

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

**Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**ANABİLİM DALI**

**BAŞKANI**

**KONYA'DAKİ TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA**  
**BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI**  
**VE DİYABET PREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ahmet SERT**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Canan UÇAR ALBAYRAK**

**KONYA 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>1. KISALTMALAR</b>	3
<b>2. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	4
<b>3. GENEL BİLGİLER</b>	6
<b>3.1. Talasemiler</b>	6
<b>3.2. Epidemiyoloji</b>	6
<b>3.3. Ülkemizdeki Beta Talasemi Sıklık Ve Dağılımı</b>	7
<b>3.4. Hemoglobinin Genetik Kontrolü</b>	8
<b>3.5. Tanımlar Ve Sınıflamalar</b>	9
<b>3.5.1. <math>\alpha</math>-Talasemi</b>	10
<b>3.5.2. Hemoglobin H Hastalığı</b>	10
<b>3.5.3. Hb Barts Olan Hidrops Fetalis (<math>\gamma</math>4)</b>	11
<b>3.5.4. Siyah Toplumlarda <math>\alpha</math>-Talasemi</b>	11
<b>3.5.5. Hb Constant Spring İle Birlikte <math>\alpha</math>-Talasemi</b>	11
<b>3.5.6. <math>\alpha</math>-Talasemilerde Teşhis</b>	12
<b>3.6. <math>\beta</math>-Talasemiler</b>	12
<b>3.6.1. <math>\beta</math>-Talasemilerin Patofizyolojisi</b>	12
<b>3.6.2. <math>\beta</math>-Talaseminin Klinik Bulguları Ve Teşhisi</b>	17
<b>3.6.2.1. <math>\beta</math>-Talasemi Taşıyıcılığı</b>	17
<b>3.6.2.2. Talasemi İntermedia</b>	18
<b>3.6.2.3. <math>\beta</math>-Talasemi Majör</b>	19
<b>3.7. <math>\beta</math>-Talasemi Majörde Tedavi</b>	20
<b>3.7.1. Hipertransfüzyon Uygulaması</b>	20
<b>3.7.2. Orta Transfüzyon Rejimi</b>	21
<b>3.7.3. Şelasyon Tedavisi</b>	21
<b>3.7.4. Splenektomi</b>	22
<b>3.7.5. Destek Tedavisi</b>	23
<b>3.7.6. Kemik İliği Nakli</b>	23
<b>3.7.7. Yeni Tedavi Yaklaşımları</b>	24
<b>3.8. <math>\beta</math>-Talasemi Majörlü Hastalarda Rutin Kontroller</b>	24
<b>3.8.1. Düzenli Transfüzyon Alan Hastaların İzlenmesi</b>	24
<b>3.8.2. Kardiyak İzlem (Transfüzyondan 5 Yıl Sonra)</b>	25
<b>3.8.3. Endokrin Ve Osteoporoz İzlemi</b>	25
<b>3.8.4. Desferoksamin Tedavisinin Etkilerinin İzlenmesi</b>	25
<b>3.9. Talaseminin Önlenmesi</b>	25
<b>3.10. <math>\beta</math>-Talasemi Majörün Komplikasyonları</b>	26
<b>3.10.1. Hematolojik Komplikasyonlar</b>	28
<b>3.10.1.1. Hipersplenizm Ve Plazma Volüm Genişlemesi</b>	28
<b>3.10.1.2. Tromboembolik Hastalık</b>	28
<b>3.10.2. Kardiyak Komplikasyonlar</b>	29
<b>3.10.3. Hepatik Komplikasyonlar</b>	30
<b>3.10.4. İnfeksiyonlar</b>	31
<b>3.10.5. Kemik Hastalığı</b>	32
<b>3.10.6. Diğer Komplikasyonlar</b>	33
<b>3.10.7. Talasemide Endokrin Bozukluklar</b>	34
<b>3.10.7.1. Hipotiroidi</b>	35
<b>3.10.7.2. Hipoparatiroidi</b>	36

3.10.7.3. Cinsel Gelişmede Gecikme	36
3.10.7.4. Talasemi Majörde Büyüme Geriliği	38
3.10.7.5. Adrenal Yetmezlik	40
3.10.7.6. Beta Talasemi Majörde Bozulmuş Glukoz Toleransı Ve Diyabet	40
3.10.7.6.1. Talasemide Diyabet İçin Risk Faktörleri	42
3.10.7.6.2. Tanı	43
3.10.7.6.3. İnsülin Direncinin Gösterilmesi	43
3.10.7.6.4. Tedavi	44
3.10.7.6.5. İnsülin Tedavisi	45
3.10.7.6.6. Oral Antidiyabetikler	45
3.10.7.6.7. Egzersiz Ve Beslenme Düzenlenmesi	45
3.10.7.6.8. İzlem	45
<b>4. MATERİYAL VE METOT</b>	46
4.1. Çalışma Grupları	47
4.2. Tanımlar Ve Oral Glukoz Tolerans Testi	47
4.3. Laboratuvar Yöntemleri	48
4.4. İstatiksel Yöntemler	48
<b>5. BULGULAR</b>	50
5.1. Bozulmuş glukoz toleransı	52
5.2. Diyabet	52
5.3. Normal glukoz toleransı olan hastalar ile bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların karşılaştırılması	53
5.4. Normal glukoz toleransı olan hastalar ile diyabetli hastaların karşılaştırılması	54
5.5. Bozulmuş glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastaların karşılaştırılması	54
5.6. Anormal glukoz toleransı için risk faktörleri	55
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	58
<b>7. ÖZET</b>	69
<b>8. SUMMARY</b>	71
<b>9. KAYNAKLAR</b>	73

## 1. KISALTMALAR

<b>Hb</b>	:Hemoglobin
<b>HBV</b>	:Hepatit B virüs
<b>HCV</b>	:Hepatit C virüs
<b>HIV</b>	:İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>HLA</b>	:İnsan lökosit antijeni
<b>MCH</b>	:Ortalama eritrosit hemoglobini
<b>MCHC</b>	:Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>MCV</b>	:Ortalama eritrosit volümü
<b>OGTT</b>	:Oral glukoz tolerans testi
<b>RBC</b>	:Eritrosit sayısı
<b>UHK</b>	:Ulusal Hemoglobinopati Konseyi
<b>VKİ</b>	:Vücut kitle indeksi

## 2. GİRİŞ VE AMAÇ

Beta talasemi majör Cooley ve Lee tarafından 1925'te İtalyan çocuklarında ilk kez açıklanmış olup esas olarak anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve kemik değişikliklerinin görüldüğü ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulan ciddi bir hastalıktır. Sebebi beta globin sentezini azaltan ya da ortadan kaldıran genetik bir mutasyondur. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon taşıyıcı vardır ve her yıl en az 42.000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir. Türkiye de hastalığın sık görüldüğü kuşak içinde yer almakta ve taşıyıcı sıklığı ülke genelinde %2-2.5 olmakla birlikte bazı bölgelerde %10'lara ulaşmaktadır. Tedavi edilmeyecek olursa hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan ve hızla ölümlü sonuçlanan bir hastalık olan talasemi majörün tedavisinde son 30 yıl içerisinde oldukça önemli gelişmeler olmuştur. Önceleri hastalara transfüzyonlar ancak derin anemileri geliştiğinde uygulanırken 1960'lı yıllarda düzenli transfüzyonlar yapılmaya başlanmış, böylece anemi ve hipoksiye bağlı komplikasyonların önü alınmıştır. 1970'li yıllarda desferoksamin ile şelasyon tedavisinin uygulamaya girmesi ile transfüzyonlara ve barsaktan artmış demir emilimine bağlı oluşan vücuttaki demir yükünün azaltılması gündeme gelmiştir. 1980'lerde hipertransfüzyon (transfüzyon öncesi hemoglobinin değerlerini 10.5-11 g/dl'nin üzerinde tutmayı amaçlayan) rejimlerinin kullanılmasıyla inefektif eritropoezin önlenmesi mümkün olmuştur. Yine 1980'lerde uygulanmaya başlayan kemik iliği nakli ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Hipertransfüzyon rejimleri ve etkin demir şelasyonu gibi modern tedavi yöntemlerinin tam olarak uygulandığı hastaların yaşam süreleri uzamış, adolesan ve hatta erişkin yaşa gelmelerine olanak sağlanmıştır. Yaşam sürelerindeki bu uzamanın başlıca sebebi yeni tedavi yaklaşımları nedeni ile kardiyak komplikasyonlara bağlı mortalitenin azalmasıdır. Ancak, sözü edilen modern tedavi uygulamaları ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde tüm hastalara etkin bir şekilde ulaştırılamamaktadır. Ayrıca, hastaların tedaviye uyumu da

gelişmiş ülkelerde bile halen önemli bir sorundur. Sonuç olarak hastalığın gidişi sırasında başlıca kronik demir birikimine bağlı endokrin organlara, kalbe ve karaciğere ait komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Bunlardan diyabet transfüzyonun en ağır komplikasyonudur. Beta talasemi majörde diyabet sıklığı iyi tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında farklılık göstermektedir. Belirgin diyabet sıklığı %6 ile %10 arasında değişen oranlarda verilmekle birlikte bozulmuş glukoz toleransı gösteren prelinik olguların eklenmesiyle bu oran %50 düzeyine çıkmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet patogenezinde demir birikimine bağlı pankreatik beta hücre hasarı sonucu gelişen insülin azlığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, viral hepatit, genetik faktörlerin sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma ile Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde takip edilen beta talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının incelenmesi, hastaların demografik özellikleri ve tedavi uyumu ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GENEL BİLGİLER

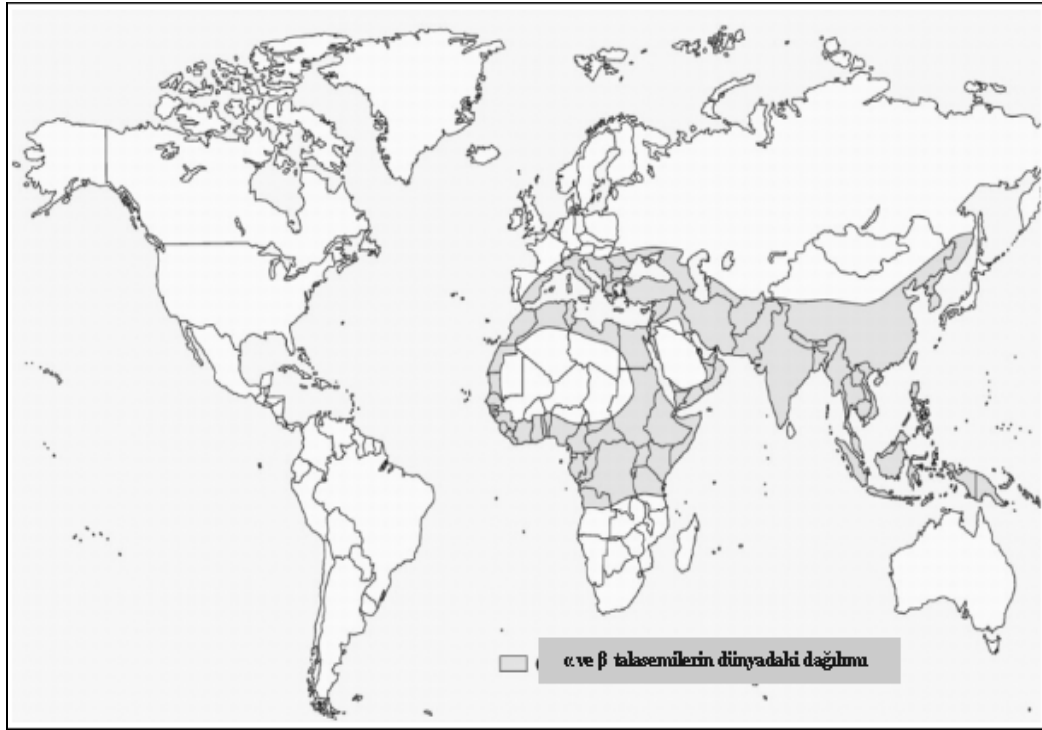
#### 3.1. TALASEMİLER

En yaygın tek gen hastalığı olan talasemi kalıtsal hemoglobin (Hb) sentez bozukluklarının bir üyesi olup erişkin hemoglobin yapısındaki globindeki bir ya da daha fazla zincirinin azalmasıyla karakterizedir. Talasemi, gelişmekte olan birçok ülkede sağlık problemlerinin başında gelmektedir (1).

#### 3.2. EPİDEMİYOLOJİ

Talasemiler başta Akdeniz bölgesi olmak üzere Ortadoğu ve Hindistan dahil Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan bölgede yaygın olarak görülmektedir (Şekil 1).

**Şekil 1:  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemilerin dünyadaki dağılımı**



Bu ülkelerin çoğunda farklı talasemi ve yapısal hemoglobin çeşitleri için gen sıklığı yüksektir (2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5.1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir.

Örneğin İtalya'nın kuzeyi ve orta kesimlerinde bu oran %0.5-2 arasında değişirken, güney Sardunya'da %30'lara ulaşmaktadır. Taşıyıcılık, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde %15'lerde, Azerbaycan'da %6.3, Bulgaristan'ın kuzeydoğu bölgesinde %30'dur (3).  $\alpha$ -talasemiler Asya ve Akdeniz havzası ve yerli Afrika toplumunda oldukça yaygındır. Hemoglobin H hastalığı en yaygın Asya'da, daha az Akdeniz toplumunda ve nadiren Afrika kökenli Amerikanlarda görülür.  $\alpha$ -talasemilerin delesyon olan ve delesyon olmayan çeşitleri her iki toplumda (%5-15 gen sıklığı) yüksek sıklıkta görülse de Akdeniz toplumunda Asya toplumlarından daha yaygındır (4).

### 3.3. ÜLKEMİZDEKİ BETA TALASEMİ SIKLIK VE DAĞILIMI

Ülkemizde bu konuda ilk çalışma Tavat ve Frank tarafından 1941'de bildirilmiş, ancak özellikle 1950'den sonra üzerinde daha fazla durulmuştur (5, 6). Türkiye'de  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı 1971'de Çavdar tarafından %2 olarak bildirilmiştir (7). Daha sonraki çalışmalarda taşıyıcılığın farklı bölgelerde %3.4-11 arasında değiştiği gösterilmiştir (8-10). Türkiye'nin de içinde bulunduğu tüm Akdeniz ülkelerinin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde genel taşıyıcılık oranı %2.1 olup Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin (UHK) verilerine göre; Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezde, toplam 377.339 sağlıklı kişinin taranması ile son beş yılda belirlenen oranlar %0.7-13.1 arasındadır. Türkiye'deki Yapılan beta talasemi taşıyıcılık sıklığı ile ilgili yapılan çalışmanın sonuçları **tablo 1**'de gösterilmiştir (11). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, İtalya ve Yunanistan son 10 yılda yaptığı toplum taramaları, evlilik öncesi taşıyıcıların saptanması, iyi bir genetik danışmanlık, çeşitli yollarla halkın bilgilendirilmesi ve prenatal tanı uygulamaları sonucunda hasta çocuk doğumunu önlemişlerdir. Ülkemizde; doğum hızının yüksek, akraba evliliklerinin sık oluşu, ekip çalışmalarının ve kayıt sisteminin yetersizliği, prenatal tanı uygulanan bebek sayısının olması gerekenden düşük olması, eğitim ve bilgilendirme çalışmalarının tüm çabalara karşın yetersiz olması ve bu konuda gerekli yönetmeliklerin Sağlık Bakanlığı

tarafından ancak son yıllarda çıkarılmış olması nedenleri ile talasemili doğumlar henüz önlenememiştir. Ancak, son beş yıldır, hekimler ve Sağlık Bakanlığı düzeyindeki çalışmalar önemli bir ivme kazanmıştır. UHK, 23 Haziran 2000 tarihinde kurulmuş, 24 Ekim 2002'de Hemoglobinopati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği yayınlanmıştır. Bu yönetmelik gereği ülke çapındaki organizasyon çalışmaları sürmektedir (3).

**Tablo 1. Türkiye'de Yapılan Beta Talasemi Taşıyıcılık Sıklık Çalışmaları**

Bölgeler	Görülme sıklığı (%)
Antalya	10.2
Batı Trakya Göçmenleri	10.0
Doğu Anadolu	0.61
Kıbrıs Türkleri	14.8
Denizli	3.6
Konya	3.7
Samsun	0.6
Ege Bölgesi	3.79
Elbistan	0.9
Mustafa Kemal Paşa/Bursa	2.67
Muğla	7.9
Hatay	3.7
Edirne	6.0
Elazığ	0.5
Mersin	1.23
Urfa	4.5

### 3.4. HEMOGLOBİNİN GENETİK KONTROLÜ (12)

Bütün insan hemoglobinleri oksijenin bağlanmasında görev alan demiri içeren hem ile birlikte iki farklı globin zincir çiftinden oluşur. Embriyonik hemoglobin  $\zeta$  zinciri ve  $\epsilon$  zincirlerine ( $\zeta_2\epsilon_2$ ); fetal yaşamın başından sonuna kadar sentezi devam eden ve doğumdan sonra azalan fetal hemoglobin  $\alpha$  zinciri ve  $\gamma$  zincirlerine ( $\alpha_2\gamma_2$ ) sahiptir ve erişkinler ise daha çok hemoglobin A ( $\alpha_2\beta_2$ ) ve daha az hemoglobin A2'ye ( $\alpha_2\delta_2$ ) sahiptir.  $\alpha$  benzeri zincirler  $\zeta$  ve  $\alpha$ - 16. kromozomun kısa kolu üzerindeki genlerle kontrol edilir ve  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\beta$  zincirlerini kontrol eden genler  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\beta$  düzeninde 11. kromozomun üzerinde bağlantılı küme oluşturur.

$\alpha$  ve  $\gamma$  genlerinin her ikisi kopyalanır. Onların etrafında globin genleri ve kromozom bölgelerinden oluşan DNA sekansı saptanmıştır. Her gen 3 kodon bölgesinden (ekson) ve 2 kodlamayan bölgeden (intron) oluşur. Globin geni kopyalandığı zaman haberci RNA olarak adlandırılan molekülün ayna görüntüsü özel genin DNA'sının bir kolundan kopyalanır. Kırmızı hücre öncüsünün çekirdeğindeyken intron sekansları uzaklaştırılır ve ekson sekansları globin zincir üretiminde kalıp olmak için doğru şekilde bir araya gelir. Bu oluşan molekül mavi kopya olarak rol aldığı sitoplazma içine hareket eder ki onun sayesinde uygun aminoasitler son globin zincirini oluşturmak için bir araya dizilir. Erişkin kırmızı hücrelerde  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirleri son hemoglobin molekülünü oluşturmak için hem ile birlikte bu yolla birleşerek sentezlenir. Bunlar uygun miktarlarda üretilen globin zincirlerini düzenleyen DNA bölgeleri ile kontrol edilir. Talasemiler bu karmaşık basamaklardan bir ya da daha fazlasını tutan gen delesyonu ya da mutasyonlardan kaynaklanır.

### 3.5. TANIMLAR VE SINIFLAMALAR (4, 12)

Talasemiler yetersiz üretilen özel globin zincire göre  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta\beta$  ve  $\gamma\delta\beta$  talasemiler olarak sınıflandırılır.  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemiler şu ana kadar en önemlileridir.

**$\alpha$ -Talasemi:** Azalmış  $\alpha$ -globin sentezi ( $\alpha^+$ -talasemi) ya da  $\alpha$ -globin sentezinin olmaması ( $\alpha^0$ -talasemi)

**$\beta$ -Talasemi:** Azalmış  $\beta$ -globin sentezi ( $\beta^+$ -talasemi) ya da  $\beta$ -globin sentezinin olmaması ( $\beta^0$ -talasemi)

**$\delta\beta$ -Talasemi:** Hem  $\delta$ - hem de  $\beta$ -globin sentezinde azalma ya da hem  $\delta$ - hem de  $\beta$ -globin sentezinin olmaması

**Herediter persistan fetal hemoglobin:** Bu durumda, fetal hemoglobinin fazla miktarda sentezi erişkin yaşamda devam eder. Bu durum klinik olarak hastalığa sebep olmaz (4). Çoğu toplumda talasemi yaygındır, hemoglobin S, C ve E gibi yapısal hemoglobin çeşitleri için genler de yaygındır. Bu tipin en önemli hastalıkları orak hücreli talasemi ve hemoglobin E talasemidir. Talasemilerin önemli şekillerinin çoğu otozomal resesif olarak kalıtılır; semptomu olmayan taşıyıcı ebeveynler dörtte bir oranında hasta çocuğa sahip olur (12).

### **3.5.1. $\alpha$ -TALASEMİ (4)**

$\alpha$ -talaseminin en yaygın türleri normal insanlarda 16. kromozomun iki kopyasından  $\alpha$ -globin gen lokusunun bir, iki, üç ya da dördünün tamamının delesyonundan kaynaklanır. Analog türler gen delesyonu içermez ancak onun yerine bir ya da daha fazla gen kopyasının fonksiyonunu bozan mutasyonlardan kaynaklanır. Ek olarak delesyon ve nondelesyon türlerinin her ikisinin mevcut olduğu miks sendromlar da açıklanmıştır. Bunlar günümüzde araştırmaların ilgi alanını oluşturmaktadır. Klasik  $\alpha$ -talaseminin tipleri etkilenen gen sayısı ile tanımlanır.  $\alpha$ -talasemi 2'de (sessiz taşıyıcı) dört allelden birisinde delesyon vardır. Asemptomatiktir fakat taşıyıcı olarak geçiş gösterir ki diğer ebeveynlerden ilave  $\alpha$ -talasemi allelinin nesile aktarılması ile şiddeti artabilir.  $\alpha$ -talasemi 1 aynı kromozomdan  $\alpha$ -globin geninin iki ilişkili kopyasının delesyonundan kaynaklanır. Hafif anemi ile birlikte yaymada hafif hipokromi ve mikrositik değişiklikler görülür ve yüksek Hb A2 olmadan ve ekseri daha az dramatik değişikliklerle  $\beta$ -talasemi taşıcılığına benzer.

