçümlerinde saptanan demir birikimleri ilaç grupları arasında karşılaştırıldı.

Karaciğer T2 * MRG deferasirox grubu için ortalama 5.4 ± 3.3 ms, diğer ilaç grubu için 5.3 ± 3.6 ms; kardiyak T2* başlangıç ortalama değeri deferasirox grubu için 30.9 ± 10.1 ms, diğer ilaç grubu için 27.8 ± 10.7 ms olarak saptandı.

Ortanca hipofiz R2 ölçümü deferasirox grubu için 13.6 Hz (8.9-28.5), diğer ilaç grubu için 13.4 Hz (10.2-22.9); deferasirox grubunda ortalama hipofiz T2* MRG değeri 76.2 ± 22.3 ms, diğer ilaç grubunda 74.3 ± 21.8 ms olarak ölçüldü.

Deferasirox grubunda ortanca tiroid R2 değeri 16.1 Hz (9.5-25.5), diğer ilaç grubunda 15.8 Hz (14.1-21.3); deferasirox grubunda ortalama tiroid T2* değeri 61.4 ± 16.6 ms, diğer ilaç grubunda 63.5 ± 8.4 ms olarak bulundu.

Deferasirox grubu için ortanca pankreas T2* MRG değeri 19.1 ms (1.9-50), diğer ilaç grubunda 18.8 ms (12.3-27.3); pankreas ortanca R2 değeri deferasirox grubu için 55.5 Hz (20-528), diğer ilaç grubunda 62.6 Hz (36.7-81.6) olarak bulundu.

Çalışma süresi sonunda en az 6 ay ara ile çekilen ikinci MRG ölçümlerinde T2* ve R2 değerleri ile belirlenen demir ölçümleri ve ilaç grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı (**Tablo 4.3.3**).

Tablo 4.3.3. İkinci ölçümlerde T2* ve R2 MRG ölçümlerinin ilaç grupları açısından karşılaştırılması

	İlaç tipi	Ortalama±SD	Ortanca (aralık)	p
Karaciğer T2* MRG^a (ms)	Deferasirox	5.4±3.3		0.97
	Diğer ilaç grubu	5.3±3.6		
Kardiak T2* MRG^a (ms)	Deferasirox	30.9 ±10.1		0.75
	Diğer ilaç grubu	27.8±10.7		
Hipofiz T2 MRG^a (ms)	Deferasirox	76.2±22.3		0.09
	Diğer ilaç grubu	74.3±21.8		
Hipofiz R2 MRG^b (Hz)	Deferasirox		13.6 (8.9-28.5)	0.90
	Diğer ilaç grubu		13.4 (10.2-22.9)	
Tiroid R2 MRG^b (Hz)	Deferasirox		16.1 (9.5-25.5)	0.41
	Diğer ilaç grubu		15.8 (14.1-21.3)	
Tiroid T2 MRG^a (ms)	Deferasirox	61.4±16.6		0.85
	Diğer ilaç grubu	63.5±8.4		
Pankeas T2* MRG^b (ms)	Deferasirox		19.1 (1.9-50)	0.66
	Diğer ilaç grubu		18.8 (12.3-27.3)	
Pankreas R2* MRG^b (Hz)	Deferasirox		55.5 (20-528)	1
	Diğer ilaç grubu		62.6 (36.7-81.6)	

SD: Standard Sapma

^a Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama±SD verilmiştir.

^b Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.

İkinci MRG sonuçlarına göre,

Karaciğer T2* düzeyi 3.5-7 ms arasında ve orta derecede demir birikimine işaret eden hasta sayısı deferasirox ve diğer ilaç grubunda sırasıyla 7 (%31.9) ve 2 (%28.5) olarak saptandı. Karaciğer T2* <3.5 ms olan ve ağır hepatik demir yüklenmesi olan hasta sayısı deferasirox ve diğer ilaç grubunda sırasıyla 9 (%40.9) ve 3 (%43) olarak tespit edildi.

Kardiak T2* değeri 15-20 ms ve hafif derecede demir birikimi olan hastalar hafif, 8-14 ms olanlar orta, < 8 ms olanlar ağır olarak değerlendirildiğinde deferasirox grubunda sırasıyla 1 (%4.5) hafif, 0 (%0) orta, 1 (%4.5) ağır ve diğer ilaç grubunda sırasıyla 0 (%25) hafif, 0 (0 %) ve 1 (%14.2) ağır kardiak demir yüklenmesi saptandı.

Daha önce normal kontrollerden çekilen MRG ölçümlerinin talasemi majorlu hastalarla karşılaştırılarak oluşturulmuş hipofiz, tiroid, pankreas MRG eşik değerlerine göre bulgularımız analiz edildiğinde sırasıyla deferasirox ve diğer ilaç grubunda 17 (%89.4) ve 6 (%85.7) hastada hipofiz T2 eşik değerinin altında kaldığından, klinik önemli demir birikimine işaret eden bulgular saptandı. Aynı şekilde bu oranlar hipofiz R2 eşik değerinin üstünde kalan hastalar için yine sırasıyla 19 (%100) olarak ve 7 (%100) bulundu.

Sırasıyla deferasirox ve diğer ilaç grubunda 11 (%57.8) ve 4 (%57.1) hastada tiroid T2* eşik değerinin altında kaldığından, klinik önemli demir birikimine işaret etmekteydi. Aynı şekilde bu oranlar tiroid R2 eşik değerinin üstünde kalan hastalar için yine sırasıyla 12 (%63.1) olarak ve 4 (%57.1) bulundu.

Sırasıyla deferasirox ve diğer ilaç grubunda pankreas R2* eşik değerinin üstünde kalan hastalar 12 (%66.6) olarak ve 4 (%57.1) bulundu.

d.İlk ve ikinci MRG T2 ve R2 δ değişim değerleri

İlk ve ikinci MRG arasındaki $\delta T2$ ve $\delta R2$ değerleri ilaç grupları açısından karşılaştırıldı (**Tablo 4.3.4**). $\delta T2^*$ ve $\delta R2$ değerleri ile ilaç grupları arasında anlamlı fark bulunamamakla birlikte karaciğer $\delta T2^*$ değeri deferasirox grubunda ilk değere göre negatif olduğundan karaciğer demirinde azalmaya işaret ederken, diğer ilaç grubunda pozitif olduğundan artışı

göstermekteydi. Kardiak, hipofiz ve pankreas demir birikimleri her iki ilaç grubunda da ilaç kullanımı ile azalma yönündeydi. İlginç olarak her iki ilaç grubunda da tiroid demir birikimi ilaç altında artış göstermekteydi, fakat artış istatistiksel anlamlı bulunmadı ($\delta T2^*$ ve $\delta R2$ için sırasıyla $p=0.08$ ve $p=0.06$) (Tablo 4.3.4).

Tablo 4.3.4. $\delta T2^*$ ve $\delta R2$ değişim değerlerinin ilaç gruplarına göre karşılaştırılması

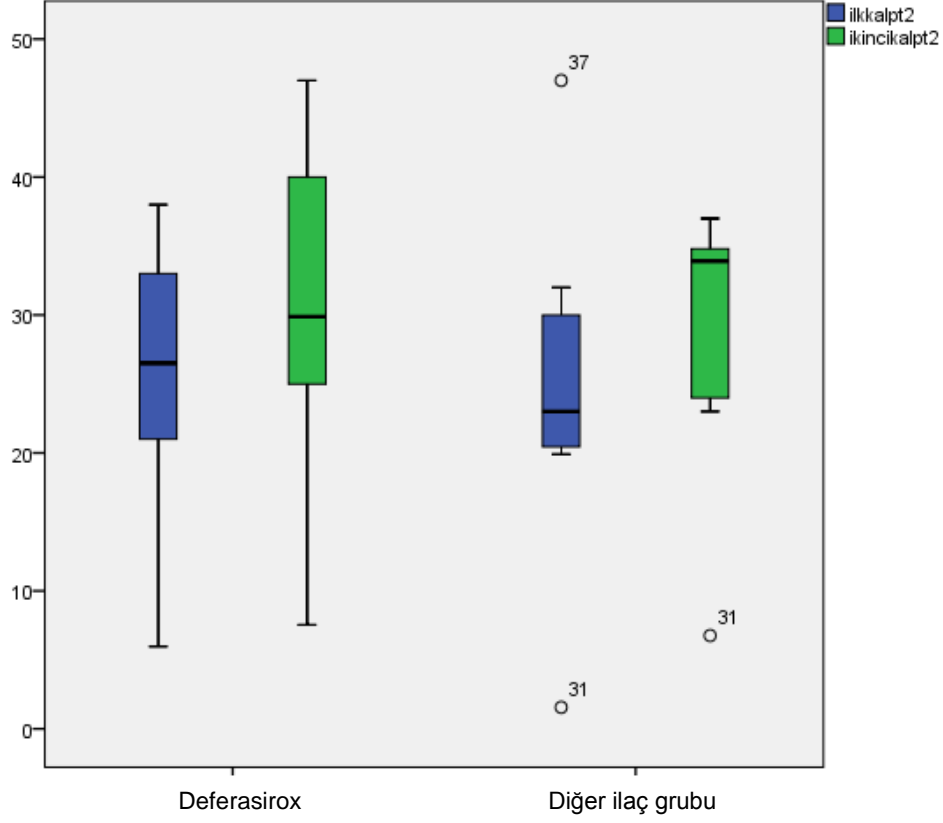
	İlaç tipi	Ortalama \pm SD	Ortanca	Aralık	<i>p</i>
δ Karaciğer T2 * ^a (ms)	Deferasirox		-0.06	-8.5-7.20	0.90
	Diğer ilaç grubu		0.79	-0.98-4.40	
δ Kardiak T2 * ^b (ms)	Deferasirox	-3.83 \pm 9.5			0.88
	Diğer ilaç grubu	-3.2 \pm 8.82			
δ Hipofiz T2 ^b (ms)	Deferasirox	-0.7 \pm 11.3			0.09
	Diğer ilaç grubu	-1.4 \pm 6.4			
δ Hipofiz R2 ^a (Hz)	Deferasirox		0.10	-6,20-3,10	0.25
	Diğer ilaç grubu		0.20	-4,60-1,30	
δ Tiroid R2 ^a (Hz)	Deferasirox		-1.4	-6,1-12,7	0.06
	Diğer ilaç grubu		-0.1	-3,80-8,1	
δ Tiroid T2 ^a (ms)	Deferasirox		4.8	-59,8-14,6	0.08
	Diğer ilaç grubu		0.4	-20,6-20,1	
δ PankeasT2* ^b (ms)	Deferasirox	-7.46 \pm 21.6			0.99
	Diğer ilaç grubu	-7.52 \pm 9.63			
δ Pankreas R2 * ^b (Hz)	Deferasirox	9.24 \pm 45.23			0.11
	Diğer ilaç grubu	56.4 \pm 73.3			

