



**TALASEMİLİ HASTALARA
UZUN VE KALİTELİ YAŞAM**

LONG AND QUALITY LIFE TO PATIENTS
WITH THALASSEMIA

**TALASEMİDE ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR
ENDOCRINE COMPLICATIONS IN THALASSEMIA**

Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Duran CANATAN

Hazırlık / Layout

AKHAV

Baskı / Printing

Step Repro Dijital
Sertifika No: 14142

Bu Kitap
AB Erasmus + Equality Projesi
kapsamında AKHAV tarafından basılmıştır.

This book has been printed by AKHAV,
The President of Mediterranean
Blood Diseases Foundation
under EU + Equality project

Editör / Editor in Chief



Prof. Dr. Duran CANATAN

EDİTÖRDEN

Kırk yıllık meslek hayatını ülkemizin önemli bir halk sağlığı sorunu olan Talasemi'ye adanmış bir bilim insanı olarak, talaseminin önlenmesi yanında talasemik hastaların uzun ve kaliteli yaşamı konusunda çalışmalarımız devam ediyor.

Beni Talasemi konusuna yönlendiren ve idolüm olan, hocam rahmetli Prof. Dr. Ayten Arcasoy'un 1977 yılında öğrencilik yıllarında başlattığı Talasemi yolu, Ankara, Akdeniz ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültelerinde, Antalya Devlet Hastanesi ve Azerbaycan Haydar Aliyeva Talasemi Merkezlerinde ve Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Talasemi Tanı merkezinde devam etmektedir.

Talasemi önlenmesi ve tedavisi konusunda hocamın önerisi ile, TBMM den "Kalıtsal Kan Hastalıkları Mücadele Kanunu" 30 Aralık 1993 tarihinde yayınlandı.

Sağlık Bakanlığının 1994 yılında başlattığı Talasemi projesinde, 2013 yılına kadar Bilim Kurulu üyeliği, Ulusal Talasemi Konseyi başkanlığı, Talasemi Federasyonu başkanlığı görevleri ile, Ulusal Hemoglobinopati Önleme projesi yanında, bir Dünya Talasemi Kongresi, altı uluslararası kongre ve on sekiz eğitim seminerleri düzenledik.

Ülkemizde talaseminin en yoğun olduğu Antalya'da, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfını (AKHAV), özellikle başta Talasemi olmak üzere kalıtsal kan hastalıkları ve edinsel kan hastalıkları konularında dünya standartları düzeyinde uygulama, eğitim ve bilimsel araştırmalar yapmak üzere 1996 yılında, hasta yakınları, işadamları ve hekimlerin katılımıyla kurduk.

Vakfımızın 1996 yılında Antalya Valiliği, Sağlık Müdürlüğü, Belediyeler ve yerel Yönetimler ile başlattığı "Önce Talasemi Sonra Nikâh" kampanyası sonucunda Antalya şehir merkezinde Talasemili hasta doğumu %90 azalmıştır.

Bu kampanya Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında Talasemi Önleme Projesi ile, tüm ülkeye yayılarak 41 ilde uygulanmaya konmuştur ve devam etmektedir.

Vakfımız, 1996 yılında Antalya Valiliği, İl Sağlık Müdürlüğü, Antalya Belediyesi, Sivil Toplum örgütleri iş birliği ile "Talasemi Çiçekleri Solmasın" kampanyası ile, toplum bilinçlendirilerek her Talasemi hastasına sürekli kan bağışı kazandırmak için "Kan annesi ve Kan babası" programı başlatmıştır. Bu kampanya da 2006 yılından itibaren Türk Kızılay'ı tarafından tüm ülkede uygulamaya konulmuştur.

Vakfımız, Sağlık Müdürlüğü ve Hayırsever Adem Tolunay işbirliği ile, Antalya Eğitim ve Araştırma merkezi bahçesine 2007 yılında ülkemizde ilk defa bir Talasemi Merkezini kazandırmıştır.

Vakfımız, kurulduğundan beri Antalya'nın her bölgesinde kamu kuruluşları ve Sivil Toplum örgütleri ile talasemi farkındalık programlarını sürdürmektedir.

Vakfa yapılan bağışlar yanında, vakfın Antalya şehir merkezinde kurmuş olduğu Talasemi Tanı Merkezinden elde edilen gelirler ile Talasemili hastalara eğitim ve sosyal konularda destek sağlanmaktadır.

Avrupa Birliği Erasmus + Projeleri 2016 başvuru döneminde, Antalya Valiliği (Avrupa Birliği ve Dış İlişkiler Bürosu / CEUPA) desteğiyle hazırlanmış olan "Talasemik Gençlere Daha Kaliteli Bir Yaşam Sunmak İçin Endokrin Komplikasyonlarının Tanısı ve Tedavisi (EQUALITY)" isimli Avrupa Birliği Erasmus+ Programı K2 Stratejik Ortaklık Projemiz hibe almaya hak kazanmıştır.

Proje 2016 - 2018 yıllarında Antalya Valiliği yanı sıra, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi ve Antalya Talasemi Derneği ile İtalya'dan Casa di Cura Quisisana, İspanya'dan Barcelona Üniversitesi Joseph Carrare Enstitüsü ortaklığında yürütülmektedir.

Projemizin amacı, talasemik hastaların hayat standartlarının yükseltilmesi, yaşam sürelerinin uzatılması ve farkındalık yaratılmasıdır. Proje Türkiye geneline yayılacak, ICET-A kanalı ile Avrupa ve Dünya hastalarına ulaşacaktır.

Proje "ERASMUS" kurallarına uygun olarak yürütülmektedir. Çünkü projede Equality (Eşitlik), Reality (Gerçeklik), Acceptibility (Kabul edilebilirlik), Specialty (zellik), Measure (llebilirlik), Universal (Evrensellik) ve Sensitivity (Hassasiyet) zelliklerine dikkat edilmektedir.

Proje fikrinin oluşturulmasında, talasemi konusuna kırk yedi yıldır alışan, Talasemiye kendini adanmış değerli bilim insanı İtalya Ferrara'dan Prof. Dr. Vincenzo de Sanctis'e özel teşekkür etmek istiyorum. Son yirmi yıldan beri uluslararası talasemi alanında birlikte çalışmaktayız, kurmuş olduğu Uluslararası Talasemi Endokrin Komplikasyonlar Platformun (ICET-A) da yaklaşık yirmi ülkeden temsilci var, bende Türkiye temsilciğini sürdürmekteyim.

Ayrıca son on yıldan beri Avrupa'da yürütölen, Avrupa Nadir Hematolojik Hastalıklar Proje (ENERCA) başkanı olan ve projemizin Elektronik tabanlı eğitimini sürdüren İspanya Barselona'dan Prof. Dr. Joan Lluís Vives Corrons'a özel teşekkürlerimi sunarım.

Projenin yazım ve başvuru aşamasında her türlü desteği sağlayan, projenin gözlem ve denetimini yapan Antalya Valiliği CEUPA ekibine ve hastaların takip ve tedavisini sürdüren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekibine, Mobil uygulamayı yöneten olan Antalya Talasemi Derneğine teşekkürlerimi sunarım.

Bu kitabın yazılmasına değerli katkıları sağlayan, Sağlık Bakanlığına, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan değerli bilim insanlarına, vakfımız yönetim kurulunda ve projede görev yapan değerli arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Kitabın dizgi ve edite edilmesinde, büyük çabalar gösteren Vakfımızın Halkla İlişkiler Sorumlusu Hatice Demir Tekin'e teşekkür ederim.

Bu kitabın tüm talasemili hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına ve yaşam sürelerinin uzatılmasına yarar sağlaması dileği ile...

26 Eylül 2018

Prof. Dr. Duran CANATAN

Editör / Proje Koordinatörü

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV)

Yönetim Kurulu Başkanı

FROM EDITOR IN CHIEF

As a scientist of thalassemia, I continue to work on the long and quality life of thalassemic patients as well as the prevention of thalassemia for forty years.

My teacher, who Prof. Dr. Ayten Arcasoy guided me to the subject of thalassemia in 1977, then my studies continues at Ankara, Akdeniz and Süleyman Demirel University Medical Faculties, Antalya State Hospital and Azerbaijan Heydar Aliyeva Talasemi Center and at the Thalassemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation.

With the recommendation of my teacher about the prevention and treatment of thalassemia,"The Law on the Fighting of Inherited Blood Diseases was approved by Turkish Parliement on 30 December 1993.

After law, Ministry of Health initiated thalassemia project in 1994, I worked in this project as membership of the Scientific Committee, The president of National Thalassemia Council , and the President of Thalassemia Federation from 1994 to 2013. We organized thalassemia prevention project, in addition, a World Congress of Thalassemia, six international congresses and eighteen training seminars In Turkey, thalassemia is the most intense Antalya,

The Mediterranean Blood Diseases Foundation (AKHAV) was established by the participation of patients' relatives, businessmen and physicians to conduct world-class practice, education and scientific research on hereditary blood diseases and acquired blood diseases, especially Thalassemia in 1996.

Our foundation initiated a campaign named "First thalassemia test then marriage" together with Antalya Governorship, Health Manager and Antalya Municipality in 1996, therefore newborns with thalassemia in Antalya city center decreased 90%. This campaign has been implemented by the Ministry of Health as a Thalassemia Prevention campaign, spreading to all countries and applying to 41 countries in 2003.

Our foundation project "Blood Mother and Blood Father" is being implemented in order to raise awareness of the society with the campaign of "Don't Fading of Thalassemia Flowers" and to maintain blood donation to every Thalassemia patient in 1996. Since 2006, this campaign has been implemented into practice by the Turkish Red Crescent in all countries.

In cooperation with the Ministry of Health and Humanitarian Adem Tolunay, our Foundation has provided a thalassemia center for the first time in our country in 2007 in the garden of Antalya Education and Research Center.

In addition to the donations made by the Foundation, the incomes obtained from the foundation (AKHAVTAG) established in the city center of the foundation of Antalya are supported to patients with thalassemia for education and social issues.

European Union Erasmus + Projects The European Union Erasmus + Program K2 Strategic Partnership Project, named as "EQUALITY" to provide a better quality of life for thalassemic young people, with the support of our Governor (European Union and External Relations Bureau / CEUPA) has been awarded a grant.

The project will be carried out with partnerships Antalya Governorship, Antalya Training Research Hospital and Antalya Thalassemia Association, Casa di Cura Quisisana from Italy and Joseph Carrare Institute of Barcelona University from Spain in between 2016 and 2018.

The aim of our project is to raise the standards of life of thalassemic patients, to extend their life span and to raise awareness. The project will spread throughout Turkey, reaching ICET-A channel and European and Worldwide patients.

Once the project is completed, Antalya, then Turkey, then Europe, and then Thalassaemia patients all over the world will be better trained and treated, and their quality of life and duration will be prolonged.

The project will be conducted in accordance with ERASMUS 'rules. Because the project will pay attention to the properties of Equality, Reality, Acceptability, Specialty, Measure, Universal, and Sensitivity.

I would like to thank to Professor Dr. Vincenzo de Sanctis from Ferrera from Italy who has dedicated his life to the Talasemia for 47 years is a valuable scientist for creation of the project, to Prof. Dr. Joan Lluís Vives Corrons from Barcelona, Spain, who will implement the electronic training program of the project who is coordinator of ENERCA at the same time, to Governorship of Antalya for providing all kinds of support during the project writing and supervision phase, to Antalya Education and Research Hospital team which will provide application support and to the Antalya Thalassaemia Association which will manage the Mobil Application.

I would like to thank to the valuable scientists who are working at University of Health Science, Antalya Training and Research Hospital for providing valuable contributions to this book, I also thank to my colleagues from our foundation.

I would like to thank to Hatice Demir Tekin who works at public relation of foundation for great efforts in editing and public organization of the book.

I hope that this book will be benefit at increasing the quality of life of all patients with thalassaemia and extending their life span.

*With my respect
Professor Dr. Duran CANATAN
Editor in Chief / Project Coordinator
The President of Mediterranean Blood Diseases Foundation (AKHAV)*

Önsöz / Preface



Dr. Elif Güler KAZANCI

AKDENİZ ANEMİSİ (BETA TALASEMİ) TAŞIYICILIĞI VE HASTALIĞI *MEDITERRANEAN ANEMIA (BETA THALASSEMIA) TRAIT AND DISEASE*

Beta talasemi anne ve babadan çocuklara kalıtsal olarak geçen, önlenemez bir kan hastalığıdır. Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Taşıyıcıların saptanması, genetik danışma ve doğum öncesi tanı konabilmesiyle engellenebilir bir hastalık olmasına rağmen, dünyada her yıl en az 365.000 talasemi hastası doğmakta ve tedavi görmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.600.000 talasemi taşıyıcısı ve 6500 kadar talasemi hastası vardır. Beta talasemi hastalığı tedavi düzgün sürdürülmezse yaşam süresini belirgin kısaltan ve yaşam kalitesini çok olumsuz etkileyen ağır bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi zordur ve maliyeti çok yüksektir. Talasemili bir hastanın yıllık tedavi maliyeti 10.000 dolar civarındadır. Bu nedenle, hastalıklı bireylerin doğmasını engellemek çok önemlidir ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması devlet tarafından da desteklenmektedir.