### **3.5.2. Hemoglobin H hastalığı (4)**

Bu bir ebeveynlerden  $\alpha$ -talasemi 1 ve diğer ebeveynlerden  $\alpha$ -talasemi 2'nin kalıtımını içerir bunun için dört  $\alpha$ -globin allelinden üçü eksiktir. Yalnız küçük miktarda Hb A oluşur. Fazla  $\beta$

zincirleri stabil olmayan hemoglobin gibi davranan erişkin tipi anormal hemoglobin Hb H ( $\beta_4$ )'de birikir. Bu hastalarda infeksiyonlar, ilaçlar ve diğer oksidan streslerle artan orta-ağır derecede hemolitik anemi görülür. Serbest  $\beta$ -zincirleri serbest  $\alpha$ -zincirlerine göre daha çözünür bunun için eritroblast öncülleri ekseri kemik iliğinde gelişmelerini sürdürür bu durum şiddetli  $\beta$ -talasemiden farklıdır. Onlar yaşamlarını sürdürebilir.

### **3.5.3. Hb Barts olan hidrops fetalis ( $\gamma_4$ ) (4)**

Bu globin genlerinin tamamen yokluğuna ve bu yüzden fetal ve erişkin hemoglobin sentezinin hiç olmamasına yol açan her iki ebeveynden  $\alpha$ -talasemi 2 kromozomunun kalıtımını kapsar.  $\gamma$  zincirlerinden oluşan Hb Barts birikir. Hb Barts orta derecede çözünmez. En önemlisi, Hb Barts hemoglobine oldukça yüksek ilgi gösterir bu karbonmonoksit zehirlenmesindekine benzer. Dokuya oksijen dağıtımı yoktur. Bebeklerde konjestif kalp yetmezliği (hidrops) gelişir ve genellikle doğmadan ölür. Erken gebelik sırasında maternal morbidite ve artmış polihidroamnioz oranı vardır.

### **3.5.4. Siyah toplumlarda $\alpha$ -talasemi (4)**

Çeşitli Afrika toplumlarının %10-30'unda bir  $\alpha$ -globin allelinde delesyon oluşur ve  $\alpha$ -talasemi 2 taşıyıcılığı oldukça yaygındır.  $\alpha$ -talasemi 2 şiddetini hafifçe azaltmak için orak sendromlarıyla birbirini etkilemeye eğilimlidir.  $\alpha$ -talasemi 2'nin homozigot durumu da yaygındır fakat  $\alpha$ -talasemi 1 kromozomu bu toplumda yoktur, bu yüzden Hb H hastalığı ve hidrops çok nadirdir.

### **3.5.5. Hb Constant Spring ile birlikte $\alpha$ -talasemi (4)**

$\alpha$ -globin geninin sonlanma kodonu translasyonundaki mutasyondan kaynaklanır. Constant spring genler  $\alpha$ -talasemi geni gibi davranır. Hb Constant Spring Asya toplumlarında çok yaygındır ve  $\alpha$ -talasemi olanlarda yaygındır ve  $\alpha$ -talasemi geni olduğu için  $\alpha$ -talasemi ile birbirini etkiler. Hb Constant Spring her zaman aynı kromozom üzerindeki normal  $\alpha$  alleli ile ilişkili olduğu için hidrops fetalis oluşmaz.

### 3.5.6. $\alpha$ -talasemilerde teşhis (4)

$\alpha$ -talasemi taşıyıcılığı hafif anemi olan ya da anemi olmayan hastalarda mikrositoz ile fark edilir ve fazla sayıda hedef hücreleri ve anizositozu olan hipokrom mikrositik anemi ile karakterizedir.  $\alpha$ -talasemi 2 taşıyıcılığı semptom ve laboratuvar bulguları bakımından tamamen sessiz olabilir. Hemoglobin H hastalığı olan hastalar bazen yenidoğan sarılığı bazen de hemolizle gelir çünkü  $\alpha$ -globin gen eksikliği fetal hayatta tanımlanır. Yenidoğanlar yüksek Hb Barts düzeylerine sahiptir ve hemoliz bulgularıyla mikrositik anemisi olan erişkin kopyalarına benzer. Hb H moleküler hibridizasyon teknolojisiyle kolaylıkla tespit edilebilir. DNA incelemeleri ya da globin sentez değerlendirmesi fetüste teşhisi doğrulayabilir. Hidrops fetalis teşhisi Rh ya da ABO immun uyuşmazlığı yokluğunda hidropik bebeğin varlığıyla ve elektroforezle Hb Barts'ın üstünlüğüne ek olarak karakteristik hipokromik mikrositik yayma bulgularıyla kolaylıkla konulabilir.

### 3.6. $\beta$ -TALASEMİLER (4)

Çeşitli etnik gruplarda  $\beta$ -talaseminin 50'ye yakın türü açıklanmıştır ve her biri gen klonlama yöntemleri kullanılarak tanınan spesifik mutasyonlarıyla tanımlanmıştır. Bunlar her yerde olabilir fakat özellikle Akdeniz, Asya ve Afrika toplumlarında yaygındır. Klinik şiddeti çok heterojendir. Tek  $\beta$ -globin geni  $\beta$ -zincir anormalliklerinin basit mendelian karakter olarak kalıtıldığı anlamına gelir. Hastalar ya heterozigot ( $\beta$ -talasemi trait) ya da homozigot ( $\beta$ -talasemi intermedia ya da  $\beta$ -talasemi majör) olur.  $\beta$ -talasemi majörün yaşam için transfüzyon gerektirmesine rağmen  $\beta$ -talasemi intermedia hastaları transfüzyonsuz yaşayabilirler.

#### 3.6.1. $\beta$ -TALASEMİLERİN PATOFİZYOLOJİ (11)

11. kromozomdaki beta geninde çeşitli ve çok sayıda genetik mutasyonlar sonucu, beta globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılmaması ile beta talasemi major hastalığı ortaya çıkmaktadır. Mutasyon tipi ne olursa olsun hepsi aynı fizyopatolojik mekanizmayı paylaşmakta ve bu fizyopatolojik mekanizma ile klinik bulguların içiçe geçtiği görülmektedir.

Beta globin zincirinin eksikliği veya yokluğu, karşılık olarak gama ve delta zinciri artışı ile Hb A2 ve Hb F artmasına neden olmaktadır. Fakat bu artışlar, beta zincir yokluğunu yeteri kadar tamamlayamaz ve başlıca hemoglobin olan Hb A'nın eksikliği ortaya çıkar. Yani hastada hemoglobin yapımı çok yetersizdir. Daha az önemli olarak da; globinle bağlanmamış hem ara ürünlerinin, aminolevulinik asid sentetaz enzimi üzerine feed back inhibisyonu, hemoglobin eksik yapımına katkıda bulunur. Sonuçta hipokrom mikrositer bir anemi ortaya çıkar.

Beta talasemi majörde fizyopatolojiyi ağırlaştıran ikinci ve daha önemli olay, alfa ve beta globin subünitlerinin sentezindeki dengesizliktir. Beta eksikliği nedeniyle eşlenmemiş fazla alfa globin subünitleri birikecek, çökecek, hemolitik olaylara neden olacaktır. Alfa zincirlerinin oksijen taşıma yeteneği olmadığı gibi solubiliteleri azdır. Hücrede çökerek yarattığı agregatlar, eritrosit membran ve organellerinde harabiyete ve erken hücre yıkımına neden olmaktadır.

Eşlenmemiş fazla alfa zincirlerinin yarattığı inklüzyonların (Hemikromlar) hemolizdeki rolü şu şekilde özetlenebilir.

1-Kemik iliğinde eritroid prekürsörlerin (kök hücrelerinin) ölümüne ve inefektif eritropoeze neden olurlar. Homozigot durumda kemik iliği normoblastlarının % 15-30'dan fazlası yıkımdan kurtulamamaktadır. Inklüzyonlar eritroid kök hücrelerin çekirdekleri içinde bile görülmektedir. Talasemik normoblastların azalmış DNA sentezi ve hücrelerin çoğunun G2 fazında ve duraklamış olması inefektif eritropoezi çok iyi açıklayan gözlemlerdir. Gelişen hücrelerin intramedüller (kemik iliğinde) yıkımı yüzünden dolaşımdaki hücrelerde ölçülen beta/alfa globin sentez oranı, hastalığın ağırlık derecesi ile tam korelasyon göstermez. Çünkü globin dengesizliğinin çok fazla olduğu hücreler dolaşıma geçmeden yıkılmaktadırlar. İnektif eritropoez yüzünden periferik kanda retikülosit sayısı artar. Kemik iliğinde eritroid aktivitenin aşırı artışı sonucu kemik iliği genişler ve karaciğer ile dalakta eritrosit yapımı

devam eder. Böylece dalak ve karaciğer büyür. Hemoglobin yapımında azalma sonucu eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, anizositoz, hemolitik anemi yüzünden polikromazi, poikilositoz, inefektif eritropoez nedeniyle periferik yaymada normoblastlar görülür (13-15).

2- Olgunlaşmasını tamamlayarak dolaşıma çıkabilen eritrositler hem inklüzyonlar nedeniyle hem de gene alfa zincirlerinin yarattığı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu patolojiler nedeniyle yıkıma gitmektedirler.

Bu safhada beta talasemi majörde klinik fenotipi belirleyen faktörleri toplarsak, hücrenin proteolitik enzimlerinin aktivitesi ve gama zincir sentezleme yeteneğinin çok önemli olduğunu söyleyebiliriz. Hücrede ne kadar az serbest alfa zinciri kalırsa, patolojik olaylar o kadar az olacaktır.

Çökmüş fazla alfa globin zincirleri eritrosit hücresinde gerek membranda, gerek organellerde ne gibi olaylara neden olmaktadır? Eritrosit membranı çift katlı bir lipid zardan ve onun altında onu destekleyen iskelet proteinlerinden yapılmıştır. Bu iskelet proteinleri spektrin (alfa ve beta), protein 4.1, protein 3, aktin ve glukoforinlerdir. Alfa ve beta talasemide bu yapılarda farklı değişiklikler olmaktadır.

Alfa talasemide (Hb H hastalığı) beta- 4 tetramerin solubilitesi daha fazladır ve daha az yoğun inklüzyonlar oluşturur. Bu hemikromlar protein 3'ün bağlanma bölgesine bağlanarak spektrin-ankirin-protein 3 ilişkisini bozarlar.

Beta talasemide ise biriken ve çöken alfa 4 tetramerleri, alfa globin çöküntüleri, protein 4.1'in bazı aminoasitlerinin oksidasyonuna neden olup, fonksiyonel ve yapısal anormalliğine yol açarlar. Bunun sonucu olarak normalde spektrin, aktine bağlanmasını arttıran protein 4.1 bu işlevini yapamaz. Spektrin-aktin-protein 4.1 ilişkisi bozulur.

Eşleşmemiş alfa zincirlerinin hem direkt ilişkisi, hem yarattığı oksidatif hasar nedeniyle eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik de olmaktadır. Bu antijenik

yapı değişikliği otoreaktif IgG antikorları oluşumuna neden olmaktadır. IgG antikorları antigalaktosit ile reaksiyona girer ve eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkımı artar.

Oksijen radikalleri, oksidatif stres sonucu oluşan, oksijenden türeyen moleküllerdir. Bu serbest radikallerin oluşumuna neden olan, intra ve ekstrasellüler olaylara da oksidatif stres denilmektedir. Bu serbest radikallerin başlıcaları, superoksit (O<sub>2</sub>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidroksil radikal (OH), lipid peroksitleri olarak özetleyebiliriz. Bunların en tehlikelisi, hidroksil radikaldir. Bunlar etkilediği maddeden elektron alan ve onun dengesini bozan maddelerdir. Talasemik eritrositlerin oksidatif streslere artmış duyarlılığı, serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir. Talasemide oksidatif hasarı ayrıca kolaylaştıran mekanizmalar multifaktöryeldir. Bunları şu şekilde özetleyebiliriz:

- 1- Eşleşmemiş fazla alfa globin zincirleri
- 2- Non hemoglobin demiri
- 3- Hücre içinde Hb'nin düşük oluşu.

Serbest, eşleşmemiş, stabil olmayan globin subünitleri superoksit ve hidroksil radikal oluştururlar. Bunlar oksidatif olayların zincirini başlatırlar. Önce methemoglobin oluşur, sonra geri dönüşümlü ve dönüşümsüz hemikromlar çökerler ve membranın çeşitli komponentleri ile ilişkiye girerler. Hem ve globülini parçalarlar. Hemin yıkımı ile açığa çıkan serbest demir (Fe<sup>2+</sup>, + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Fe<sup>3+</sup> + OH . + OH-) çok güçlü şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır.

Demirin yol açtığı okside radikal oluşumuna Fenton reaksiyonu denir. Burada oluşan ve çok toksik olan hidroksil radikal, eritrosit oksidatif hasarında çok önemli bir rol oynar. Membran iskeletinde bozulma ile deformabilitede azalma, rijiditede artma, membran lipidlerinde peroksidasyon, antijenik değişme ile eritrositlerde erken yaşlanma, katyon değişiminde bozulma ile hücre içi K<sup>+</sup> kaybı gibi olaylara da neden olmaktadır.

Talasemik hastalarda ferritin ve hemosiderin halinde biriken demirden daha önemli olarak, plazma proteinlerine gevşek olarak bağlanmış, düşük moleküler ağırlıklı demir kompleksleri vardır. Demir gibi bir metalin varlığı ve oksijenden zengin eritrosit içi çevre birlikte oksijen radikali yaratmak için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Demirin yol açtığı fenton reaksiyonu ile oluşan OH• radikal lipid peroksidasyonunun en önemli nedenlerinden biridir. Lipid peroksidasyonu tüm hücreleri ve organelleri etkilemekte, bir kere başladıktan sonra da, bir antioksidan devreye girmez ise, zincirleme devam etmektedir. Talasemik eritrositlerde bu oksidatif hasar çok önemlidir.

Talasemik eritrositlerde fazlaca okside oldukları için membran fosfolipidlerinden fosfotidil etanolaminin ve çoklu doymamış yağ asitlerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca talasemideki hepatik bozukluk da, serumda fosfolipid, kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitlerinin azalmasına katkıda bulunmaktadır.

Membran lipidlerinin peroksidatif harabiyetinin diğer işareti, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan, bir yıkım ürünü olan malondialdehidin artışıdır.

Serbest radikallerin membran fosfolipidleri üzerindeki etkisini sonlandırmada rol alan ve doğal antioksidan olan alfa tokoferolün serum düzeyi, talasemik hastalarda çok düşük bulunmuştur. Bu eksiklik fazlaca tüketime bağlı olabilir. Ağızdan sürekli alfa tokoferolün verilmesi, serum alfa tokoferol düzeyini artırır, verildiği müddetçe malondialdehid konsantrasyonunu azaltmaktadır, fakat transfüzyon ihtiyacında bir değişiklik yapmamaktadır. Bunun nedeni alfa tokoferol sadece membran lipidlerinin peroksidasyonunu önlemekte, oksijen radikallerinin diğer hücre komponentleri üzerine olan etkisini önleyememektedir.

Organizmada oksijen radikallerini temizlemek için karmaşık sistemler gelişmiştir. Bu antioksidan sistemler hücre içi ve hücre dışı sistemler olarak iki grupta toplanabilirler.

Talasemik eritrositlerde antioksidanların incelendiği çalışmalarda alfa tokoferolün ve A vitamininin azaldığını, buna karşılık süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidazın

arttığını görmekteyiz. Talasemide diğer antioksidanların etkisinin araştırılması, fazla globin subunitlerinin presipitasyonunun önlenmesinin oksidatif hasarı önleyip önlemediğinin incelenmesi önemli araştırma konuları olacaktır.

Bütün bu olaylar sonucu talasemik eritrositlerin, normal kontrollere göre makrofajlarca fagositozunun 22 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Serbest radikallerin oluşumuna nasıl engel olunabilir veya zararlı etkileri nasıl azaltılabilir? Talasemide serbest radikal harabiyetinin kısmen önlenmesi üç şekilde yapılabilmektedir. Demirin desferoksamin ile şelasyonu ve çinko histidin gibi kompetitif metal kullanılarak, redokmetilin spesifik bölgeden çıkarılmaya çalışılması ile kısmen sağlanabilir. Alfa tokoferol kullanılmasının da yararlı olduğu görülmektedir.

Beta talasemi majörde fizyopatoloji ile klinik bulgular içiçe geçmiştir.

Sonuç olarak beta talasemi majörde kliniğin ağırlığı:

- 1-Hücrenin proteolitik kapasitesine (alfa zincirlerinin temizlenmesi)
- 2- Kemik iliği hücrelerinin gama / alfa sentez durumuna (gama/alfa oranı arttıkça serbest alfa zincir havuzu daralır)
- 3- Oksidatif hasarı önleyecek antioksidan kapasitesine
- 4- Oluşan serbest radikallerin harabiyet yapmasını önlemeye yönelik gayretlere bağlıdır (11).

### **3.6.2. $\beta$ -TALASEMİNİN KLİNİK BULGULARI VE TEŞHİSİ**

#### **3.6.2.1. $\beta$ -TALASEMİ TAŞIYICILIĞI**

$\beta$ -Globin genlerinden birinin sağlıklı, diğerinin bozuk olduğu durumlar  $\beta$ -talasemi minör veya  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı olarak tanımlanır. Bunlar klinik olarak asemptomatiktir. Mikrositoz, hipokromi, eliptositoz ve hedef hücrelerin bulunması tipiktir.  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı hafif anemisi olan hastada belirgin hipokromi ve mikrositoz ile tanınabilir. Osmotik frajilite azalmıştır. Eritrosit sayısı (RBC) yüksek, ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) düşüktür. Talasemi taşıyıcıları demir eksikliği

anemisiyle karıştırılabilir. Serum demir, transferin satürasyonu, ferritin tayini ayırıcı tanıda kullanılır.  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığında demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin normaldir. Hb elektroforezinde Hb A2, Hb F veya her ikisinde artışın gösterilmesi ile tanıya gidilir. Genellikle,  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı olan hastalarda MCV 75'den daha küçüktür ve hematokrit 30'dan büyüktür. Tersine, demir eksikliği olan hastalarda nadiren hematokrit 30'un altına düşene kadar MCV 75'in altındadır. Bu prensibin kantitatif hesabı Mentzer indeksidir (MCV/RBC). MCV/RBC 13'ten büyükse demir eksikliği ile uyumludur. 13'den küçükse  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı ile daha uyumludur. Vakaların %70-80'inde yalnız yayma ve kan sayımından tanı konulabilir.  $\beta$ -talaseminin klasik şekillerinde hemoglobin elektroforezi ile genellikle yüksek Hb A2 düzeyi gösterilir ve tanıyı doğrulayan iyi bir araçtır. Yüksek Hb A2 birikiminin esas sebebi bilinmemektedir. Normal Hb A2 düzeyinin  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığını dışlamayacağını anlamak önemlidir.  $\delta\beta$ -talasemi daha az yaygın fakat nadir olmayan bir durumdur, yüksek Hb F'e (ekseri %5-10 civarında) eşlik eder fakat Hb A2 normal ya da düşüktür. Hb Lepore gibi talaseminin diğer nadir şekilleri de ayırıcı tanıda önemlidir. Güneydoğu Asya toplumlarında Hb E ( $\beta$ 26 glu lys) oldukça yaygındır (%10-20 gen sıklığı). Hb E eritroblastların çekirdeğindeki mRNA öncüllerinin metabolizmasını etkiler. Hb E bu toplumdaki talaseminin çok yaygın görülen hafif bir şeklidir. Homozigot Hb E ve Hb E trait mikrositoz ile seyrederek ancak asemptomatiktir. Hb E ve  $\beta$ -talasemi birlikte kalıtılması (Hb E $\beta$ -thal) da yaygındır çünkü bu toplumda  $\beta$ -talaseminin sıklığı yüksektir. Bu kombinasyon  $\beta$ -talasemi intermedia ya da  $\beta$ -talasemi majör fenotipine neden olur. Hb E rutin elektroforetik jellerde Hb A2 gibi göç eder fakat ekseri Hb A2 için görülen miktarların üzerinde mevcuttur (Hb E %15-30, Hb A2 %1-7) (4, 13, 16).

### **3.6.2.2. TALASEMİ İNTERMEDİA**

Klinik bulgu talasemi majörden daha hafiftir. Transfüzyon olmadan hemoglobin düzeylerini 6 g/dl civarında koruyabilirler. Fakat büyüme geriliği, splenomegali, iskelet

deformiteleri, kemik ağrıları, kronik ülserler görülebilir. Bazen de vakaların bir kısmı 10-12 g/dl Hb düzeyleri ile erişkin yaşa kadar semptomsuz kalabilir (13, 14, 16).

### **3.6.2.3. $\beta$ -TALASEMİ MAJÖR**

Her iki  $\beta$ -globin geni bozuk olduğunda tanımlanan homozigot talasemi durumudur. Çocuklar doğumda normaldir. Ekseri ilk aylarda anemi gelişir ve büyüme geriliği, ateş, ishal ve diğer bulgularla ortaya çıkarlar. Vakaların çoğu yaşamın ilk yılında transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Transfüzyon yapılmayan çocuklarda klasik yüz görünümü olan frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir (**Şekil 2**). Uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler, kaba görünüm radyolojik incelemede görülür. Özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm tespit edilebilir. Ekstramedüller hematopoez yüzünden hepatosplenomegali, periferik lenfadenopati görülür. Hipertrofiye kemik iliği tarafından folat kullanımı artışı sonucu folik asid eksikliği gelişir. İnfeksiyon ve kanamaya eğilim artmıştır. Yeterli şelasyon almayan çocuklarda puberte yaşlarında demir birikimine bağlı çok sayıda endokrin sorun ortaya çıkar. Vakalar genellikle araya giren infeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşlarında kaybedilmektedir.