SD: Standard Sapma

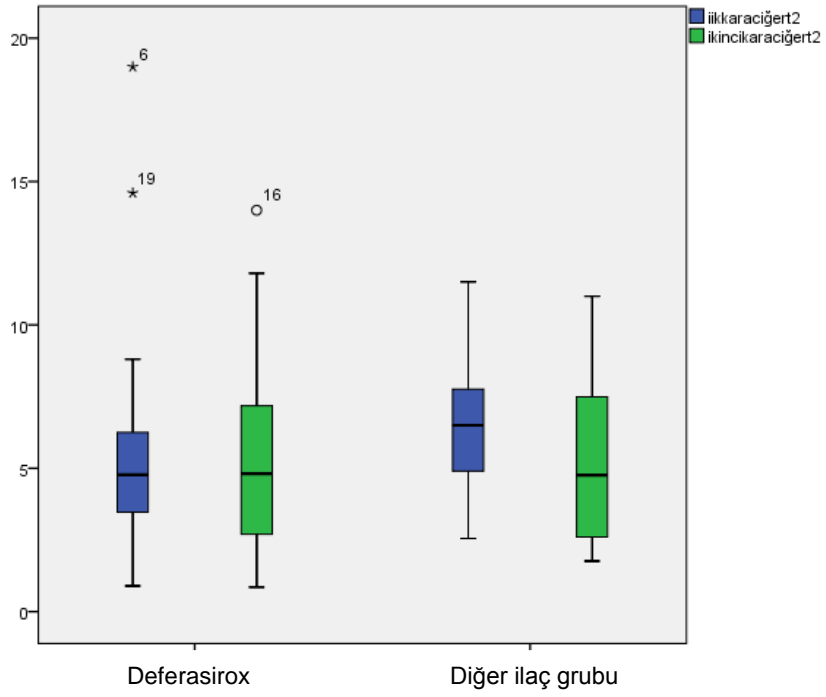
^aNormal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.

^bNormal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama \pm SD verilmiştir.

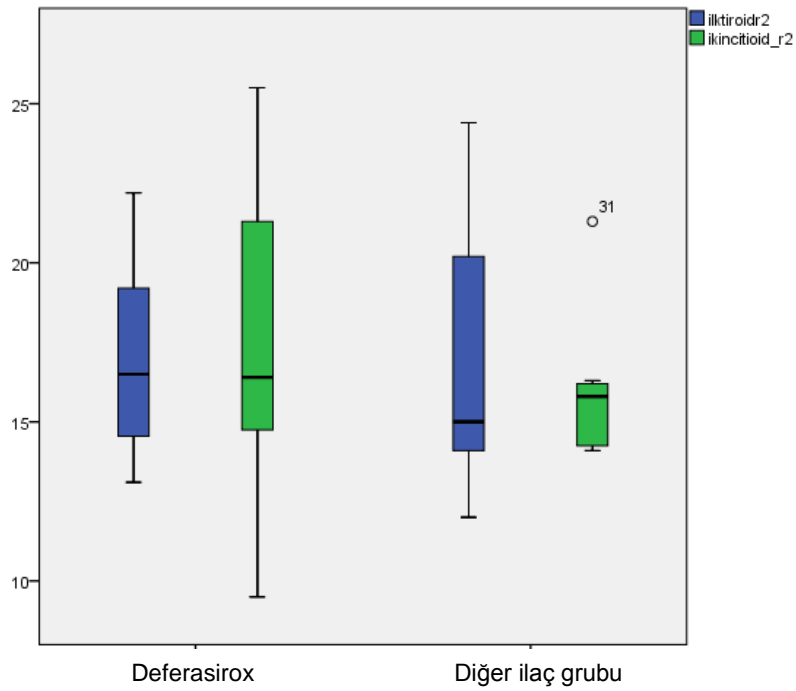
Şekil 4.1.1-Şekil 4.3.3'te kalp T2*, karaciğer T2* ve tiroid R2'deki ilaca bağlı zaman içindeki değişimler gösterilmiştir.



Şekil 4.3.1. İki ilaç grubunda kardiyak T2* değişimleri



Şekil 4.3.2. İki ilaç grubunda karaciğer T2* değişimleri



Şekil 4.3.3. İki ilaç grubunda tiroid R2 değişimleri

̄ Ferritin, ̄ T2 MRG, ̄ R2 MRG değerlerinin birbirleriyle olan ilişkileri incelendi:

Beklendiği gibi pankreas T2* ile R2*, tiroid T2 ile R2 ve hipofiz T2 ile R2 arasında negatif yönde bir ilişki saptandı (R2=1/T2).

Ayrıca tüm çalışma grubunun hastaları dahil edildiğinde pankreas R2* ile kalp T2* arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır (r=-0.67, p=0.02). Bu bulgu da pankreas demir birikimi ile kardiyak demir birikimi arasında korelasyon olduğuna işaret etmiştir.

e. Deferasirox dozu ile değişim değerleri arasındaki ilişki:

Deferasirox dozu ile ̄ tam kan sayımı değerleri, ̄serum biyokimyası değerleri, ̄T2 ve ̄R2 MRG değerleri ve ̄ ferritin değişim değerleri arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile analiz edildi (**Tablo 4.3.5**). Bu analizlerde sadece total bilirubin ve serum sodyum değerlerindeki değişimlerin ilaç dozundaki değişimlerden etkilendiği görüldü (sırasıyla p=0.029, 0.026)

Tablo 4.3.5. ̄ Tam kan sayımı, ̄ serum biyokimyası ve ̄ T2, ̄ R2 değişimlerinin deferasirox dozu ile ilişki

	Deferasirox dozu	
	r değeri	P
Δ Hb (g/dl)	0,163	0,399
Δ Beyaz küre (x10 ⁹ /L)	-0,024	0,901
Δ Trombosit (x10 ⁹ /L)	0,177	0,358
Δ AST (IU/L)	0,217	0,259
Δ ALT (IU/L)	0,041	0,834
Δ GGT (IU/L)	0,100	0,607
Δ Total bilirubin (mg/dl)	-0,407	0,029
Δ Direkt bilirubin (mg/dl)	-0,107	0,581
Δ Sodyum (mEq/L)	0,414	0,026
Δ Potasyum (mEq/L)	0,021	0,915
Δ Kalsiyum (mg/dl)	-0,142	0,461
Δ Fosfor (mg/dl)	0,100	0,604
Δ ALP (IU/L)	0,058	0,766
Δ Ferritin (ng/ml)	0,361	0,055
Δ Kalp T2* (ms)	0,203	0,329
Δ Karaciger T2* (ms)	0,155	0,460
Δ Pankreas R2* (Hz)	0,127	0,639
Δ Pankreas T2* (ms)	-0,052	0,849
Δ Hipofiz R2 (Hz)	0,106	0,649
Δ Hipofiz T2 (ms)	-0,182	0,430
Δ Tiroid R2 (Hz)	0,262	0,252
Δ Tiroid T2 (ms)	-0,317	0,161

4.4. Endokrinolojik ve Diğer Sistemik Sorunları

Ek sistemik hastalıklar olarak hastalarımızda osteopeni (n=22), hipertansiyon (n=3), hipotiroidi (n=3; çalışma başında zaten bilinen ve tiroid replasman tedavisi almakta olan hastalar; çalışma başında alınan TSH ve sT4 ile yeni olgu saptanmadı), hipogonadotropik hipogonadizm (n=5; 4 hasta çalışma başında bilinen ve tedavi almakta olan 2 kız ve 2 erkek hasta; 1 erkek hasta ilk MRG tetkikleri sırasında alınan testler ve fizik inceleme ile tanı aldı), büyüme hormonu eksikliği (n=1), DM (n=2; çalışma başında DM olduğu bilinen 1 hasta varken, ikinci MRG sırasında yapılan OGTT ile 1 hasta daha DM tanısı aldı. Toplam DM 2 hastada mevcuttu), epilepsi (n=1), ailevi akdeniz ateşi (FMF) ve renal tutulumu olan Henoch-Schönlein purpurası (n=1) olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın hipotiroidi tanısı aldıklarındaki sT4 ve TSH değerleri incelendiğinde primer hipotiroidi oldukları görülmüştür.

Bu ek sorunları nedeni ile çalışmaya alınan hastaların çalışma başında almakta oldukları ek ilaçlar kalsiyum (n=14), bifosfonat (n=5), levotiroksin (n=3), enalapril (n=3), testosteron (n=2), östrojen replasman tedavisi (n=2), carvedilol (n=1), primidon (n=1), somatotropin (n=1), kolşisin (n=1), insülin (n=1) olarak tespit edilmiştir. Çalışma sırasında DM saptanan bir hastaya ve hipogonadotropik hipogonadizm saptanan bir hastaya uygun tedaviler başlanmıştır.

Hipotirodisi olan hastaların yaşları 15.6 yaş, 9.8 yıl, 31.2 yıl; hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların yaşları 15.6 yıl, 23 yıl, 24.5 yıl, 36.8 yıl, 22.1 yıl; büyüme hormonu eksikliği olan ve tedavi almakta olan hastanın yaşı 16.1 yıl; diabetes mellitus tanısı olan hastaların yaşları 18 15.6 yıl ve 26.3 yıl bulunmuştur.

Hipogonadizm tanısıyla takip edilen hastaların üçü erkek, ikisi kızdı. Beş hipogonadizimli hastadan ikisi evli olup, erkek olanın iki çocuğu vardır. Evli olan bayan hastamız henüz dört aylık evlidir ve çocuğu yoktur.

Çalışma grubunda 22/37 hastada (%54.9) osteopeni, 3/37 (%8.1) hastada hipotiroidi, 5/37 (%8.1) hastada hipogonadotropik hipogonadizm ve AKŞ'sine bakılan ve OGTT yapılan hasta ve zaten DM olduğu bilinen 2/28

hastada (7.1%) DM saptandı. Osteopeni sıklığı deferasirox alanlarda 18/29 (%62) diğer ilaç grubunda ise 4/8 (%50) saptandı. İlaç gruplarına göre bakıldığında deferasirox grubunda 3/29 (%10.3) hastada hipotiroidizm varken, diğer ilaç grubunda hipotiroidizm saptanmamıştır. İlaç gruplarına göre hipogonadizm oranlarına bakıldığında deferasirox grubunda 5 (%17.2) hastada hipogonadotropik hipogonadizm saptanmışken, diğer ilaç grubunda hipogonadizm olan hasta yoktur. Diabetes mellitus olan iki hastanın biri deferasirox grubunda, diğeri diğer ilaç grubunda bulunmaktaydı.