Ülkemizde akraba evliliklerinin sık ve doğum hızının yüksek olması, beklenen değerin üzerinde talasemili çocuk doğmasına sebep olmaktadır.

Talaseminin kontrol altına alınmasındaki en önemli ve en etkili yöntem, toplum taramaları yapılarak taşıyıcıların belirlenmesi, hastalıkla ilgili olarak halkın eğitilmesi ve prenatal tanı ile hemoglobinopatili bebeklerin doğumunun engellenmesidir.

Taşıyıcıları belirlerken, özellikle birden fazla gen mutasyonunun olduğu bölgelerde daha dikkatli olunmalıdır.

Sağlık Bakanlığınca 2002 yılında hazırlanan standart bir form 81 ilin Sağlık Müdürlüklerine gönderilmiş ve illerindeki hemoglobinopati vakalarını bildirmeleri istenilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Türkiye Hemoglobinopati Haritası oluşturulmuştur (Canatan ve Aydınok, 2007).

Türkiye'de, beta-talasemi taşıyıcı sıklığının %2.1 olduğu göz önünde bulundurulduğunda (<http://www.thd.org.tr/>) ve ülke nüfusunun yaklaşık 78.000.000 olduğu dikkate alındığında 1.638.000 taşıyıcının bulunduğu öngörülebilir. Her ikisi taşıyıcı olan çiftlerin sayıları Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yer alan 41 ilden 2008 yılından beri toplanmakta olup, 2008 yılından 2015 (ilk 6 ay) yılına kadar toplam her ikisi de taşıyıcı olan 7.013 yeni çift bildirilmiştir. Söz konusu verilerden hareketle son yılların seyri izlendiğinde yıllık ortalama olarak her ikisi de taşıyıcı 1.200 yeni çiftin evlendiği söylenebilir.

Hemoglobinopati Kontrol Programı kapsamında 41 İlden bildirilen formlardan oluşturulmuş doğum yılına göre yeni doğan hemoglobinopatili hasta sayıları dağılımına bakıldığında 2004 yılında 305 hasta var iken bu rakam sürekli bir azalma eğilimi göstererek 2012'de 114'e kadar düşmüş olup, son yıllarda (2013 ve 2014 yıllarında) doğmuş olan hastaların teşhisinin konulması ve bildirimini devam ettiğiinden bu yılların verileri önceki yıllara nazaran düşüktür.

Preimplantasyon Genetik Tanı ve Tedavi

(PGTT) nedeni bilinen birçok kalıtsal hastalığın gebelik hiç oluşmadan önüne geçilebilmesi mümkün olduğundan oldukça önemli ve güçlü bir yöntemdir.

Ayrıca bu yöntem talasemi, aplastik anemi, orak hücreli anemi, metabolik depo hastalıkları, immün yetmezlikler, lösemi gibi kemik iliği nakli ile şifa bulan ya da klinik seyri düzelen hastalıklarda doku tipi uyumlu sağlıklı kardeş doğmasına da olanak verebildiğinden tedavi anlamında da oldukça etkin bir yöntemdir. Sağlık Bakanlığımız Talasemide ilk bebeğin sağlıklı doğmasına yönelik PGGT ve sonrasında uygulanacak olan İVF tedavisinin geri ödeme kapsamına alınması için torba yasaya kanun teklifi hazırlığı tamamlamıştır.

Sağlıklı nesiller için tarama programlarının 81 ile yaygınlaştırılması planlamakta olup Ulusal Kalıtsal Hastalıklarla Mücadele Konseyi oluşturulması için çalışmalar son hızla devam etmektedir.

Ülkemizin geleceği, çocuklarımızın sağlığı için hep birlikte büyük bir azim ve motivasyon ile çalışmaya devam edeceğiz...

*Uzman Dr. Elif Güler KAZANCI
Specialist Dr. Elif Güler KAZANCI
T.C. Sağlık Bakanlığı
Ministry of Health of Turkey*

İçindekiler / Index



Prof. Dr. Erdal KURTOĞLU Türkiye ve Avrupa ülkelerinde talasemi sorunu The problem of thalassemia in Mediterranean Countries	1-5
Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN Assoc. Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN Talasemi hastalarında endokrin komplikasyonların farklı ülkelerde epidemiyolojisi The epidemiology of endocrine complications in thalassemia in different countries	7-12
Prof. Dr. Duran CANATAN Talasemi genotipinin endokrin komplikasyonlar üzerine etkisi The Effects of genotype of thalassemia on endocrine complications	13-26
Uzman Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ Specialist Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ Talasemide transfüzyon prensipleri Transfusion principles in thalassemia	27-40
Uzman Dr. Vedat ASLAN Specialist Dr. Vedat ASLAN Talasemide demir yükü ve yönetimi Iron overload and management in thalassemia	41-49
Uzman Dr. Rıza Taner BARAN Specialist Dr. Rıza Taner BARAN Talasemide büyüme ve gelişme sorunları Growth and development problems in thalassemia	51-61
Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN Assoc. Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN Talasemi hastalarında glukoz intoleransı ve diyabet Glucose intolerance and diabetes in thalassemic patients	63-69

Uzman Dr. Vedat ASLAN Specialist Dr. Vedat ASLAN Talasemi hastalarında tiroid ve paratiroid fonksiyon bozuklukları Thyroid and Parathyroid function disorders in thalassemia	71-77
Uzman Dr. Rıza Taner BARAN Specialist Dr. Rıza Taner BARAN Talasemide puberte problemleri ve hipogonadizm Puberty problems and hypogonadism in thalassemia	79-86
Doç. Dr. Süheyla GÖRAR Assoc. Prof. Dr. Süheyla GÖRAR Talasemide fertilitite ve üreme sorunları Fertility and reproductive problems in thalassemia	87-108
Prof.Dr. Duran CANATAN Talasemide kemik sorunları: Osteopenia ve Osteoporoz Bone problems in thalassemia: Osteopenia and Osteoporosis	109-124
Doç. Dr. Süheyla GÖRAR Assoc. Prof. Dr. Süheyla GÖRAR Talasemide endokrin komplikasyonların takibinde kullanılan algoritmalar (ICET-A önerileri) Algorithms used in the follow-up of endocrine complications of thalassemia(The recommendations of ICET-A)	125-147
Uzman Dr. Zehra Diyar Tamburacı USLU Specialist Dr. Zehra Diyar Tamburacı USLU Talasemide Kardiyak sorunlar ve yönetimi Cardiac problems and management in thalassemia	149-167
Dr. Zekiye ÖZDEMİR / Dr. Özlem ERİNEKÇİ Türkiye'de Talasemi konusunda çalışmalar ve idari yapılanma Thalassemia and administrative restructuring studies in Turkey	169-177

Türkiye ve Avrupa Ülkelerinde Talasemi Sorunu
Thalassemia Problem in Turkey and European Countries

Prof. Dr. Erdal KURTOĞLU

Prof. Dr. Erdal KURTOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim-Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Adult Hematology

TÜRKİYE ve AVRUPA ÜLKELERİNDE TALASEMİ SORUNU
THALASSEMIA PROBLEM IN TURKEY AND EUROPEAN COUNTRIES

Özet

Talasemi otozomal geçişli bir hastalıktır. Talasemi Uzak Doğu Asya'dan başlayıp Avrupa ve Kuzey Afrika'yı içine alan geniş bir coğrafyayı etkiler. Türkiye'de talasemi görülme sıklığı %2.1 civarındadır. Fakat Türkiye'nin güney bölgesinde bu sıklık daha yüksektir. Prenatal tanı talasemi ile mücadelede en önemli metottur. Türkiye, 1993 yılından günümüze kadar talasemiye önlemek için önemli gayretler sarfetmiştir. Yüksek riskli bölgelerde evlilik öncesi hemoglobin elektroforezi zorunlu hale getirilmiştir. Bu önlemlerle birlikte yeni vakaların görülme sıklığı ciddi şekilde azalmıştır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, hemoglobinopati, Türkiye, Avrupa

Abstract

Thalassemia is an autosomal disorder. It effects a wide geographic area extending from far east Asia to Europa and North Africa. But it is rare in Central Europa. Its incidence is about 2.1% in Turkey. But incidence increases progresively in Southern Turkey. Prenatal diagnosis is the most important method to prevent thalassemia. Turkey made great efforts starting from 1993 to now to prevent thalassemia. Hemoglobin electrophoresis is mandatory before marriage in high risk areas. These preventive measures dramatically decreased the number of new cases.

Talasemi, otozomal geçişli kalıtsal bir kan hastalığıdır. Hastalık uzak doğu Asya'dan, Arabistan Yarımadası'na ve Türkiye, Yunanistan ve İtalya'yı içine alarak Kuzey Afrika boyunca yayılım gösterir. Ancak özellikle Avrupa'ya olan göçün artması ile birlikte önceden çok nadir görülen Orta ve Kuzey Avrupa ülkelerinde de sıklıkla görülür hale gelmiştir.

Ülkemizdeki ortalama beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %2.1 civarındadır. Bu da ortalama 1.300.000 taşıyıcıya karşılık gelir. Bu miktarda taşıyıcıya bağlı olarak yılda 300-400 civarında hasta çocuğun dünyaya gelme olasılığı söz konusudur. Ülkemizde ortalama 4500 civarında da talasemi hastası vardır. En sık taşıyıcılığın görüldüğü bölgeler, Çukurova ile birlikte Akdeniz Bölgesi, Ege ve Marmara Bölgeleridir. Taşıyıcılık oranları bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Ülkemizdeki farklı illerde taşıyıcılık oranları şu şekildedir: Adana %3.7, Antakya %4.6, Antalya %13.1, Aydın % 5.1, Bursa %1.7, Denizli %2.6, Diyarbakır %3.6, Edirne % 6.4, Isparta %2.4, İstanbul % 4.5, İzmir %4.8, Kahramanmaraş %0.7, Kırklareli %3.4, Mersin %2.3, Muğla %4.5, Urfa %6.4.

Prenatal tanının, talasemi hastalığını önlemede en önemli mücadele yolu olduğunun anlaşılması ile birlikte önleyici tedbirler ön plana çıkmaya başladı. Böylece ülkemizde ilk defa 30.12.1993 tarihinde 3960 sayılı "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu" çıkarıldı. Bu kanuna dayanarak sağlık bakanlığı tarafından taşıyıcılık oranının yüksek olduğu Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla illerinde talasemi merkezleri kuruldu. Bu merkezlerde hastaların tedavileri ve talasemi önleme ve halkı bilgiler çalışmaları birlikte yürütölmeye başlandı. 1994'de bu illerde il hıfzıssıhha kurulu kararı ile evlenecek çiftlere evlilik öncesi tarama testi yapılması zorunlu hale getirildi.

23.06.2000'de sağlık bakanlığı ana-çocuk sağlığı aile planlaması ve tedavi hizmetleri genel müdürlüğü ve talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan üniversite, SSK ve devlet hastaneleri ile vakıf ve dernek temsilcileri biraraya gelerek "Ulusal Hemoglobinopati Konseyini" kurmuşlardır. Bu konseye ait danışma ve yürütme kurulları oluşturuldu. Bu konseyin amacı, ülkemizde talasemi konusunda çalışan kurumları bir araya getirmek ve tek merkezden bu konu ile ilgili çalışmalar yapmaktır. Konsey, sağlık bakanlığı ile birlikte üç uluslararası yaz okulu ve talasemi gençlik kampları düzenlemiştir.

24.10.2002 tarihinde sağlık bakanlığı ve ulusal hemoglobinopati konseyi tarafından hazırlanan "kalıtsal kan hastalıkları" yönetmeliği yayınlandı. Ardından 08.05.2013 tarihinde sağlık bakanlığı 33 ilde hemoglobinopati önleme programını uygulamaya başladı. Bu programa göre çiftlerin evlenmeden önce hemoglobin elektroforezi yaptırması ve genetik danışmanlık verilmesi zorunlu hale getirildi. Bu uygulama ile 2020'de 272 olan talasemili bebek doğumu 2010'da 25'e gerilemiştir.

Ülkemizde farklı bölgelerde faaliyet gösteren talasemi dernekleri 19.04.2005 tarihinde biraraya gelerek güç birliği yapmak amacı ile talasemi federasyonunu kurdular.

Güney Avrupa ülkelerinde talasemi taşıyıcılığı yüksek oranda iken Orta ve Kuzey Avrupa ülkelerinde bu oran oldukça düşüktür. İtalya'da Po Ovası'nda %7-19, Sardunya Adası'nda %30 oranında taşıyıcılık saptanmıştır. Yunanistan'da ise %7.4 oranında taşıyıcılık saptanmıştır. Girit'te %4-9, Rodos'ta %25, Güney Kıbrıs'ta %12-15, Kuzey Kıbrıs'ta %14 ve Malta'da %3-5 oranları saptanmıştır. İspanya, Portekiz ve Fransa'da %1-2 sıklığında görülürken, Orta Avrupa'da çok düşük oranlar mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Canatan D ve Aydınok Y: Talasemi ve hemoglobinopatiler tanı ve tedavi. Talasemi federasyonu, 11-18, 2007.
2. Bozkurt G. Talasemi sendromları. Talaseminin Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti yerinde dünü ve bugünü, Lefkoşe, KKTC, 1999.
3. De Sanctis V et. al. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9(1): doi: 10.4084/MJHID.2017.018.