Talasemi majörlü hastaların laboratuvar bulgularında; eritrosit sayısı, MCV, MCH, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyon (MCHC) değerlerinde azalma, periferik yaymada ağır hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz, normoblast, bazofilik noktalanma ve hedef hücreleri dikkati çekmektedir. Hemoglobin elektroforezinde; Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde Hb A2 ve Hb A düzeyleri saptanmaktadır (13, 14, 16).

**Şekil 2:** Talasemi majörlü bir hastaya ait klasik yüz görünümü



### **3.7. $\beta$ -TALASEMİ MAJÖRDE TEDAVİ**

#### **3.7.1. Hipertransfüzyon Uygulaması (15)**

Hipertransfüzyon uygulaması transfüzyon öncesi hemoglobini 10.5-11 g/dl arasında tutmak için kullanılmaktadır. Transfüzyon sonrası hemoglobin haftada 1 g düştüğü için 3-4 haftada bir 15 cc/kg eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu gerekmektedir. Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon tedavisine teşhis konulduktan sonra ve Hb düzeyi 7 g/dl altına düştüğünde başlanması gerekmektedir. Hipertransfüzyon sonucu büyüme ve gelişme artar, ekstramedüller hematopoez azalır, yüz ve iskelet anormallikleri azalır, barsaktan aşırı demir emilimi azalır, splenomegali ve hipersplenizm gelişmesi azalır, komplikasyonlar azalır ya da daha geç ortaya çıkmaktadır.

### **3.7.2. Orta transfüzyon rejimi**

Tanımlanmış pek çok transfüzyon rejimi olmakla birlikte orta transfüzyon rejimi ideal bir rejim olarak kabul edilmektedir. Bu rejime göre transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 9.5 g/dl olmalıdır. Hemoglobinin 9.5 g/dl'nin üzerinde tutulması kemik iliğini inhibe etmekte ve ayrıca fazla demir yüklenmesini önlemektedir. Transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi transfüzyondan en az 30 dakika sonra bakılmalıdır ve hemoglobin düzeyi 15.5 g/dl'nin üzerine çıkmamalıdır. Fazla kan transfüzyonu viskozitesiyi arttırmakta, doku oksijenasyonunu azaltmakta ve tromboz riskini artırmaktadır.

Ortalama hemoglobin düzeyi 12 g/dl olmalıdır. (Ortalama hemoglobin düzeyi transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerlerinin toplanıp ikiye bölünmesi ile hesaplanmaktadır.) Transfüzyondan sonra hemoglobin yaklaşık haftada 1g/dl düşmektedir. Buna göre transfüzyon aralıkları 2-4 hafta olarak ayarlanabilmektedir.

Kanın hemotokritine göre verilecek eritrosit süspansiyonunun miktarının hesaplanabileceği tablolar geliştirilmiştir. Bu tablolara ulaşamazsa yaklaşık olarak 15-20 ml/kg'a eritrosit süspansiyonu 2-4 saatte verilmelidir. Veriliş hızı 5 ml/kg/saati geçmemelidir. Antikor oluşumu ve allerjik reaksiyonları önlemek için eritrosit süspansiyonu lökosit filtresi kullanılarak verilmelidir (17).

### **3.7.3. Şelasyon Tedavisi**

Şelasyon tedavisinin amaçları hücre içindeki aşırı demiri uzaklaştırmak, hücre dışındaki serbest demiri bağlamak ve negatif demir dengesi sağlamaktır. Şelasyon tedavisine ferritin düzeyi 1000 ng/ml den daha fazla olduğunda başlanması gerekir. Desferoksamin 40-60 mg/kg/gün haftada 5 gece 8-10 saat süreyle elektronik pompalar aracılığıyla cilt altına infüze edilir. Demir yükü çok yüksek olan seçilmiş vakalarda desferoksamin 100 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda damar yoluyla verilebilir. Amaç serum ferritin düzeyini 1000 ng/ml'ye

yakın tutmaktır. Ferritin düzeyi her 3-6 ayda bir ölçülmelidir. Desferoksamin verilmesine bağlı komplikasyonlar **Tablo 2'**te gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Desferoksaminin komplikasyonları

1. İnfüzyon yerinde şişlik, kaşıntı, kızarıklık
2. Anafilaktoid reaksiyonlar
3. Göz üzerine toksik etkiler
I. Katarakt II. Görme alanı ve görme keskinliğinde azalma III. Gece körlüğü
4. İşitme kaybı
5. Metafizyal displazi

Desferoksamin uzun süre ya da yüksek dozda verildiğinde ya da yeterli aşırı demir yükü olmadan desferoksamin verildiğinde toksik etkiler daha fazla görülür. Ayrıca, verilen desferoksamin miktarına göre atılabilir demir yetersiz olduğunda desferoksamin toksisitesi artabilir (15).

Desferoksamin dışında Deferiprone (L1, DFO) isimli şelate edici ajan günümüzde kullanımı için 50'den fazla ülkede onay almıştır. Ayrıca Desferrithiocin (DFT), Hidroksibenzil etilendiamin-diasetik asid (HBED), Piridoksal izonikotinoyl hidrazon, GT56-252, 40SD02 (CHF1540), ICL670 gibi çok sayıda şelate edici ajan geliştirilmiş ancak halen deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır (18).

#### **3.7.4. Splenektomi**

Splenektomi hipersplenizm olan hastalarda transfüzyon ihtiyacını azaltır ve genellikle hipersplenizme bağlı transfüzyon ihtiyacı arttığında adolesanlarda uygulanır.

Splenektomiden 2 hafta önce polivalan *pnömokok* ve *meningokok* aşısı verilmesi gerekir. Hastaya önceden *Hemophilus influenzae* aşısı yapılmamışsa yapılmalıdır.

Splenektomi takiben infeksiyon riskini azaltmak için koruyucu olarak penisilin 250 mg 2 dozda verilir. Splenektomi endikasyonları **Tablo 3**'te gösterilmiştir (15).

**Tablo 3: Splenektomi endikasyonları**

1. Kan transfüzyon ihtiyacının ilk ihtiyaca göre %50 ya da daha fazla artması
2. Yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacının 250 ml/kg/yıl üzerinde olması
3. Ağır lökopeni ve/veya trombositopeni olması

### 3.7.5. Destek Tedavisi

1. Folik asid hipertransfüzyon yapılan hastalarda gerekmez, transfüzyon yapılmayan talasemi intermedia olan hastalarda günlük 1 mg ağızdan verilir.
2. Hepatit B aşısının bütün hastalara yapılması gerekir.
3. Konjestif kalp yetmezliği varsa dijital ve diüretikler verilmelidir.
4. Endikasyon varsa tiroksin, büyüme hormonu, östrojen, testosteron gibi hormonlar yerine konulmalıdır.
5. Safra taşı varsa kolesistektomi yapılmalıdır.
6. Koryon villüs örnekleme ya da amniosentez yapılarak genetik inceleme ve antenatal teşhis yapılması gerekir.
7. Osteoporoz varsa tedavi edilmelidir. Osteoporoz tedavisinde kalsitonin ve bifosfonatlar yer almaktadır (15).

### 3.7.6. Kemik iliği nakli

Transfüzyon ve şelasyon gibi klasik yöntemlerdeki gelişmelere rağmen bugün için beta talasemili hastalarda tek kesin tedavi yöntemi allogenik kök hücre transplantasyonudur. Kemik iliği, insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu kardeşten alındığında kür sağlanabilir. Hepatomegali, hemosideroz ve nakil öncesi karaciğer portal fibroz derecesi büyükse seyir kötüdür. Sonuçlar birkaç kez transfüzyon yapılan ve komplikasyonu olmayan 3 yaşından

küçük çocuklarda daha iyidir. Başarı oranı %58-91 arasında bildirilmektedir. Başarı Klas I olgularda (düzenli şelasyon uygulanan, karaciğer 3 cm'den küçük ve fibrozisi olmayan olgular) daha yüksektir. Kemik iliği transplantasyonunun HLA tam uyumlu kardeşten yapılması yeğlenir. Graft versus host hastalığı küçük hastalarda daha az sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Transplantasyon sonrası dönemde hastanın demir yükü dikkatle izlenmelidir. Transfüzyon almamasına rağmen transplantasyon sonrası dönemde serum ferritini uzun süre yüksek kalmakta ve komplikasyonlara neden olabilmektedir (15, 19).

### **3.7.7. Yeni tedavi yaklaşımları**

Fetal hemoglobin yapımının artırılması için Hb F arttıran ajanların kullanımı, defektif genler yerine somatik gen tedavi yaklaşımları deneysel aşamalarda olan tedavi yaklaşımlarıdır (20).

## **3.8. $\beta$ -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA RUTİN KONTROLLER (21)**

### **3.8.1. Düzenli Transfüzyon Alan Hastaların İzlenmesi**

- a. Eritrosit fenotipi (Transfüzyondan önce).
- b. Öykü, aylık fizik muayene.
- c. Transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı ölçümü ve kaydı.
- d. Yılda iki kez indirekt antiglobulin tarama testi (veya direkt Coombs testi pozitif olduğunda).
- e. Her 3 ayda bir serum aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, bilirubin, gamma glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz, alkalin fosfataz, albümin, total protein ve ferritin düzeyleri.
- f. Hepatit A ve B paneli (aşıdan önce).
- g. Yıllık Hepatit C antikor (eğer antikor pozitifse polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV RNA tayini).
- h. Yıllık protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı.
- i. Transfüzyondan 5 yıl sonra (veya hepatomegali varsa) karaciğer biyopsisi.

### **3.8.2. Kardiyak İzlem (Transfüzyondan 5 Yıl Sonra)**

- a. Yıllık elektrokardiyografi, ekokardiyogram.
- b. 12 yaşın üstündeki hastalarda 24 saatlik Holter monitorizasyonu.
- a. Kardiyoloji konsültasyonu, 18 yaşın üzerindeki hastalarda magnetik rezonans görüntüleme, stres testi.

### **3.8.3. Endokrin Ve Osteoporoz İzlemi**

- a. Yıllık TSH, serbest T4, parathormon, kalsiyum, inorganik fosfor, büyüme hormonu düzeyleri.
- b. Yıllık glukoz tolerans testi.
- c. 12 yaşın üstündeki hastalarda gonadotropin ve östradiol (veya testosteron) düzeyleri.
- d. Yıllık kemik mineral dansitesi, kemik yaşı, 24 saatlik idrar kalsiyum, kreatinin, hidroksiprolin ölçümleri.
- e. Yılda iki kez serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz, 1.25-dihidroksivitamin D düzeyleri.

### **3.8.4. Desferoksamin Tedavisinin Etkilerinin İzlenmesi**

- a. Yıllık göz ve işitme muayenesi.
- b. 18 yaşına kadar her 4-6 ayda bir oturma yüksekliğinin ölçülmesi.
- c. Her 4-6 ayda bir çinko, bakır, selenyum, C vitamini ve E vitamini düzeyleri.
- d. Yıllık (veya 2 yılda bir) idrar demir atılımının ölçülmesi.

### **3.9. TALASEMİNİN ÖNLENMESİ**

Önemli talasemilerin hepsi için taşıyıcı durumlar tanımlanabilir ve prenatal teşhis yöntemleri ile iyi saptanabilir (22). Hastalık özellikle yaygınsa antenatal klinik izlemde toplum düzeyinde kontrol programları taramayı gerektirir. Uygun ırktaki her kadının eritrosit değerlerini ayrıntılı gösteren standart kan sayımıyla talasemi için taranması gerekir.

Talasemilerin farklı şekilleri için önemli taşıyıcı durumlar azalmış MCHC ve MCV'ye eşlik eder. Bu durumda hastaların takibinde hemoglobin A2 konsantrasyonu ölçülür çünkü  $\beta$  talasemilerin yaygın formlarının tamamında yükselir. Hemoglobin A2 konsantrasyonu normal olan talasemi taşıyıcının kan tablosu  $\alpha^{\circ}$  talasemi (-/ααα) için taşıyıcı durumu gösterebilir. Homozigot  $\alpha^{+}$  talasemi (-α/α) ya da  $\beta$  talaseminin nadir formunun taşıyıcısı hemoglobin A2 konsantrasyonu normaldir. Bu olasılıkların ayırt edilmesi için uzman bir laboratuvarın yardımını almak önemlidir. Anne gebeliğinde  $\alpha^{\circ}$  talasemi için taşıyıcı ise Bart's hidrops fetalis sendromu için risk vardır.  $\alpha^{+}$  talasemi için homozigot olan annenin gebeliğinde takip kötü ise daha hafif durum, hemoglobin H hastalığı olur. Normal hemoglobin A2 konsantrasyonu olan  $\beta$  talaseminin formları ciddi fenotipe neden olan diğer talasemi genleriyle birbirini etkileyebilir. Bir kadına bir kez talasemi taşıyıcısı olarak teşhis konulduğu zaman eşinin test edilmesi gerekir ve eşler genetik konsültasyon için gönderilmelidir. Eşler prenatal teşhisi isterlerse bu mümkün olduğu kadar erken yapılmalıdır. Erken prenatal teşhis, fetal kan örnekleme, koryon villüs biyopsisi ve globin genlerinin direkt analizi sayesinde gerçekleştirilir (23). Tecrübeli merkezlerde hata oranı %1'in altındadır. Bu hataların çoğu maternal dokuyla fetal DNA'nın kontaminasyonu ya da DNA analizindeki teknik sorunlardan kaynaklanmaktadır (24). Hastalığın yaygın görüldüğü Kıbrıs ve Sardunya gibi ülkelerde bu yaklaşımın uygulanması hastalıklı doğan çocuk sayısını büyük oranda azaltmıştır (23). Sonuç olarak, hastalığın önlenmesinde genetik danışma ile toplumun eğitimi, riskli çiftlerin uygun testlerle araştırılması, mutasyonların tespit edilmesi ve doğum öncesi tanı esas noktalardır (13, 25-27).

### **3.10. $\beta$ -TALASEMİ MAJÖRÜN KOMPLİKASYONLARI**

Talasemi majördeki komplikasyonlar yetersiz tedavi, demir birikimi veya transfüzyonlara bağlı olarak gerçekleşmektedir (15). Talasemi majorda görülen komplikasyonlar **Tablo 4'**de gösterilmiştir (15, 28-30).

**Tablo 4:** Talasemi majörde görülen komplikasyonlar

<b>1. Hematolojik</b>
I. Hiperbilirubinemi II. Hipersplenizme bağlı pansitopeni III. Koagulasyon kusurları IV. Fonksiyonel aspleni V. Kan transfüzyonlarına immun/allerjik reaksiyonlar VI. Lenfoid hiperplazi
<b>2. Kardiyak</b>
I. Aritmi II. Kalp yetersizliği III. Perikardit
<b>3. Hepatik</b>
I. Pigment safra taşları II. Siroz ve protein sentezinde azalma III. B ve/veya C hepatiti IV. Diğer viral hepatitler (HDV, HEV, HGV)
<b>4. İnfeksiyonlar</b>
I. HIV II. Malarya
<b>5. Endokrin</b>
I. Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetes mellitus II. Hipotiroidi III. Hipoparatiroidi IV. Cinsel gelişmede gecikme V. Büyüme geriliği/boy kısalığı VI. Adrenal yetmezlik
<b>6. Kemik değişiklikleri</b>
I. Osteoporoz II. Spinal deformiteler III. Patolojik fraktürler IV. Kraniofasial deformite/dental problemler V. Sinovit ve/veya artrit
<b>7. Diğer</b>
I. <b>Vitamin ve mineral eksiklikleri</b> a. Askorbik asid b. E vitamini c. B12 vitamini d. A vitamini e. Çinko f. Magnezyum II. <b>Dermatolojik</b> a. Hiperpigmentasyon b. Bacak ülserleri c. Folikulit III. <b>Akciğer komplikasyonları</b> IV. <b>Nöromiyopati</b> V. <b>Sekonder gut</b> VI. <b>Psikolojik problemler</b> VII. <b>Psödoksantoma elastikum benzeri sendrom</b>

### **3.10.1. HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR (29)**

#### **3.10.1.1. Hipersplenizm ve plazma volüm genişlemesi**

Dalak defektif kan hücrelerini ve yabancı partikülleri temizlemek için filtre görevini üstlenir. Beta talasemide anormal eritrositlerin dalağın retikuloendotelial elementlerine maruziyeti sonucunda dalak giderek büyür. Bu görüşü, çocukların yaşamın erken döneminden itibaren düzenli kan alması destekler. Splenektomiden sonra yalnız periferik kanda inklüzyon taşıyan eritrositler dalağın önemini gösterir. Ekstramedüller hematopoez splenomegaliye katkıda bulunabilir. Splenomegali sonucunda karında rahatsızlık hissi, anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişebilir. Dalak beta talasemi majörün ağır şeklinde ekstramedüller hematopoezin de yeridir. Splenomegaliye büyüme geriliği olan hastalarda splenektomi sonrası büyümenin hızlandığı gösterilmiştir. Yetersiz transfüzyon yapılan şiddetli beta talasemi majör hastalarında veya talasemi intermediada hepatomegali gelişmektedir. Splenektomiden sonra özellikle yetersiz kan transfüzyonu yapılanlarda da hepatomegali gözlenmiştir. Hipersplenizm genellikle erken ve düzenli kan transfüzyonu yapılanlarda engellenebilir ve hastaların çoğu splenektomi gerektirmeden adolesan döneme ulaşır. Plazma volüm genişlemesi özellikle yetersiz kan transfüzyonu yapılan beta talasemi majörlü hastalarda yaygın bir bulgudur. Bu durum aneminin kötüleşmesine ve miyokard yükünün arttırmasına yol açar. Tamamen splenomegaliye bağlı değildir ve splenektomiden sonra her zaman normale dönmez. Bunun vasküler şant olarak rol oynayan genişlemiş kemik iliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

#### **3.10.1.2. Tromboembolik hastalık**

Eritrosit membran özellikleri, pıhtılaşma faktörleri ve bunların antagonistlerinin ve trombositlerin çeşitli anormallikleri nedeniyle beta talasemili hastalarda tromboembolik

hastalık riski artmıştır. En yaygın inme, pulmoner embolizm, mezenterik ven, derin ven ve portal ven trombozu bildirilmiştir. Tromboembolik hastalık oluşumunda diğer edinsel ve genetik risk faktörleri de katkıda bulunmaktadır (29).

### **3.10.2. KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR**

Kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği talasemi majörlü hastalarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (31-33). Kronik anemi, aşırı demir yükü, pulmoner hastalıklar, miyokardit, perikardit ve birçok olası diğer faktörler etiyojide yer almaktadır. Transfüzyon az yapılan hastalarda, anemiye bağlı ortaya çıkan hipoksiye ikincil değişiklikler gözlenmektedir. Bunlar arasında artmış sol ventrikül kasılması, yüksek kardiyak atım hacmi, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküllerde genişleme, derin anemisi olanlarda konjestif kalp yetmezliği bulguları yer almaktadır. Otopsilerde yapılan patolojik incelemelerde, 100 ünitenin üzerinde transfüzyon alanlarda kalpte ciddi miktarda demir birikimi olduğu gösterilmiştir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Kardiyak tutulumun derecesi lif başına biriken demir miktarına ve tutulan lif sayısına bağlıdır. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibroze yol açmaktadır. Talaseminin kardiyolojik komplikasyonları aneminin ve demir yüklenmesinin etkilerine kısıtlı değildir. Talasemili hastaların bazıları miyokardite ve kronik pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yüklenmesine eğilimlidir. Splenektomi yapılan hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Beta talasemi majörlü çocuklar nükseden perikardit ataklarına eğilimlidir. Kardiyak hastalık yetersiz transfüzyon yapılan ve yetersiz şelasyon tedavisi alan, yetersiz şelasyon ile birlikte yüksek hemoglobün düzeyini sürdüren ve özellikle de hepatik demir konsantrasyonu 15 mg/g üzerinde olan 15 yaşından büyük hastalarda beklenmesi gerekmektedir (29). Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır (34, 35). Klinik bulgu

verdikten sonra ise kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler oluştuğu için hastalar kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam süresi 3 aydan azdır ve üçte biri ölür. Tanının subklinik evrede konulması oldukça değerli olacaktır. Bu nedenle 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik ekokardiyografi monitorizasyonu ve egzersiz radyonüklid sineanjiografi ile kardiyak durum değerlendirilmelidir. Ekokardiyografi miyokarda demir yüklenmesini göstermede yararlıdır. Miyokard dokusundaki demirin görüntülenmesinde magnetik rezonans görüntülemenin yararlı olduğu da bildirilmiştir. Hastanın transfüzyon sayısı, seri serum ferritin düzeyleri, şelasyon tedavisine uyum ve hepatik demir konsantrasyonu birlikte değerlendirildiğinde miyokard tutulumu hakkında oldukça belirleyici bilgi sağlar. Fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda daha yoğun şelasyon tedavisi ile kalp fonksiyonlarında düzelme sağlanabilecektir (36-40).

### **3.10.3. HEPATİK KOMPLİKASYONLAR (29)**

Talasemi majörlü genç erişkinlerde karaciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden birisidir. Karaciğer hastalığının oluşumunda transfüzyon ve artmış emilime bağlı demir aşırı yükü, viral hepatitler yer alır. Demir, fibrozis ve siroza ilerleyen hücre hasarına neden olur. Demir, viral hepatitlerin etkisini arttırabilir ve alkol gibi diğer faktörler karaciğer hasarının oluşumunda arttırıcı etkiye sahip olabilir.