Hipogonadotropik hipogonadizm olan 5 hasta ve büyüme hormonu eksikliği olan 1 hasta pituiter yetmezlik olarak gruplandırıldığında deferasirox grubunda pituiter yetmezlik sıklığı 5/29 (%17.2), diğer ilaç grubunda 1/8 (%12.5) olarak bulundu. İlaç gruplarına göre hipogonadizm, hipotiroidi, pituiter yetmezlik, osteoporoz açısından bakıldığında anlamlı fark bulunamadı (**Tablo 4.4.1**).

Tablo 4.4.1. İlaç gruplarına göre endokrinopati sıklıkları

	Deferasirox	Diğer ilaç grubu	Toplam	p
Hipogonadotropik hipogonadizm	5/29 (%17.2)	0 (%0)	5/37 (%13.5)	0.7
Hipotiroidi	3/29 (%10.3)	0 (%0)	3/37 (%8.1)	0.89
Pituiter yetmezlik	5/29 (%17.2)	1/8 (%12.5)	6/37 (%16.2)	0.67
Osteoporoz	18/29 (%62)	4/8 (%50)	22/37 (%54.9)	0.69
Diabetes mellitus	1/21 (%4.7)	1/7 (%14.3)	2/28 (7.1%)	0.65

Deferasirox grubunun ortanca TSH düzeyi 1.59 mcgIU/ml (0.78-4.89), diğer ilaç grubunda ise ortanca TSH düzeyi 1.5 µIU/ml (0.88-2.23); deferasirox grubunda ortalama sT3 düzeyi 4.9±0.8 µIU/ml diğer ilaç grubun ise 5.2±1 µIU/ml; deferasirox grubunda ortalama sT4 değeri 14.5±1.9 pmol/ml diğer ilaç grubun ise 13.1±2.0 pmol/ml olarak bulundu (**Tablo 4.4.2**).

Kortizol düzeyi >10 pmol/ml olan hastalarda adrenal yetmezlik yok olarak tanımlandı. Serum kortizol 8-10 µg/dl arasında olan 7 hastada adrenal yetmezlik bulgusu olmadığından (hipoglisemi, hipotansiyon, elektrolit

dengesizliği, enfeksiyon tablosu ile adrenal yetmezlik, kilo kaybı) bu 7 hasta adrenal yetmezlik olarak değerlendirilmedi. Düşük doz ACTH testi yapılmadı. Deferasirox alan hastalarda ortanca ACTH düzeyi 22 pg/ml (10,7-86), diğer ilaç grubunda 38.9 pg/ml (14-170) olarak ölçüldü. Ortanca kortizol düzeyi deferasirox grubunda 14.4 22 pg/ml (7.7-47), diğer ilaç grubunda 12.7 22 pg/ml μ U(8.76 -21.1) olarak bulundu (**Tablo 4.4.2**).

İlaç grupları ile çalışma başlangıcındaki TSH, sT3, sT4, ACTH, kortizol, düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 4.4.2**).

İkinci MRG'ler çekilirken bakılan açlık glukozu deferasirox grubunda ortanca 89 mg/dl (73-99), diğer ilaç grubunda ortanca 92 mg/dl (85-146); eş zamanlı ortalama açlık insülini deferasirox grubunda $4.9 \pm 1.7 \mu$ U/ml, diğer ilaç grubunda 5.05 ± 0.9 Miu/ml bulundu (**Tablo 4.4.2**). Çalışma sonunda açlık glukozu ve açlık insülini üzerine çalışma ilaçlarının istatistiksel farka neden olan bir etkisi görülmedi (sırasıyla, $p= 0.27$ ve 0.84)

Tablo 4.4.2. ACTH, kortizol, TSH, serbest T3, serbest T4, açlık glukoz, açlık insülin değerlendirmeleri

	İlaç grubu	Ortalama \pm SD	Ortanca (Aralık)	P
ACTH** (pg/ml)	Deferasirox		22 (10.7-86)	0.15
	Diğer ilaç grubu		38.9 (14-170)	
Kortizol**(μ g/dl)	Deferasirox		14.4 (7.07-47)	0.65
	Diğer ilaç grubu		12.7 (8.76-21.1)	
TSH**(μ IU/ml)	Deferasirox		1.59 (0.78-4.89)	0.41
	Diğer ilaç grubu		1,5 (0.88-2.23)	
Serbest T4*(pmol/l)	Deferasirox	14.5 \pm 1.9		0.91
	Diğer ilaç grubu	13.1 \pm 2		
Serbest T3*(pmol/l)	Deferasirox	4.9 \pm 0.8		0.38
	Diğer ilaç grubu	5.2 \pm 1		
Açlık glukoz**(mg/dl)	Deferasirox		89 (73-99)	0.27
	Diğer ilaç grubu		92 (85-146)	
Açlık insülin* (μ IU/ml)	Deferasirox	4,9 \pm 1.7		0.84
	Diğer ilaç grubu	5,05 \pm 0.9		

SD: Standard Sapma, *Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama \pm SD verilmiştir, **Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.

İkinci MRG ölçümleri yapılan hastalara OGTT yapıldı ve eş zamanlı açlık insulin, tokluk insulin, C-peptid ölçüldü. HOMA-IR, HOMA-B değerleri hesaplandı. Baştan DM olduğu bilinen 1 hastaya OGTT yapılmadı. Toplam 27 hastaya OGTT yapıldı.

Oral glukoz tolerans testininin 0, 30, 60, 90,120 ve 180. dakikalarında iki ilaç grubunda bakılan kan şekeri, açlık ve tokluk insulinleri, C-peptid düzeyleri ve hesaplanan HOMA-IR ve HOMA-B düzeyleri **Tablo 4.4.3**'te sunulmuştur. İki ilaç grubu arasında OGTT'deki 0,20,60,90 ve 120. dakikalardaki kan şekeri, açlık insulin, tokluk insulin, C-peptid, HOMA-B, HOMA-IR arasında anlamlı fark bulunamamıştır (**Tablo 4.4.3**).

Tablo 4.4.3. İlaç gruplarına göre ikinci MRG ölçümleri ile yapılan OGTT (0,30,60,90 ve 120. dakika kan şekeri), açlık insulin, tokluk insulin, C-peptid düzeyleri; HOMA-B, HOMA-IR hesaplamaları

	İlaç tipi	Ortalama±SD	Ortanca	Aralık	p
OGTT 0**	Deferasirox		89	73-99	0.27
	Diğer ilaç grubu		92	85-146	
OGTT30**	Deferasirox		147	102-177	0.48
	Diğer ilaç grubu		144	103-164	
OGTT60**	Deferasirox		133	92-190	0.66
	Diğer ilaç grubu		150	105-299	
OGTT90**	Deferasirox		127	105-159	0.86
	Diğer ilaç grubu		126	78-284	
OGTT120**	Deferasirox		107	81-131	0.95
	Diğer ilaç grubu		95	68-135	
OGTT180**	Deferasirox		100	61-142	0.59
	Diğer ilaç grubu		102	65-247	
AÇLIK İNSULİN*	Deferasirox	4.9±1.7			0.84
	Diğer ilaç grubu	5±0.9			
TOKLUK İNSULİN**	Deferasirox		11,2	3.1-122	0.68
	Diğer ilaç grubu		12,7	2.5-24	
C-PEPTİD**	Deferasirox		2,2	0.9-2.6	0.62
	Diğer ilaç grubu		2	0.9-2.5	
HOMA-IR*	Deferasirox	1±0.3			0.58
	Diğer ilaç grubu	1.1±0.3			
HOMA-B**	Deferasirox		115	43.4-405	0.97
	Diğer ilaç grubu		111,5	75.9-274	

SD: Standard Sapma, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

*Normal dağılım gösteren değişkenler, bu değişkenlerde ortalama±SD verilmiştir.

**Normal dağılım göstermeyen değişkenler, bu değişkenlerde ortanca (aralık) verilmiştir.

İnsülin rezistansı:

1. HOMA-IR'a göre:

HOMA-IR değeri referans aralığının üst sınırı olan 1.6'nın üzerinde olup, insülin rezistansına işaret eden hasta sayısı deferasirox grubunda 2/21 (%9.5) iken, diğer ilaç grubunda (0/6) HOMA-IR yüksek olup insülin direnci olan hasta saptanmamıştır.

2. Açlık insülin değerine göre:

Prepubertal ve postpubertal açlık insülin değerlerine göre de insülin rezistansları iki ilaç grubunda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Buna göre analizlerde prepubertal ve postpubertal grupta her iki ilaç grubunda da insülin rezistansı olan hasta bulunmamıştır (**Tablo 4.4.4**).

Tablo 4.4.4. Açlık insülin değerlerine göre insülin rezistansı

Açlık insülini (µIU/ml)	Deferasirox		Diğer ilaç grubu	
	İnsülin rezistansı var	İnsülin rezistansı yok	İnsülin rezistansı var	İnsülin rezistansı Yok
Prepubertal	0 (%0)	5 (%23.8)	0 (%0)	1 (%16.6)
Postpubertal	0 (%0)	16 (%76.1)	0 (%0)	5 (%83.3)