*Talasemi Hastalarında Endokrin Komplikasyonların
Farklı Ülkelerdeki Epidemiyolojisi
The Epidemiology of Endocrine Complications
in Thalassemia in Different Countries*

*Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN
Assoc. Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN*

Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN
Assoc. Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim-Araştırma Hastanesi
Çocuk Endokrin Kliniği
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Pediatric Endocrinology Clinic

**TALASEMİ HASTALARINDA ENDOKRİN
KOMPLİKASYONLARIN FARKLI ÜLKELERDEKİ EPİDEMİYOLOJİSİ**
*THE EPIDEMIOLOGY OF ENDOCRINE COMPLICATIONS
IN THALASSEMIA IN DIFFERENT COUNTRIES*

Özet

Talesemiler ve orak hücre anemisi dünya genelinde en sık görülen genetik hastalıklardır. Günümüzde talesemi hastalığının tedavisini belli aralıklarla yapılan kan transfüzyonları oluşturmaktadır. Yapılan bu transfüzyonlar sonucu ortaya çıkan fazla demir zamanla çeşitli organlarda birikerek hücre hasarına yol açar. Vücutta biriken demiri uzaklaştırmak için çeşitli şelasyon tedavileri uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda talasemi hastalarında endokrin komplikasyonların görülme sıklığı ülkeler arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların nedenleri arasında şelasyon tedavisine uyum, hasta yaşı ve demir toksisitesine maruz kalınan süre, irksal ve genetik farklılıklar ve tabii ki hasta eğitimi ve toplumsal farkındalık sayılabilir. Hastaların oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilinçlendirilmesi ve düzenli endokrinoloji konsültasyonları ile oluşabilecek hastalıklar önlenmekte veya hastalığın ortaya çıkışı geciktirilmekte bu da dolayısıyla endokrin hastalıklarının sıklığını azaltmakta veya değiştirmektedir.

Sonuç olarak, talasemi hastalarının eğitimi, komplikasyonlar açısından bilinçlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşım endokrin komplikasyonların sıklığının azaltılmasında hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: *Talasemi, endokrin bozukluklar, prevelans*

Abstract

Thalassemia and sickle-cell disease are the most commonly inherited genetic disorders throughout the world. The current management of thalassemia includes regular transfusions and chelation therapy. It is important that physicians be aware that endocrine abnormalities frequently develop mainly in those patients with significant iron overload due to poor compliance to treatment. Abnormalities should be identified and treatment initiated in consultation with an endocrinologist and managed accordingly. In many studies, it has been stated that the prevalence of endocrinopathies in thalassemic patients varies from country to country. There are some major reasons for this variation, these are compliance to chelation therapy, patient's age, time to exposure to iron overload, genetic and racial differences, and most importantly patient education and social awareness.

In conclusion, patient education, raise of patient's awareness to thalassemic endocrinopathies, and multidisciplinary approach constitute the fundamentals of management of the thalassemic patients in order to reduce endocrinopathies.

Key words: *Thalassemia, endocrinopathy, prevalence*

Hemoglobinopatiler (özellikle talasemiler ve orak hücre anemisi) dünya genelinde en sık görülen genetik hastalıklardır ve dünya genelinde her yıl yaklaşık 240.000 bebeğin bu hastalıklarla doğduğu bilinmektedir (1).

Maalesef günümüzde halen talasemi hastalığının tedavisini 2-4 hafta aralarla yapılan kan transfüzyonları oluşturmaktadır. Yapılan bu transfüzyonlar hastanın hemoglobin değerini yükseltmesine rağmen yıllar içerisinde çeşitli organlarda ciddi bir demir yükü oluşturmaktadır. Hücre içinde biriken demir toksik etki göstermekte, hücresel işlevleri bozmakta ve nihayetinde hücre ölümüne ve organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (2). Ayrıca kronik anemi ve doku hipoksisi de hücresel hasarı ve organ disfonksiyonunu hızlandırmaktadır.

Vücutta biriken demiri uzaklaştırmak için çeşitli şelasyon tedavileri uygulanmaktadır. İntravenöz veya subkutan yapılan desferroksamin, oral alınabilen deferipron ve deferasirox şelatör ajanlara örnek olarak verilebilir. Fakat bu ilaçların uygulaması zor ve yan etkileri fazla olduğu için genellikle hasta uyumu düşüktür. Talasemi majör (TM) hastalarında tekrarlayan kan transfüzyonları sonucu oluşan demir yükü, yeterli şelasyon yapılmaması halinde endokrin bezlerde birikerek birçok hormon eksikliğine neden olabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda talasemi hastalarında endokrin komplikasyonların görülme sıklığı ülkeler arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Altı ülkeyi kapsayan bir çalışmada TM hastalarında endokrin komplikasyonlar değerlendirilmiştir(3). Hipogonadizm ve boy kısalığı en sık görülen hastalıklar iken diyabet, hipotiroidi ve hipoparatiroidinin çok daha az oranda görüldüğü rapor edilmiştir (Tablo 1).

Bu farklılıkların nedenleri arasında şelasyon tedavisine uyum, hasta yaşı ve demir toksisitesine maruz kalınan süre, ırksal ve genetik farklılıklar ve tabii ki hasta eğitimi ve toplumsal farkındalık sayılabilir. Hastaların oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilinçlendirilmesi ve düzenli endokrin konsültasyonlar ile oluşabilecek hastalıklar önlenmekte veya hastalığın ortaya çıkışı geciktirilmekte bu da dolayısıyla endokrin hastalıklarının sıklığını azaltmakta veya değiştirmektedir.

Diğer taraftan talaseminin tipi de komplikasyon gelişimi açısından oldukça önemlidir. Talasemi intermedia (TI), beta talaseminin daha hafif mutasyonlar sonucu meydana gelen bir formudur ve TM'e göre klinik bulguları çok daha hafiftir. Taher A ve arkadaşlarının İtalya ve Lübnan'da yapmış olduğu bir çalışmada hipogonadizmin görülme sıklığı TI'da % 3-5 arasında iken TM' de bu oran %80-93 arasındadır. Yine aynı hasta grubunda diyabet görülme sıklığı TI'da % 2-3 arasında iken TM' de bu oran %10-12 arasındadır (4).

Yapılan çalışmalarda serum ferritin düzeyinin de endokrin komplikasyonların ortaya çıkışı ile çok yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Öyle ki, serum ferritin düzeyi >2500 ng/dl olan hastalarda endokrin hastalıkların görülme riski, serum ferritini <1000 ng/dl olan hastalara göre ortalama 3.2 kat fazladır (5). Bu da bize şelasyon tedavisine uyumun ve hasta eğitiminin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Talasemi hastalarında endokrin komplikasyonların sıklığı veya prevalansı ülkeden ülkeye ciddi farklılıklar gösterebilir. Bu farkı yaratan en önemli etken ise şelasyon tedavisine uyumdur. Bu nedenle, talasemi hastalarının eğitimi, komplikasyonlar açısından bilinçlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşım endokrin komplikasyonların azaltılmasında hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Lukens JN. The thalassemia and related disorders. In: Pine JW Jr, Editor. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. USA: Williams and Wilkins; 1999; 1405-49.
2. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. Annual Review of Physiology, 2007; 69:69-85.
3. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guide lines. Indian J Endocr Metab 2013;17:8-18.
4. Talassaemia Intermedia: an Update. Ali T. Taher, Khaled M. Musallam, Maria D. Cappellini. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009; 1-11
5. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. Ann Hematol. 2012; 91:1107-14.

Tablo1. Talasemi majör hastalarında endokrin komplikasyonlarının çeşitli ülkelerdeki görülme sıklıkları (% , her iki cinsiyet)

	Güney Kıbrıs n= 436	Yunanistan n= 262	İtalya n= 1861	Kuzey Amerika n= 262	İran n= 220	Türkiye n= 252
Hipogonadizm	35,2	42	49	42	35	50
Diyabet / BGT	9,4	5/27	4,9	5	8,7	9,3/6,6
Boy kısalığı / BHE	35	32	-/12,4	32/3	39,3	-/10
Primer hipotiroidi	5,9	4	6,2	4	7,7	29
Hipoparatiroidi	1,2	4	3,6	4	7,6	4

BHE; Büyüme hormonu eksikliği, BGT; Bozuk glukoz toleransı

*Talasemi Genotipinin Endokrin Komplikasyonlar
Üzerine Etkisi
The Effects of Genotype of Thalassaemia
on Endocrine Complications*

Prof. Dr. Duran CANATAN

Prof. Dr. Duran CANATAN
Çocuk Hematoloji ve Genetik Uzmanı, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı
Hemoglobinopati Tanı Merkezi
Pediatric Hematology and Geneticist, Mediterranean Blood Disease
Foundation, Hemoglobinopathy Diagnosis Center

TALASEMİ GENOTİPİNİN ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ
THE EFFECTS OF GENOTYPE OF THALASSEMIA
ON ENDOCRINE COMPLICATIONS

Özet

Talasemiler alfa ve beta zincirinin yetersiz yapılması sonucu oluşan hemoglobinopatilerdir. Beta Talasemide genotip ağır mutasyonlardan hafif mutasyonlara doğru $\beta^0 > \beta^+ > \beta^{++}$ şeklinde seyreder.

Hastalığın artan ağırlığına göre klinik ve hematolojik olarak dört durum tanımlanmıştır: Sessiz taşıyıcı, β -talasemi taşıyıcısı, talasemi intermedia (transfüzyona bağımlı olmayan talasemi: NTD) ve talasemi major (transfüzyona bağımlı talasemi: TDT). Hastalığın şiddeti, esas olarak, kırmızı kan hücresi öncüllerinde çökelen ve hem mekanik hem de oksidatif hasara neden olan alfa-globin zincirinin fazlalığı ile ilgilidir.

Ağır klinik genotip yapı, düzenli kan transfüzyonu gerektiren ciddi anemiye neden olur. Bunun sonucu aşırı demir yüklenmesi ve demirin endokrin organlarda birikerek endokrin komplikasyonların erken ortaya çıkmasına ve ağır seyretmesine yol açar.

Talasemi hastalarında hala en yaygın endokrin komplilasyon olarak, hipogonadotropik hipogonadizm görülmektedir.

Hastanın klinik tipine karar vermeden önce Beta, Alfa ve Modifiyer genler incelenmeli, hatta endokrin komplikasyonlara özgü genler de incelenerek takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, genotip, endokrin komplikasyon

Abstract

Thalassemia are hemoglobinopathies resulting in reduced alpha and beta chain. Beta Thalassemide genotype is characterized by severe mutations towards mild mutations in the form of $\beta^0 > \beta^{+} > \beta^{++}$.

Four clinical and hematological conditions of increasing severity are recognized, silent carrier, β -thalassemia carrier state, thalassemia intermedia (non transfusion dependent thalassemia:NTDT) and thalassemia major (transfusion dependent thalassemia).

The severity of disease expression is related mainly to the degree of α -globin chain excess, which precipitates in the red blood cell precursors, causing both mechanic and oxidative damage.

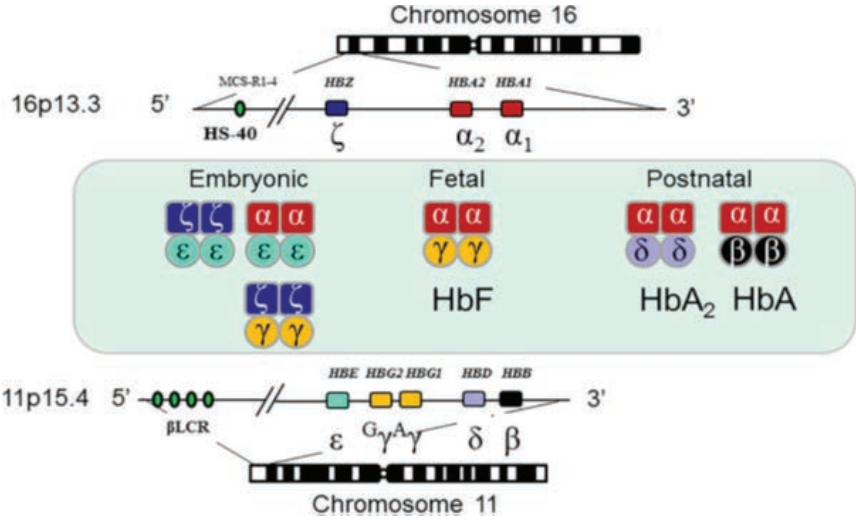
The severe clinical genotype structure causes serious anemia that requires regular blood transfusion. The result is iron overload and iron accumulation in the endocrine organs, leading to early manifestations and severe progression of endocrine complications.

Hypogonatotrophic hypogonadism is still the most common endocrine complication in patients with thalassemia.

Therefore, before deciding on the clinical type of the patient, Beta, Alpha and Modifier genes should be examined and even specific genes for endocrine complications should be examined and followed.