Karaciğer biyopsisi, vücut demir depolarının ölçümü ve karaciğer hasarının saptanması bakımından değerli bilgi verir. Yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda karaciğer fibrozisi demir aşırı yükünün kaçınılmaz sonucudur. Karaciğer fibrozisi çocukluk çağında gelişir ve yaşamın ikinci dekadında aşikâr siroza ilerler. Tartışmalı olsa da splenektomi ile demir aşırı yükü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Standart karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik olmadan demir fazlalığına bağlı anlamlı karaciğer hasarı olabilir. Hastaların çoğu inefektif eritropoezi ve eritrositlerin ömrünün

kısıldığını gösteren artmış bilirubin düzeylerine sahiptir. Hepatosellüler hasar serum aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz aktivitesindeki artışla gösterilir. Bu enzimler karaciğere spesifik olmadığı için mutlaka dikkatle değerlendirilmelidir. Safra taşları sıklıkla ortaya çıktığı için beta talasemi majörlü hastalarda tıkaçıcı sarılık kliniği olabilir. Beta talasemi majörlü hastalarda hepatomegali olabilir. Büyük ve hassas karaciğer altta yatan hepatit olabileceğini akla getirmelidir. Zamanla karaciğer enzimleri yükselen hastaların araştırılması gerekir. Karaciğer biyopsisi yapıldığı zaman; doku standart boyaların yanında demir, kollajen ve gerekirse hepatit antijenini saptamak için özel boyalarla boyanmalıdır.

Hepatit B virüsü (HBV) esas olarak kanla bulaştığı için, transfüzyon bağımlı talasemik çocuklar risk altındadır. Günümüzde HBV infeksiyonunun sıklığı, tarama ve aşılama yapılabilen ülkelerde düşük olsa bile önlem alınmayan bazı ülkelerde halen HBV hepatiti sık görülmektedir. Kronik aktif hepatit tanısı anormal karaciğer fonksiyon testleri, özellikle yüksek transaminaz düzeyi, karaciğer biyopsisindeki görünüm, erken evrede HBe antijeni ve geç evrede anti-HBe antikoru varlığı ile konabilmektedir.

Talasemi majörlü hastalarda hepatit C virüs (HCV) prevalansı Kıbrıslı Türklere %11.7, Malezya ve Çin'de %30 ve İtalya'da %75 civarında bildirilmiştir (29). HCV infeksiyonu bakımından talasemi majörlü hastalar büyük risk altındadır. HCV infeksiyonu genellikle sarılık bulgusu vermediği için ekseri yüksek serum transaminaz düzeylerinin taramada tespiti ile saptanır. Viremi HCV-RNA ile gösterilir. Serum transaminaz düzeyleri inatçı olarak yüksek kalan hastalarda HCV-RNA pozitifse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonlarının HBV ve HCV açısından taranması, tanı anında hastaların HBV'ye karşı aşılınmaları prognoz açısından çok önem taşımaktadır (41).

#### **3.10.4. İNFEKSİYONLAR (29)**

Talasemik çocuklarda en ciddi infeksiyonlar pnömoni, perikardit, streptokok infeksiyon sekeli, menenjit, peritonit ve osteomyelittir. Pnömoni ve septiseminin

splenektomiye eşlik ettiği ve yeterli ortalama hemoglobin düzeyini sürdüren hastalarda bu infeksiyonların görülmediği gösterilmiştir. Koruyucu penisilin ve aşılama *pnömokok*, *meningokok* ve *Hemophilus influenzae* görülme sıklığını azaltmıştır. Talasemik hastalarda *Yersinia spp.* ile infeksiyona bağlı ciddi infeksiyonlar bildirilmiştir. Amerika’da transfüzyon yapılan talasemik hastalarda %12, İtalya %2.3 ve Yunanistan’da %11 civarında bildirilmiştir. 13 ülkeden 36 merkezin katıldığı çalışmada 3633 hastanın %1.56’sında insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği saptanmıştır. Donörlerin HIV açısından dikkatli taraması yapılmadıkça kan transfüzyonu yapılan talasemi majörlü hastalarda HIV infeksiyonu görülme sıklığı artacaktır. Sıtmaya karşı talaseminin koruyucu etkisi istatikseldir; talaseminin hiçbir şekli infeksiyona karşı tam olarak korumaz. Kronik sıtma anemiyi arttırır, splenomegalinin derecesini de arttırabilir. Endemik bölgelerde kan vericilerinde kronik sıtmanın yüksek sıklığı kaçınılmazdır. Splenektomi yapılan talasemik hastalarda sıtma daha ağır olabilir. Endemik bölgede yaşayan talasemik hastalarda sıtma belirtileri olduğu zaman periferik kanda parazit açısından inceleme yapılması yararlıdır.

### **3.10.5. KEMİK HASTALIĞI (29)**

Yetersiz kan transfüzyonu yapılan talasemik çocuklarda kemik değişiklikleri bildirilmiştir. 1960’lı yılların ortalarında hipertransfüzyon rejimlerin uygulanmaya başlanması ile birlikte büyük iskelet deformiteleri önemli ölçüde önlenmiştir. Kemik iliği genişlemesi, küçük travmalar sonrası ya da spontan kemik kırıkları, yetersiz drenaja bağlı nükseden sinüzit atakları gözlenmiştir. Morbiditeye eşlik eden osteoporoz büyük talasemik hastalardaki büyük sorunlardan biridir. Sırt ağrısı, kord basısı, sinir kökü lezyonları, küçük travmalarda kırıklar ve bunların yavaş iyileşmesi yaygın görülür. Belirgin yüz ve ekstremitte değişiklikleri ile birlikte ciddi kemik deformiteleri 1927’de tedavi edilmeyen talasemi majör hastalarında Cooley ve ark tarafından açıklanmıştır (42). İyi tedavi edilen talasemi majör hastalarında osteopeninin varlığı 1995’te Giardina ve Goni ve ark tarafından açıklanmış (43, 44) olup bu

hastalarda osteoporozun ciddiyeti ve yüksek insidensi son zamanlarda anlaşılmıştır (45). Jensen ve ark ortalama yaşları 27 olan 82 talasemi majör hastasında yaptığı çalışmada osteoporoz insidensini %51 bulmuştur. Hipogonadotropik hipogonadizm, cinsiyet ve diyabet ciddi osteoporozun gelişiminde risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Etnik köken, sigara içme, egzersiz, kalsiyum desteği, hastanın yaşı, şelasyon tedavisine başlama yaşı, kan transfüzyon sayısı, transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin ve serum ferritin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Jensen en iyi tedavi koşullarıyla bile talasemi majör hastalarının büyük kısmında ciddi osteoporoz geliştiğini bildirmiştir (45). 12 yaş civarında bile kemik mineral dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz ilerleyici bir hastalıktır, önleme ve erken tanı hastalığın tedavi edilmesinde çok önemlidir. Bisfosfonatlar kemik yıkımının kuvvetli engelleyicileridir ve postmenapozal osteoporoz tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Bisfosfonatlar talasemi majörlü hastaların osteoporoz tedavisinde de son yıllarda önerilmektedir.

### **3.10.6. DİĞER KOMPLİKASYONLAR (29)**

Demir yükü olan talasemik hastalarda düşük askorbik asid düzeyleri saptanmıştır. Askorbik asidin dokularda fazla demirle ilişkili olan kompleks serbest radikal hasarını önlemek için kullanıldığı düşünülmektedir. Demir yüklü hastalarda klinik skorbüt ender olsa da askorbat eksikliğinin desferoksamin gibi şelate edici ajanlara yanıtın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Beta talasemide E vitamini eksikliği uzun süredir bilinmektedir. Düşük vitamin E düzeyleri emilim ya da metabolizmadaki primer noksanlıktan ziyade E vitamininin antioksidan olarak tüketildiğini göstermektedir.

Talasemik hastaların serum magnezyum ve çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Belirgin düşük magnezyum düzeyleri kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz etki yapabilir. Çinko eksikliği büyüme geriliğini arttırabilmektedir.

Hiperpigmentasyon ve bacak ülserleri talasemik hastalarda görülebilmektedir.

Akciğerlerde demir depolanması pulmoner hipertansiyon, sağ ventrül genişlemesi ve yetmezliğine neden olabilmektedir. Küçük hava yolu tıkanlığı, aşırı havalanma, hipoksemi gibi bir takım işlevsel anormallikler bildirilmiştir.

Talaseminin nöromusküler komplikasyonları yaygın değildir. Bu komplikasyon şiddetli iskelet bulgularına eşlik edebilir. Sensoryonöral işitme kaybı yetersiz kan transfüzyonu yapılan talasemik hastalarda gözlenmiştir. Çeşitli nörolojik sendromlar hematopoetik hücre tümör kitlesiyle sıkışmayı takiben görülebilmektedir.

Yetersiz transfüzyon yapılan beta talasemik hastalarda kemik iliğinde eritrositlerin hızlı yıkımı nedeniyle hiperürisemi oluşur. İkincil gut ve gut artropatisi bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar iyi transfüzyon yapılan hastalarda nadir görülür.

Yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan çocuklardakine benzer davranış, kişilik bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar ortaya konmuştur. Psikolojik destek tedavisi yararlı görünmektedir.

### **3.10.7. TALASEMİDE ENDOKRİN BOZUKLUKLAR**

Kronik demir birikimine ikincil endokrin bozukluklar, özellikle hemoglobin miktarlarını 10.5-11 g/dl üzerinde tutmaya yönelik düzenli transfüzyonların uygulandığı, ancak beraberinde etkili dozda şelasyon yapılamayan olgularda sık olarak görülmeye başlamıştır (29). Genellikle hastalar 10 yaşını geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır (46-48).

Bu hastalarda en sık ölüm sebepleri kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği iken modern tedaviyle yaşamın daha uzun sürmesi endokrin fonksiyon bozukluğunun önemini arttırmıştır (49). Beta talasemi majörlü hastalarda endokrinopatilerin geliştiği iyi bilinmektedir. Aydınok ve ark (50) talasemi majörlü hastaların %60'ında, Güler ve ark (51) %73.9'unda endokrin anormallikler bildirmişlerdir. Kronik anemi, hipoksi ve demir aşırı yükü bu durumun sorumlusu olarak değerlendirilir (52). Ancak bazı çalışmalarda vücut demiri ile

çeşitli endokrin anormallikler arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (53, 54). Bu endokrin anormalliklerin çok sebebi olması, bu endokrin anormalliklerde tutulan çeşitli organlar arasında farklı demir dağılımı ve/veya bu organların demir toksisitesine farklı duyarlılığı gibi bir takım sebeplerle açıklanmaktadır (50).

Talasemili hastaların otopsi incelemelerinde hipofiz, tiroid, paratiroidler, sürrenal ve gonadlarda demir birikimi ve fibrozis ile karşılaşılmaktadır (55). Talasemide multipl endokrin bozukluklar gösteren ilk olgu raporu Bannerman ve ark tarafından 1967 yılında bildirilmiştir (56). Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı talasemi majörlü hastalarda endokrin bozukluklarla sık olarak karşılaşıldığını raporlamışlardır (46-48).

### **3.10.7.1. Hipotiroidi**

Tiroid bezi ve hipofiz-tiroid aksına ait bozukluklar talasemi majörlü hastaların klinik izlemi sırasında karşılaşılabilecek endokrin komplikasyonlar içinde yer almaktadır. Özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir (46, 57-60). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (45). Talasemik hastalarda çeşitli derecelerde tiroid bozuklukları gelişebilir. Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir. On yaşın üzerindeki hastalarda %50'ye varan oranlarda primer hipotiroidinin varlığı gösterilmiştir. Bunların büyük kısmı bazal tiroid hormonlarının normal olduğu, tirotropin salgılatıcı hormon yanıtı ile tanınabilen subklinik primer hipotiroididir (57, 59-61). Ülkemizde yapılan çalışmalarda talasemik hastalarda subklinik ve kompanze hipotiroidizm prevalansını sırasıyla Aydınok ve ark (50) %16, Turgut ve ark (62) %27, Güler ve ark (51) % 30.4, Tutar ve ark (63) %47.6 bildirmişlerdir. İsrail'den Landau ve ark (64) ise bu oranı %43 olarak yayınlamıştır. Hipotiroidinin klinik özellikleri sinsi olduğu için bu komplikasyonu düşünmek çok önemlidir (29).

### **3.10.7.2. Hipoparatiroidi**

Talasemi majörlü hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır (65-67). Erken bulgular asemptomatik olabilmektedir veya nöromusküler irritabilite, parmaklarda ve ayaklarda, yüzde uyuşma ve karın ağrısı olabilmektedir. Akut irritabilite, duygusal değişiklik, hafıza bozukluğu, letarji ve konvülziyon talasemide nadiren görülür. Teşhis hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte düşük plazma parathormon düzeyi ile kolaylıkla konulmaktadır. Pratico ve ark (68) tarafından 113 transfüzyon yapılan hastada subnormal parathormon düzeyleri %12.4 gösterilmiş ve sublinik hipoparatiroidizmin nispeten yaygın olduğu gösterilmiştir.

### **3.10.7.3. Cinsel gelişmede gecikme**

Gecikmiş puberte ya da puberte yokluğu talasemi majörde en yaygın endokrin bozukluktur. Kattamis ve ark (69) tarafından yapılan çalışmada hastalarda hipogonadizm oranı %42 olarak bulunmuştur. Borgna-Pignatti ve arkadaşlarının (70) 250 hastalık serisinde 14 yaş üzerindeki hastalarda pubertal gecikme oranı kızlarda %38, erkeklerde %67 olarak bulunmuştur. Türkiye'den Aydınok ve ark (50) gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını %47 olarak bildirmiştir. Puberte yetmezliği ya da puberte durması kız ve erkek hastaların takriben %50'sinde oluşmaktadır. İkincil amenore kız hastaların %23'ünde, puberte durması erkeklerin %16'sında ve kızların %13'ünde, adet düzensizliği kızların %13'ünde bildirilmiştir (29). Yine Türkiye'den Berberoğlu ve ark (71) tarafından pubertal gecikme oranı %87.5 olarak bildirilmiştir. Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır. Yeni tedavi rejimleri ile transfüzyon yapılan hastalarda cinsel olgunlaşma

yetersizliği demir toksisitesinin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Cinsel olgunlaşma yetersizliği başlıca şu faktörlere bağlanmaktadır: (29)

1. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki bozukluklar: bazı hastaların gonadotropin salgılatıcı hormona hipofizer gonadotropin yanıtları düşüktür, bazı hastalarda da gonadotropin tedavisi ile pubertal gelişme sağlanabilmektedir.

2. Gonadal fonksiyon bozukluğu: histolojik olarak gonadlarda demir birikimi ve fibrozisin gösterilmesi, bazı hastalarda gerek bazal gerekse uyarılara testosteron ve östrojen yanıtlarının düşük olması gonadal fonksiyon bozukluğunu destekleyen bulgulardır.

3. Talasemili hastalarda sıkça rastlanan karaciğer patolojisi sebebiyle seks steroidlerinin aktif hale dönüşmemesi,

4. Çinko eksikliğinin gonadal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi. Normal puberte görülen hastalarda serum ferritin konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (55, 70-73).

Olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi fonksiyon bozukluğunun yerine göre yapılmalıdır. Ancak, her şeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önce önlenmelidir, çünkü gelişikten sonra yapılan yerine koyma tedavisi ile tam pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarılammamaktadır. Bu nedenle şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra çinko tedavisinin erken yaşlardan başlanarak tedaviye eklenmesinin hem fiziksel gelişmeyi hem de gonadal fonksiyonları düzelteceği düşünölmektedir (55, 70-73). Tedavi imkanlarının iyileşmesi sonucunda talasemi hastalarının ömrünün uzaması, hipotalamopitüiter aksın korunmasını daha önemli hale getirmiştir. Bunun için de fertilitte başarılılabilmıştır (29).

#### 3.10.7.4. Talasemi majörde büyüme geriliği

İyi tedavi edilmeyen talasemi majörlü hastalarda büyüme geriliği kaçınılmaz bir bulgu olmaktadır. Talasemi majör hastalarında büyüme geriliği Türkiye’de yapılan çalışmalarda %33 olarak bulunmuş (50, 74). Günümüzde uygulanan modern tedavi yöntemleri ile hastaların normal büyüme eğrilerinden sapmaları 9-10 yaşından sonra başlamakta ve pubertal yaşlara gelindiğinde iyice belirginleşmektedir (69, 70). Talasemi majör hastalarında boy kısalığının sebepleri karışık olup bunlar arasında birçok faktör bulunmaktadır. Büyüme geriliğinin patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen faktörler şunlardır:

1. Ağır klinik tabloya yol açan moleküler patolojilerde büyüme geriliği daha belirgindir ( $\beta^0$  fenotipine neden olan mutasyonlarda,  $\beta^+$  ya neden olanlara göre büyüme geriliği daha belirgindir) (69).

2. Yetersiz transfüzyon alan hastalarda doku hipoksisi ve inefektif eritropoez sonucunda gelişen kemik iliği genişlemesine bağlı olarak erken yaşlarda büyüme duraklamaktadır (75, 76).

3. Pubertal yetmezlik nedeniyle pubertede beklenen boy uzamasını sağlayamadıkları için 14 yaş üzerindeki hastalarda büyüme geriliği çok daha belirgin olmaktadır. Borgna-Pignatti ve ark tarafından bildirilen 250 hastalık seride 15 yaş üzerindeki erkeklerin %62’sinde, kızların %35’inde boy gelişimi – 2 SD’nin altında bulunmuştur (70).

4. Yetersiz ya da geç başlanan şelasyon tedavisi büyümeyi olumsuz etkilemektedir (77).

5. Bazı araştırmacılar vücutta yeterli demir birikimi olmadan, erken yaşlarda (özellikle 2 yaş altı) başlanan desferoksamin tedavisinin kemiklerde mineralizasyon defektine yol açarak büyümeyi geri bıraktığını öne sürmektedir (78, 79). Desferoksaminin DNA sentezi, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu engellediği bilinmektedir (78).

6. Talasemi majörlü hastalarda somatomedin-C eksikliğinin varlığı gösterilmiştir (80, 81).

7. Bu hastalarda hiperzinküri, artmış metabolizma, diyet ile çinkonun az alınması gibi sebeplerle kronik çinko eksikliği söz konudur ve bu eksikliğin büyüme geriliği nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (82, 83). Desferoksaminin çinko eksikliğine de sebep olabileceği bilinmektedir (78).

8. Talasemi majörlü hastalarda büyüme hormonu salınımının bozuk olabileceği düşünölmüş ancak yapılan ilk çalışmalarda gerek bazal, gerekse uyarılara büyüme hormonu yanıtının normal ya da artmış olduğu gözlenmiştir (47, 84, 85). Fakat son yıllarda özellikle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda giderek artan sayıda büyüme hormonu eksikliği ve büyüme hormonunun nörosekretuar fonksiyon bozukluğu raporlanmaktadır (53, 86-88). Kısa talasemik hastalar arasında büyüme hormon eksikliği %20 olarak bildirilmiştir (50). Güler ve ark (51) tarafından yapılan çalışmada büyüme hormon eksikliği % 65.1 bulunmuştur.

Büyüme geriliğinin önlenebilmesi başlıca transfüzyon ve şelasyon tedavilerinin iyi bir şekilde uygulanabilmesine bağlıdır (75-77). İkinci olarak pubertal yetmezliği olan hastalarda gonadotropin ve gonadotropin salgılatıcı hormonların verilmesi puberteyi uyarıp boy uzamasına katkıda bulunabilecektir (77). Ayrıca erken yaşlarda başlanacak çinko desteğinin boy uzamasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (83). Büyüme hormonu eksikliği 0.6-0.9 IU/kg/hafta dozunda cilt altı rekombinan insan büyüme hormonu ile tedavi edilmektedir. Rekombinan insan büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt verenlerde büyüme hızı artmıştır ya da yılda 4 cm'den fazla uzama olur. Kısmi yanıt verenlerde boyda uzama yılda 2-4 cm'dir. Yanıt vermeyenlerde boyda uzama yılda 2 cm'den azdır (89). Hastalar somatomedin-C ve insölin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 düzeyleri ölçümünü takiben 0.1 IU/kg/gün 4 gün boyunca rekombinan insan büyüme hormonu enjeksiyonuyla incelenmektedir. Artmadaki düşük düzeyler büyüme hormonunun direncini gösterir. Bu hastaların tedavisi,

rekombinan insan büyüme hormonunun 1 IU/kg/hafta dozunda kullanılmasıdır. Kronik karaciğer hastalığı büyüme hormonu direncine katkıda bulunabilir. Glukoz homeostazında anormallik gelişmesine eğilim olduğu için bu hastalarda glukoz toleransının kontrol edilmesi gerekir. Desferoksamin toksisitesinde oral olarak aktif demir şelate edici ajan olan deferipron denenmesi gerekmektedir (90).

#### **3.10.7.5. Adrenal yetmezlik**

Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülata da birikme olabilmektedir (91). Hastalarda genellikle bazal kortikotropin hormon ve uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir (48, 92, 93). Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları küntleşebilir (85). Bunun yanı sıra gerek bazal gerekse kortikotropin hormon uyarısına dehidroepiandrosteron sülfat yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (93). Talasemide cilt pigmentasyonunun artmış plazma kortikotropin hormon düzeylerine bağlı melanofor salgılatıcı etkiyle ortaya çıktığı ifade edilse de sonraki çalışmalarda bundan vazgeçilmiştir (29).