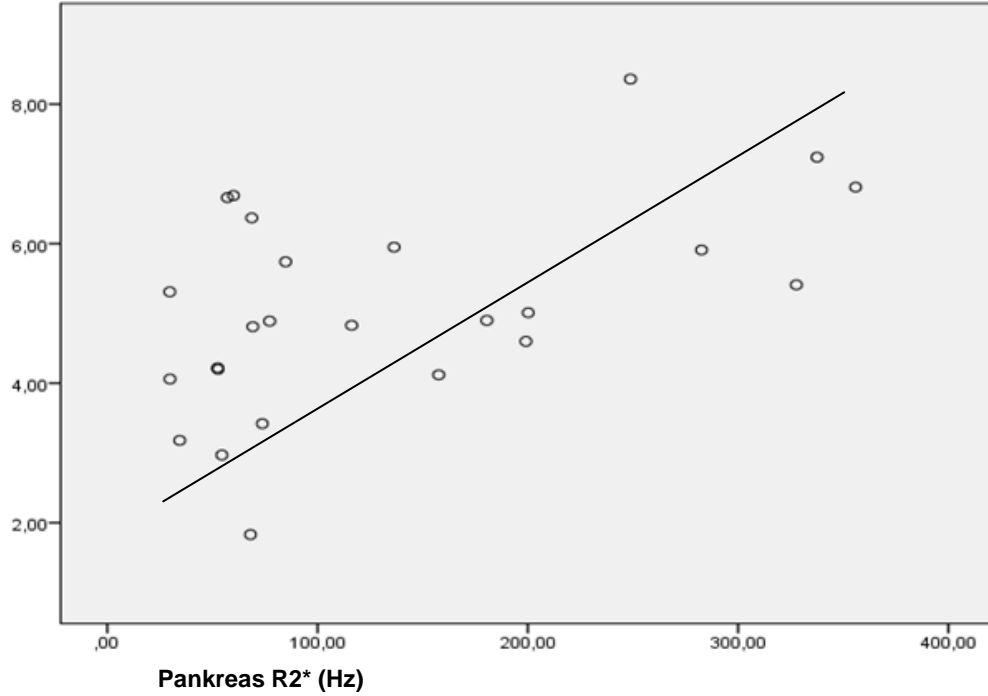
Doku demiri ve endokrinopati arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik analizler:

İkinci pankreas MRG ölçümleri ile oral glukoz tolerans testindeki kan şekeri düzeyleri, açlık, tokluk insülin değerleri, C-peptid düzeyi ile pankreas T2* ve R2* MRG ölçümleri arasında ilişkiyi göstermek amacıyla Spearman Korelasyon testi uygulandı. Bu analizin sonuçları Tablo 4.4.5'te sunulmuştur. Buna göre 0. dakikadaki açlık glukoz değeri ile T2* pankreas MRG arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon vardır. Pankreas T2* değeri azaldıkça (demir birikimi arttıkça), açlık kan şekeri değerinin arttığı görüldü ($r = -0,55$, $p = 0.016$). Ayrıca açlık insülini ile pankreas R2* değeri arasında da istatistiksel anlamlı bir pozitif korelasyon vardı ($r = 0.59$, $p = 0.01$). Pankreas R2* değeri arttıkça (pankreas demir birikimi arttıkça), açlık insülininin de artmakta olduğu izlendi (**Tablo 4.4.5**), (**Şekil 4.4.1**).

Tablo 4.4.5. OGTT ve eş zamanlı çekilen ikinci pankreas T2*, R2* MRG ölçümleri arasındaki korelasyon analizleri

	Pankreas R2* MRG		Pankreas T2* MRG	
	<i>P</i>	<i>r</i> değeri	<i>P</i>	<i>r</i> değeri
PANKREAS R2* MRG		1	0,0	-0,77
PANKREAS T2* MRG	0,0	-0,7		1
OGTT 0. Dk	0,2	,298	0,016	-0,55
OGTT 30. Dk	0,6	0,13	0,5	-0,16
OGTT 60. Dk	0,4	0,17	0,7	-0,08
OGTT 90. Dk	0,9	-0,03	0,6	-0,11
OGTT 120. Dk	0,5	0,1	0,7	-0,08
OGTT 180. Dk	0,4	0,1	0,2	-0,28
Açlık insülin	0,01	0,59	0,2	-0,28
Tokluk insülin	1	0,0	0,2	0,28
HOMA-IR	0,1	0,3	0,3	-0,20
HOMA-B	0,4	0,2	0,7	0,08

Açlık insülin (μ U/ml)



Şekil 4.4.1. Açlık insülin ve eş zamanlı çekilen pankreas R2* arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi

Karaciğer T2* değerleri ile eşzamanlı hesaplanan HOMA-IR ilişkisi:

İkinci kalp ve karaciğer T2*, ikinci pankreas T2*, R2*, ikinci hipofiz T2 ve R2, ikinci tiroid T2 ve R2 ölçümleri ile eş zamanlı hesaplanan HOMA-IR ve HOMA-B değerleri tüm hasta grubunda, ilaç ayırdetmeksizin korelasyon analizine tabi tutuldu. Buna göre karaciğer T2* değeri ile HOMA-IR değeri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.54$, $p=0.004$). Karaciğerde T2* değeri arttıkça HOMA-IR değeri düşmekteydi. Bu durum karaciğer demir birikimi azaldıkça, insülin direncinin azaldığına işaret etti. Karaciğer T2* değeri ile HOMA-B arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=-0.51$, $p=0.07$). Diğer T2 ya da R2 ölçümleri ile HOMA-IR ya da HOMA-B hesaplamaları arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.005$).

Boy kısalığına etki eden faktörlerin belirlenmesi için univariate analiz:

Çalışma başlangıcındaki hemoglobin, serum ferritin, ilk hipofiz R2 ve T2 değerlerinin boy persentili <3 p olan hastalara ($n=6$) etkisi univariate analizde incelendi. Bu analizde boy kısalığına bu faktörlerden hiçbirinin etkili olmadığı görüldü (**Tablo 4.4.6**). Bu nedenle multivariate analiz uygulanmadı.

Tablo 4.4.6. Boy kısalığına etki eden olası faktörlerin incelenmesi

	p değeri
Hemoglobin	0,984
Serum ferritin	0,133
İlk Hipofiz R2	0,484
İlk Hipofiz T2	0,469

5. TARTIŞMA

Talasemi major ülkemizin coğrafik konumu, akraba evliliği sıklığı ve doğum hızının yüksek oluşu gibi nedenlerle bir çok ilde evlilik öncesi taramaların yapılmasına rağmen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Talasemi majorlül hastalarda kan transfüzyonları ve artmış intestinal demir emilimine bağlı olarak demir birikimi görülmektedir. Demir özellikle karaciğer ve kalp başta olmak üzere hipofiz, tiroid ve pankreasta da birikebilmektedir. Bu demir birikimlerine bağlı olarak ciddi morbidite ve mortaliteler görülebilmekte ve düzenli demir şelasyonu kullanmayan hastalar en sık olarak kardiyak demir birikimine bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

Günümüzde dünya üzerinde ruhsatlı olarak kullanılan üç demir şelatörü vardır: DFO, DFP ve deferasirox (9,40). Bu demir şelatörlerinin kullanım şekli hastanın şelasyon rejimine uyumuna, demir birikiminin derecesi ve yerine göre farklılık gösterir. Özellikle DFO'nun subkutan pompa ile kullanım gerektirmesi hasta uyumunu olumsuz yönde etkilemektedir. Öte yandan lipofilik bir ajan olan DFP'nin ağır kardiyak demir birikimi olan hastalarda DFO ile kombine kullanımda kardiyak demiri azaltmada başarılı olması, bu endikasyonla ağır kalp demir yükü olan hastalarda DFO-DFP kombine tedavisinin tercih edilmesine neden olmaktadır (50,52). Nispeten bu iki şelatöre göre daha yeni olan deferasiroxun etkinliği ile ilgili verilerimiz daha kısıtlıdır. Demir şelatörlerinin farklı organlar üzerinde farklı şelasyon etkinliğine sahip olup olmadıklarını belirlemek, ilaç tercihinin karar verirken önemlidir.

Her ne kadar serum ferritini seri ölçümlere izin veren, invazif olmayan bir demir yükü gösterme aracı olsa da hepatik demir birikimini öngörmede sıklıkla yeterli olabilmekle beraber, kardiyak demir birikimi göstermede yetersiz kalabilmektedir. Hastanın düşük serum ferritin değerlerinde kalp demir birikimi yüksek ya da düşük çıkabilmektedir (63,67). Bu durum nedeniyle özellikle kalp başta olmak üzere karaciğerde ve mümkünse diğer demir biriken ve komplikasyonlara yol açan organlarda demir birikiminin gösterilebilmesi son derece önemlidir. Bu amaçla T2*/T2/R2* ya da R2 MRG

kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmıştır. Bu MRG yöntemleri ile kalp ve karaciğerdeki demirin gösterilmesi valide olmuş bir metod olup, ülkemizde bu metod ile kalp ve karaciğer demir birikimi ölçümü 8 merkezde yapılabilmektedir. Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bilim Dalı ve Çocuk Hematoloji Ünitesi bu alanda ülkede öncü merkez olma özelliğine sahiptir.

Bu MRG yöntemleri ile tüm organlarda demir birikimi ölçülebilir. Bu sayede henüz semptomatik olup organ yetmezliği bulguları gelişmeden kalp ve karaciğer demir birikimi yanında, hipofiz, pankreas ve tiroide de demir birikiminin gösterilmesi mümkündür (63,67,74,75). Ancak pankreas ve hipofiz MRG ile ilgili yayınlar olmakla beraber bu ölçümlerin yapıldığı MRG metodları henüz valide olmayıp, demir birikimini öngören kesim değerleri de kalp ve karaciğerde olduğu kadar net değildir (55,69,70,74,75). Öte yandan çalışmamızda baktığımız tiroid T2/R2 ölçümü ile talasemik hastalarda demir birikimini saptayan bir çalışma literatürde bildirilmemiştir.

Çalışmamızda merkezimizde takipli hastalardan son 1 yıl içinde aynı demir şelasyon tedavisini almakta olan hastalara prospektif olarak iki kez kardiyak, karaciğer, hipofiz, pankreas ve tiroid MRG çekimleri ile demir birikim ölçümleri yapılmış ve deferasirox ve diğer şelasyon alan hastalar tedavi etkinlikleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların pankreas, karaciğer ve kardiyak T2 ve R2 değerleri ile insülin-glukoz metabolizması parametreleri incelenmiş ve bunların birbiri ile ilişkileri ölçülmüştür.

Çalışmaya özellikle 7 yaşın üzerinde hasta dahil edilmesinin iki nedeni vardır. Bunlardan ilki hastaların MRG çekimleri sırasında nefes tutma gibi kooperasyon gerektiren manevralar yapması gerekliliğidir. İkincisi ise doku demir birikimlerinin genellikle 10 yaş sonrası görülmekle birlikte yakın zamandaki yayınlarda çok daha erken demir birikimlerinin de gözlemlendiğinin bildirilmesidir (73,76). Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastaların %43'ü 20 yaşın üzerinde olup pek çok komplikasyonun gelişmesi bakımından düzgün şelasyon almadıkları takdirde risk altında bir yaş grubundandır.

Her iki ilaç grubundaki hastalarda cinsiyet, başlangıç yaş, splenektomi durumu, serum biyokimyası (serum fosforu hariç), serum ferritini, kardiyak,

karaciğer, pankreas, hipofiz ve tiroid MRG demir ölçüm değerleri bakımından farklılık olmaması, bu hastaların başlangıç özellikleri bakımından birbirine benzediğini göstermesi bakımından önemlidir. Hastaların hiçbirinde çalışmaya alındıkları dönemde ve sonrasında ilaç tedavisine ara vermeyi ya da kesmeyi gerektirecek düzeyde bir karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu görülmemiştir.