Key words: *Thalassemia, genotype, endocrin complication*

Giriş : Hemoglobinopatiler Hb molekülünü içeren globin zincirlerinin yetersiz ve bozuk yapımından kaynaklanmaktadır.
Hemoglobin molekülü embriyonik dönemde Hb Portland, Hb Gower-I ve Hb Gower-II den oluşmakta, Fetal dönemde Hb F den, yenidoğan döneminde HbF ve HbA1dan erişkin dönemde HbA1, HbA2 ve HbF den oluşmaktadır.(1)
(Resim 1)

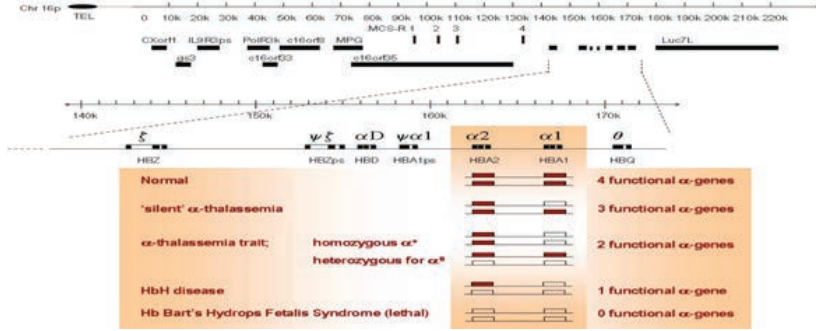


Resim 1: Hemoglobin molekülleri (1)

Hemoglobin bozuklukları, globin Alfa ve Beta globin genlerinin eksik yapılması ile Talasemilere, anormal yapılması ile Hemoglobinopatilere ve sürekli HbF yapımı sonucu Hereditör Persistent Fetal Hemoglobin Sendromuna yol açmaktadır (1).

Alfa talasemi

Alfa geni 16. Kromozomda yer almakta, aynı kromozomda Hb Alfa-1, Hb Alfa-2, Hb Psödo Alfa, Hb Alfa D, Hb Zeta ve Hb Psödo Zeta ve HbQ dan bulunmaktadır. Resim 2 (2)



Resim 2. Alfa talasemi gen fonksiyonları (2)

Alfa Talasemide, her biri ikişer genden oluşan Alfa1 ve Alfa 2 olmak üzere dört fonksiyonel gen sorumludur.

Dört fonksiyonel gen görev yapıyor ise ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), birey sağlıklıdır.

Üç fonksiyonel gen görev yapıyor ise ($-\alpha/\alpha\alpha$), birey sessiz alfa talasemi taşıyıcısıdır.

İki fonksiyonel gen görev yapıyor ($-\alpha/-\alpha$) (α^+) talasemi taşıyıcısı veya ($--/\alpha\alpha$) ise yine (α^0) alfa talasemi taşıyıcısıdır.

Tek fonksiyonel gen görev yapıyor ise ($--/-\alpha$), birey Hb H hastalığı olarak bilinen talasemi intermedia hastasıdır.

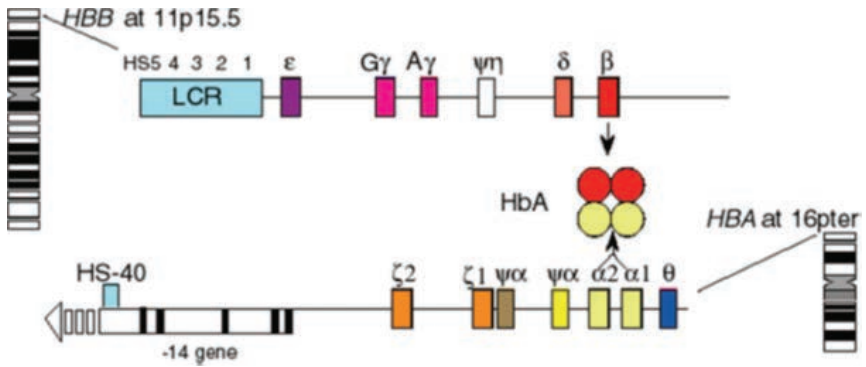
Alfa genlerinin hepsi fonksiyon yapmıyor ise ($--/--$), Hb Bart's Hidrops Fötalis olarak bilinen ağır Alfa Talasemi Hastalığı intrauterin döneminde yaygın hidrops ile ölümlü sonuçlanır (2).

Alfa talasemide delesyonlar daha sık ve nokta mutasyonları daha nadir görülür. Delesyon mutasyonları, -3.7 ve -4.2 gibi tek bir alfa geninde ise (α^+) talasemi, -20.5 ve -MED, MED2 gibi iki alfa genini içeren delesyonlar (α^0) talasemi olarak bilinir. Nokta mutasyonlarında klinik derecesine göre (α^+) ve (α^0) olarak ayrılır (1,2).

Türk toplumunda alfa talasemi sıklığı %0,25-7.5 arasında değişmekte, en sık karşılaştığımız mutasyon tipleri; - α 3.7, - α 4.2 , - MED-1, ve - α 20.5 dir (3,4).

Beta Talasemi

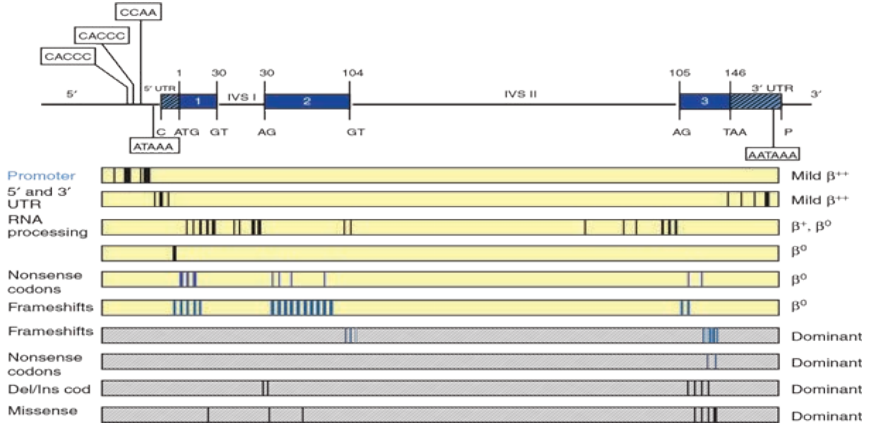
Beta geni 11. Kromozomda yer almakta, aynı kromozomda Hb Psödo Beta, Hb Delta, Hb Epsilon Hb Gama G ve Gama A bulunmaktadır. (5) (Resim 3)



Resim 3: Beta talasemi genleri (5)

Beta-talasemide, bazı mutasyonlar β -globin zincir sentezinin tam yokluğuna neden olurken β^0 - talasemi olarak tanımlanır, diğerleri β -globin üretimine izin verebilir, β^+ veya β^{++} - talasemi olarak adlandırılır.

Beta Talasemide genelde nokta mutasyonları görülür iken, son yıllarda yeni DNA teknolojilerinde gelişmeler ile delesyon mutasyonları da tanımlanmaya başlamıştır(5). (Resim 4)



Resim 4: Beta geninde mutasyon tipleri (5)

Beta talasemide hastalığın şiddeti, esas olarak kırmızı kan hücresi öncüllerinde çöken ve hem mekanik hem de oksidatif hasara neden olan etkisiz eritropoez ve alfa-globin zincirinin fazlalığı ile ilgilidir.

Genotipe göre fenotip dört klinik ve hematolojik durumu gösterir.

- Sessiz talasemi (ST)
- β -talasemi taşıyıcı durum (TT),
- Talasemi intermedia veya transfüzyona bağlı olmayan talasemi (NTDT)
- Talasemi majör veya ciddi transfüzyona bağlı talasemi (TDT)(5)

Ülkemizde beta talasemi sıklığı ülke genelinde %2.1 iken sahil bölgelerinde %4.3 bulunmuştur. En sık görülen en sık mutasyonlar sırası ile, IVS I-110 G>A: %39.3, IVS I-6 (T>C):%10.1, FSC-8 (-AA) : %5.5, IVS I-1 G>A:%5.0, IVS II -745 (C>G)%5.0 dir. Toplam mutasyonların %67 sini kapsamaktadır(3,6,7).

Beta Talaseminin kliniğini etkileyen durumlar: (8,9)

1. Kliniği ağırlaştırıcı durumlar
 - Dominant Beta talasemi mutasyonları
 - Aşırı alfa gen ile birliktelik durumu (aaa/aa, aaa/aaa, aaaa/aa)
2. Kliniği hafifleten durumlar
 - Alfa talasemi birlikteliği
 - Hafif seyirli Beta mutasyonları B++
 - Delta Beta0-talasemi
 - Xmn1-HBG2 polimorfizmleri
 - BCL11A polimorfizmleri
 - HBS1L-MYB polimorfizmleri
 - KLF1 mutasyonları

Genetik yapının endokrin komplikasyonlar üzerine etkisi

Ağır klinik genotip yapı, düzenli kan transfüzyonu gerektiren ciddi anemiye neden olur. Bunun sonucu aşırı demir yüklenmesi ve demirin endokrin organlarda birikerek endokrin komplikasyonların erken ortaya çıkmasına ve ağır seyretmesine yol açar(10).

Al-Akhras ve ark. on yıl boyunca yüz talasemi hastası üzerinde kesitsel bir çalışmada hastaların genotipi ve endokrin komplikasyonlarını inceliyor. Endokrin komplikasyonların sıklık sırası; Büyüme geriliği %70, hipogonadizm %67, hipotiroidizm %8, diabetes mellitus %8 ve hipoparatiroidizm %8 olarak saptıyorlar. Tanımlanan en yaygın mutasyonlar IVS-1-110(%63), IVS-1-1(%47) ve IVS-1-6 (%41) bulunuyor. Beta0/Beta0 genotipli hastalarda, Beta+/Beta0 ve $\beta + \beta +$ genotipleri olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek büyüme geriliği, hipogonadizm, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm prevalansı bulunuyor. IVS-11-745 mutasyonu olan Beta0 hastalarda, diyabet prevalansı anlamlı derecede yüksek bulunuyor(11).

Skordis ve ark. yaş ortalaması 31.2 yıl (17-68) olan, Kıbrıslı Rum kökenli 126 (62 erkek, 64 kadın) standart tedavi protokolü alan, tüm hastaları hafifletici faktörleri olmayan grup A (92) ve olan grup B(34) olarak iki gruba ayırıyorlar. On iki yıllık takipte, yıllık transfüzyon miktarı ve demir yüklerini hesaplıyorlar. A grubundaki hastalarda, benzer ferritin düzeylerine rağmen B grubunda ki hastalarla karşılaştırıldığında, hipogonadizm daha yüksek olduğunu göstermiştir. Diğer endokrin komplikasyonlardan, kısa boy, hipotiroidizm ve diabetes mellitus görülme sıklığı iki grupta benzerlik gösteriyor (12).

Skordis ve ark. bir başka çalışmada, talasemi majorlülükte kadınlarda kronik demir yükünün ve genotipin gonadal fonksiyon üzerindeki etkisini araştırmışlar.

Çalışmaya aldıkları 15-48 yaş arası 101 kadını modifiye edici faktörleri olmayan ve olan diye A ve B grubuna ayırmışlar. Menstrüel öykülerine göre de dört grup: NM (normal adet kanaması), OLM (oligomenore), PA (primer amenore) ve SA (sekonder amenore) diye ayırmışlar. Yirmi yıllık bir süre boyunca ferritin düzeylerinin ortalama değeri, NM'li kadınlara göre, SA ve PA'lı olanlarda artan bir eğilim göstermiştir. Talasemide gonadal disfonksiyonun patogenezinin aşırı demir yükünün bir sonucu olduğu bilinmesine rağmen, bu çalışma, genotipin talasemik kadınlarda SA'nın gelişimine katkıda bulunan bağımsız bir değişken olarak hareket ettiğini göstermektedir(13).

TM'li hastalarda osteopenia ve osteoporozun patogenezinde genetik faktörler anlamlı bir etkiye sahiptir. Kemik mineral dansitesini (KMD) etkileyen çeşitli genlerin polimorfizmleri çalışılmıştır. Bunlar kolajen tip I A1 (COLIA1), D vitamini reseptörü (VDR) ve transforme edici büyüme faktörü- beta (TGF- β) içerir(14).

Osteoporoza yatkınlık için en önemli aday genlerden biri, kemiğin ana proteini olan tip I kollajeni kodlayan kolajen tip Ia1 (COLIA1) genidir. COLIA 1 geninin Sp1 bölgesinde polimorfizm, talasemili hastalarda ciddi osteoporoz ve omurga ve kalçada patolojik kırıklar ile ilişkilidir. Sp1 mutasyonunu taşıyan talasemili hastaların, omurgalarında ciddi bir osteoporoz gelişebilir. Bu nedenle, bu mutasyonun erken tespiti, kırık oluşmadan önce tedaviye başlamak için önemlidir (15,16).

Voskaridou ve Terpos, COLIA 1 geninin Sp1 bölgesindeki polimorfizminin, TM'li hastaların yaklaşık % 30'unda heterozigot ve % 4'ünde homozigot (SS) olduğunu bildirmişlerdir.(15) Bizim çalışmamızda, 92 Talasemi major hastanın 15inde SS (Homozigot) (% 15) ve 9 unda heterozigot (Ss), (% 0.9) bulduk (16).

Son çalışmalar TGF-beta1 geninin sinyal sekans bölgesinde T29 -> C polimorfizminin KMD ve kemik kaybı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. TGF-β1 geninin Cc genotipi, talasemili hastalarda düşük kemik yoğunluğu için ek bir risk faktörü olarak bulunmuştur (17).