#### **3.10.7.6. Beta Talasemi Majörde Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet**

Talasemide komplikasyonlardan en sık görülen endokrin organlarla ilgili olanlardır. Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Diyabet sıklığı %2.3-24 arasında bildirilmektedir (94-96). Akdeniz ülkelerinde bozulmuş glukoz toleransının insidensi %11-24 ve diyabetin insidensi %2-10 arasında değişirken, İngiltere’de bozulmuş glukoz toleransının insidensi %33 ve diyabetin insidensi %24’tür (94-98). Glukoz metabolizmasının prevalansı ve ciddiyeti farklı serilerde değişir; bunun en önemli sebepleri serilerde değişen transfüzyon miktarı, şelasyon tedavisine uyum, hastalığın ciddiyeti, hastalığın komplikasyonları ve yaştır (99, 100). 11 yaş kadar erken olabilmektedir. Bozulmuş

glukoz toleransının ortalama başlangıç yaşı İtalya'da 1980 yıllarında 16 yaş iken 1998'de 24 yaşa kaymıştır (95). Hong Kong'ta bildirilen ortalama yaş 1980 yıllarından önce 16.5 iken 1980 yıllarında 13'tür (101).

Talasemik hastalarda diyabetin gelişimi başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği yüzündendir fakat başlıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile etkilenebilmektedir (102, 103). Bu hastalarda gözlenen spesifik genetik, immün, biyokimyasal ve klinik özellikler talasemideki glukoz bozukluklarının tip 1 ve tip 2 diyabetten farklı olduğunu göstermektedir. Bunun önemi talasemide farklı HLA haplotiplerinin diyabet gelişimiyle ilişkili olmaması yüzündendir. Bunun yanında yalnız adacık hücre antikoları veya diğer otoimmün indeksler istisnai olarak talasemili hastalarda saptanmıştır (103).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülen bulgulardır. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması hiperinsülinemi ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır (94, 98, 104). Beta hücre hasarı, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir. Beta hücre hasarı insülin salgılanmasını azaltır. İnsülin salgılanmasında azalma hiperinsülinemik dönemi izler. Serbest oksijen radikallerinin doku hasarına yol açtığı bilinmektedir. Demir serbest oksijen radikal üretiminde önemli rol oynar (105).

İlerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır (94, 98, 104). Diyabet her zaman bozulmuş glukoz toleransını izlemeyebilir, ani başlangıçlı, ketozis ve ağır insülin eksikliği olan vakalar bildirilmiştir (106).

Serbest oksijen radikallerine bağlı hasarda alfa ve beta hücre hasarı beklenirken talasemide yalnızca seçici beta hücre hasarı saptanmıştır (107). Bu nedenlerle talasemik diyabetli hastalarda otoimmunitenin rolü araştırılmıştır. Adacık hücre antikor pozitifliği genel toplumda %6.7 iken talasemik hastalarda bu oran %16.9, talasemik diyabetli hastalarda %41.7 bulunmuştur (108). Demir birikimine bağlı kronik adacık hücre hasarı, otoimmuniteni genetik predispozan faktör olmadan tetikleyebilir. Otoimmuniteni, aynı zamanda talasemide diyabete yol açan diğer faktörlere katkıda bulunabilir. Beta hücre antikorları ve sitokin artışı gösterilmeyen veya daha düşük oranda gösteren çalışmalar da vardır (109, 110).

#### **3.10.7.6.1. Talasemide diyabet için risk faktörleri**

Yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diyabet öyküsünün varlığı, hepatit virüs enfeksiyonları, puberte bulgularının varlığı risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (98). Serum ferritin düzeyleri hepatic demir konsantrasyonu için bir göstergedir (111). İnsülin direncinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Diyabet için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Serum ferritin düzeylerinin 2500 µg/L altında olması durumunda diyabet insidensinin azaldığı görülmüştür (112, 113). Ancak bu değerlerde diyabet gelişen hastalar da gösterilmiştir (114). Serum ferritin düzeyleri insülin direnci geliştirmekte önemli rol oynamasına rağmen katkıda bulunan başka faktörler de vardır. Kronik HCV enfeksiyonları diyabet oluşumunda önemli, bağımsız bir risk faktörüdür. Demire bağlı karaciğer hasarı HCV enfeksiyonu ile artmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu insülin direncinin gelişiminde önemli bir nedendir (115). HCV enfeksiyonu tümör nekroz faktör-alfa artışı ile periferik insülin direncine ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır (116). Hepatit B ve alkolik karaciğerde fibrozis ile birlikte insülin direnci görülürken hepatit C enfeksiyonunda fibrozis olmaksızın insülin direnci ve diyabet görülebilir (117). Hepatit B talasemide diyabet için risk faktörü olarak gösterilmemiştir (114). Yaş ve transfüzyon süresi, total kan transfüzyon miktarını ve demir yükünü etkileyerek risk oluşturmaktadır. Yaş arttıkça

transfüzyon miktarı ve HCV enfeksiyon riski artmaktadır. Ailede diyabet varlığının diyabet gelişimi için risk faktörü olup olmadığı açık değildir (114, 118). 11 yaşına kadar açlık plazma glukozu, 11 yaş sonrası oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile izlemler nedeni ile poliüri, polidipsi, ağırlık kaybı gibi klinik bulgular ile başvuru genellikle beklenmemektedir. Ancak bazı merkezlerde %13-31 oranında ketoasidoz ile başvuru bildirilmektedir (118).

### 3.10.7.6.2.Tanı

Dünya Sağlık Örgütünün kriterlerine göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı tanımlamaları **Tablo 5**'te gösterilmiştir (119).

**Tablo 5:** Diyabet için tanı kriterleri

<b>Diyabet</b>
-Açlık plazma glukozunun $\geq 126$ mg/dl ya da -Yemekten 2 saat sonra ya da OGTT'de 2. saatte plazma glukozunun $\geq 200$ mg/dl olması
<b>Bozulmuş glukoz toleransı</b>
-Açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl ya da -Yemekten 2 saat sonra veya OGTT'de 2. saatte plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır.

### 3.10.7.6.3. İnsülin direncinin gösterilmesi

İnsülin, glukozun hücreler tarafından kullanımını sağlayan hormondur. İnsülin direnci varlığında hücrede normal miktarda insülin ile elde edilen glukoz kullanımı daha yüksek miktarlardaki insülin ile sağlanmaktadır. İnsülin direncinin gösterilmesinde en duyarlı yöntem hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniğidir. Ancak uygulamada zorluklar nedeni ile ancak araştırmalarda kullanılabilir. İnsülin direncini göstermede OGTT'de insülin

yanıtları veya açlıkta insülin ve glukoz değerlerinin kullanıldığı indeksler ile insülin klempleri arasında uyumluluk gösterilmiştir (120).

Glukoz bozukluğu olan hastaların yakın takibi ekstra klinik ve laboratuvar özellikleri sağlar, bunlardan en önemlileri şunlardır:

1. Artmış böbrek glukoz eşiği: Ladis ve ark glukoz bozukluğu olan 28 hastadan 24'ünün böbrek glukoz eşiğinin 180 mg/dl üzerinde olduğunu tespit etmiş.
2. Talasemik hastalarda ketoasidoz yaygın bir bulgu değildir. Aynı çalışmada yeni tanı konulan 25 hastadan 8'inde tespit edilmiş (121).
3. Negatif demir dengesi ile yoğun şelasyon, bozulmuş glukoz tolerans eğrisinin geri dönmesine ve insülin ihtiyacında azalmaya neden olur (122).

Bu bulgular talasemik hastalarda diyabetin klinik bulgularının patogenezinin daha çok tip 2 diyabete benzediğini göstermektedir (123).

Talasemik hastaların glukoz bozukluklarının erken tanısı için şunlar önerilmektedir: (112)  
10 yaşından küçük hastalara yılda 2 kez açlık glukozu bakılmalı, eğer hiperglisemi varsa takiben OGTT yapılmalıdır.

1. İkinci dekad sırasında OGTT yıllık değerlendirilir (112).

#### **3.10.7.6.4. Tedavi**

Tedavide aşağıdaki ana noktalar verilmiştir:

1. Normal ya da bozulmuş OGTT olan ancak artmış ya da gecikmiş insülin salgılanması olan hastalar tek başına egzersiz ve diyetten yarar görebilir.
2. Yeterli ancak gecikmiş insülin yanıtı olan bozulmuş ya da diyabetik OGTT'li hastalarda hipoglisemik ajan endikedir.
3. İnsülin eksikliği ve diyabetik OGTT için insülin gereklidir (112).

### **3.10.7.6.5. İnsülin tedavisi**

Talasemide diyabetin klinik gidişi oldukça değişik bir yapı gösterir. Diyabet zamanında insülin düzeyleri genellikle çok azalmıştır. İnsülin tedavisi gereklidir. İnsülin dozu günlük 0.15-1.7 U/kg arasında değişmektedir (96). İnsülin tipi ve tedavi modelinin seçimi hastaya özgü olarak yapılmalıdır. Evde kapiller kan glukoz izleminde kişi için belirlenmiş hedef kan glukoz düzeyleri sağlanmaya çalışılmalıdır. Son bir ay içinde kan glukoz düzeylerini yansıtan ve hemoglobinopatili kişilerde kullanılan serum fruktozamin düzeyleri ile metabolik kontrol izlenebilmektedir (124, 125). Fruktozamin düzeylerini <3 mmol/l altında olacak şekilde hastaya en az enjeksiyon sağlayacak geleneksel tedavi yöntemleri veya çoklu doz insülin modelleri seçilebilmektedir.

### **3.10.7.6.6.Oral antidiyabetikler**

Diyabet ortaya çıkışını geciktirebilmek için hiperinsülinemi-bozulmuş glukoz toleransı döneminde insülin duyarlılığını arttırıcı oral antidiyabetikler seçilebilir. Bu amaçla sulfanilüre grubu ilaçlar kullanılmıştır. Normal glukoz değerlerine karşın hiperinsülinemik talasemik adolesanlarda ve gençlerde insülin duyarlılığının arttırıcı tedavi ile insülin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (126).

Bozulmuş glukoz toleransında ve diyabette sulfanilüre grubu ilaçlardan glibenklamid kullanılmış ve kullanılmayan grupta 33 ayda %57 oranında diyabet gelişirken kullanılan grupta 40 ayda %27 oranında diyabet gelişmiştir (112).

### **3.10.7.6.7. Egzersiz ve beslenme düzenlenmesi**

Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin dengeli dağılımı, beslenmede kompleks karbonhidratların kullanılması, basit şekerlerden kaçınma sağlıklı beslenmede önerilmektedir. Hiperinsülinemik talasemik kişilerin dengeli beslenmede daha özenli olmaları önerilmektedir. Düzenli kişiye uygun egzersizler insülin duyarlılığının arttırılmasında önemli unsurlardan biridir (112).

### 3.10.7.6.8. İzlem

Çocuk ve ergenler diyabetes mellitusa özgü komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Talasemi ve diyabetin uzun süreli komplikasyonları ile ilgili çok fazla veri yoktur. Ancak idiyopatik hemokromatozis kronik pankreatit gibi ikincil nedenlere bağlı diyabette retinopati nadirdir (127). Düzenli olarak transfüzyon yapılan Hb 11 g/dl, ortalama serum ferritin düzeyi 3572 µg/dl olan ve 40-50 mg/kg/gün cilt altı desferoksamin infüzyonu yapılan ve diyabet süreleri 9 yıl olan diyabetli grupta diyabetik retinopati %26 oranında saptanmıştır. Bu oran benzer yaş ve diyabet süresi olan tip 1 diyabetli olgularda %50 oranında bulunmuştur. Tip 1 diyabette diyabetik retinopati diyabet süresi ile yakın ilişkili iken, talasemi grubunda bu ilişki gösterilmemiştir. Aynı şekilde tip 1 diyabette diyabetin kötü metabolik kontrolü ile retinopati için risk oluşturmakta iken talasemik grupta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Talasemili hastalarda retinopati insidensi daha azdır ve ağır değildir. Bu farklılığın nedeni beta hücre fonksiyonlarının talasemik grupta azalmış, normal veya artmış olması ve diyabetik retinopatiden sorumlu olan hormon sisteminin talasemide baskılanmış olması olabilir. Hipogonadizm varlığı ve büyüme hormon sekresyonunun azalması en önemli koruyucu unsurlardan biridir (128). Diyabetik nefropatinin erken göstergesi olan mikroalbumiüri ortalama 3.5 yıl diyabet süresi olan talasemili olgularda %55 oranında gösterilmiştir. Retinopatinin aksine diyabetik nefropati tip 1 diyabetli hastalara göre daha erken başlangıç göstermektedir (129).

## 4. MATERYAL VE METOT

### 4.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışma; 2004-2006 tarihleri arasında iki yıl süreyle yapıldı. Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısı almış ve takip edilmekte olan 51 hasta (27 kız, 24 erkek, ortalama yaş:  $9.56 \pm 5.59$  yıl, yaş aralığı 2-21, median yaş: 8.5 yıl) alındı.

Hastalar hemoglobin düzeylerini 9.5 g/dL üzerinde tutmak için her 2-8 haftada bir vücut ağırlığı başına 15 mL eritrosit süspansiyonu alıyordu. Ancak bazı hastaların tedaviye uyumları iyi değildi. Demir şelatörü olarak Desferoksamin 30-50 mg/kg/gün dozunda, haftada 5 gün olacak şekilde önerildi, ancak tedaviye uyumları farklı düzeyde idi. Desferoksamin subkutan infüzyonla gece boyu 8-12 saatte veriliyordu. 51 hastanın tamamı talasemi majör tanısı almıştı ve hastaların hiçbiri çalışmadan önce diyabet tanısı almamıştı. Ailelere araştırmanın amacı açıklandıktan sonra kan tetkikleri için izin alındı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı ve standart formdaki bilgiler dolduruldu. Çalışma formuna şunlar kaydedildi: yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), kan transfüzyonuna başlama yaşı, şelasyon tedavi süresi, kan transfüzyon sıklığı, Tanner sınıflamasına göre puberte evresi, son 6 ay içindeki serum ferritin düzeyi, demir şelasyon tedavisine uyum, hepatit B yüzey antijeni ve hepatit C antikorları, ailede diyabet hikayesi.

Uzunluk, duvara tespit edilmiş stadiometre; ağırlık ise dengeli tartı ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi boyun metre cinsinden karesinin ağırlığa oranı  $\{Ağırlık (kg) / Boy (m^2)\}$  olarak hesaplandı.

### 4.2. Tanımlar ve oral glukoz tolerans testi

OGTT diyabetik olmayan hastalara (130) gece açlığından sonra sabah 08.00-10.00 saatleri arasında yapıldı. Glukoz 1.75 g/kg dozunda en fazla 75 gram ağızdan verildi ve 0-120.

dakikalar arasında 30 dakikada bir seri kan örnekleri plazma glukozu ölçümü için alındı. Bu çalışmada kriter olarak Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri kullanıldı (119). Buna göre bozulmuş glukoz toleransı için OGTT’de 2. saat kan glukozu  $\geq 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) ve  $< 200$  mg/dl (11.1 mmol/l), açlık glukozu  $\geq 110$  mg/dl ve  $< 126$  mg/dl değerleri kabul edildi. Diyabeti tanımlamak için OGTT’de 2. saat kan glukozu  $\geq 200$  mg/dl ve/veya açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dl değerleri kullanıldı.

### **4.3. LABORATUAR YÖNTEMLERİ**

Gece açlığından sonra sabah aç karnına 08.00-10.00 arasında 0. dakika glukoz için kan alındıktan sonra oral glukoz yüklemesini takiben glukoz ve insülin düzeyi ölçümü için venöz kan örnekleri 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda alındı. Bütün numuneler cam tüplere alındı. Bütün numuneler bekletilmeden fakültemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Santrifüj edilip ayrılan plazmadan glukoz ve insülin ölçüldü. Plazma glukozu, Beckman Coulter synchron LX 20 cihazında aynı marka kitle spektrofotometrik yöntemle çalışıldı (131). İnsülin, Beckman Coulter DXI 800 cihazında aynı marka kitle kemilüminesans yöntemle çalışıldı. Plazma ferritin konsantrasyonu Beckman Coulter DXI 800 cihazında aynı marka kitle kemilüminesans yöntemle dilüsyonel olarak çalışıldı (132). Oral glukoz tolerans testini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri kullanıldı. Hepatit B yüzey antijeni Biokit Ref: 3000-1130 Biomerieux Davinci cihazı (made in Germany), Hepatit B yüzeyine karşı antikor Biokit Ref: 3000-1101 Biomerieux Davinci cihazı (made in Germany) ve hepatit C antikor Biokit Ref: 3000-1115 Biomerieux Davinci cihazı (made in Germany) ile fakültemiz merkez mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Antikorlar bütün hastalarda solid faz radyoimmünassay yöntemi ile çalışıldı.

### **4.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER**

Veriler ortalama değerleri  $\pm$  standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklar değişkenlerin dağılımına göre parametrik ve nonparametrik

testler kullanılarak belirlendi. Korelasyon analizleri değişkenlerin dağılımına göre Pearson korelasyon testi kullanılarak belirlendi. Multivariate analiz univariate analizde %5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişkenler kullanılarak uygulandı. İstatiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak tanımlandı. Veriler bilgisayarda paket istatistik programı kullanılarak analiz edildi (SPSS, versiyon 10.1).

## 5. BULGULAR

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısı almış ve takip edilmekte olan 51 hasta (27 kız, 24 erkek, ortalama yaş:  $9.56 \pm 5.59$  yıl, yaş aralığı 2-21, median yaş: 8.5 yıl) alındı. Çalışma grubunun genel özellikleri **Tablo 6**'de gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Hastaların genel özellikleri

<b>n= 51</b>	
<b>Cinsiyet (erkek/kız)</b>	27/24
<b>Yaş (yıl)</b>	$9.56 \pm 5.59$
<b>Ağırlık (kg)</b>	$26.15 \pm 12.21$
<b>Boy (cm)</b>	$122.3 \pm 23.7$
<b>Vücut kitle indeksi (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	$16.4 \pm 2.3$
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	$10.06 \pm 8.05$
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	$3.64 \pm 4.12$
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	$3.63 \pm 0.96$
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	$3573.8 \pm 2613.2$
<b>Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	$90.9 \pm 16.1$
<b>Açlık plazma insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	$3.1 \pm 2.1$

**Tablo 7:** Erkek hastaların özellikleri

<b>n= 24</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	$8.8 \pm 5.59$
<b>Ağırlık (kg)</b>	$24.6 \pm 12.02$
<b>Boy (cm)</b>	$118.56 \pm 24.46$
<b>Vücut kitle indeksi (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	$16.59 \pm 2.50$
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	$11.71 \pm 9.89$
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	$2.78 \pm 2.62$
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	$3.50 \pm 0.78$
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	$3376.04 \pm 2807.58$
<b>Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	$90.58 \pm 19.15$
<b>Açlık plazma insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	$3.04 \pm 2.40$

Erkek hastaların özellikleri **Tablo 7**'de, kız hastaların özellikleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Kız ve erkek hastalar arasında yaş, ağırlık, boy, VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyleri, açlık plazma glukoz seviyesi, açlık plazma insülin seviyesi açısından fark gösterilemedi.

**Tablo 8:** Kız hastaların özellikleri

<b>n= 27</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	10.24±5.61
<b>Ağırlık (kg)</b>	27.50±12.44
<b>Boy (cm)</b>	125.78±23.06
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.38±2.16
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	8.59±5.79
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	4.40±5.03
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	3.74±1.10
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	3749.74±2468.09
<b>Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	91.19±13.20
<b>Açlık plazma insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	3.26±1.84

**Tablo 9:** Hastaların oral glukoz tolerans testi sonuçları

	<b>erkek</b>	<b>kız</b>	<b>p</b>
<b>0. dakika glukoz (mg/dL)</b>	90.58±19.15	91.19±13.20	0.896
<b>30. dakika glukoz (mg/dL)</b>	126.79±36.24	137.59±35.66	0.289
<b>60. dakika glukoz (mg/dL)</b>	130.04±47.72	141.22±45.80	0.398
<b>90. dakika glukoz (mg/dL)</b>	118.96±42.36	128.63±31.38	0.355
<b>120. dakika glukoz (mg/dL)</b>	107.83±45.27	112.30±30.65	0.679
<b>0. dakika insülin (micIU/mL)</b>	3.04±2.40	3.26±1.84	0.713
<b>30. dakika insülin (micIU/mL)</b>	10.47±10.45	11.66±10.98	0.471
<b>60. dakika insülin (micIU/mL)</b>	9.46±12.83	13.79±16.07	0.296
<b>90. dakika insülin (micIU/mL)</b>	6.42±6.68	11.02±10.90	0.080
<b>120. dakika insülin (micIU/mL)</b>	3.58±2.96	5.88±4.70	<b>0.045*</b>

**\*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı**

Çalışmamıza alınan 51 talasemi majörlü hastanın 41'inde (%80.4) normal glukoz toleransı, 5'inde (%9.8) bozulmuş glukoz toleransı, 5'inde (%9.8) diyabet vardı. Erkek ve kız hastaların OGTT sonuçları **Tablo 9**'da gösterilmiştir. Erkek ve kız hastaların 120. dakika insülin düzeyleri sırasıyla 3,58±2,96 micIU/mL ve 5,88±4,70 micIU/mL (p=0,045) idi. Kız hastalarda 120. dakika insülin düzeyleri erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksekti.