Deferasirox grubunda bir hasta hipofosfatemi ve fosfaturisi olması nedeniyle incelendiğinde renal Fanconi sendromu tanısı almıştır. Deferasirox grubunda çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde başlangıç ve takip değerlendirmelerinde diğer ilaç grubuna göre serum fosfat düzeyleri düşüktür. Renal Fanconi sendromu tanısı alan hasta nedeniyle tüm demir şelatörü alan hastalarımız renal Fanconi sendromu açısından tarandığında ve başka renal Fanconi sendromu olan hasta satmamıştır (verisi başka bir çalışmada). Deferasirox'un Fanconi sendromuna yol açmadığı hastalarda da diğer şelatörlere göre daha düşük serum fosfat ölçümlerine neden olduğu bu tezin sonucu olarak görülmüştür. Deferasirox ilişkili Fanconi sendromu daha önce nadir vaka raporları şeklinde bildirilmiştir (57).

Çalışma başlangıcında hastalarımızdan bakılan tam kan sayımı değerleri incelendiğinde (ortalama hemoglobin değeri deferasirox grubunda 9.3 ± 1.1 g/dl, diğer ilaç grubunda 9.2 ± 1.4 g/dl) hemoglobin değerleri hastalarımızın ortalama pretransfüzyon hemoglobin değerlerinin her iki hasta grubunda da önerilen 9 g/dl değerine yakın olduğuna işaret etmektedir. Talasemi majorlu hastalarda bir çok komplikasyon demir ile ilişkili olsa da hastalarda anemi ve buna bağlı hipoksi nedeniyle de pek çok uzun dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlar arasında büyüme geriliği, yüz değişiklikleri ve ekstramedüller hematopoeze bağlı hepatosplenomegali ön sıradadır. Öte yandan iki ilaç grubunda da hastaların başlangıç, ikinci beyaz küre değerleri arasında fark bulunmamıştır. Hastaların takip süreleri boyunca hiçbirinde nötropeni ya da agranulositoz görülmemiştir. Deferipon alan olguların %0.5-1'inde idiosinkratik agranulositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (51). Literatürde 73 talasemi hastasında bir yıl deferiprone monoterapi tedavisi sonrası hastaların %6.8'inde nötropeni saptanmış (115).

Bir başka çalışmada ise deferipone tedavisi alan 6 yaşından küçük 44 hastada %4.5 hastada nötropeni saptanırken hiçbir hastada agranülositoz saptanmamış (116). Çalışmamızda DFP ya da deferasiroxa bağlı lökopeni, nötropeni ya da agranulositoz geliştiren hasta olmaması hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir.

Hastaların kardiyak T2* ile kardiyak demir birikimleri ölçüldüğünde, 15-20 ms demir birikimi olan hastalar hafif, 8-14 ms olanlar orta, < 8 ms olanlar ağır olarak değerlendirildiğinde deferasirox grubunda sırasıyla %3.4 hastada ağır kardiyak demir yüklenmesi varken, diğer ilaç grubunda hastaların %12.5'inde kardiyak demir yüklenmesi ağır düzeydedir. Her ne kadar hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki kardiyak T2* ölçümleri bakımından ilaç grupları arasında fark bulunmasa da ağır kardiyak demir birikimi olan hastalar diğer ilaç grubunda daha fazladır. Pathere ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 19 talasemi major ve ağır kardiyak demir birikimi olan hasta 18 ay deferasirox tedavisi altında iken gözlemlenmiş, T2* MRG değerinde anlamlı artış saptanmış ve deferasiroxun kalp demir birikimini azaltmada anlamlı olduğu düşünülmüş (117). Deferasiroks (40/mg/kg/gün) ve subkutan desferoksamin (50-60mg/kg/gün) tedavilerinin 197 talasemi majorlu hastada hastada karşılaştırıldığı 2014'de yayınlanan CORDELIA çalışmasında çalışmaya ortalama yaşı 19.8 yıl ve kardiyak T2* değeri 6-20ms olan hastalar dahil edilmiştir. Bu prospektif randomize çalışmada, 1 yıllık kullanım sonrası myokardiyal T2* değerlerinde deferasirox grubunda bazal T2* değeri 11.2 ms'den 12.6 ms'ye yükselirken, desferoksamin kolunda 11.6 ms'den 12.3 ms'ye yükselmiştir. Çalışma deferasiroxun orta ve hafif derecede kardiyak demir birikimi olan talasemi majorlu hastalarda desferoksamin ile denk etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (55). Bizim çalışmamızda, diğer ilaç grubunda daha fazla başlangıç ağır kardiyak demir birikimi olan hasta bulunmasının nedeni hastalarda ilaç endikasyonları belirlenirken özellikle ağır kardiyak demir yüklenmesi olan hastalara DFO-DFP kombine tedavisi tercih edilmelidir. Çalışmamız randomize bir çalışma olmayıp, zaten tedavilerini almakta olan hastaların kesitsel gözlemsel çalışmasıdır.

Daha önce Radyoloji Bölümü ile yaptığımız ortak bir çalışmada (sonuçları henüz yayınlanmadı), talasemi majorlu hastaların hipofiz, pankreas ve tiroid MRG ölçümleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak demir birikimini öngören kesim değerleri (cut-off) hesaplanmıştı. Bu verilere göre hasta grubumuzun ölçümleri karşılaştırıldığında, hastaların neredeyse tamamında hipofizde demir birikimi olduğu görüldü. Hipogonadotropik hipogonadizm, talasemi majorlu hastalarda en sık görülen endokrinopatilerdendir. Sıklığı değişik çalışmalarda %35-55 olarak bildirilmiştir (65, 118). Noetzli ve arkadaşlarının talasemi hastalarının %25'inde hipofiz bezinde hayatın ilk 10 yılında ciddi demir birikimi olduğunu saptamışlar ve 7 yaş üstünde talasemi major hastalarının hipofiz MRG çektilmesinin uygun olduğunu çünkü bu dönemde saptanacak hipogonadizmin uygun tedavi ile geri döndürülebileceğini belirtmişler (119). Bizim çalışmamızda hipofizde demir birikimi hastaların neredeyse tamamına yakınında olmasına rağmen, hipogonadotropik hipogonadizm tüm çalışma grubunun %13.5'inde görülmüştür. Öte yandan büyüme hormonu eksikliği olan bir hasta da analize katılarak pituiter yetmezlik sıklığına bakıldığında hastaların %16.2'sinde pituiter yetmezlik izlenmiştir. Çalışmamızda hastaların neredeyse tamamında hipofizde demir birikimi olmasına rağmen klinik bulgular olmaması hastalarda belli bir eşik değerin üzerinde demir birikimi geliştiğinde hormon yetmezliklerinin geliştiğini düşündürmektedir. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle tüm endokrinopatiler için ilgili organda hangi T2 ya da R2 değerin üzerinde endokrinopati gelişeceğini öngören kesim noktası ölçümü yapılamamıştır. Öte yandan hipogonadizm gelişen hastaların tamamının deferasirox grubunda olması (ilaç grupları arasında yaş-cinsiyet bakımından da bir farklılık yokken) önemli olabilir. Hasta sayısı artırılarak ileri çalışmalarda deferasiroxun pituiter demir şelasyonu üzerine etkinliği test edilmelidir. Literatürde deferasiroxun hipofizdeki demir şelasyonundaki etkinliğine dair prospektif takip verisi bulunamamıştır. Eğer bu bulgumuz geniş serilerdeki çalışmalarla desteklenirse pituiter demir birikimi fazla olan ya da semptomatik pituiter yetmezlik bulguları geliştiren

hastalarda deferasirox yerine diğer şelatörlerin tercih edilmesi önerilebilir. Ancak çalışmamızın hasta sayısı bu yorumu yapabilmek için yetersizdir.

Radyoloji Bilim Dalı ile ortak yapılan önceki çalışmamızın sonuçlarından elde edilen sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak saptanan eşik değerine göre (sonuçları henüz yayınlanmadı) tiroid demir ölçümleri değerlendirildiğinde deferasirox ve diğer ilaç grubunda ki hastaların sırasıyla %73.9 ve %37.5'inde demir birikimi olduğu gözlemlendi. Bu bulgular diğer organlara göre tiroide demir birikiminin nispeten daha geç geliştiğine işaret ettiği şeklinde yorumlanabilir. Daha önce literatürde tiroid MRG ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Daha önceki çalışmalarda hipotirodizm, talasemi majorlu hastalarda %9-11 sıklıkta bildirilmiştir (65,84). Yaş grubu 21.26 ± 4.53 (15-36) arasında talasemi majorlu ve DFO almakta olan bir başka çalışma grubunda ise hipotirodi sıklığı %18.2 bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda bu sıklık % 8.1 olup literatürdeki genel sıklıkla benzer bulunmuştur. Yine literatürle benzer olarak hipotirodizm gelişen hastalarda etioloji primer hipotiroidi olarak görülmüştür. Hipotirodizm gelişen hastaların tamamı deferasirox grubundadır. Ancak bu bulgu diğer ilaç grubundaki hasta sayımızın az olması ile ilgili olabilir. Literatürde bildirilen hipotiroidizm gelişen olgular bizim çalışmamızdaki diğer ilaç grubundan ilaçlarla tedavi almakta olmasına rağmen, deferasirox grubuna benzer sıklıkta hipotirodizm geliştirmişlerdir (literatürdeki diğer ilaç grubu: %9-11 vs bizim çalışmamızdaki deferasirox grubu: %10.3 vs bizim çalışmamızdaki diğer ilaç grubu: %0).

İlk ve ikinci MRG arasındaki $\delta T2$ ve $\delta R2$ değerleri ilaç grupları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamakla birlikte, karaciğer $\delta T2^*$ değeri deferasirox grubunda ilk değere göre negatif olması karaciğer demirinde azalmaya işaret ederken, diğer ilaç grubunda pozitif olduğundan artışı göstermekteydi. Kardiak, hipofiz ve pankreas demir birikimleri her iki ilaç grubunda da azalma yönündeydi, ancak ilaç grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. İlginç olarak her iki ilaç grubunda da tiroid demir birikimi ilaç altında artış göstermekteydi, bu bulguda tiroid de demir şelasyon tedavisinin etkinliğinin az olduğunun bir göstergesi olabilir. Tiroid bezinde şelasyona rağmen demir birikiminin devam etmesi, istatistiksel anlamlı olmamakla

beraber özellikle diğ er ilaç grubunda sınırlı anlamlı olarak gözlendi ($p=0.06$). Olg u sayısının artırılması demir ş elatörlerinin tiroid üzerine etkinliğ i hakkında daha saç lam bir fikir verebilecektir. Ç alışma süresi ve hasta sayıları sınırlı olmakla birlikte herbiri, tüm organlarda deferasirox ve diğ er ilaç grubu ş elasyon etkinliğ i bakımından birbirine denk bulunmuştur.