Vitamin D reseptör gen polimorfizmi de kemik mineral hasarı ve düşük KMD için bir risk faktörüdür. Azalmış osteoblastik fonksiyon osteoblastlar tarafından üretilen bir protein olan düşük osteokalsin ile kemik oluşumunun azalmasına yol açar (18).

Alfa talasemide genotipin endokrin komplikasyonlara etkisi üzerine bir çalışma Çin'de yapılmıştır. Çalışmaya -SEA, -α3.7 ve -α4.2, Hemoglobin Constant Spring gibi dört önemli mutasyonu olan 200 hasta ve 200 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Alfa talasemili hastalarında hipogonadizm en önemli endokrin komplikasyon olarak öne çıkmıştır(%84), bunu takiben büyüme geriliği, diabetes mellitus, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm saptanmıştır. Komplikasyonlar en sık αCSα/-SEA mutasyonu olan hastalarda görülmüştür (19).

Antalya Devlet Hastanesi Talasemi Merkezin de 1994 - 2008 yılları arasında izlediğimiz 388 hastanın endokrin komplikasyonları değerlendirildiğinde; büyüme geriliği 110 hastada (%28,3), hipogonadizm 75 hastada (%19,3), osteoporoz 53 hastada (%13.6), hipotiroidizm 17 hastada (%4.3), diabetes mellitus 10 hastada (%2.5) ve hipoparatiroidizm 2 hastada (%0.5) bulduk. Hastaların çoğunluğunun genotip mutasyonları olmadığından, genotiplerinin endokrin komplikasyonlar üzerine etkilerini analiz edemedik (20).

SONUÇ

Talasemide genotip ne kadar ağır ise ($\beta 0 > \beta + > \beta ++$) hastanın yakınmaları erken yaşta başlıyor, erken yaşlarda transfüzyon olarak demir yükü artıyor, demir yükü iyi yönetilemez ise başta kardiyak, hepatik ve endokrin sorunlar ortaya çıkıyor.

Bu nedenle hastanın klinik tipine karar vermeden önce Beta, Alfa ve Modifiyer genler incelenmeli, hatta endokrin komplikasyonlara özgü genler de incelenerek takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. S. Farashi, C.L. Hartevelde Blood Cells, Molecules and Diseases 70 (2018) 43–53.
2. Hartevelde and Higgs. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:13
3. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. HematoLog 2014;4(1):11-23
4. Karakaş Z, Koç B1, Temurhan S, Elgün T, Karaman S, Asker G, Gençay G, Timur Ç, Yıldırım ZY, Celkan T, Devicioğlu Ö, Aydın F. Evaluation of Alpha-Thalassemia Mutations in Cases with Hypochromic Microcytic Anemia: The İstanbul Perspective. Turk J Haematol. 2015 Dec;32(4):344-50. doi: 10.4274/tjh.2014.0204. Epub 2015 Aug 6.
5. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med. 2010 Feb;12(2):61-76. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed.
6. Başak N: Talasemi moleküler genetiği Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel Moleküler Hematoloji Kursu. 2004 sayfa: 99-106
7. Özkinay F. Hemoglobinopatilerde genetik patoloji ve moleküler tanı yöntemleri . HematoLog 2014;4(1):30-44.
8. Mettananda S, Higgs DR, Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia Hematol Oncol Clin N Am 32(2018)177–191.
9. Lohani N, Bhargava N, Munshi A, Ramalingam S. Pharmacological and molecular approaches for the treatment of β -hemoglobin disorders. J Cell Physiol. 2018 Jun;233(6):4563–4577. doi: 10.1002/jcp.26292. Epub 2017 Dec 29.
10. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, Elhakim IZ, Soliman NA, Elalaily R, et al. Endocrine profile of β -thalassemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center. Indian J Endocr Metab 2016;20:451-9.
11. Al-Akhras A1, Badr M1, El-Safy U1, Kohne E2, Hassan T1, Abdelrahman H1, Mourad M3, Brintrup J2, Zakaria M Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients. Biomed Rep. 2016 Jun;4(6):728-736. Epub 2016 Apr 4.

12. Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, Ioannou Y, Rousounides A, Kleanthous M, Skordos G, Christou S. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major. *Eur J Haematol.* 2006 Aug;77(2):150-6. Epub 2006 Jun 23.
13. Skordis N, Gourni M, Kanaris C, Toumba M, Kleanthous M, Karatzia N, Pavlides N, Angastiniotis M. The impact of iron overload and genotype on gonadal function in women with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004 Dec;2 Suppl 2:292-5.
14. De Sanctis V, Soliman AT, Elsefedy H, Soliman N, Bedair E, Fiscina B, Kattamis C. Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism.* 2018 Mar;80:66-79. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.012. Epub 2017 Oct 4.
15. Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6(Suppl1):86-93.
16. Guzeloglu-Kayisli O, Cetin Z, Keser I, Ozturk Z, Tuncer T, Canatan D, Luleci G. Relationship between SP1 polymorphism and osteoporosis in beta-thalassemia major patients. *Pediatr Int* 2008;50:474-6.
17. Hinke V, Seck T, Clanget C, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Association of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) T29 --> C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGF-beta1 in a population-based sample of postmenopausal German women. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:315-20.
18. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, Mignaca R, Scher C, Giardina P, Robertson S, Neumayr L, Vichinsky EP; Multi-Center Iron Overload Study Group. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone.* 2008;43:162-8.
19. Luo HC1, Luo QS2, Huang FG3, Wang CF1, Wei YS4. Impact of genotype on endocrinal complications of Children with Alpha-thalassemia in China. *Sci Rep.* 2017 Jun 7;7(1):2948. doi: 10.1038/s41598-017-03029-9.
20. Canatan D. The Thalassemia center of Antalya State Hospital: 15 years of experience (1994 to 2008). *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jan;35(1):24-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182755f1e.

Talasemide Transfüzyon Prensipleri
Transfusion Principles in Thalasemia



Uzman Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ
Specialist Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ

Uzman Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ
Specialist Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Hematoloji Onkoloji
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Pediatric Hematology and Oncology

TALASEMİDE TRANSFÜZYON PRENSİPLERİ
TRANSFUSION PRINCIPLES IN THALASEMIA

Özet

Talasemi sendromları transfüzyon gereksinimlerine göre Transfüzyon Bağımlı Talasemiler (TDT) ve Transfüzyondan Bağımsız Talasemiler (NTDT) olarak iki ana gruba ayrılabilir. Transfüzyon zamanına karar vermek için aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Talasemi tanısı doğrulanmalıdır, Laboratuvar kriterleri olarak, Hemogloblin seviyesi Hb <7 g/dL ise en az 2 hafta ara ile 2 kez kan sayımı yapılmalı (enfeksiyon gibi diğer etkenler dışlandıktan sonra) veya Hb 7 g/dL ise yüz değişiklikleri, büyüme geriliği, kırıklar ve extramedüller hematopoez bulguları dikkate alınmalıdır. Pediatrik TDT'lerde transfüzyon öncesi hemogloblin: 9-10.5 g/dL değerleri arasında tutulması sağlanarak hastada hemogloblin düzeyinin ortalama 12gr/dl (max 14gr/dl) olması hedeflenir. İlk kan transfüzyona başlamadan önce; Viral seroloji çalışılmalı ve genişletilmiş eritrosit antijen için tanımlama yapılmalıdır. Önerilen kan ürünü; Hastalar en geç 14 günlük ve lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidir. Talasemi hastaları, alloimmunizasyonu önlemek için ABO-Rh (D) ve Rh (C, c, E, e), Kell uyumlu eritrosit ürünü ile transfüze edilmelidir. Eğer Rh (C, c, E, e), Kell uygun ürün sağlanamıyor ise her transfüzyondan önce antikor taraması yapılmalıdır. Antikor tarama testi pozitif ise antikor tanımlanmalıdır.

Antijen negatif eritrosit ile transfüzyon yapılmalıdır. NTDT hastalarında Yetmezlik bulguları ile gelen ve şiddetli anemisi (Hb<5 g / dl) olan hastalar transfüze edilmelidir. Eğer acil bir durum yoksa şiddetli anemi de olsa hasta tolare edebiliyorsa gözlenmelidir. Hemogloblin düzeyi, ağır anemisi olan hastalar dışında, transfüzyon tedavisinin başlatılmasında bir gösterge olmamalıdır. Sık transfüzyon gereksinimleri genellikle; düşük hemogloblin düzeyi ile birlikte; Büyüme geriliği (boyagöre), yüz kemiklerinde değişiklikler, progresif splenomegali, azalmış egzersiz toleransı, sekonder cinsel gelişim geriliği, yaşam kalitesinin kötü olması durumunda yapılır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, transfüzyon

Abstract

Depending on the transfusion requirements of thalassemia syndromes, two main groups can be distinguished as Transfusion-dependent Thalassemia (TDT) and no Transfusion-independent Thalassemia (NTDT).

In order to decide when to use the transfusion, the following must be considered: Confirmed diagnosis of thalassaemia, Laboratory criteria: Hemoglobin level (Hb) <7 g/dl on 2 occasions, > 2 weeks apart (excluding all other contributory causes such as infections) or Clinical criteria irrespective of haemoglobin level: Hb> 7 g/dl with any of the following: Facial changes Poor growth, Fractures, Clinically significant extramedullary haematopoiesis In pediatric TDTs, pre-transfusion hemoglobin should be kept between 9-10.5 g/dL and hemoglobin level should be 12 gr/dL (max 14 gr / dL). Before embarking the first transfusion, Before embarking the first transfusion, check viral serology and determine and record extended red cell antigen typing Recommended Blood Product. Thalassemia patients are transfused with leukoreduced pRCC stored less, than 2 weeks, Thalassemia patients should be transfused with ABO-Rh(D) and Rh(C,c,E,e), Kell compatible pRCC prevent to

alloimmunization against these antigens. If Rh (C, c, E, e), Kell compatibility are not available, antibody screening should be done before each transfusion. If the antibody screening test is positive, the antibody should be identified. Transfusion should be done with the appropriate antigen-negative pRCC.

In NTDT patient, patients with severe anemia (hemoglobin level <5 g / dl) who come with symptoms of insufficiency should be transfused. If there is an emergency situation, severe anemia should be observed if the patient can tolerate it. Hemoglobin level should not be an indicator for the initiation of transfusion therapy except in patients with severe anemia. Frequent transfusion requirements are usually; combined with low hemoglobin level; Growth failure (based on height) , facial changes, progressive splenomegaly, diminished exercise tolerance, failure of secondary sexual development, poor quality of life.

Key words : *Thalassemia, transfusion*

Talasemi majör ve talasemi intermedia fenotipini belirleyen en temel faktör hastanın transfüzyon ihtiyacıdır. Talasemi sendromları transfüzyon gereksinimlerine göre Transfüzyon Bağımlı Talasemiler (TDT) ve Transfüzyondan Bağımsız Talasemiler (NTDT) olarak iki ana gruba ayrılabilir (Şekil 1).

Şekil 1. Talasemi sendromlarının transfüzyon gereksinimi ve klinik ciddiyeti açısından sınıflandırılması



Cohen AR, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;18-34.
 Galanillo R, Origa R, Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
 Hattarelid C, Pizzig D, Orphanet J Rare Dis. 2010;5:13.
 Muncie HL, Canobbil J5. Am Fam Physician 2009;80:339-44.

Dünya Sağlık Örgütüne göre transfüze edilen kan; güvenilir olmalı, maliyeti karşılanabilmeli, hastanın gereksinimini karşılayabilmeli, sadece ihtiyaç halinde verilmeli ve sağlık sistemi içinde sürdürülebilir bir program çerçevesinde temin edilmelidir. Talasemi hastaları için de uygun ve güvenli kan transfüzyonu yapılması sağlanmalıdır.

Talasemi hastalarında düzenli bir kan transfüzyonunun amacı,

- Anemiye düzeltmek
- Fiziksel aktiviteyi arttırmak
- Büyümeyi sağlamak
- Splenomegaliyi önlemek
- Gastrointestinal demir emilimini azaltmak
- İnefektif eritropoezi baskılamaktır.

Hangi Talasemi Hastası Transfüze Edilmelidir?

TDT'ler hayatta kalmak için yeterli ve düzenli transfüzyon desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu durum beraberinde enfeksiyon riski, demir yükünün artması gibi birçok komplikasyonu da getirir. Eskiden hastalar komplikasyondan kaçınmak için daha uzun aralıklar ile transfüze edilirken günümüzde transfüzyonlarına bağlı enfeksiyon riskinin çok daha düşük olması, şelasyon tedavisi ile demir yükünün azaltılabilmesi, düzenli transfüzyon alan hastaların yaşam süresinin uzamış ve yaşam kalitelerinin artmış olması nedeni ile düzenli transfüzyon yaklaşımları tercih edilir olmuştur.

Transfüzyon gereksinimi olan hastalarda transfüzyonun olumsuz etkilerinden kaçınmak için uygun transfüzyon yapılmaz ise bu hastalarda zaman içinde fasial kemiklerde değişiklikler, büyüme geriliği ve progresif splenomegali gelişir. Yapılan çalışmalar düzenli transfüzyon yapılmayan talasemi hastalarında tromboz, ekstramedüller hematopoez, portal hipertansiyon, kalp yetmezliği, kolelitiazis ve bacak ülserlerinin normal popülasyona göre çok daha sık görüldüğünü ve düzenli transfüzyon ile bu komplikasyonların azaldığını göstermektedir [1-3].