### 5.1. Bozulmuş glukoz toleransı

Bozulmuş glukoz toleransı saptanan 3'ü kız 2'si erkek 5 hastaya (%9.8) OGTT sonuçlarına göre tanı konuldu. **Tablo 10'**da bozulmuş glukoz toleranslı hastaların kan glukoz düzeyleri gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Bozulmuş Glukoz Toleranslı Ve Diyabetli Hastaların Plazma Glukoz Seviyeleri

Hasta no	Bozulmuş Glukoz Toleransı		Açlık plazma glukozu (mg/dL)	120. dk plazma glukozu (mg/dL)
	Cinsiyet	Yaş (yıl)		
1	K	5	96	150
2	E	11	75	150
3	K	14	74	143
4	E	10	94	145
5	K	7	125	167
	<b>Diyabet</b>			
1	E	4	126	103
2	E	16	130	227
3	E	21	145	240
4	K	17	126	108
5	K	15	115	210

Ortalama yaşları  $9.35\pm 3.55$  yıl (aralık 5-15 yaş) ve transfüzyona başlama yaşı 6-36 ay arasında değişti (ortalama=  $15.40\pm 11.91$  ay) ve bütün hastaların uyumu kötü olmakla birlikte demir şelasyon tedavi süresi 0-12 yıl arasında idi (ortalama=  $3,25\pm 2,24$  yıl). Serum ferritin konsantrasyonu 967.6-7800 ng/mL arasında idi (ortalama=  $3152,32\pm 2105,23$  ng/mL) (**Tablo 11**). Hastaların hiçbirinde hepatit C ve hepatit B infeksiyonu yoktu. Hastaların hiçbirinde diyabet için pozitif aile öyküsü yoktu.

### 5.2. Diyabet

Beta talasemi majörlü 51 hastanın 3'ü erkek 2'si kız olmak üzere 5'inde (%9.8) diyabet tespit edildi. **Tablo 10'**da diyabetli hastaların kan glukoz düzeyleri gösterilmiştir. Ortalama tanı yaşı  $14,60\pm 6,35$  yıl (aralık 4-21 yaş) idi. Hastaların hiçbirinde diyabet belirtisi olmamakla birlikte, tamamında (%100) asemptomatik hiperglisemi vardı. Ortalama

transfüzyona başlama yaşı  $6,00\pm 1,87$  ay idi ve bütün hastaların uyumu kötü olmakla birlikte ortalama şelasyon tedavi süresi  $3,60\pm 5,37$  yıl idi. Serum ferritin düzeyi 1286-9650 ng/mL arasında değişti (ortalama=  $7380,40\pm 3489,37$  ng/mL) (**Tablo 11**).

**Tablo 11:** OGTT sonuçlarına göre sınıflandırılan hastaların özellikleri

	Normal	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Diyabet
<b>n</b>	41	5	5
<b>Yaş (yıl)</b>	$8.97\pm 5.5$	$9.35\pm 3.55$	$14.60\pm 6.35$
<b>Ağırlık (kg)</b>	$24.35\pm 10.90$	$29.80\pm 14.68$	$37.20\pm 16.03$
<b>Boy (cm)</b>	$119.23\pm 23.31$	$130.88\pm 22.68$	$139.76\pm 23.29$
<b>Vücut kitle indeksi (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	$16.30\pm 2.13$	$19.39\pm 2.51$	$18.08\pm 3.35$
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	$9.90\pm 7.80$	$15.40\pm 11.91$	$6.00\pm 1.87$
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	$3.69\pm 4.22$	$3.25\pm 2.24$	$3.60\pm 5.37$
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	$3.61\pm 1.02$	$3.60\pm 0.89$	$3.80\pm 0.45$
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	$3161.10\pm 2206.2$	$3152.32\pm 2105.23$	$7380.40\pm 3489.37$
<b>Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	$86.10\pm 8.35$	$92.80\pm 20.73$	$128.40\pm 10.83$
<b>Açlık insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	$3.05\pm 1.72$	$2.70\pm 1.79$	$4.47\pm 4.47$
<b>120. dk glukoz (mg/dL)</b>	$97.00\pm 19.67$	$151\pm 9.46$	$177.60\pm 66.70$
<b>120. dk insülin (micIU/mL)</b>	$4.66\pm 4.25$	$6.45\pm 4.02$	$4.24\pm 3.26$

Hastaların 1'inde (%20) hepatit C enfeksiyonu vardı ve hastaların hiçbirinde hepatit B enfeksiyonu yoktu. Hastaların hiçbirinde diyabet için pozitif aile öyküsü yoktu.

### 5.3. Normal glukoz toleransı olan hastalar ile bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların karşılaştırılması

Normal glukoz toleranslı hastalar ile bozulmuş glukoz toleranslı hastalar karşılaştırıldığında ortalama yaş, ağırlık, boy, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyi, açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi ve 120. dk insülin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak ortalama 120. dk glukoz düzeyi bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda normal glukoz toleransı olan hastalara göre daha yüksekti ( $151\pm 9.46$  mg/dL,  $97.00\pm 19.67$  mg/dL) ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.000$ ) (**Tablo 12**).

#### 5.4. Normal glukoz toleransı olan hastalar ile diyabetli hastaların karşılaştırılması

Normal glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastalar karşılaştırıldığında ortalama yaş, ağırlık, ferritin düzeyi, açlık glukoz düzeyi ve 120. dk glukoz düzeyi diyabetli hastalarda daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.039, 0.022, 0.000, 0.000, 0.000$ ).

**Tablo 12:** Normal ve bozulmuş glukoz toleranslı hastaların özelliklerinin korelasyonu

	Normal	Bozulmuş Glukoz Toleransı	p
<b>n</b>	41	5	
<b>Yaş (yıl)</b>	8.97±5.5	9.35±3.55	0.882
<b>Ağırlık (kg)</b>	24.35±10.90	29.80±14.68	0.314
<b>Boy (cm)</b>	119.23±23.31	130.88±22.68	0.296
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.30±2.13	19.39±2.51	0.927
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	9.90±7.80	15.40±11.91	0.167
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	3.69±4.22	3.25±2.24	0.820
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	3.61±1.02	3.60±0.89	0.984
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	3161.10±2206.2	3152.32±2105.23	0.993
<b>Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	86.10±8.35	92.80±20.73	0.169
<b>Açlık insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	3.05±1.72	2.70±1.79	0.672
<b>120. dk glukoz (mg/dL)</b>	97.00±19.67	151±9.46	<b>0.000*</b>
<b>120. dk insülin (micIU/mL)</b>	4.66±4.25	6.45±4.02	0.378

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

Boy, VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, açlık insülin seviyesi ve 120. dk insülin düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 13**).

#### 5.5. Bozulmuş glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastaların karşılaştırılması

Bozulmuş glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastalar karşılaştırıldığında ferritin ve açlık glukoz seviyeleri diyabetli hastalarda daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.049, 0.009$ ). Yaş, ağırlık, boy, VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, açlık insülin seviyesi, 120. dk glukoz ve 120. dk insülin düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 14**).

**Tablo 13:** Normal glukoz toleranslı ve diyabetli hastaların özelliklerinin korelasyonu

	Normal	Diyabet	p
<b>n</b>	41	5	
<b>Yaş (yıl)</b>	8.97±5.5	14.60±6.35	<b>0.039*</b>
<b>Ağırlık (kg)</b>	24.35±10.90	37.20±16.03	<b>0.022*</b>
<b>Boy (cm)</b>	119.23±23.31	139.76±23.29	0.070
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.30±2.13	18.08±3.35	0.105
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	9.90±7.80	6.00±1.87	0.276
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	3.69±4.22	3.60±5.37	0.964
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	3.61±1.02	3.80±0.45	0.685
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	3161.10±2206.2	7380.40±3489.37	<b>0.000*</b>
<b>Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	86.10±8.35	128.40±10.83	<b>0.000*</b>
<b>Açlık insulin seviyesi (micIU/mL)</b>	3.05±1.72	4.47±4.47	0.165
<b>120. dk glukoz (mg/dL)</b>	97.00±19.67	177.60±66.70	<b>0.000*</b>
<b>120. dk insulin (micIU/mL)</b>	4.66±4.25	4.24±3.26	0.833

\*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

#### 5.6. Anormal glukoz toleransı için risk faktörleri

Bozulmuş glukoz toleranslı ve diyabetli hastalar birleştirildikten sonra anormal glukoz toleranslı hastalar belirlendi. Daha sonra hastalar normal glukoz toleranslı (n=41) ve anormal glukoz toleranslı hastalar (n=10) olarak gruplandırıldı. Anormal glukoz toleransına eşlik eden risk faktörleri değerlendirildi.

**Tablo 14:** Bozulmuş glukoz toleranslı ve diyabetli hastaların özelliklerinin korelasyonu

	Bozulmuş glukoz toleransı	Diyabet	p
<b>n</b>	5	5	
<b>Yaş (yıl)</b>	9.35±3.55	14.60±6.35	0.145
<b>Ağırlık (kg)</b>	29.80±14.68	37.20±16.03	0.468
<b>Boy (cm)</b>	130.88±22.68	139.76±23.29	0.558
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19.39±2.51	18.08±3.35	0.394
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	15.40±11.91	6.00±1.87	0.119
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	3.25±2.24	3.60±5.37	0.896
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	3.60±0.89	3.80±0.45	0.661
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	3152.32±2105.23	7380.40±3489.37	<b>0.049*</b>
<b>Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	92.80±20.73	128.40±10.83	<b>0.009*</b>
<b>Açlık insulin seviyesi (micIU/mL)</b>	2.70±1.79	4.47±4.47	0.435
<b>120. dk glukoz (mg/dL)</b>	151±9.46	177.60±66.70	0.403
<b>120. dk insulin (micIU/mL)</b>	6.45±4.02	4.24±3.26	0.370

\*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Anormal glukoz toleransına eşlik eden faktörler 0. dakika kan glukoz seviyesi ve 120. dakika kan glukoz seviyesi idi. Serum ferritin düzeyi anormal glukoz toleransı gelişen hastalarda yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.098$ ) (**Tablo 15**).

**Tablo 15:** Normal ve anormal glukoz toleranslı hastaların özelliklerinin korelasyonu

Hastaların özellikleri	Normal Glukoz Toleransı	Anormal Glukoz Toleransı	p
<b>n</b>	41	10	
<b>Yaş (yıl)</b>	8.97±5.50	11.98±5.58	0.149
<b>Ağırlık (kg)</b>	24.35±10.90	33.50±15.01	0.096
<b>Boy (cm)</b>	119.23±23.31	135.32±22.17	0.061
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.30±2.13	17.24±2.93	0.361
<b>İlk kan transfüzyon yaşı (ay)</b>	9.90±7.80	10.70±9.44	0.098
<b>Şelasyon tedavisi süresi (yıl)</b>	3.69±4.22	3.43±3.88	0.850
<b>Transfüzyon sıklığı (hafta)</b>	3.61±1.02	3.70±0.67	0.738
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	3161.1±2206.2	5266.36±3513.82	0.098
<b>Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	86.10±8.35	110.60±24.40	<b>0.011*</b>
<b>Açlık insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	3.05±1.72	3.58±3.34	0.633
<b>120. dk glukoz seviyesi (mg/dL)</b>	97±19.67	164.30±47.05	<b>0.01*</b>
<b>120. dk insülin seviyesi (micIU/mL)</b>	4.66±4.25	5.34±3.64	0.615

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

Talasemi majörlü hastalarda incelenen bütün değişkenler değerlendirildiği zaman 0. dakika kan glukozu ile yaş, ağırlık, boy, VKİ, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; ilk kan transfüzyon yaşı ile arasında ise negatif ilişki saptandı. 0. dakika kan glukozu ile yaş ( $r = 0,279$ ,  $p = 0,047$ ) ve ferritin düzeyi ( $r = 0,535$ ,  $p = 0,0001$ ) arasındaki pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 0. dakika insülin düzeyi ile yaş, ağırlık, boy, şelasyon tedavi süresi ve ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı ve transfüzyon sıklığı ile arasında ise negatif ilişki saptandı. 120. dakika kan glukozu ile yaş, ağırlık, boy, VKİ, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; ilk kan transfüzyon yaşı ile arasında ise negatif ilişki saptandı. 120. dakika kan glukozu ile yaş ( $r = 0,301$ ,  $p = 0,032$ ), ağırlık ( $r = 0,344$ ,  $p = 0,013$ ), boy ( $r = 0,353$ ,  $p = 0,011$ ) ve ferritin düzeyi ( $r = 0,475$ ,  $p = 0,0001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı

pozitif ilişki tespit edildi. 120. dakika insülin düzeyi ile yaş, ağırlık, boy, şelasyon tedavi süresi ve ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı ve transfüzyon sıklığı ile arasında ise negatif ilişki saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16:** Glukoz metabolizmasıyla diğer parametreler arasında Pearson korelasyonu

		<b>r</b>	<b>p</b>
<b>0. dakika kan glukozu</b>			
	Yaş (yıl)	0.279	<b>0.047*</b>
	Ağırlık (kg)	0.253	0.073
	Boy (cm)	0.209	0.141
	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.198	0.164
	İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.216	0.127
	Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.013	0.930
	Transfüzyon sıklığı (hafta)	0.135	0.345
	Ferritin (ng/mL)	0.535	<b>0.0001*</b>
<b>0. dakika insulin</b>			
	Yaş (yıl)	0.189	0.175
	Ağırlık (kg)	0.179	0.208
	Boy (cm)	0.252	0.074
	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.052	0.719
	İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.081	0.570
	Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.086	0.548
	Transfüzyon sıklığı (hafta)	-0.155	0.279
	Ferritin (ng/mL)	0.067	0.643
<b>120. dakika kan glukozu</b>			
	Yaş (yıl)	0.301	<b>0.032*</b>
	Ağırlık (kg)	0.344	<b>0.013*</b>
	Boy (cm)	0.353	0.011
	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.152	0.286
	İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.013	0.929
	Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.150	0.293
	Transfüzyon sıklığı (hafta)	0.049	0.733
	Ferritin (ng/mL)	0.475	<b>0.0001*</b>
<b>120. dakika insulin</b>			
	Yaş (yıl)	0.158	0.270
	Ağırlık (kg)	0.122	0.392
	Boy (cm)	0.207	0.145
	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.058	0.688
	İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.043	0.762
	Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.244	0.085
	Transfüzyon sıklığı (hafta)	-0.221	0.119
	Ferritin (ng/mL)	0.128	0.369

\*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Beta talasemi majörde diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda beta talasemi majörlü hastalarda diyabet sıklığı %2.3-24 arasında değişmektedir. Ramachandran ve ark (133) Hindistan'da talasemi majörlü hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansını sırasıyla %12.1 ve %14 olarak bildirmiştir. İtalya'dan De Sanctis ve ark (96) benzer sonuçlar bildirirse de Suudi Arabistan'da talasemi majörlü hastalarda (134) diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı sırasıyla %6 ve %24 olarak bildirilmiştir. Akdeniz ülkelerinde bozulmuş glukoz toleransının insidansı %11-24 ve diyabet insidansı %2-10 civarında değişirken, İngiltere'de bozulmuş glukoz toleransının insidansı %33 ve diyabet insidansı %24 olarak bildirilmiştir (94-98). İtalya'dan çok merkezli bir çalışmada talasemi majörlü hastalarda diyabet sıklığı %4.9 olarak bildirilmiştir (97). Gulati ve ark (135) talasemi majörlü 37 vakadan 2'sinde (%7.9) bozulmuş glukoz toleransı saptamıştır. Ülkemizde beta talasemi majörlü hastalarda anormal glukoz dengesi üzerine yapılmış fazla veri bulunmamaktadır. Yaprak ve ark (3) tarafından yapılan 10 yaş ve üzerindeki talasemi majörlü 75 olguyu kapsayan çalışmada diyabet sıklığı %9.3, Canpolat ve ark (136) tarafından 19 kız ve 14 erkekten oluşan 33 talasemi majörlü hasta üzerinde yapılan çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %12.1, diyabet sıklığı %6, Dedeoğlu ve ark (137) tarafından yaşları 3.5-17 yıl arası değişen 13'ü kız 7'si erkek, 12'si prepubertal 8'i pubertal toplam 20 beta talasemi majörlü hasta üzerinde yapılan çalışmada 20 hastanın 4'ünde (%20) bozulmuş glukoz toleransı, Güler ve ark (51) tarafından 12'si kız ve 11 'si erkek toplam 23 talasemi majörlü hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların 3'ünde (%12.9) bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Bu çalışma Konya'daki, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde izlenen beta talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet insidansını araştıran ilk çalışmadır. Diyabet ve anormal glukoz dengesi sıklığı etnik gruplara

göre farklılıklar göstermektedir. Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nde obez çocuklarda yapılan bir çalışmada diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığının Avrupa ülkelerine göre daha fazla olduğu ancak Amerika'ya göre daha düşük olduğu saptanmıştır (138). Bu verilerden yola çıkarak talasemi majörlü hastalarda da etnik durumlarına göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının sıklığının değişebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda 51 beta talasemi majörlü hastanın diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının sıklığı araştırılmış olup diyabet sıklığı % 9.8 ve bozulmuş glukoz toleransının sıklığı ise % 9.8 olmak üzere toplam 10 hastada (%19.6) anormal glukoz toleransı tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki diğer ülkelerin verilerinden yüksek olup ülkemizden bildirilen verilere yakındır (3, 51, 96, 133, 134, 136, 137). Bu nedenle daha önce Konya ve çevresinde obez çocuklarda yapılan çalışmalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığının yüksek olması gibi bizim çalışmamızda da talasemili hastalarımızın diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığının yüksek olarak tespit edilmesi etnik nedenlere bağlı olabilir (138, 139). Beta talasemili hastalarda diyabet prevalansı ve komplikasyonları etnik değişkenlikler göstermektedir.

Yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diyabet öyküsünün varlığı, hepatit virüs enfeksiyonları, puberte bulgularının varlığı risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (94-98, 140).

Bizim çalışmamızda ortalama yaş  $9.56 \pm 5.59$  yıl idi. Serum ferritin düzeyi anormal glukoz toleransı gelişen hastalarda yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızın demir şelasyon tedavisine uyumu iyi değildi. Anormal glukoz toleransı tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde ailede diyabet öyküsü yoktu, bununla birlikte normal glukoz toleransı tespit edilen hastaların üçünde ailede diyabet öyküsü vardı. Diyabet tespit edilen hastalarımızın birinde HCV serolojisi pozitif olup diğer hastalarımızın tamamında HBV ve HCV serolojisi negatif idi. Çalışmamızdaki 51 hastanın 14'ü (9 kız, 5 erkek) puberteye girmişti. Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalardan sadece 1'i, diyabetli hastalardan

ise sadece 3'ü puberteye girmişti. Sonuç olarak, çalışmamızda olduğu gibi talasemi majörde anormal glukoz toleransının gelişiminde birçok risk faktörü rol oynayabilmektedir.

Çalışmamızda talasemi majörlü hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına neden olan faktörler de araştırılmıştır. Hastalarımızın 27'si erkek ve 24'ü kızdı. Bu hastalarda yapılan oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre tüm dakikalarda (0, 30, 60, 90, 120. dk) insülin ve glukoz değerleri normalden yüksekti. Ancak anlamlı fark yalnızca 120. dk insülin değerinde idi.

Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığı açısından bozulmuş glukoz toleransı sıklığı kızlarda daha yüksek iken erkeklerde bu oran daha düşüktü (3 kızda, 2 erkekte). Önemli bir sonuç ise 120. dk insülin değerleri kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Diyabet açısından ise erkeklerde 3 hasta, kızlarda 2 hasta mevcuttu. Oral glukoz tolerans testinin sonuçlarına göre kızlarda daha yüksek bir oranda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı beklenirken erkeklerle birbirlerine yakın değerlerin çıkması vaka sayımızın azlığına bağlı olabilir. Bu çalışma ile cinsiyet açısından kız-erkek farklılığı saptanmamıştır.

Transfüzyona erken yaşta başlama, şelasyon tedavi süresi ve transfüzyon sıklığı ile oral glukoz tolerans testi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Birçok çalışmada bu faktörler diyabet sıklığı üzerinde etkili bulunsa da bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı ilişki saptanmamıştır (118, 133, 140). Bu konuda daha fazla hasta ile geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok merkezli çalışmalar ile bu konuda daha önemli sonuçlar alınabilir.

Çalışmamızın en önemli sonucu ise oral glukoz tolerans testinin talasemi majörlü hastalarda gerekli olup olmadığı konusundadır. Bilindiği gibi diyabet öncesinde gelişen hiperinsülinemi ile açlık glukoz değerleri normal olarak saptanırken, oral glukoz uyarımı ile 120. dk glukoz değerleri ile çoğu hastada diyabet tanısı erken dönemde konulmaktadır. Çalışmamızda açlık değerleriyle (oral glukoz tolerans testinin 0. dakika glukozu) diyabet

tanısı alan hasta sayısı 4 iken oral glukoz tolerans testi ile tanı sayısı 5 olmuştur. Ayrıca açlık değerleri ile tespit edilen bozulmuş glukoz toleransı 4 iken oral glukoz tolerans testi ile bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hasta sayısı 5 olmuştur. Yani, hem diyabette hem de bozulmuş glukoz toleransında oral glukoz tolerans testi yapılmadan önce tanı aşamasında birer hasta gözden kaçmıştır. Bu nedenle talasemi majörlü hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransını erken dönemde tespit etmek için oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Yurtdışındaki birçok merkez bu hastalara oral glukoz tolerans testinin yerine intravenöz glukoz tolerans testi yapılmasını önermektedir (141). Ancak bu testin uygulanmasının ve tekrarlarının zor olması ve bu testin taşıdığı bazı riskler nedeniyle bölümümüzde oral glukoz tolerans testi tercih edilmektedir.

Hipertransfüzyon tedavisi beta talasemi majörlü hastalarda yaşam kalitesini ve süresini arttırmıştır (102, 142). Yapılan çalışmalar 13-19 yaşlarındaki hipertransfüzyonla tedavi edilen talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin sıklıkla geliştiğini göstermiştir (85, 143, 144). Demir şelate edici ajan, desferoksamin kullanılmasına rağmen bu tedavi kronik demir aşırı yüküne yol açar; böylece bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişimine neden olur (102, 145-157). Bu durumda aşikâr diyabet, genellikle pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliğine bağlanır (102, 148-151, 153-157). 1983'te Atti ve ark (158) beta talasemi majörlü hastalarda diyabetin insidansının yüksek olmasının sebebi olarak hemosiderozise bağlı beta hücre yıkımının yol açtığı insülinopeniyi veya karaciğer sirozuna bağlı insülin direncini göstermişlerdir.