Tüm ç alışma grubunun hastaları dahil edildiğ inde pankreas $R2^*$ ile kalp $T2^*$ arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0.67$, $p=0.02$). Bu bulgu da pankreas demir birikimi ile kardiak demir birikimi arasında korelasyon olduğ una işaret etmiştir. Li ve arkadaşarının yaptığ ı bir ç alışmada kardiyak $T2^*$ MRG değerleri ile pankreas $T2^*$ MRG değerleri arasında benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmıştır (100). Noetzli ve arkadaşarının talasemi major hastalarında yapmış olduğu pankreatik demir birikiminin kardiyak demiri predikte edip etmediğ i araştırılmış ve pankreas $R2^*$ değerlerinin kardiyak demir birikimini predikte ettiğ i gösterilmiştir (74). Yamasura ve arkadaşarının yaptığ ı bir ç alışmada da kardiak demir birikimi ile pankreas demir birikimi arasında paralellik saptanmıştır (120). Ülkemizde ve dünyada kardiak ve karaciğer demir birikimi görüntülemeleri dahi henüz belli başlı merkezlerde yapılabilmektedir. İdeal olan kardiak, karaciğ ere ek olarak pankreas, pituiter, tiroid demir birikimlerinin yaygın olarak kullanım sahasına girmesi, kardiak ve karaciğerde olduğu gibi diğ er organlarda demir birikimi ölçümlerinin de validasyon kazanmasıdır. Ancak, henüz ülkemizde ve talaseminin yaygın olarak görüldüğ ü bölge ülkelerinde $T2^*/R2^*$ MRG kullanımı ancak belli merkezlerde kardiak ve karaciğer MRG ile sınırlıdır. Bu nedenle kardiak demir birikimi yüksek olan hastaların pankreas demir birikimi aç ısından detaylı biyokimyasal değerlendirmelerinin yapılması önerilebilir.

Ç alışmaya alınan hastaların %59.4'ünde osteoporoz saptanmıştır. Talasemi majorlu hastalarda demir depositlerinin kemikte birikmesi sonucu osteoblast sayısı ve aktivitesi etkilenir, mineralizasyon bozulur ve osteoporoz gelişir. Ayrıca kemik medullasındaki eritroid hiperaktivite de kemik korteksinde incelmeye neden olur (1-3). Literatürde 117 talasemi hastasıyla yapılan ç alışmada tüm hastaların kemik mineral dansitometresinde azalma gösterilmiştir (121). Angastiniotis ve arkadaşarının yaptığ ı ç alışmada

osteporoz %52.5 oranında (122), Mylona ve arkadaşlarının 48 talasemili çocukta yaptığı bir çalışmada ise osteoporotik hastalar %44 olarak bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda %59.4 oranında osteopeni saptanmış olup, bulgularımız literatürdeki çalışmalar ile benzerdir.

Çalışmaya alınan hastaların %7.1'inde DM saptanmıştır. Vogiatzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 6.1-75 yaş arası, yaş ortalaması 23.2, %49 erkek olan 361 talasemi majorlu hastada, DM %14.1 olarak bildirilmiştir (124). Borgna-Pignatti ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise hastalar 10-60 yaş arasındaki, toplam 1072 hastada yapı DM %6.4 oranında saptanmıştır (125). Karamifar ve arkadaşları ise 10-22 yaş arası, 150 β talasemi majorlu hastada yapılan araştırmasında sadece 1 hastada DM saptamışlardır (126). Çalışmalarda farklı sıklıklarda DM saptanmasının nedeni alınan hastaların yaş ortalamaları, şelasyon uyumları gibi nedenlerin farklı olmasıdır. Çalışma süresince çalışma grubumuzdaki hastaların ilaç uyumları yönünden sorgulanmış ve ilaçlarını düzenli aldıkları izlenmiştir.

Diabetes mellitusun sıklıkla demir birikiminin pankreas β hücrelerine hasar vermesi sonucu oluşan insülin eksikliği nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Fakat bazı çalışmalarda talasemi majorlü hastalarda uzun süre insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile kronik insülin sekresyonunun sekonder β hücre disfonksiyonuna neden olabileceğini savunmuşlardır (127).

HOMA-IR ve HOMA- β , plazma açlık glukozu ve açlık insülin değerleri kullanılarak hesaplanır. Li ve ark 71 talasemi hastası ile yaptıkları çalışmada HOMA- β değerlerinde düşme, HOMA-IR değerlerinde ise yükselme bildirmişlerdir (100). Henüz diabet gelişmeden önce hastalar, kan şekeri değerine göre öglisemi, bozulmuş glukoz toleransı, prediyabet durumlarından birinde bulunabilir. Öglisemik talasemi hastalarında anormal HOMA- β ve HOMA-IR değerlerinin saptanması hastaların prediyabetik olabileceklerini gösterir. Kan şekeri sonuçlarına göre asemptomatik hastaların HOMA-IR ve HOMA- β yönünden takip edilmeleri önerilir. Çünkü bu dönem geri dönüş potansiyeli yüksek ve diyabetin engellenebileceği bir dönemdir. Ayrıca Platis ve ark yaptığı bir çalışmada prelinik diyabetin, yoğun kombine şelasyon tedavisi ile 24-36 ay içinde geri döndürülebileceği göstermişlerdir (105).

Hem insülin direnci hem de insülin sekresyonunun azalması talasemi hastalarında DM gelişimine katkısı olduğu da düşünülecek olursa bu hastalarda henüz aşikar DM gelişmeden önce insülin direncinin gösterilebilmesi önem taşımaktadır. Bu amaçla çalışmamızda açlık insülini tek başına kullanılarak bakıldığında hiçbir hastaya insülin rezistansı tanısı konulamamıştır. Ancak HOMA-IR ölçümleri ile 2 hastada insülin direnci saptanmıştır. Bu hastalarda erken dönemde insülin direncinin yakalanması bakımından HOMA-IR ölçümleri yararlı olabilir. Öte yandan DM tanısının erken dönemde saptanabilmesi bakımından hastaların periodik olarak açlık kan şekerlerinin ölçülmesi, açlık kan şekeri yüksek bulunan hastalara OGTT yapılması yerinde olabilir. Nitekim çalışmamız sırasında bu testler yapılarak yeni bir hastada DM tanısı konulabilmiştir.

C-peptid pankreasın endojen insülin üretiminin göstergesidir. Khalifa ve ark 56 talasemi hastası ve 15 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada β talasemi hastalarının C-peptid seviyeleri daha düşük saptamıştır. Talasemi hastalarından DM ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda C-peptid seviyeleri ise diğer talasemi hastalarına göre daha yüksek ölçülmüştür. Bu da talasemi hastalarında uzun dönem transfüzyona bağlı pankreasta demir birikiminin sebep olduğu β hücre kaybı ile açıklanabileceği, talasemi hastalarında C-peptid seviyesinin takibi erken dönemde DM ve bozulmuş glukoz toleransını tespit edebileceği yorumu yapılmıştır (128). Çalışmamızda C-peptidin böyle bir prediktif özelliği bulunamamıştır.

Çalışmamızın önemli bir diğer bulgusu da açlık kan şekeri ile pankreas T2* arasında negatif bir korelasyon olmasıdır. Bu durum pankreasta demir birikimi arttıkça açlık kan şekerinin arttığını göstermektedir. Öte yandan açlık insülini ile pankreas R2* değeri arasında pozitif bir korelasyon olup, bu da pankreas demir birikimi arttıkça açlık insülini ve insülin rezistansının arttığını göstermektedir. MRG ile pankreasta demir görüntülemenin yapılamadığı merkezlerde, pankreas demirini öngörmeye varsa kardiyak T2* değerlerinden yararlanılabileceği gibi, hiçbir T2*/R2* imkanı olmayan merkezlerde açlık insülini, açlık glukozu, HOMA-IR ölçümleri kullanılarak pankreas demir birikimi ve ileride gelişebilecek DM riski öngörülme çalışılabileceği gibi,

pankreas ve kardiyak demir birikiminin paralellik gösterdiği de göz önüne alındığında glukoz metabolizması bozuklukları kardiyak demir birikimi yönünden de dikkatli olunması gerektiğine dair bir işaret olarak alınmalıdır.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalara paralel olarak (100) pankreas hemosiderozisi ile hepatik hemosiderozis arasında paralellik bulunmamıştır. Öte yandan yine çalışmamızın bir sonucu olarak karaciğer T2* değerleri ile HOMA-IR hesaplamaları arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Bu durum karaciğer demir birikimi arttıkça insülin rezistansının arttığına işaret etmektedir. Talasemi majorlu hastalarda anormal glukoz toleransı ve insülin rezistansı erken dönem β hücre fonksiyonu bozukluğunu gösterir. Bu durumun nedeni demir birikimi olabileceği gibi, hastalarda DM gelişmeden önce yüksek insülin ve insülin rezistansı görülmesinin diğer bir nedeni insülinin hepatik klirensindeki bozulma ile açıklanabilir. Bu nedenle sıklıkla önce karaciğerde birikmeye başlayan demir, bir süre sonra karaciğerde hepatik insülin klirensini azaltarak hiperinsülinemi ve insülin rezistansına yol açıyor olabilir. Bu durum zamanla yüksek insüline bağlı pankreas zedelenmesinin yanında, pankreasta biriken demirin de artmasıyla aşikar DM'ye ilerleyebilir. Çalışmamızın sonuçları bu hastalarda DM gelişme mekanizması çok daha iyi biliniyor olmasına rağmen, insülin rezistansı mekanizmasının net olmayışına da ışık tutar niteliktedir.