Bir hastada talasemi tanısı kesinleştirildikten sonra ilk transfüzyon kararını verirken aşağıdaki kriterler göz önünde tutulmalıdır[2].

Eğer transfüzyon kararı hemogloblin değerine göre verilecekse; en az 2 hafta ara ile 2 kez kan sayımı yapılmalı ve enfeksiyon gibi diğer etkenler dışlandıktan sonra hemogloblin değeri 7 g/dL'nin altında olan hastalarda düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır.

Transfüzyon kararını vermek için hemogloblin değeri tek başına yeterli olmayabilir. Hastanın hemogloblin değeri 7g/dL'nin üzerinde olmasına rağmen hastada yüz değişiklikleri (burun kökü basıklığı, frontalbelirginleşme, maksiller genişleme, kule kafa), büyüme geriliği, kırıklar, ineffektif eritropoez bulguları ve progresif splenomegali bulguları varsa düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır.

Talasemilerde Standart Transfüzyon Rejimi

Hastalarda transfüzyon öncesi hemogloblin seviyesi düştükçe kemik iliği genişlemesinin daha fazla olduğu ölçülmüştür[4]. İneffektif eritropoez baskılanmadığında kemik değişiklikleri, progresif splenomegali, hipersplenizm, intestinal demir emiliminin artması gibi sorunlar gelişecektir [4].

Çocuk hastalarda transfüzyon öncesi hemogloblin değerinin 9-10.5 g/dL arasında tutulması sağlanarak ortalama hemogloblin düzeyinin 12gr/dl (max 14gr/dl) olması hedeflenir [1-3]. Talasemili çocuklarda eşlik eden başka bir hastalık yoksa büyüme gelişme tamamlanana ve kemik gelişimi olgunluğa erişene kadar transfüzyon öncesi hemogloblin 9-10,5 g/dL seviyelerinde tutulmalıdır. Eğer hastada eşlik eden kalp hastalığı, kemik iliği baskılanması gibi başka sorunlar da varsa transfüzyon öncesi hemogloblin değerinin 11-12 gr/dl düzeyleri hedeflenmelidir. Hiperviskozite gelişmemesi için transfüzyon sonrası hemogloblin seviyesi 14-15 gr/dL'yi aşmamalıdır [2].

Transfüzyon sıklığını belirlerken hastanın sosyal koşulları ve klinik durumu değerlendirilmelidir. Transfüzyon sıklığı ortalama 2-4 haftada bir olarak belirlenebilir. Hemolizin şiddeti hastalar arasında farklılık gösterebileceğinden hemoglobinin düşüşünü izleyerek transfüzyon aralığını hastaya göre belirlemek uygun olacaktır. Her transfüzyonda 15-20 ml/kg eritrosit süspansiyonu verilebilir. Erişkin hasta tolere edebiliyorsa için aynı gün içinde 3Ü transfüzyon yapılabilir [2]. Transfüzyona bağlı oluşabilecek komplikasyonları (enfeksiyon, alloimmunizasyon gibi) azaltabilmek için mümkün olduğunca tam ünite ile transfüzyon yapılması tercih edilmelidir.

Transfüze edilen eritrosit volümü (ml) ve Hct (%) kaydedilerek tüketilen eritrosit (ml/kg/yıl) ve transfüze edilen demir yükü (mg /kg/yıl) hesaplanmalıdır. (1Ü eritrositin yaklaşık 200–220 mg, 1 ml Eritrosit 1,08 mg, Fe+2 içerir)[2, 5].

Transfüzyon Miktarını Nasıl Belirleyelim?

Hedeflenen hemoglobin seviyesine ulaşabilmek için verilmesi gereken eritrosit volümü belirlenirken ürünün hematokrit seviyesinin dikkate alınması gereklidir.

Hedeflenen Hemoglobin Artışı	Eritrosit Süspansiyon Hematokriti			
	%50	%60	%75	%80
2 g/dL	8,4 mL/kg	7 mL/kg	5,6 mL/kg	5,2 mL/kg
3 g/dL	12,6 mL/kg	10,5 mL/kg	8,4 mL/kg	7,8 mL/kg
4 g/dL	16,8 mL/kg	14 mL/kg	11,2 mL/kg	10,4 mL/kg

Verilecek Volüm= VA x hedeflenen Hb artışı x kilogram başına verilecek eritrosit mL

Örneğin 30 kg ağırlığında bir hasta için hemoglobini 4 gr/dL yükseltmek için %60 hematokriti olan eritrosit süspansiyonundan (30x 14)=420 cc vermek gerekir.

Eğer yapılan transfüzyon miktarı %60 hematokriti olan bir eritrosit süspansiyonu için 300 cc/kg aşıyorsa hastanın hipersplenizm açısından ve splenektomi gerekliliği açısından değerlendirilmesi gereklidir.

İlk kan transfüzyonu yapılmadan önce;

- Viral seroloji ile HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve Anti-HAV kontrol edilmelidir.
- Hastanın HBV ve HAV için bağışıklık durumu belirlenmelidir.
- Yapılabiliyorsa genişletilmiş eritrosit antijen Rh(C,c,E,e), Kell, Jka, Jkb, Fya, Fyb, MNS için tanımlama yapılmalıdır.

Her 6 ayda bir viral seroloji kontrol edilmelidir.

Hangi Ürün ile Transfüzyon Yapalım?

• Hastalar en geç 14 günlük ve lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidirler.

• Hastalar alloimmunizasyonu önlemek için fenotip uygun ABO, Rh (C, c, E, e) Kell uygun kan ile transfüze edilmelidir. Mümkünse genişletilmiş fenotip uygun (D, C, c, E, e, K + duffy, kidd, lewis, MNS) eritrositler ile transfüze edilmelidir.

- Hasta için Rh (C, c, E, e) ve Kell uygun eritrosit temin edilemiyorsa alloimmünizasyonu saptayabilmek için transfüzyon öncesi indirekt coombs testi ile antikor tarama yapılmalıdır. Antikor tarama testinde (indirekt coombs testi) pozitiflik saptanırsa ise mutlaka antikor tanımlanmalı ve klinik önemi olan bir antikor ise bu antikor için antijen negatif eritrosit ile transfüze edilmelidir.

- Alloimmünize olan olguda mutlaka Rh ve Kell uygunluğuna dikkat edilmelidir. Hastada bir antikor saptanmışsa başka bir anjiyene karşı da antikor geliştirme riski yüksektir.

Hastada alloimmunizasyon gelişmesi; gecikmiş transfüzyon reaksiyonuna, uygun kanı bulmada zorluklara ve tam uyumsuz kan vermeye sebep olabilir. Bu nedenle alloimmunizasyonun gelişmesini engellemek önemlidir. İki yaşından sonra transfüze edilen hastalarda alloimmünizasyon riski yüksektir. Eğer hastaya düzenli transfüzyon programı başlanacak ise immuntolerans oluşmasını sağlamak için transfüzyonlara 2 yaşından önce başlanması önerilir [2, 6].

Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi Hastalarında Transfüzyon

NTDT'de, α ve β -globin zincirlerinin üretimindeki dengesizlik nedeniyle kemik iliğinde inefektif eritropoez ve periferik dolaşımda hemolize bağlı anemi ve artmış demir yükü vardır. Bunların sonucu olarak; hepatosplenomegali, ekstremitelerde hemotopoetik pseudotümör, kemik deformiteleri ve osteoporoz, bacak ülserleri, pulmoner hipertansiyon, trombotik olaylar ve endokrin komplikasyonlar ortaya çıkar ve uygun tedavi edilmeyen hastalarda morbidite insidansı yaşla birlikte artar [7, 8]

Transfüzyon ile inefektif eritropoez baskılanabileceği için NTDT'li hastalar transfüzyondan bağımsız olsa da, eritrosit transfüzyonu ile

inefektif eritropoeze bağlı oluşan birçok komplikasyonun iyileştiği gözlenmiştir [9]. Bu hasta grubunda kan transfüzyonu tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Yeni tanı almış NTDT'li çocuklarda, tanı konulduktan sonraki ilk birkaç ay hastayı dikkatli değerlendirmek ve özellikle transfüzyon tedavisi için çok acele etmemek gereklidir. Bu hastalara acil durumlarda birkaç transfüzyon uygulanmış olabilir ancak düzenli transfüzyon kararı vermek için tek başına hemoglobin düzeyinden ziyade özellikle hastanın aktivitesi, büyümesi, gelişimi ve iskelet değişiklikleri, hepatosplenomegalinin varlığı yakın takip edilmelidir [10].

Bu hasta grubu oldukça heterojendir. Klinik bulguları ve yaş ile hastalık seyrinin farklı olması ve tedaviye yanıtın da değişken olması nedeni ile eğer kan transfüzyonu başlatıldıysa, bu hastaları daha yakından izlemek gereklidir. Kan transfüzyonu hastanın ihtiyaçlarını karşılamak üzere bireysel olarak uyarlanmalıdır. Uzun süre boyunca sık aralıklarla transfüze edilen hastalar, transfüzyona bağımlı β -talasemi major hastaları gibi yönetilmelidir.

Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi Hastalarında Transfüzyonun Faydaları

NTDT hastalarında transfüzyon tedavisinin rolünü değerlendiren klinik çalışmalar eksik olsa da, gözlemsel çalışmalar ayrıca erişkin NTDT hastalarında sıklıkla karşılaşılan aşağıdaki klinik hastalıkların önlenmesinde ve yönetiminde kan transfüzyonları için bir rol önermektedir: Transfüze edilen olgularda; bacak ülserleri, trombotik olaylar, pulmoner hipertansiyon, sessiz beyin enfarktleri ve ekstramedüller hematopoetik psödötümör gibi komplikasyonlar anlamlı olarak daha az görülmüştür [11].

Yetmezlik bulguları ile gelen ve şiddetli anemisi (hemogloblin düzeyi <5 g / dl) olan hastalar transfüze edilmelidir. Eğer acil durum yoksa şiddetli anemi de olsa hasta tolare edebiliyorsa gözlenmelidir. Hemogloblin düzeyi, ağır anemisi olan hastalarda dışında, transfüzyon tedavisinin başlatılması için bir gösterge olmamalıdır.

Sık transfüzyon gereksinimleri genellikle; düşük hemogloblin düzeyi ile birlikte;

- Maksimal büyüme ve gelişme dönemlerinde boyda uzamanın yılda 3 cm'den az olması
- Kemik değişiklikleri belirtileri
- Progresif splenomegali
- Okulda kötü performans
- Azalmış egzersiz toleransı
- Sekonder cinsel gelişimin kemik yaşına göre geri kalması
- Sık hemolitik kriz (hemogloblin H hastalığı)
- Yaşam kalitesinin kötü olması durumlarındadır.

Transfüzyon gereken nadir durumları ise genellikle;

- Enfeksiyonlar
- Gebelik gebelerde transfüzyon sonrası çoklu alloimmunizasyon riski yüksek olduğundan transfüzyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Transfüzyon yapılacaksa geniş fenotip uyumlu eritrosit ile transfüze edilmelidir.
- Cerrahi durumlardır.

Bazen şu komplikasyonları önleyici olarak da transfüzyon kararı verilebilir.

- Trombotik veya serebrovasküler hastalık
- Pulmoner hipertansiyon olan veya olmayan kalp yetmezliği
- Ekstramedüller hematopoetik psödötümörler
- Bacak ülserleri

NTDT hastalarında aşırı demir yüklenmesi ve alloimmünizasyon riski nedeni ile transfüzyon tedavisinden çekinilir. Bu hastalar demir yükü açısından izlenmeli ve şelasyon tedavisi planlanmalıdır. Alloimmünizasyon riski, splenektomi yapılan hastalarda, gebelik sırasında veya daha önce minimal transfüzyon almış olan ya da hiç transfüze edilmemiş yeni transfüze edilen hastalarda en yüksektir. Alloimmünizasyon riskini azaltmak için, her transfüzyon öncesi antikor tarama yapılması ve genişletilmiş fenotip (Rh (C, c, E, e) ve Kell) uyumlu kan ile transfüze edilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Goss, C., et al., Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines. *Transfusion*, 2014. 54(7): p. 1773-81.
2. in *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*, rd, et al., Editors. 2014: Nicosia (CY).
3. Gibson, B.E., Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*, 2004. 124(4): p. 433-53.
4. Cazzola, M., et al., Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol*, 1995. 89(3): p. 473-8.
5. Cazzola, M., et al., A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*, 1997. 37(2): p. 135-40.
6. Porter, J.B., Practical management of iron overload. *Br J Haematol*, 2001. 115(2): p. 239-52.
7. Rebutta, P. and B. Modell, Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. CooleyCare Programme. *Lancet*, 1991. 337(8736): p. 277-80.
8. Taher, A., et al., in *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*, D. Weatherall, Editor 2013: Nicosia, Cyprus.
9. Rivella, S., The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*, 2012. 26 Suppl 1: p. S12-5.
10. Taher, A.T., et al., Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*, 2011. 152(5): p. 512-23.
11. Taher, A.T., et al., Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*, 2010.115(10): p. 1886-92.