Beta talasemi majörde diyabet ile genetik faktörlerin ilişkili olup olmadığı halen net değildir (97, 98, 112, 145, 151, 158, 160). Diğer çalışmalarla kıyaslandığında diyabetik hastalarımızın tanı yaşları daha küçüktü (115, 161, 162). Dymock ve Williams (163) demir aşırı yükünden bağımsız olarak, genetik faktörlerin bozulmuş glukoz toleransı üzerinde kuvvetli etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Dymock ve Williams diyabetik hemokromatozis

olanlarda diyabetik olmayanlara göre aile hikayesi pozitifliğinin daha sık olduğunu göstermiştir. Balcerzak ve ark (164) primer hemokromatozis ve diyabet arasında sebepten çok genetik bir bağlantı olduğunu ileri sürmüştür. Costin ve ark (145) tarafından yapılan çalışmada, kimyasal diyabet ve insülin bağımlı diyabet olan hastaların ikinci derece akrabalarında diyabet olmasından dolayı genetik faktörlerin karbonhidrat anormalliklerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada aile hikayesi olmadan başka bir hastada insülin bağımlı diyabet gelişmesinden dolayı diyabet gelişiminde diğer faktörlerin de sorumlu olduğu gösterilmiştir (145). IVS II nt 745 genotipi ile diyabet arasında ilişki saptanmıştır. Bu mutasyonu taşıyan hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının erken tespit edilmesi için 6 ayda bir kan glukoz düzeyinin takibi önerilir (162). Bizim çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen beta talasemi majörlü hastaların hiçbirinde pozitif aile hikayesi yoktu ancak normal glukoz toleransı tespit edilen hastaların üçünde birinci dereceden akrabalarında diyabet öyküsü vardı.

Beta talasemili hastalarda sistematik transfüzyon sekonder fibrozis ve pankreas hemosiderozisine sebep olur (165). Pankreatik dokuda demir depolanması talasemiden ölen hastalarda histolojik olarak gösterilmiştir (152, 153, 166). Adacıkların içinde hemosiderin depositleri genellikle asiner hücrelerdekine göre daha azdır. Pankreasta gittikçe artan demir depolanması ilerleyici bozulmuş glukoz toleransına yol açar (47, 48, 143, 144, 148, 167). Demir birikimi hastaların yaşına ve verilen kan miktarına bağlıdır (167, 168). Longitudinal bir çalışmada hipertransfüzyon programı sırasında 5 yıllık periyotta glukoz toleransında ilerleyici kötüleşme gözlenmiştir (145). Kronik pankreatitte ve pankreatik fibroziste B-hücre kitlesinin %20-40'ı kaybedildiğinden açlık plazma glukoz konsantrasyonu normal kalır. Bununla birlikte, B-hücre kitlesinin %20-40'ının kaybı glukozla bağlı insülin salınımında belirgin bozulmaya eşlik eder, oysaki arjinine normal yanıt devam eder. B-hücre kitlesinde daha fazla azalma arjinine yanıtta değişikliğe yol açar. Nihayet, B-hücre kitlesinin %80-90'ından fazlası

kaybedildiği zaman, açlık hiperglisemisi ve insülin salınımında yetersizlik olur (169). Sık ve uzun süre kan transfüzyonu yapılan talasemik çocuklarda erken demir depolanması ve tedrici pankreas fibrozisi, kronik pankreatitte olduğu gibi uyaranlara bozulmuş yanıt ve tedrici B-hücre kitle kaybına yol açar (152). Ek olarak, sık kan transfüzyonu yapılan hastalarda ortalama 3.1 yıl sonra B hücre kitlesinde %40-60 gibi anlamlı bir kayba yol açar. Dmochowski ve ark talasemik hastaların insülin düzeylerinde ilerleyici azalmaya eğilim olduğunu göstermişlerdir (170). Hastalarımızın oral glukoz tolerans testi sırasında insülin seviyelerinin dakikalar içinde giderek düşmesi pankreas insülin rezervinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Buradan çıkarılacak sonuç ise talasemili hastaların pankreas rezervlerinde zamanla yetersizlik geliştiği ve bunun nedeni ise hemosiderozis veya fibrozistir.

Hipertransfüzyon yapılan talasemi hastalarının bazılarında azalmış insülin yanıtından ziyade insülin direncini gösteren çalışmalar vardır. İnsülin direncini oral glukozla artmış insülin yanıtı gösterir (102, 145-148, 154-157). Diyabetli hastalarda karaciğer, insülin direncinin esas yeri olarak tanımlanmaktadır (171). İnsülin direnci hem karaciğerdeki hem de kastaki demir birikiminden kaynaklanabilir. Karaciğerde demir birikimi hepatik glukoz üretimini baskılayabilen insüline duyarsızlık geliştirebilir, kasta ise demir birikimi hasara yol açtığı için glukoz alımını azaltabilir (141, 170). Karaciğerde demir depolanması, muhtemelen insülinin hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak hepatik insülin direncine yol açmaktadır. Ek olarak, periferik insülin direncine yol açan hemosiderozisli hastaların kas hücrelerindeki artmış demir içeriği de çok önemlidir çünkü öglisemi hiperinsülinemiye eşlik ettiği zaman kas glukozun esas kullanım yeridir (98, 115). Ayrıca, karaciğer hasarı olan hastalarda artan tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinler, sitokin aracılı insülin reseptörü ya da glukoz taşıma disfonksiyonu sayesinde periferik insülin direncine katkıda bulunabilmektedir (115). Son yıllarda yapılan çalışmalar hiperinsülinemi ve insülin direncinin diyabet ile bağlantılı olabileceğini oysaki insülinopeninin bunlardan daha

önce olabileceğini ileri sürmektedir (98, 115, 158, 170, 172). Talasemi hastalarında bozulmuş glukoz toleransının yalnız ileri evresinde oral glukoz tolerans testi sırasında insülin konsantrasyonunun azalmasıyla tutarlı ciddi insülin eksikliği vardır. Bozulmuş glukoz toleransının erken evresindeki hastalarda insülin düzeyleri, azalmış insülin duyarlılığını karşılamak için yükselme eğilimindedir. Ek olarak, bozulmuş glukoz toleransının gelişimi sırasında erken dönemde zaten mevcut olan B-hücre sekresyonundaki eksiklik insülin direncine karşı koymadaki yetersizlikten sorumludur. B-hücre eksikliğine, demir toksisitesine bağlı doğrudan hasarın sebep olduğu varsayılmaktadır. Hastalığın ilerlemesinden sonra tip 2 diyabette açıklandığı gibi kronik insülin sekresyonunun uyarılması ilave ikincil B-hücre yetmezliğine yol açacaktır. Bu yüzden talasemik hastalardaki karbonhidrat metabolizması bozukluğunda rol alan başlıca patogenetik mekanizma insülin direncinin olduğu tip 2 diyabete ya da insülin eksikliğinin olduğu tip 1 diyabete tam olarak benzemez (141). Talasemi tedavisinin hiperinsülinemi ve kompensatuar insülin direnciyle sonuçlanan hepatik insülin klirensinde azalmaya yol açması da muhtemeldir (170, 173). Transfüzyonel demir yükü ile karaciğer insülin atılımı arasında ters ilişki açıklanmıştır (104). Hepatik insülin atılımındaki değişikliğin aslında kronik transfüzyonel demir yükünden kaynaklandığını gösteren çalışmalar vardır (114). Çalışmamızda antropometrik verilerle oral glukoz tolerans testi sonuçları arasındaki ilişki de incelenmiştir. 0. dk kan glukoz ve insülin değerleri, 120. dk glukoz ve insülin değerleri ile yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki incelenmiştir. 0. dk kan glukozu ve 120. dk kan glukozu ile yaş arasında anlamlı ilişkinin tespit edilmesi, yaş ile birlikte giderek anormal glukoz toleransı gelişebileceğini göstermektedir. Bu önemli sonuç ile hastalara yıllık düzenli olarak oral glukoz tolerans testi yapılması ve hastanın yaşı ilerledikçe oral glukoz tolerans testi sıklığının daha sıklıkla (6 ayda bir) yapılması önem kazanmaktadır. Ayrıca ağırlık ve boy ile oral glukoz tolerans testi sonuçları arasındaki ilişkiler incelendiği zaman, ağırlık arttıkça 120. dk glukoz değerlerinin

arttığı görülmektedir. Hastalar kilo aldıkça diğer insülin direnci faktörlerinin de etkisiyle 120. dk glukoz değerleri artmaktadır. Ancak insülin değerleri ile ağırlık arasında ilişki saptanmaması (ağırlık arttıkça insülin değerlerinin artmaması) olayın insülin direnci ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Oral glukoz tolerans testi sonuçları ile vücut kitle indeksi arasında ilişkinin olmaması hastaların kilo alımı ile diyabet gelişimi arasında ilişki olmadığını ifade etmektedir. Bununla birlikte talasemi majörlü hastalarımızın hiçbirinin vücut kitle indeksi cinsiyet ve yaşa göre normal değerlerin üzerinde değildi.

Talasemide insülin duyarlılığı ile serum ferritin veya serum albumini arasında ilişki olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (98, 115, 170). Serum ferritini epidemiyolojik çalışmalarda insülin direnci sendromunun bir bileşeni olarak gösterilmiştir (173). Serum ferritin düzeyi <2500 µg/L olduğu zaman diyabet insidansının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (112, 113, 174). Bunun tersine, bazı çalışmalarda ise endokrinopatiler ile ferritin düzeyi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (57, 175). Bu farklılık hastaların yaşlarından çok transfüzyon oranları ve şelasyon tedavisini kapsayan tedavi protokollerindeki farklılığa bağlanır (176). Çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabeti olan hastalarımızda serum ferritin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Serum ferritini insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynasa da diyabet gelişiminde diğer faktörlerin de önemli olduğunu düşünüyoruz. Daha önce yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diyabetin nedeni olarak ferritin seviyesindeki yükseklik (hemosiderosis) gösterilmiştir (173). Bizim çalışmamızda normal glukoz toleransı tespit edilen hastalarla anormal glukoz toleransı tespit edilen hastalarda ferritin düzeyi karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte diyabetli hastalarla bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ferritin düzeyi karşılaştırılmış olup ferritin düzeyinin diyabetli hastalarda yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle diyabete ve bozulmuş glukoz toleransına yol açan faktörlerden birisinin de ferritin olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda 120. dk glukoz ile

kuvvetli ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada ferritin düzeyi arttıkça 120. dk glukoz düzeyinin artacağı söylenebilir. Ancak bu konudaki literatür verileri çelişkilidir (57, 175).

Sonuçlar diyabetin yalnız demir depolanmasına bağlı olmadığını göstermektedir. Proitto ve ark (177) demir yüküne bağlı olmayan sirozlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı sıklığının %30-79 ve aşikâr diyabet sıklığının %12-17 olduğunu göstermiştir. De Sanctis ve ark (161) tarafından yapılan çalışma, normal karaciğer fonksiyonu olanlarda, kronik aktif hepatiti olanlarda ya da sirozlu hastalarda oral glukoz tolerans testinden sonra insülin yanıtlarının oldukça farklı olduğunu göstermiştir. Dandona ve ark (146) hiperinsülinemiye kronik aktif hepatitli hastalarda gözlemiştir. Bu pankreatik hipersekresyonun sonucunu ya da azalmış hepatic insülin atılımını yansıtabilir çünkü pankreastan salınan hormonların yaklaşık %50'si tek geçişte karaciğerde yıkılır (178). Bonora ve ark (179) kronik aktif hepatitte insülin fazla üretiminden çok insülin atılımının azaldığını bulmuştur (4/2). Niederau ve ark (154) hiperinsülineminin demir aşırı yüküne bağlı hepatosit reseptör bozukluğuna ya da hücre içi fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceğini göstermiştir. Karaciğer sirozunda bazal ve oral glukoz tolerans testinden sonra hiperinsülineminin yaygın bir bulgu olduğu bildirilmektedir (180). Costin ve ark (145) tarafından yapılan çalışmada siroza ikincil hiperglukagonemi ve insülin direncinin bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişiminde esas faktörler olduğu, pankreatik B-hücre ünitesinin ilerleyici hemosiderozisine ikincil azalmış insülin üretiminin de ek bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde rutin karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik yoktu.

Diyabetin talasemik hastalarda akut viral hepatit epizodundan kısa bir süre sonra geliştiği gözlenmiştir (114) ve kronik hepatit C infeksiyonunun diyabetojenik etkiye sahip olduğu düşünülmüştür (181). Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde akut hepatit olmayıp diyabet olan hastaların birinde kronik hepatit C tespit edilmiştir. Demirin neden olduğu hepatic hasar, hepatit C virüs infeksiyonuyla

alevlenebildiğinden muhtemelen hepatik disfonksiyon anormal glukoz toleransının ve insülin direncinin gelişiminde en önemli faktörlerden birisidir. Bu yüzden demir hasarı ve hepatit C arasındaki ilişki anormal glukoz toleransının gelişiminde belirleyici faktör olabilir (181, 182). Beta talasemi majörlü hastalarda anormal glukoz homeostazının tam mekanizması halen bilinmemektedir fakat başlıca pankreasta biriken demirin toksik etkisine bağlı insülin eksikliğinin (85, 107, 149) ve insülin direncinin (98, 112, 182) yol açtığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, desferoksaminle uzun süre demir şelasyon tedavisine rağmen bozulmuş glukoz toleransı ve aşikâr diyabet, talasemi majörde sıklıkla gelişmektedir. Hipertransfüzyon yapılan talasemi majörlü hastalarda pankreatik hormon değişiklikleri ve glukoz toleransının değerlendirilmesi demir yükünün ilerlemesini ve şelasyon tedavisinin etkinliğini belirlemede yararlı olabilir. İnsülin direnci ile birlikte ilerleyici ve erken beta hücre kitlesinin kaybını gösteren anormal glukoz toleransı transfüzyon yapılan talasemik hastalarda yaygındır. Talasemi majörlü hastaların takip edildiği kurumlarda diyabet ihtimali göz önüne alınmalıdır. Bütün beta talasemi majörlü hastaların açlık plazma glukozu tek başına doğru teşhis koyduramadığı için anormal glukoz toleransı tanısı koymak için oral glukoz toleransı kullanımı tercih edilmelidir. Kronik hepatit C beta talasemili hastalar arasında anormal glukoz toleransının gelişiminde rol oynayabilir. Düzenli demir şelasyon tedavisi ve hepatit C infeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi transfüzyon yapılan beta talasemi majör hastaların yönetiminde önemli hususlardır. Aşırı demir yükü varlığında viral infeksiyonların sebep olduğu karaciğer hasarı diyabet gelişiminde önemli rol oynadığı için hepatit B virüs için seronegatif olan bütün hastaların aşılması önerilir. Talasemili hastalarda glukoz metabolizması yönünden çıkarılan sonuçlar;

1. Talasemili hastalarda zamanla diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı gelişmektedir.
2. Hastaların glukoz metabolizması taraması oral glukoz tolerans testi ile yapılmalıdır.

3. Açlık değerleri yüksek çıkan hastaların oral glukoz tolerans testi taraması yıllık değil 6 ayda bir yapılması gerekmektedir.
4. Hastalar kilo ve vücut kitle indeksi yönünden takip edilmelidir.
5. Ferritin düzeyi hastalarda düzenli olarak ölçülmeli ve yüksek değerlerde şelasyon tedavisi gözden geçirilmelidir.
6. Talasemik hastalara olası diyabet tablosunu geciktirmek için basit şekerlerden uzak durması önerilmelidir.

## 7. ÖZET

### **Konya'daki Talasemi Majörlü Hastalarda Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet Prevalansı**

**Amaç:** Beta-Talasemi majörlü hastalarda yaşam süresi hipertransfüzyon protollerinin uygulanmasından sonra belirgin olarak uzamıştır. Bununla birlikte, bu bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gibi endokrin komplikasyonların artmasına yol açmıştır. Diyabetin pankreatik beta hücrelerinde aşırı demir birikiminin yol açtığı hasara bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli ek kolaylaştırıcı faktörler görünmektedir. Bu çalışmanın amacı Konya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bölümü'nde izlenen beta-talasemi majörlü hastalardaki, diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans sıklığını değerlendirmek ve beta-talasemi majöre eşlik eden şelasyon tedavisine uyum, diyabet için aile hikayesi ve hastaların demografik özelliklerinin diyabet patogenezindeki olası rolünü araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Talasemi majör tanısı ile izlenen yaş ortalaması  $9.56 \pm 5.59$  (yıl) olan 51 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalara oral glukoz tolerans testi uygulandı. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinin sonuçları Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre yorumlandı.

**Bulgular:** Talasemi majörlü hastalar arasında bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %10 (51 hastanın 5'i), diyabet sıklığı ise %10 (51 hastanın 5'i) olarak bulundu. Ferritin düzeyi anormal glukoz toleranslı talasemili hastalarda normal glukoz toleranslı hastalara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anormal glukoz toleranslı hastaların hiçbirinde diyabet için aile hikayesi yoktu. Anormal glukoz toleranslı talasemik hastaların birinde HCV-RNA pozitif bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışma merkezimizdeki talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının literatürdeki daha önce bildirilen sonuçlara benzer

olduğunu göstermektedir. Talasemik hastalar anormal glukoz toleransı için yakından takip edilmelidir. Talasemi majörlü hastaların tamamı sadece açlık glukozuyla doğrudan tanı almadığı için talasemik hastalarda anormal glukoz toleransının teğhisi için OGTT yapılmasını öneriyoruz. Yüksek serum ferritin konsantrasyonunun talasemi majörlü hastalarda anormal glukoz toleransı için bir risk faktörüdür. Yoğun demir şelasyon tedavisi ve hepatit C infeksiyonunun önlenmesi ve düzenli taramalarla tespit edilmesi talasemik hastalarda glukoz homeostazının kontrol altına alınmasında nemlidir.

## 8. SUMMARY

### **The Prevalence of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes in Patients with Beta-Thalassemia Major in Konya**

**Objective:** The life period in patients with beta-thalassemia major has extended considerably after the introduction of hypertransfusion protocols. However, this resulted in an increase of endocrine complications such as glucose intolerance and diabetes. Diabetes is believed to be due to the damage inflicted by iron overload of pancreatic beta cells. However, various causes seem to be additional predisposing factors. The aim of the study was to evaluate the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in beta-thalassemia major patients who had been observed in the Pediatric Hematology Unit, Department of Pediatrics, Selcuk University, Meram Faculty of Medicine, Konya and to study the possible role of demographic characteristics of patients, family history of diabetes and compliance with iron-chelation therapy in the pathogenesis of diabetes associated with beta-thalassemia major.

**Material and Methods:** 51 patients with thalassemia major were chosen for this evaluation. Mean age was  $9.56 \pm 5.59$  years. Oral glucose tolerance test was applied for the study group. Blood samples were taken at 0, 30, 60, 90, and 120 minutes and the results were interpreted according to the criteria published by World Health Organisation.

**Results:** The prevalence of impaired glucose tolerance was 10% (5 of 51) and that of diabetes was 10% (5 of 51) among patients with thalassemia major. The ferritin level was high in thalassemic patients with abnormal glucose tolerance compared to those with normal glucose tolerance ( $p=0.098$ ); the level was not statistically significant. None patients with abnormal glucose tolerance had a positive family history of diabetes. HCV-RNA was found positive in one of thalassemic patients with abnormal glucose tolerance.

**Conclusion:** This study shows that the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the patients with thalassemia major in our center were similar to results of previous reports in the literature. Thalassemic patients should be followed up closely for abnormal glucose tolerance. Because not all of the patients with thalassemia major could be correctly diagnosed by fasting glucose alone, we suggest that use OGTT for the diagnosed of abnormal glucose tolerance in thalassemic patients. High serum ferritin concentration is a risk factor of abnormal glucose tolerance in patients with thalassemia major. Aggressive iron-chelation therapy, prevention of hepatitis C infection and establishing of that by regular screenings are important in managing glucose homeostasis in thalassemic patients.

## 9. KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassaemia a global public health problem. *Nature Med* 1996; 3:47-9.
2. Williams TN, Maitland K, Bennett S, Ganczakowski M, Peto TE, Newbold CI, Bowden DK, Weatherall DJ, Clegg JB. High incidence of malaria in alpha-thalassaemic children. *Nature* 1996; 383:522-5.
3. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Sted* 2004; 13(2):58-9.
4. Weatherall DJ. The thalassemiias. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, et al., eds. *Molecular basis of blood diseases*, 2<sup>nd</sup>ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:157.
5. Aksoy M. Thalassaemia minor with large amount of fetal haemoglobin: Report of four cases. *Acta haematologica* 1959; 22: 188-93.
6. Aksoy M. The History of  $\beta$ -Thalassaemia in Turkey. *Turkish J Pediatr* 1991; 33:195-7.
7. Cavdar A, Arcasoy A. The incidence of  $\beta$ -Thalassaemia and abnormal hemoglobin in Turkey. *Acta Haematol* 1971; 45:312-8.
8. Dinsol G, Aksoy M, Erdem S.  $\beta$ -Thalassaemia with increased HbA2 in Turkey: study in heterozygotes. *Human heredity* 1979; 29:272-8.
9. Aksoy M, Dinçol G, Erdem S. Survey on haemoglobin variants,  $\beta$ -thalassaemia glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik, Boztepe (Antalya). *Human Heredity* 1980; 30:3-6.
10. Kocak R, Alparlan ZN, Agridag G, Baslomiski F, Aksungur PD and Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and  $\beta$  thalassaemia in the South of Turkey. *European J Epidemiol* 1985, 11:181-4.
11. Ankara Üniversitesi Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik. Thalassaemia Sendromları. 2003.
12. D J Weatherall. Fortnightly Review: The Thalassaemias. *BMJ* 1997; 314:1675.
13. Weatherall DJ. The Thalassaemias, In: William's Hematology ed: (E Beutler, B Coller, MA Linchtman, TJ Kipss, U Seligsohn) 6<sup>th</sup> ed, Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, Newyork, St Louis 2001, pp. 547-80.
14. Gümrük F ve Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 3:307-25.
15. Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 3<sup>th</sup>. California, USA, Academic Press 2000, p.p 137-99.
16. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J (Eds). *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. Thalassaemia International Federation 2000.
17. Uçar C, Çalışkan Ü. Talasemiler. *Klinik Pediatri* (basımda)
18. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassaemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004; 14-34.
19. Yeşilipek MA. Beta Talasemili Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. V. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi. 2005, p.p 193-4.
20. Fatma Gümrük. Talasemi İntermediada Tedavi. V. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi. 2005, p.p 190-2.
21. Karakaş Z. Talasemili Hastalarda İzlem. 2. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu el kitapçığı. 1-5 Nisan 2002, Girne/KKTC
22. World Health Organisation. Working Group on the Community Control of Hereditary Anaemias. *Bull WHO* 1983; 61:63-80.
23. Cao A, Rosatelli MC. Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Clin Haematol* 1993; 6:263-86.