SONUÇLAR

1. Her iki ilaç grubundaki hastalar arasında başlangıç cinsiyet, yaş, splenektomi durumu, serum biyokimyası (serum fosforu hariç), serum ferritini, kardiak, karaciğer, pankreas, hipofiz ve tiroid MRG demir ölçüm değerleri bakımından farklılık olmaması ilaç gruplarının başlangıç özellikleri bakımından birbirine benzediğini göstermesi bakımından önemlidir. Hastaların hiçbirinde ilaç tedavisine ara vermeyi ya da kesmeyi gerektirecek düzeyde bir karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu çalışmaya alındıkları dönemde ve sonrasında görülmemiştir.
2. Deferasirox grubunda bir hasta hipofosfatemi ve fosfaturisi olması nedeniyle incelendiğinde renal Fanconi sendromu tanısı almıştır.
3. Çalışma başlangıcında hastalarımızdan bakılan tam kan sayımı değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri deferasirox grubunda 9.3 ± 1.1 g/dl, diğer ilaç grubunda 9.2 ± 1.4 g/dl olarak bulunmuştur. Bu hemoglobin değerleri hastalarımızın ortalama pretransfüzyon hemoglobin değerlerinin her iki hasta grubunda da önerilen 9 g/dl değerine yakın olduğuna işaret etmektedir.
4. Hastaların takip süreleri boyunca hiçbirinde nötropeni ya da agranulositoz görülmemiştir.
5. Daha önce Radyoloji Bölümü ile yaptığımız ortak bir çalışmada (sonuçları henüz yayınlanmadı), talasemi majorlu hastaların hipofiz, pankreas ve tiroid MRG ölçümleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak demir birikimini öngören kesim değerleri (cut-off) hesaplanmıştı. Bu verilere göre hasta grubumuzun ölçümleri karşılaştırıldığında, hastaların neredeyse tamamında hipofizde demir birikimi olduğu görüldü.
6. Çalışmamızda hipofizde demir birikimi hastaların neredeyse tamamına yakınında olmasına rağmen, hipogonadotropik hipogonadizm tüm çalışma grubunun %13.5'inde görülmüştür. Öte yandan büyüme hormonu eksikliği olan bir hasta da analize katılarak pituiter yetmezlik sıklığına bakıldığında hastaların %16.2'sinde pituiter yetmezlik

izlenmiştir. Çalışmamızda hastaların neredeyse tamamında hipofizde demir birikimi olmasına rağmen, klinik yansıyan semptomların daha geç olması hastalarda belli bir eşik değerin üzerinde demir birikimi geliştiğinde hormon yetmezliklerinin geliştiğini düşündürmektedir.

7. Hipogonadizm gelişen hastaların tamamının deferasirox grubunda olduğu görüldü. Eğer bu bulgumuz geniş serilerdeki çalışmalarla desteklenirse pituiter demir birikimi fazla olan ya da semptomatik pituiter yetmezlik bulguları geliştiren hastalarda deferasirox yerine diğer şelatörlerin tercih edilmesi önerilebilir. Ancak çalışmamızın hasta sayısı bu yorumu yapabilmek için yetersizdir.
8. Radyoloji Bilim Dalı ile ortak yapılan önceki çalışmamızın sonuçlarından elde edilen sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak saptanan eşik değerine göre (sonuçları henüz yayınlanmadı) tiroid demir ölçümleri değerlendirildiğinde deferasirox ve diğer ilaç grubunda hastaların sırasıyla %73.9 ve %37.5'inde demir birikimi olduğu gözlemlendi. Bu bulgular diğer organlara göre tiroide demir birikiminin nispeten daha geç geliştiğine işaret ettiği şeklinde yorumlandı.
9. Daha önce literatürde talasemik hastalarda tiroid MRG ile demir birikiminin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu bakımdan da öncüdür.
10. Bizim çalışmamızda hipotirodizm sıklığı %8.1 olup literatürdeki genel sıklıkla benzer bulunmuştur. Yine literatürle paralel olmak üzere hipotirodizm gelişen hastalarda etioloji primer hipotiroidi olarak görülmüştür.
11. Hastalarda ilk ve ikinci MRG arasındaki $\delta T2$ ve $\delta R2$ değerleri ilaç grupları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamakla birlikte karaciğer $\delta T2^*$ değeri deferasirox grubunda ilk değere göre negatif olduğundan karaciğer demirinde azalmaya işaret ederken, diğer ilaç grubunda pozitif olduğundan artışı göstermekteydi.

12. Kardiak, hipofiz ve pankreas demir birikimleri her iki ilaç grubunda ki hastalarda ilaç kullanımı ile azalma yönündeydi, ancak ilaç grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.
13. İlginç olarak her iki ilaç grubunda ki hastalarda tiroid demir birikimi ilaç altında artış göstermekteydi, bu bulguda tiroid de demir şelasyon tedavisinin etkinliğinin az olduğunun bir göstergesi olabilir. Tiroid bezinde şelasyona rağmen demir birikiminin devam etmesi, istatistiksel anlamlı olmamakla beraber anlamlılığa özellikle diğer ilaç grubunda sınırda anlamlı bulundu ($p=0.06$).
14. Tüm çalışma grubunun hastaları dahil edildiğinde pankreas R2* ile kalp T2* arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0.67$, $p=0.02$). Bu bulgu da pankreas demir birikimi ile kardiak demir birikimi arasında korelasyon olduğuna işaret etmiştir. Bu nedenle kardiak demir birikimi yüksek olan hastaların pankreas demir birikimi açısından detaylı biyokimyasal değerlendirmelerinin yapılması önerilebilir.
15. Çalışmaya alınan hastaların %59.4'ünde osteoporoz saptanmıştır.
16. Çalışmaya alınan hastaların %7.1'inde DM saptanmıştır.
17. Talasemi majorlu hastalarda erken dönemde insülin direncinin yakalanması bakımından HOMA-IR ölçümleri yararlı olabilir. Öte yandan DM tanısının erken dönemde saptanabilmesi bakımından hastaların periodik olarak açlık kan şekerlerinin ölçülmesi, açlık kan şekeri yüksek bulunan hastalara OGTT yapılması yerinde olabilir. Nitekim çalışmamız sırasında bu testler yapılarak bir yeni hastada DM tanısı konulabilmiştir.
18. Çalışmamızın önemli bir diğer bulgusu da açlık kan şekeri ile pankreas T2* arasında negatif bir korelasyon olmasıdır. Bu durum pankreasta demir birikimi arttıkça açlık kan şekerinin arttığını göstermektedir. Öte yandan açlık insülini ile pankreas R2* değeri arasında pozitif bir korelasyon olup, bu da pankreas demir birikimi arttıkça açlık insülini ve insülin rezistansının arttığını göstermektedir. MRG ile pankreasta demir görüntülemenin yapılamadığı merkezlerde, pankreas demirini öngörmede varsa kardiak T2* değerlerinden yararlanılabileceği gibi, hiçbir T2*/R2*

imkanı olmayan merkezlerde açlık insülini, açlık glukozu, HOMA-IR ölçümleri kullanılarak pankreas demir birikimi ve ilerde gelişebilecek DM riski öngörülmeye çalışılabileceği gibi, pankreas ve kardiyak demir birikiminin paralellik gösterdiği de göz önüne alındığında glukoz metabolizması bozuklukları kardiyak demir birikimi yönünden de dikkatli olunması gerektiğine dair bir işaret olarak alınmalıdır.

- 19.** Çalışmamızda pankreas hemosiderozisi ile hepatik hemosiderozis arasında paralellik bulunmamıştır.
- 20.** Yine çalışmamızın bir sonucu olarak karaciğer T2* değerleri ile HOMA-IR hesaplamaları arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Bu durum karaciğer demir birikimi arttıkça insülin rezistansının arttığına işaret etmektedir. Bu da insülin klirensinin hepatik demir birikimi ile bozuluyor olması ile ilgili olabilir. Çalışmamızın sonuçları bu hastalarda DM gelişme mekanizması çok daha iyi biliniyor olmasına rağmen, insülin rezistansı mekanizmasının net olmayışına da ışık tutar niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham M, et al: The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009:1015-1106.
2. Martin A, Thompson AA. Thalassemias. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1383-91.
3. Whetherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. *Bailliere's Clinical Hematology* 1998; 11:127-46.
4. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood.* 2011;118:3479-88.
5. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005 15;353:1135-46.
6. Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1393-406.
7. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187-93.
8. Unal S, Hazirolan T, Eldem G, Gumruk F. The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with β -thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 28:217-21.
9. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
10. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry.* 2013;52:8539-55.
11. http://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/html/Gene_Expression_II9-Regulation_of_Gene_Expression.htm
12. Salomon-Andonie J, Miasnikova G, Sergueeva A, Polyakova LA, Niu X, Nekhai S, Gordeuk VR. Effect of congenital upregulation of hypoxia inducible factors on percentage of fetal hemoglobin in the blood. *Blood.* 2013;122:3088-9.
13. Thalassemia syndromes in hematology basic principles an practice Hoffman R, 3rd ed. Philadelphia, 2000:485-509.

14. Moncrieff A. Anaemia of Von Jaksch. *Proc R Soc Med.* 1933;26:1359.
15. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res.* 2011;134:493-7.
16. Rieder RF, James GW 3rd. Imbalance in alpha and beta globin synthesis associated with a hemoglobinopathy. *J Clin Invest.* 1974;54:948-56.
17. Lang F, Abed M, Lang E, Föller M. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
18. Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 17-23
19. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1202: 180-187.
20. Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview, Ed. Stuart Roath, in *Current Views on Thalassemia.* Harwood Academic Publishers, Switzerland. 1992: 31-40.
21. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica.* 2013;98:833-44.
22. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:26-34.
23. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği 9. mezuniyet sonrası eğitim kursu* 2006; 62–64.
24. Cavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Hematol.* 1971;45:312–318.
25. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:480-7.
26. Kocak R, Alparslan ZN, Agridag G, et al. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *Eur J Epidemiol.* 1995;11:181–184.
27. Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kiliç Y, Stoming TA, Reese AL, Kutlar A, Kutlar F, Huisman TH. Beta-thalassemia in Turkey. *Hemoglobin.* 1990;14:1-13.

28. Basak AN, Tuzmen S. Genetic predisposition to β -thalassemia and sickle cell anemia in Turkey: a molecular diagnostic approach. *Methods Mol Biol.* 2011;700:291-307.
29. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. β -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a013482.
30. Akar N. Thalassemia Sendromları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Kitaplar Serisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; 1997:325-343.
31. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;21;5-11.
32. Nemeth E. Heparin and β -thalassemia major. *Blood.* 2013 ;122:3-4.
33. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in β -thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:187-92.
34. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012 Apr;26 Suppl 1:S3-6.
35. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood Rev.* 2012;26 Suppl 1:S24-7
36. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012;26 Suppl 1:S12-5.
37. Lanskowsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th. California, USA, Academic Press. 2011, s: 200-247.
38. Izadyar S, Fazeli M, Izadyar M, Salamati P, Gholamrezanezhad A. Bone mineral density in adult patients with major thalassaemia: our experience and a brief review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2012;63:264-9.
39. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, Byers M, Sooranna D, Bajoria R, Pringle J, Porter JB. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in β -thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol.* 2012;159:462-71.
40. Sheth S. Iron chelation: an update. *Curr Opin Hematol.* 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]
41. Miller RD: Transfusion therapy. In: *Miller's Anesthesia*. Ed: Miller RD. Sixth Ed. Elsevier, Philadelphia. 2005.