Talaseמידe Demir Y¼k¼ ve Y¼netimi
Iron Overload and Management
in Thalassemia



Uzman Dr. Vedat ASLAN
Specialist Dr. Vedat ASLAN

*Uzman Dr. Vedat ASLAN
Specialist Dr. Vedat ASLAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Erişkin Hematoloji Kliniği,
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Adult Hematology*

*TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ VE YÖNETİMİ
IRON OVERLOAD AND MANAGEMENT IN THALASSEMIA*

Özet

Plazmada ve dokularda fazla demir bulunması, oksijen radikallerinin üretilmesine ve çeşitli organlara zarar vermesine neden olur. Karaciğer, kalp ve endokrin organları gibi kritik organlarda demirin azaltılması, morbidite ve sağ kalımın azalması ile sonuçlanır. Bu nedenle uygun şelatör seçimi ve etkinliğinin, güvenliğinin sürekli takibi Talasemi hastaları için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Demir, talasemi, şelatörler, yan etkiler

Abstract

Excess iron in plasma and tissues may burden various organs by production of reactive oxygen species. By decreasing iron in critical organs such as the liver, heart, and endocrine organs, results with reduced morbidity and improved survival. Chelation must be given over life-time period, so the choice of a chelating agent and continuous follow-up of its efficacy and safety is important for Thalassaemia patients.

Key words: Iron, thalassaemia, chelators, side effects.

Talasemili hastaların yaşam sürelerini belirleyen en önemli klinik tablolar demirin dokularda birikmesi nedeniyle gelişmektedir. Talasemi majör tanılı hastalarda demir birikimi transfüzyon nedeniyledir. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında ise demir birikimi gastrointestinal sistemden demir alımının artması nedeniyledir. Talasemi minör hastalarında demir birikimi ve buna bağılı hasar beklenmez ancak hastalara ferritin değeri ölçülmeden demir eksikliği tanısı konarak gereksiz yere demir tedavisi verilebilmektedir.

Demir vücutta çok önemli mekanizmalarda kritik role sahiptir ancak birçok dokuda fazla miktarda demir, oksijen radikalleri oluşmasına neden olarak doku hasarına neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu nedeniyle gelişen hasarların en ölümcül olanları kardiyak ve karaciğer demir birikimi nedeniyledir. Düzenli ferritin düzeyi takibi kritik öneme sahiptir. Bu iki organdaki demir birikimi özel merkezlerde mevcut olan özel MR teknikleriyle belirlenebilmektedir. Endokrin komplikasyonlar hastaların yaşam kalitelerini ve yaşam süresini belirleyen diğere önemli bir konudur.

Talasemi hastalarının komplikasyonlarının olmasını engellemek veya geciktirmek için en önemli yöntem şelatör tedavileridir. Şelatör tedavileri sayesinde beklenen yaşam süresi talasemi hastalarında çok belirgin şekilde artmıştır. Endokrin komplikasyonlarının görülme olasılığı düzgün şelatör tedavisi ile takip edilen merkezlerde çok belirgin olarak azalmıştır.

ŞELATÖR TEDAVİSİNE BAŞLANMASI İÇİN GEREKLİ ŞARTLAR

1. Serum ferritin seviyesinin 1000 ng/mL'nin üstüne çıktığı zaman
2. Çocuklarda gelişme geriliğini engellemek amacıyla sık transfüzyon başlandığında. (Bu durumda hemoglobin değeri 9-10 g/dL altına düşürülmeyecek şekilde ortalama 12 g/dL arasında tutulacak şekilde sık eritrosit replasmanı yapılmaktadır. Bu duruma hipertransfüzyon denmektedir.)
3. Toplam 20-25 ünite eritrosit replasmanı yapıldıktan sonra.
4. Kardiyak ve karaciğer demir yükü 3 miligramı aşığında (dokunun her 1 gr kuru ağırlığına oranı)

Çoğu talazemi majörlü çocuk için şelatör başlama yaşı 2-4 yaşlarıdır. Talazemi intermedia hastalarında ise 20-30 yaşlarında başlayabilir ancak ferritin değeri karaciğer demir birikimi için iyi gösterge olamayabilir. Bu durum, gastrointestinal demir alımının bu hastalarda artmış olmasıyla açıklanabilir. (1, 2)

UYGUN ŞELATÖR SEÇİMİ:

Endikasyonu olan ve yaygın olarak kullanılan üç çeşit ajan bulunmaktadır:

Desferoksamin (Desferal®, DFO) (parenteral)

Deferipron (Ferriprox®, DFP) (oral)

Deferasiroks (Orijinal molekül: Exjade®, DFX) (oral)

Tablo:1 Talasemi'li hastalarda kullanılan demir şelatörleri (3)

	Desferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Doz	25–60 mg/kg/gün (Günlük doz maksimum 60 mg/kg/gün)	75-100 mg/kg/gün (Maksimum 100 mg/kg/gün)	20-40 mg/kg/gün Tek doz maksimum 30 mg/kg/gün)
Yaş	2 yaş>	2 yaş> (6 yaş altında deneyim sınırlı)	2 yaş>
Uygulama	Parenteral (Subkütan veya intravenöz) 8–12 saat, 5 -7g/hafta	Oral (tablet-süsp.) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma ömrü	20–30 dak	3–4 saat	8–16 saat
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik, ciddi enfeksiyonlar.	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/ nötropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm, ALT takibi, kreatinin ve idrarda protein	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, Total, direk bilirubin ve hemogram tayini

İLAÇ TERCİHİ

Her ülke ve tedavi merkezlerinin klinik deneyimine göre tercih değişmektedir. Hastaların komorbiditeleri, yaşı ve gözlenen yan etkiler gibi durumlar göz önüne alınmaktadır.

İlk geliştirilen ilaç Desferoksamin'dir (DFO). İlaçların etkinliği bu ilaca göre kıyaslanır. Deferosiroks'un (DFX) etkinliği Desferoksamin'e (DFO) göre iyidir ancak daha yoğun tedavi durumunda kombinasyon gerekebilir. Gelişmiş ülkelerde kullanımı daha kolay olduğundan ilk tercih olarak deferosiroks kullanılmaktadır. Deferipron karaciğer demir birikimi konusunda yeterli olmadığından ve sadece idrar ile atıldığından ilk tercih olmamaktadır.

Deferipron genelde şu durumlarda kullanılmaktadır:

1. Deferosiroks etkili değilse ve desferoksamin tedavisini hasta kabul etmiyorsa.
2. Kardiyak MR ciddi demir birikimi olduğunu gösteriyorsa ($T2^* < 10$ milisaniye)

Deferipron tedavisi kardiyak demir birikimi durumunda tek başına veya kombine olarak kullanıldığında belirgin olarak diğer ajanlara üstünlük sağlar. (4)

TEDAVİ VE TAKİP İLKELERİ

Tedavi hedefi :

1. Serum ferritin seviyesi < 1000 mcg/L'nin altında tutmak.
2. Karaciğer demiri < 7 mg demir/karaciğer gram olarak kuru ağırlık.
3. Kardiyak $T2^*$ MRI ile > 20 milisaniye olarak tutulması

Yoğun tedavi kriterleri:

1. Karaciğer demiri 15 mg demir/g'ın üzerine çıkınca
2. Serum ferritin >2500'ün üzerine çıkınca
3. Kardiyak T2* MRI <15 milisaniye
4. Demir birikimine bağlı olduğu düşünülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme veya aritmi.
(Bu durumda deferipron tedavisi öne çıkmaktadır.)

Her muayenede hasta uyumu gözden geçirilmelidir. Ferritin seviyesi 500 mcg/L'nin altına düşerse veya LIC (karaciğer demir konsantrasyonu 3 mg/g kuru ağırlık altına düşerse tedaviye ara verilir.

ŞELATÖRLERE BAĞLI YAN ETKİ TAKİBİ

İşitme: Deferosiroks (DFX) ve Desferoksamin (DFO). Şelatör tedavisi öncesi normal bir muayene yapılmalıdır. İşitme muayenesi 6 ayda ve işitme testi yılda bir yapılmalıdır. Yeni başlayan işitme azlığı ve çinlama uyarıcı olmalıdır. Erken fark edilirse geri dönüşlü olabilir.(5)

Görme: Deferosiroks (DFX) ve Desferoksamin (DFO) tedavisi alanlarda görmede azalma özellikle yüksek dozlarda görülebilmektedir. Çocuklarda altı ayda bir, erişkinlerde yıllık olarak görme muayenesi önerilir. Görme kalitesinde kayıp açısından hastalar uyarılmalıdır.

Böbrek fonksiyonları: Deferosiroks (DFX) ve Desferoksamin (DFO) Kreatinin/BUN, üre protein ve kreatinin her üç ayda bir bakılmalıdır. Kreatinin seviyesi normalin iki katına çıkınca ilaç derhal kesilmelidir. Normalin %50'si kadar artış durumunda ilaca ara verilmeli, %33-50 arasında artış olduğunda ise doz azaltılmalıdır. İdrar protein/kreatinin oranı 0,6 mg/mg'dan fazla olduğunda da tedaviye ara verilmelidir.

Büyüme: Desferoksamin (DFO) Düzenli aralıklarla boy ve kilo artış hızı takip edilmelidir. Oturma halindeki boyun toplam boya oranı omurga hasarlarını erken fark etmek için faydalı olacaktır.(6)

Karaciğer fonksiyon testleri: Deferosiroks (DFX) ve Desferoksamin (DFO) Deferipron (DFP) Altı ayda bir bakılmalıdır. ALT seviyesi normalin 5 katından fazla ise şelatör tedavisine ara verilmelidir.

Artropati: Deferipron (DFP) tedavisi alanlarda artropati gelişirse ilaç kesilmeli ve düzelince düşük dozdan devam edilmeli.

Çinko seviyesi: Deferipron (DFP) Çinko seviyesi özellikle diyabetik olan hastalarda düşebilir. Deferipron alan büyüme gelişme geriliği de olan DM hastalarında 3-6 ayda bir çinko seviyesi ölçülebilir.

Hematolojik: Deferipron (DFP), Deferosiroks (DFX) alan hastalarda ciddi nötropeni açısından ilk aylarda haftalık hemogram bakmak uygun olacaktır. Nötrofil sayısı 1500 altında ise birkaç hafta ara vermek uygun olacaktır. DFP ve DFX alan hastalarda her ateş olduğunda nötropeni açısından hemogram da bakılmalıdır. Deferosiroks alanlarda trombositopeni ve beklenenden fazla anemi görülebilir. Trombosit değeri 50 bin altında olanlarda DFX uygun değildir.

Enfeksiyon riski: Desferoksamin (DFO) alan hastalarda artmış oranda mukormikozis (Zygomycosis), Yersinia ve Vibrio vulnificus enfeksiyonu riski vardır. Bunun nedeni intravenöz verilen bu ilacın kanda siderefor denen şelat oluşturmaları ve bu tür organizmaların içindeki demiri çoğalmak için kullanabiliyor olmasıdır. Oral şelatörlerde bu yan etki gözlenmemiştir. (7)

KAYNAKLAR

1. Tony S DS, Elshinawy M, Al-Zadjaly S, Al-Khabori M, Wali Y. T2* MRI in regularly transfused children with thalassemia intermedia: serum ferritin does not reflect liver iron stores. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(6):579.
2. Musallam KM CM, Taher AT. Iron overload in β -thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(3):187-92.
3. Aydınok Y. Selasyon Tedavisi. URK Hemotoloji Derneği, 2014.
4. Pennell DJ BV, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006.
5. Olivieri NF BJ, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med.* 1986;314(14):869.
6. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *European journal of pediatrics.* 1996 May;155(5):368-72.
7. Boelaert JR dLM, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A Van Landuyt HW, Schneider YJ. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest.* 1993.

Talasemide Büyüme ve Gelişme Sorunları
Growth and Development Problems in Thalassemia

Uzman Dr. Rıza Taner BARAN
Specialist Dr. Rıza Taner BARAN

Uzman Dr. Rıza Taner BARAN
Specialist Dr. Rıza Taner BARAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediyatrik Endokrinoloji
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Pediatric Endocrinology

TALASEMİDE BÜYÜME VE GELİŞME SORUNLARI
GROWTH AND DEVELOPMENT PROBLEMS IN THALASSEMIA

Özet

Son yıllarda tedavi imkanlarının gelişmesi talasemi majorlu hastalarda beklenen yaşam süresini uzatmıştır. Ancak bu hastalarda yapılan sık transfüzyon ve inefektif eritropoez nedeniyle artan demir yükü endokrin komplikasyonlarının görülme sıklığını artırır. Talasemi major hastalığında boy kısalığı yapan nedenler çok çeşitlidir. Bunlar arasında inefektif eritropoez nedeni ile gelişen kronik anemi, beslenme yetersizliği (çinko eksikliği), artmış demir birikimi nedeni ile gelişen kronik karaciğer hastalığı ve kardiyak yetersizlik, transfüzyona bağlı hepatit C, B, HIV gibi enfeksiyöz hastalıklar, endokrinolojik problemler (büyüme hormonu -IGF-1 aksı ve hipofiz-gonadal aksında bozulma hipofiz-gonadal aksta bozulma, hipotiroidi, hipoparatiroidi, diabetes mellitus), şelasyon tedavisinin iskelet gelişimi üzerine olumsuz etkisi ve psikososyal stres sayılabilir.