24. Modell B, Petrou M, Layton M, Varnavides L, Moisely C, Ward RH, Rodeck C, Nicolaides K, Fitches A, Old J. Audit of prenatal diagnosis for hemoglobin disorders in the United Kingdom. The first twenty years. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 850:420-2.
25. Arcasoy A. Türkiye’de Thalassemia taşıyıcılığı. Ankara Thalassemia Derneği, 1991.
26. Angastiniotis M. Cyprus: Thalassemia programme. *The Lancet* 1990; 336:1119-1120.
27. Blanche PA. Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: A status report. *The Lancet* 1981; 2: 1152-6.
28. Canale VC. Beta-thalassemia: a clinical review, *Hematology III. Pediatric Annals*, 1974, p. 6.
29. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The  $\beta$  thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4<sup>th</sup> edition. Weatherall DJ and Clegg JB (eds) Blackwell Science Ltd, 2001 Oxford. pp-287-356.
30. Baccarani-Contri M, Bacchelli B, Boraldi F, et al. Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with beta-thalassemia. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(1):33-9.
31. 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.
32. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr* 1991; 118(4):540-5.
33. 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(8653):27-30.
34. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51(2):209-21.
35. Sonakul D, Thakerngpol K, Pacharee P. Cardiac pathology in 76 thalassemic patients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988; 23(5B):177-91.
36. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Ward SE, Agnew JE, Hilson AJ. High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassaemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. *Acta Haematol* 1990; 84(3):113-7.
37. Leon MB, Borer JS, Bacharach SL, Green MV, Benz EJ Jr, Griffith P, Nienhuis AW. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe beta-thalassemia and chronic iron overload. *N Engl J Med* 1979; 301(21):1143-8.
38. Lerner N, Blei F, Bierman F, Johnson L, Piomelli S. Chelation therapy and cardiac status in older patients with thalassemia major. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12(1):56-60.
39. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, Freedman MH, Nathan DG. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1985; 312(25):1600-3.
40. Wonke B, Hoffbrand AV, Aldouri MA, Ward SE. Cardiac complications in homozygous beta-thalassemia. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:51-6.
41. Politis C. Complications of blood transfusion in thalassemia. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:67-76.
42. Cooley TB, Witwer & P Lee. Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. *Am J Dis Child* 1927; 34:347-63.
43. Giardina PJ, R Schneider, M Lesser et al. Abnormal bone metabolism in thalassemia. In *Endocrine Disorders in Thalassemia* (pp. 38-46). Springer-Verlag.

44. Goni MH, V Marcussis&G Tolis. Bone mineral content by single and dual-photon absorbtionmetry in thalassemic patients. In *Endocrine Disorders in Thalassemia* (pp. 47-51). Springer-Verlag.
45. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:975-7.
46. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:77-83.
47. Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232(0):333-45.
48. McIntosh N. Endocrinopathy in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51(3):195-201.
49. Beris P. Introduction: management of thalassemia. *Semin Hematol* 1995; 32(4):243.
50. 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(1):50-4.
51. Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 1999; 34(4):174-81.
52. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(2):357-61.
53. Sonakol D. Endocrine pathology in thalassemia. In: Ando C, Brancati C (eds), *Endocrine Disorders in Thalassemia*. Springer-Verlag. Berlin, 1995; 75-82.
54. Wonke B, Hanslip JJ. Glucose intolerance and diabetes in thalassemia major. In: Ando S, Brancati C (eds), *Endocrine Disorders in Thalassemia*. Springer-Verlag, New York, 1995; 65-7.
55. Sonakul D, Pacharee P, Thakerngpol K. Pathologic findings in 76 autopsy cases of thalassemia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988; 23(5B):157-76.
56. Bannerman RM, Keusch G, Kreimer-Birnbaum M, Vance VK, Vaughan S. Thalassemia intermedia, with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus, hypopituitarism and porphyrinuria. *Am J Med* 1967; 42(3):476-86.
57. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassu S, Milia AF. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(4):667-70.
58. De Luca F, Melluso R, Sobbrío G, Canfora G, Trimarchi F. Thyroid function in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1980; 55(5):389-92.
59. Magro S, Puzzonía P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Sanctis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84(2):72-6.
60. Sabato AR, De Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1983; 58(2):120-7.
61. De Sanctis, D'Ascola G, Tanas R, Vullo C, Bagni B. Preclinical hypothyroidism in patients with beta-thalassemia major. In: Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassaemia today. The mediterranean experience*. Milano: Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, 1985:271-4.
62. Turgut A, Pekün F, Türkan E. Talasemi Major'lu Hastalarda Tiroid Fonksiyonları Ve Hipofiz-Tiroid Aksının Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Haematology (Supplement)* 2004; 21:3.

63. Tutar E. Thalassaemia Majorlu Hastalarda Görülen Organ Komplikasyonları. *T Klin Pediatri* 1992; 128-34.
64. Landau H, Matoth I, Landau-Cordova Z, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Glaser B. Cross-sectional and longitudinal study of the pituitary-thyroid axis in patients with thalassaemia major. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38(1):55-61.
65. De Vernejoul MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, Mautalen C, Goldberg D, Miravet L. Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54(2):276-81.
66. Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassaemia. *South Med J* 1971; 64(1):115-6.
67. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Duhart J. Case report: hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy-vitamin D3. *Am J Med Sci* 1978; 276(3):363-8.
68. Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassaemia. *Pediatr Med Chir* 1998; 20:265.
69. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:111-7.
70. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Masera G, Terzoli S, Gabutti V, et al. Growth and sexual maturation in thalassaemia major. *J Pediatr* 1985; 106(1):150-5.
71. Berberoğlu M, Öcal G, Akar N, Arsan S, Arcasoy A. Sexual maturation in homozygous beta thalassaemia. *International Congress on Thalassaemia, Sardinia 1989 April*;3-8.
72. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in thalassaemia patients with secondary amenorrhoea. In Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassaemia today. The mediterranean experience*. Milano: Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, 1985: 279-84.
73. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassaemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144(12):2341-6.
74. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G. Growth and puberty in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8(3):181-6.
75. Johnston FE, Hertzog KP, Malina RM. Longitudinal growth in thalassaemia major. Relationship to hemoglobin level. *Am J Dis Child* 1966; 112(5):396-401.
76. Kattamis C, Touliatos N, Haidas S, Matsaniotis N. Growth of children with thalassaemia: effect of different transfusion regimens. *Arch Dis Child* 1970; 45(242):502-9.
77. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassaemia major. *N Engl J Med* 1990; 323(11):713-9.
78. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, Varsi A, Sanna G, Podda G, Fodde M, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *J Pediatr* 1988; 113(4):661-9.
79. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, Bailey JD, Reilly BJ. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992 Spring; 14(1):48-56.
80. Akar N, Berberoğlu M, Arcasoy A. Effects of zinc supplementation on somatomedin-C level, in beta thalassaemia. *Am J Hematol* 1992; 41(2):142-3.
81. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL, Graziano JH, Levine LS, New MI, Hilgartner MW. Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassaemia. *J Pediatr* 1980; 96(2):214-8.

82. Arcasoy A, Cavdar AO. Changes of trace minerals (serum iron, zinc, copper and magnesium) in thalassemia. *Acta Haematol* 1975; 53(6):341-6.
83. Arcasoy A, Cavdar A, Cin S, Erten J, Babacan E, Gozdasoglu S, Akar N. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta-thalassemia (a new approach). *Am J Hematol* 1987; 24(2):127-36.
84. Kuo B, Zaino E, Roginsky MS. Endocrine function in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28(6):805-8.
85. Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P, Genel M. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232(0):226-37.
86. Leheup BP, Cisternino M, Bozzola M, Dousset B, Marradi PL, Antoniazzi F, Tato L, Severi F, Sommelet D, Pierson M. Growth hormone response following growth hormone releasing hormone injection in thalassemia major: influence of pubertal development. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(1):37-40.
87. Shehadeh N, Hazani A, Rudolf MC, Peleg I, Benderly A, Hochberg Z. Neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion in thalassemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(8-9):790-5.
88. Theodoridis C, Ladis V, Karis C, Kattamis C. Provocative growth hormone secretion in growth retarded patients with thalassemia major. 20th International Congress of Pediatrics, Rio de Janeiro, 6–10 September 1992. Abstract no. T 914/11.
89. De Sanctis V, Wonke B. Growth in thalassemia. 1994. Mediprint. Rome.
90. Wonke B, Hoffbrand AV, Bouloux P, Jensen C, Telfer P. New approaches to the management of hepatitis and endocrine disorders in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:232-41.
91. Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 699-778.
92. Pasqualetti P, Colantonio D, Collacciani A, Casale R, Natali G. Circadian pattern of circulating plasma ACTH, cortisol, and aldosterone in patients with beta-thalassemia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123(2):174-8.
93. 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(3):327-30.
94. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, Cucinotta D, De Luca F. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:863-6.
95. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:867-9.
96. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63(1):58-62.
97. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Disease: Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42:581-6.
98. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318(13):809-14.
99. Capra L, Atti G, De Sanctis V, Candini G. Glucose tolerance and chelation therapy in patients with thalassaemia major. *Haematologica* 1983; 68(1):63-8.

100. De Sanctis V, D'Ascala G, Wonke B. Long-term follow-up study on the development of diabetes mellitus in optimally treated  $\beta$ -thalassemia patients. In: Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassemia today*. Milano: Ospedale Maggiore Policlinico, 1987; 289-92.
101. Li CK, Luk CW, Ling SC, Chik KW, Yuen HL, Shing MM, Chang KO, Yuen PM. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002; 8(4):255-60.
102. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, Zurbrugg RP. Increased risk of diabetes mellitus in beta- thalassaemia major due to iron overload. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34(3):197-207.
103. Pollack MS, Levine LS, Oberfield SE, Markenson AL. HLA-A, B, C, and DR antigen frequencies in relation to development of diabetes and variations in white cell antibody formation in highly transfused thalassaemia patients. *Transfusion* 1982; 22(4):279-82.
104. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassaemia. *Metabolism* 1995;44(3):281-6.
105. Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986; 35(5):550-5.
106. Massolo F, Forese S, Gallinelli A, Bergomi A, Cellini M, Iori G, Leoni S, Amarri S. Beta-cell secretion in patients with thalassaemia major. *Minerva Pediatr* 1995; 47(3):57-64.
107. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M. The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987; 30(1):5-12.
108. Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassaemia major. *Diabetes Metab* 2001; 27(2 Pt 1):149-54.
109. el Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O, Abbassy AA, Massoud MN, Marzouk S, Ibrahim F, Helal L. Interleukin-1-beta, tumour necrosis factor-alpha, islet-cell antibody, and insulin secretion in children with thalassaemia major on long-term blood transfusion. *J Trop Pediatr* 1996; 42(6):362-4.
110. Malizia R, Scorsone A, D'Angelo P, Lo Pinto C, Pitrolo L, Giordano C. Zinc deficiency and cell-mediated and humoral autoimmunity of insulin-dependent diabetes in thalassaemic subjects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:981-4.
111. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4):971-7.
112. Ladis V, Theodorides C, Palamidou F, Frissiras S, Berdousi H, Kattamis C. Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl3:871-8.
113. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Alien CJ, Farrell DE, Haris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med* 1994; 331(9):567-73.
114. Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD, Fu CC. Abnormal glucose tolerance in transfusion dependent beta-thalassaemic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5):850-4.
115. Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohamed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassaemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism* 1996; 45(5):652-7.

116. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126(3):840-8.
117. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1695-704.
118. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(6):581-6.
119. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group: glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
120. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Ouon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-10.
121. Kattamis C, Ladis V, Panayiotopoulou P, Theodorides C. Increased renal glucose threshold in thalassaemic patients with diabetes. 2nd Int. Conf. On Thalassaemia and the Hemoglobinopathies. Crete, Greece, 1987. Abstract book, 77.
122. Kattamis C. Experience with desferrioxamine in thalassaemic patients in Greece. In: Aksoy M, Birdwood G, eds. *Hypertransfusion and Iron Chelation in Thalassaemia*. Berne: Hans Huber, 1985; 30-47.
123. Kattamis CA, Kattamis AC. Management of thalasseмии: growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. *Semin Hematol* 1995; 32(4):269-79.
124. O'Brien JE, Brookes M. Determination of reference values for a novel ketoamine-specific fructosamine assay for assessment of diabetic glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1(4):447-55.
125. Krause R, Halwachs-Baumann G, Trinker M, et al. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 2000; 23(3); p. 339.
126. Jones TW, Boulware SO, Caprio S, Merkel P, Amiel SA, Pearson HA, Sherwin RS, Tamborlane WV. Correction of hyperinsulinemia by glyburide treatment in nondiabetic patients with thalassaemia major. *Pediatr Res* 1993; 33(5):497-500.
127. Passa P, Rousselie F, Gauville C, Canivet J. Retinopathy and plasma growth hormone levels in idiopathic hemochromatosis with diabetes. *Diabetes* 1977; 26(2):113-20.
128. Incorvaia C, Parmeggiani F, Mingrone G, Sebastiani A, De Sanctis V. Prevalence of retinopathy in diabetic thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:879-83.
129. Loebstein R, Lehotay OC, Luo X, Barttay W, Tyler B, Sher GO. Diabetic nephropathy in hypertransfused patients with beta-thalassaemia. The role of oxidative stress. *Diabetes Care* 1998; 21 (8):1306-9.
130. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28(12):1039-57.
131. Hales CN, Randle PJ. Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem J* 1963; 88:137-46.
132. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Liewellin P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 1972; 25(4):326-9.

133. Ramachandran A, Snehalatha C, Kapur A, Vijay V, Mohan V, Das AK, Rao PV, Yajnik CS, Prasanna Kumar KM, Nair JD; Diabetes Epidemiology Study Group in India (DESI). High prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in India: National Urban Diabetes Survey. *Diabetologia* 2001; 44(9):1094-101.
134. el-Hazmi MA, al-Swailem A, al-Fawaz I, Warsey AS, al-Swailem A. Diabetes mellitus in children suffering from beta-thalassaemia. *J Trop Pediatr* 1994; 40(5):261-6.
135. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(6):651-6.
136. Canpolat N, Aydoğan G, Akçay A, Şalcıoğlu Z, Akıcı F, Kıyak A. B-Talasemi Major ve Glukoz Metabolizması Bozukluğu. *SSK Tepecik Hast Derg* 2004; 14(2):119-24.
137. Dedeoğlu S, Işık K, Kut A, Timur Ç, Arslanoğlu İ, Ataözden E, Ünal F. Talasemi Majorlu Çocuklarda Pankreas Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğuunda Demir Birikiminin İrdelenmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 1998; 13(1):13-17.
138. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006 (Basımda).
139. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(3):315-21.
140. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Ped Endocrinol Rev* 2004; 2(suppl 2):285-91.
141. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 2003; 162(3):139-46.
142. Pearson HA, O'Brien RT. The management of thalassaemia major. *Semin Hematol* 1975; 12(3):255-65.
143. Wolman IJ, Ortolani M. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 165(1):407-14.
144. Necheles TF, Chung S, Sabbah R, Whitten D. Intensive transfusion therapy in thalassaemia major: an eight-year follow-up. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232(0):179-85.
145. Costin G, Kogut MD, Hyman C, Ortega JA. Carbohydrate metabolism and pancreatic islet-cell function in thalassaemia major. *Diabetes* 1977; 26(3):230-40.
146. Dandona P, Hussain MAM, Varghese Z, Politis D, Flynn DM, Hoffbrand AV. Insulin resistance and iron overload. *Ann Clin Biochem* 1983; 20:77-9.
147. Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal changes in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51(11):828-36.
148. Lassman MN, Genel M, Wise JK, Hendler R, Felig P. Carbohydrate homeostasis and pancreatic islet cell function in thalassaemia. *Ann Intern Med.* 1974 Jan;80(1):65-9.
149. Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassaemia major. *Metabolism* 1977; 26(1):43-52.
150. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS, Bunn HF. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981; 304(6):319-24.
151. Awai M, Narasaki M, Yamanoi Y, Seno S. Induction of diabetes in animals by parenteral administration of ferric nitrilotriacetate. A model of experimental hemochromatosis. *Am J Pathol* 1979; 95(3):663-73.

152. Ellis Jt, Schulman I, Smith Ch. Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in Cooley's (Mediterranean) anemia; with observations on the pathogenesis of the siderosis and fibrosis. *Am J Pathol* 1954; 30(2):287-309.
153. Fink H. Transfusion Hemochromatosis in Cooley's Anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 119:680-5.
154. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, Siegel E, Creutzfeldt W. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26(6):441-4.
155. Stocks AE, Powell LW. Carbohydrate intolerance in idiopathic haemochromatosis and cirrhosis of the liver. *Q J Med* 1973; 42(168):733-49.
156. Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, Oakley WG, Williams R. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis. *Am J Med* 1972; 52(2):203-10.
157. Rowe JW, Wands JR, Mezey E, Waterbury LA, Wright JR, Tobin J, Andres R. Familial hemochromatosis: characteristics of the precirrhotic stage in a large kindred. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56(3):197-211.
158. Atti G, Capra L, deSanctis V, Vullo C, Bagni B. Beta-cell function assessed by plasma C-peptide evaluation in diabetic thalassaemic patients. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38(2):123-32.
159. Lin KH, Lin KS, Feig SA. Marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1(2):115-20.
160. World Health Organization Expert Committee: Second Report on Diabetes Mellitus. Geneva, World health Org., 1980 (Tech. Rep. Ser., no. 646)
161. De Sanctis V, D'Ascola G, Wonke B. The development of diabetes mellitus and chronic liver disease in long term chelated beta thalassaemic patients. *Postgrad Med J* 1986; 62(731):831-6.
162. 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(3):126-32.
163. Dymock IW, Williams R. Haemochromatosis and diabetes. *Postgrad Med J* 1971; 1(Suppl 1):79-83.
164. Balcerzak SP, Mintz DH, Westerman MP. Diabetes mellitus and idiopathic hemochromatosis. *Am J Med Sci* 1968;255:53-62.
165. Erttmann R, Hausdorf G, Landbeck G. Pancreatic sonography in thalassemia major. *Klin Padiatr* 1983; 195(2):97-9.
166. Engle Ma. Cardiac Involvement In Cooley's Anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 119:694-702.
167. Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. *Br Med J* 1974; 2(909):16-20.
168. Risdon RA, Barry M, Flynn DM. Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassaemia. *J Pathol* 1975; 116(2):83-95.
169. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In Tiengo A, Alberti KGMMM, Del Prato S, Vrancic M, eds, *Diabetes secondary to pancreatopathy*. Amsterdam. Excerpta Medica, 1988:35-50.
170. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2):478-83.

171. Felig P, Wahren J. Symposium I: hormone-fuel interactions in normal and diabetic man. The liver as site of insulin and glucagon action in normal, diabetic and obese humans. *Isr J Med Sci* 1975; 11(6):528-39.
172. Karahanyan E, Stoyanova A, Moumdzhiev I, Ivanov I. Secondary diabetes in children with thalassaemia major (homozygous thalassaemia). *Folia Med (Plovdiv)* 1994; 36(1):29-34.
173. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, Fernandez-Castaner M, Soler J. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21(1):62-8.
174. 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(9):574-8.
175. Zervas A, Katopodi 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(2):151-4.
176. Phenekos C, Karamerou A, Pipis P, Constantoulakis M, Lasaridis J, Detsi S, Politou K. Thyroid function in patients with homozygous beta-thalassaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20(4):445-50.
177. Proietto J, Nankervis A, Aitken P, Dudley FJ, Caruso G, Alford FP. Insulin resistance in cirrhosis: evidence for a post-receptor defect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21(6):677-88.
178. Rojdmarm S, Bloom G, Chou MC, Field JB. Hepatic extraction of exogenous insulin and glucagon in the dog. *Endocrinology* 1978; 102(3):806-13.
179. Bonora E, Coscelli C, Orioli S, Cambi R, Buzzelli G, Gentilini P, Butturini U. Hyperinsulinemia of chronic active hepatitis: impaired insulin removal rather than pancreatic hypersecretion. *Horm Metab Res* 1984; 6(3):111-4.
180. Riggio O, Merli M, Cangiano C, Capocaccia R, Cascino A, Lala A, Leonetti F, Mauceri M, Pepe M, Rossi Fanelli F, Savioli M, Tamburrano G, Capocaccia L. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metabolism* 1982; 1(6):627-34.
181. Labropoulou-Karatzas C, Goritsas C, Fragopanagou H, Repandi M, Matsouka P, Alexandrides T. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9):1033-6.
182. Kowdley KV, Kaplan MM. Iron-chelation therapy with oral deferiprone-toxicity or lack of efficacy? *N Engl J Med* 1998; 339(7):468-9.