42. Solanki D, McCurdy PR: Delayed hemolytic transfusion reactions. An often-missed entity. *JAMA*. 1999;239:729-31.
43. Aydınok Y. Talasemide Demir Yükü Ve Şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*; 2007:159-173.
44. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr*. 2007;219:158-65.
45. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haemotol*.1996;95:26-36.
46. Olivier NF, Brittebham GM. Iron chelating therapy and treatment of thalassemia. *Blood*.1997;89: 739-761.
47. Robins-Brown R, Prpic J. Effects of iron and desferoxamine on infections with *Yersinia Enterocolitica*. *infect immunity*.1995;47:774-779.
48. Chan Y, Li C, Chu WC, Pang L, Cheng JC, Chik KW. Deferoxamine-induced bone dysplasia in the distal femur and patella of pediatric patients and young adults: MR imaging appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1561-6.
49. 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 Feb;37(2):135-40.
50. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-44.
51. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, Fucharoen S, Cianciulli P, Grady RW, Prossomariti L, Porter JB, Iacono A, Cappellini MD, Bonifazi F, Cassarà F, Harmatz P, Wood J, Glud C. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2011t 15;47:166-75.
52. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br. J Hematol*. 2000;108:305-312.
53. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:451-5.

54. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, Elalfy MS, Sutcharitchan P, Li CK, Ibrahim H, Viprakasit V, Kattamis A, Smith G, Habr D, Domokos G, Roubert B, Taher A. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010;115:2364-71.
55. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, Elalfy M, Yesilipek A, Kiliç Y, Lawniczek T, Habr D, Weisskopf M, Zhang Y, Aydinok Y. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox versus deferoxamine for myocardial iron removal in beta-thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014 Jan 2. [Epub ahead of print].
56. Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox, a once daily oral iron chelator in patients with β thalassemia. *Blood*. 2006;107:3455-62.
57. Michel B. Renal Fanconi Syndrome secondary to deferasirox. *J Pediatr Hem Oncol* 2010;108:255-267.
58. Wood JC, Kang BP, Thompson A, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116:537-543.
59. Williams DN, Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med*. 1996;100:195-8
60. Saad GS, Musallam KM, Taher AT. The surgeon and the patient with β -thalassaemia intermedia. *Br J Surg*. 2011;98:751-60.
61. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 199 ;8;341:99-109.
62. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*. 1996;95:26-36.
63. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med*. 2000;343:327-31.
64. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40-7.
65. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, Vossough P. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent β thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25:187-194.

66. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;443-50.
67. Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging*. 2008 ;28(1):29-33.
68. Hazirolan T, Eldem G, Unal S, Akpınar B, Gümrük F, Alibek S, Haliloğlu M. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:59-62.
69. Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ; Thalassemia International Federation Heart T2* Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica*. 2006 ;91:1388-91.
70. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-9
71. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med*. 1996;36:16-20.
72. Origa R, Danjou F, Cossa S, Matta G, Bina P, Dessì C, Defraia E, Foschini ML, Leoni G, Morittu M, Galanello R. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2013;163:400-3.
73. Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, Casini T, Chiodi E, Lombardi M, Pepe A. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol*. 2014;164:579-85.
74. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*. 2009;114:4021-4026.
75. Noetzli LJ, Ashok Panigrahy, Steven D. Mittelman et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am. J. Hematol*. 2012;87:167-171.

76. Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, Tan S, Pan H, Long X, He T, Anderson L, Lai Y. How early can myocardial iron overload occur in Beta thalassemia major? *PLoS One*. 2014 ;9:e85379.
77. Borgna-Pignatti C, Zurlo MG, DeStefano P, DiGregorio F, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Burattini MG, Terzoli S, Masera G. Survival in thalassemia with conventional treatment. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 309:27-33.
77. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Di Gregorio F, Burattini MG, Terzoli S. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989;2:27-30.
78. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009; 11: 20-26.
79. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, Pili M, Bina P, Cianciulli P, De Sanctis V, Maggio A; Society for the Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies (SoSTE). Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:515-25.
80. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331:574-8.
81. 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;163:520-7.
82. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001;111:349-54.
83. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri dergisi*1995;3:307-25.
84. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:72-9.
85. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M, Cetingul N. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr*. 2002;48:50-4.

86. Geffner ME, Karlsson H. Use of recombinant human growth hormone in children with thalassemia. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:46-50
87. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. Evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child.* 1987; 141:327-30.
88. Bronsiegel-Weintrob N, Oliveri NF, Tyler B. et al. Effect of age at the start iron chelation therapy on gonadal function in beta thalassemia major. *N. Eng. J. Med.*1990;323:713-9.
89. de Sanctis V, Angastiniotis M, Eleftheriou A. Pediatric endocrinology reviews: Diabetes, nutrition, metabolism, bone disease and endocrine complications in thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6 Suppl 1:71-2.
90. Dressner Pollak R, Racachmilewit E, Blumendfeld A, et al. Bone mineral metabolism with thalassemia major. *Br J Haematol.* 2000;111:902-7.
91. Mylona M, Leotsinides M, Alexansrides T, Zoumbos N. Comparison of DXA and trabecular structure in beta thalassemia. *Eur J Haemato.* 2005;74:430-7.
92. Argentiero A, Neglia C, Peluso A, di Rosa S, Ferrarese A, Di Tanna G, Caiaffa V, Benvenuto M, Cozma A, Chitano G, Agnello N, Paladini D, Baldi N, Distante A, Piscitelli P. The ability of lumbar spine DXA and phalanx QUS to detect previous fractures in young thalassaemic patients with hypogonadism, hypothyroidism, diabetes, and hepatitis-B: A 2-year subgroup analysis from the Taranto Area of Apulia Region. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:e260-4.
93. Zervas A, Katapodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid.* 2002;12:151-4
94. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, De Sanctis V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:1090-5.
95. Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, Luca N, Valeria F, Basilia P, Luciana R, Carmelo S, Teresa A. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:785-93.
96. Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr S. Endocrine and metabolic disorders in β -thalassaemia major patients. *Caspian J Intern Med.* 2012;3:466-72

97. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre` D, Arcuri V, De Santis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol.* 1990;84:72-6
98. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:291-3
99. Goyal M, Abrol P, Lal H. Parathyroid and calcium status in patients with thalassemia. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25:385-7
100. Li MJ, Peng SS, Lu MY, Chang HH, Yang YL, Jou ST, Lin DT, Lin KH. Diabetes mellitus in patients with thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 ;61:20-4.
101. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr.* 2003;162:139-46.
102. de Assis RA, Ribeiro AA, Kay FU, Rosemberg LA, Nomura CH, Loggetto SR, Araujo AS, Fabron Junior A, de Almeida Verıssimo MP, Baldanzi GR, Espósite BP, Baroni RH, Wood JC, Hamerschlak N. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassaemic patients. *Eur J Radiol.* 2012 I;81:1465-70
103. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism.* 1995;44:281-6.
104. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance. *World J Gastroenterol.* 200; 21:4699-706.
105. Platis O, Anagnostopoulos G, Farmaki K, Posantzis M, Gotsis E, Tolis G. Glucose metabolism disorders improvement in patients with thalassaemia major after 24-36 months of intensive chelation therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 Suppl 2:279-81.
106. Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, Ha SY. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica.* 2008;93:116-9.
107. Ooi GC, Khong PL, Chan GC, Chan KN, Chan KL, Lam W, Ng I, Ha SY. Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2004;124:385-90.

108. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Andreani M, Manna M, Nesci S, Lucarelli B, Clift RA, Lucarelli G. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood*. 2004;104:1201-3).
109. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P, Albertini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990;322:417-21).
110. Unal S, Kuskonmaz B, Hazirolan T, Eldem G, Aytac S, Cetin M, Uckan D, Gumruk F. Deferasirox use after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with beta-thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27:482-9).
111. Drakopoulou E, Papanikolaou E, Georgomanoli M, Anagnostou NP. Towards more successful gene therapy clinical trials for β -thalassemia. *Curr Mol Med*. 2013;13:1314-30).
112. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, Cakar N, Mumusoglu S, Ozyuncu O, Altay C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:51-5.
113. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html)
114. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html)
115. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104:34-9.
116. Yin XL, Wu ZK, He YY, Zhou TH, Zhou YL, Zhang XH. Treatment and complications of thalassemia major in Guangxi, Southern China. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;15;57:1174-8.
117. Pathare A, Taher A, Daar S. Deferasirox (Exjade) significantly improves cardiac T2* in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol*. 2010;89:405-9.
118. Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr S. Endocrine and metabolic disorders in β -thalassemia major patients. *Caspian J Intern Med*. 2012;3:466-72.
119. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, Wood JC. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2012;87:167-71
120. Yamamura J, Grosse R, Jarisch A, Janka GE, Nielsen P, Adam G, Fischer R. Pancreatic exocrine function and cardiac iron in patients

- with iron overload and with thalassemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:674-6.
121. Arjmand Rafsanjani KH, Razzahy- Azar M, Zahedi Shoolami L, et al. Bone mineral density in beta thalassaemia major and intermedia correlation with Biochemical and Hormonal Profiles. *Iran J Blood Cancer* 2009;1:127-7.
 122. Angastiniotis M, Pavlides N, Aristidou K, Kanakas A, Yerakaris M, Eracleous E, Posporis T. Bone pain in thalassaemia: assessment of DEXA and MRI findings. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 3:779-84.
 123. Mylona M, Leotsinides M, Alexandrides T, Zoumbos N, Dimopoulos PA. Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2005;74(5):430-7.
 124. 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;146:546-56.
 125. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40-7
 126. Karamifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2003;9:55-60.
 127. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr*. 2003;162:139-46.
 128. Khalifa AS, Salem M, Mounir E, El-Tawil MM, El-Sawy M, Abd Al-Aziz MM. Abnormal glucose tolerance in Egyptian beta-thalassaemic patients: possible association with genotyping. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:126-32.