Anahtar Kelimeler; Talasemi, boy kısalığı, büyüme hormon tedavisi

Abstract

Although new treatment options in recent years has prolonged the expected life span of thalassemia major patients, frequent transfusion and ineffective erythropoiesis in thalassemia major patients increases the incidence of endocrine complications due to the iron load in tissues.

The causes of short stature in patients with thalassemia major are chronic anemia due to ineffective erythropoiesis, nutritional deficiency (zinc deficiency), chronic liver disease and cardiac insufficiency due to increased iron accumulation, infectious diseases such as hepatitis C, B, HIV due to transfusions, endocrine problems (growth hormone-IGF1 and pituitary-gonadal axis failures hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes mellitus), the negative, effect of some chelation therapies on skeletal development, and psychosocial stress.

Key words: Thalassemia, short stature, growth hormone therapy.

Talasemi major çok farklı gen mutasyonları sebebiyle bir ya da birçok globülin zincir sentezinin azalması sonucu oluşan genetik bir hematolojik bozukluktur. Talasemili hastalarda son yıllarda tedavi imkanlarının gelişmesi beklenen yaşam süresini uzatmıştır. Ancak bu hastalarda yapılan sık transfüzyon ve inefektif eritropoez nedeniyle artan demir yükü endokrin komplikasyonlarının görülme sıklığını artırır. Endokrin komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Artan demir deposu hipofiz-gonadal ve büyüme hormonu -IGF-1 aksı, tiroid, paratiroid, pankreas ve adrenal bezler gibi endokrin organlarda, kalp ve karaciğer de birikerek hasara neden olur (1,2,3).

Çocuğun fiziksel gelişimi sağlığının en önemli göstergelerinden biridir. Yaş ve cinsine göre boyun 3 persantil altında olması (2 SD altı) boy kısalığı olarak tanımlanır. Borgna Pignatti ve ark.nın (4) 250 talasemili hastada yaptıkları bir çalışmada %29 kız ve %52 erkek hastanın kısa olduğunu bildirmişlerdir. Kattamis ve ark.nın (5) 405 Yunanlı talasemili hastada yaptıkları bir çalışmada erkeklerin %21.7' si kızların %13' ünün kısa olduğunu ve boy kısalığının en çok 15-20 yaş arasında saptandığını belirtmişlerdir.

Hong Kong'ta yapılan bir çalışmada ise 12 yaş üzeri talasemili hastalarda boy kısalığı sıklığını kızlarda %75, erkeklerde %62 oranında bulmuşlardır (6).

Talasemide boy kısalığı yapan nedenler çok çeşitlidir. Bunlar arasında inefektif eritropoez nedeniyle gelişen kronik anemi, beslenme yetersizliği (çinko eksikliği), artmış demir birikimi nedeniyle gelişen kronik karaciğer hastalığı ve kardiyak yetersizlik, transfüzyona bağlı hepatit C, B, HIV gibi enfeksiyöz hastalıklar, endokrinolojik problemler (büyüme hormonu -IGF-1 aksında bozulma, hipofiz-gonadal aksda bozulma, hipotiroidi, hipoparatiroidi, diabetes mellitus), şelasyon tedavisinin iskelet gelişimi üzerine olumsuz etkisi ve psikososyal stres sayılabilir (7).

5 yaş altındaki talasemili hastalarda büyüme geriliğinin nedeni genellikle düzenli transfüzyon almadıkları için olur. 5-10 yaş arası büyüme geriliği sıklıkla yetersiz şelasyon sonucu transfüzyona bağlı biriken demirin büyüme hormonu -IGF-1 aksını bozması ve buna bağlı lineer büyümenin etkilenmesi nedeniyledir. 10 yaş üzerinde ise hipotalamo-hipofiz-gonadal aksın (HHG) tutulumuna bağlı pubertal sıçramanın yapılamaması ve artan demir yükü nedeniyle gelişen oksidatif strese ön hipofizin duyarlı olması sonucu gelişir (8).

Yoğun transfüzyon ile hemoglobinin düzeylerinin 10 gr/dl üzerinde tutulması büyümenin geçici olarak hızlanmasına sebep olabilir. Ancak sonrasında gelişen demir yükü özellikle puberte döneminde büyümede azalmaya sebep olur. Bu nedenle bu hastalarda yeterli şelasyon tedavisinin yapılması çok önemlidir (3) Ancak şelasyon amacıyla sıkça kullanılan desferrioksaminin (DFO) yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine olumsuz etkisi vardır. 2-5 yaş arası DFO kullanımı hücre proliferasyonunu, DNA sentezini ve kollajen yapısını bozar. Sonuç olarak omurga düzlüğü ve spinal büyümede azalma olabilir (9). Ayrıca çinko eksikliğine de neden olabilir (3,10).

Bu nedenle şelasyon tedavisinin 2-3 yaşından sonra başlanması ve DFO dozunun 50 mg/kg/günü geçmemesi önerilmektedir (2,3,11). Talasemili hastalardaki boy kısalığı genelde orantısız kısalıktır. Üst segment- alt segment oranı artmıştır (12). Bunun tam sebebi bilinmese de erken çocukluktan itibaren spinal büyümede yetersizlik gözlenir (13). DFO tedavisinin yanısıra artan demir yükünde kartilaj büyümesini bozduğu ve hipogonadizmin de bunda etkili faktör olduğu belirtilmiştir (9). Ayrıca bu hastalarda kısa gövde, genu valgum, metafizde genişleme ve eklem sertliği de bildirilmiştir (14).

Asağıdaki durumların varlığı çocukta boy kısalığı yönünden uyarıcı olmalıdır.

- Yaş ve cinsiyete göre boyun 3 persentilden (2 SD) az olması
 - Boy normal sınırlarda olmasına rağmen yıllık büyüme hızının 25 persentil altında olması
 - Hastanın boyu normal persentiller içerisinde kalsa bile, anne ve babasının boy ortalamasına göre oldukça kısa olması

Talasemili hastalarda büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)-büyüme hormonu -IGF-1 aksını etkileyen bir çok faktör vardır. Bu faktörler GHRH eksikliği, hipofizal büyüme hormonu eksikliği, nörosekretuar disfonksiyon ve göreceli büyüme hormonu duyarsızlığı gibi problemlere sebep olabilirler. Büyüme hormonu eksikliği olan ve olmayan Talasemi majorlu hastalarda IGF-1 seviyeleri düşük bulunur (15).

(Karaciğer hastalığı ve nörosekretuar disfonksiyona bağlı büyüme hormonu duyarlılığında azalma olabilir). Talasemi hastalarında, büyüme hormonu negatif geri denetim mekanizmasının eksikliği ve yüksek somatostatın seviyesi nedeniyle büyüme hormonu sekresyonu azalabilir. Bu da bu hastalardaki boy kısalığının sebeplerindendir (16).

Pubertede seks steroidlerinin artması büyüme hormonu salınımını arttırır. Büyüme hormonunun artması IGF-1 ve IGFBP-3 seviyesinin artmasını sağlar ve böylece büyüme sıçraması gerçekleşir. Ayrıca seks steroidleri sekonder seks karakterlerinin gelişimi, kas kitlesinin ve kemik mineral yoğunluğunun artmasını da sağlar. Bu nedenle talasemi majorlu hastalarda pubertenin gecikmesi veya durması büyümeyi etkiler (17).

Puberte gecikmesi olan hastalarda seks steroidlerinin verilmesi ile pubertenin uyarılması büyümenin hızlanmasını sağlayabilir. Pubertesi geciken talasemili hastalarda seks steoidleri verilerek sağlanan büyümenin büyüme hormonu verilen hastalarla aynı düzeyde olduğu bildirilmiştir (18).

Daha fazla transfüzyon alan ve erken şelasyon tedavisi başlanan olguların puberte büyüme hamlelerinin daha iyi olduğu saptanmıştır (19). Bu hastaların küçük yaşlarda büyüme hızlarının yakından izlenmeleri final boylarının iyi olması yönünden büyük önem taşımaktadır.

Talasemili hastalarda hastalığın başlangıcı ve kan transfüzyonu ihtiyacı, transfüzyon öncesi hemogloblin seviyeleri, yıllık kan ihtiyacı miktarı, tedaviye uyumu, serum ferritin seviyeleri, Hepatit B, C veya HIV gibi kanla bulaşan hastalıkların olup olmadığı, beraberinde endokrin bozukluk birlikteliği sorgulanmalıdır.

Talasemili hastaların muayenesinde ;

1. Genel fizik muayenede deri pigmentasyonu, solukluk, sarılık, siyanoz ve tiroid muayenesi not edilmeli
2. Vital bulgular
3. Boy, kilo, vücut oranı (alt segment/ üst segment)
4. Pubertal gelişim
5. Sistemik muayene (hepatomegali, spleneomegali vs. değerlendirilmesi)
6. Kemik yaşı değerlendirmesi
7. Hepatit B, C, HIV taraması
8. Endokrinopati değerlendirilmesi: sT4, sT4, TSH, açlık kan şekeri, HbA1c, açlık glukozunda bozukluk varsa oral glukoz tolerans testi, sabah kortizol seviyesi, serum kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, parathormon, D vitamin düzeyi bakılmalı
9. Hastanın boyu $\leq 3SD$ ve kemik yaşı geriliği varsa büyüme hormonu sekresyonu değerlendirilmesi yapılmalıdır (7)

BH daha çok geceleri ve pulsatil salındığı için tek seferlik BH düzeylerinin bakılması yarırsızdır. BH uyarı testleri yapılmalı ve en az iki testte BH pik değerinin 10 ng/ml altında olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri de tanıda yardımcı olabilir.

Talasemi majorlülü hastalarda BH tedavisi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Büyüme hormonu eksikliğine bağlı gelişen boy kısalığı olan talasemi majorlu hastalarda büyüme hormonu kullanımı tartışmalıdır. Muhtemel büyüme hormonuna duyarsızlık nedeniyle büyüme hormonu tedavisi alan talasemili hastaların boy kazançları primer büyüme hormonu eksikliği olan çocuklara göre daha azdır (20).

Talasemili hastaların kemik yaşları geri olduğu için büyüme hormonu kullanmadan da 10-20 yaş arası büyümenin hızlandığı görülür. Büyüme hormonunun başlanması için gereken ideal yaş belirsizdir. Son 20 yılda 130'un üzerinde talasemi majorlu hasta büyüme hormonu tedavisi almıştır (21,22,23,24). Bu hastalar ya büyüme hormonu eksikliği ya da normal büyüme hormonu rezervi olan talasemi majorlu hastalardır ve 0.5 u/kg/hafta ile 1 mg/kg/hafta arasında doz uygulanmıştır. Bütün bu çalışmalarda iskelet maturasyonunda ilerleme olmaksızın ilk 1 yılda büyümede hızlanma gösterilmiştir. De Sanctis ve ark. 0.6-0.8 u/kg/hafta arası rekombinant büyüme hormonu ile 1 yıllık tedavi sonrası 15 talasemi majorlu hastanın 4 tanesi hariç iyi sonuç alamamışlardır ve daha yüksek dozlarla tedavi önermişlerdir (24). Büyüme hormonu'nun uzun dönem kullanımı ve final boya katkısı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (25,26).

Sonuç olarak kısa boylu Talasemi Majorlu Hastaların izleminde;

1. Aneminin ve uygun şelasyon tedavisinin yapılması
2. Beslenme eksikliğinin giderilmesi (mineral ve çinko eksikliği)
3. Mevcut hipotiroidizmin araştırılıp tedavi edilmesi
4. Pubertesi geç başlayan veya hipogonadizimli hastalarda zamanında seks steroid tedavisinin başlanması
5. Psikososyal destek sağlanması gereklidir (7)

KAYNAKLAR

1. Update On Growth, Reproductive And Endocrine Complications In Thlassemia. Proceeding Of The 9th International Conference On Thalassemia And Hemoglobinopaties, Terrasini (Palermoi Italy) October 15-19,2003, Pediatric Endocrinology Rewiew, 2004;2:242-322.
2. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1997;10:175-84.
3. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;16:957-64.
4. Borgna-Pignatti C, Zurlo MG, DeStefano Pet al. Outcome of thalassemic treated with conventional therapy. Bone Marrow Transplantation 1993; 1~(Suppl):24.
5. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. Acta Pediatr Scand 1990; (Suppl) 366:111-117.
6. Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. Indian J Pediatr. 2005 ;72:159-64.
7. Singh P, Seth A, Growth and endocrine issues in children with thalassemia, Pediatric Hematology Oncology Journal (2018), doi: 10.1016/j.phoj.2017.12.005.
8. De Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non - Endocrine Diseases. Impact of longterm iron chelation growth and endocrine functions in Thalassaemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19 (4): 471-480.
9. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioliu F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. JPediatr. 1988 Oct;113(4):661-9.
10. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. Arch Dis Child. 1994;71:128-32.

11. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:651-6.
12. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, Cardinale G, Cuccia L, Di Gregorio F, et al. Short stature and body proportion in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11 Suppl 3:811-6
13. Low LCK. Growth, Puberty and Endocrine Function in Beta-Thalassaemia Major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997; 10:175-184.
14. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and Effectiveness of Long-term Therapy with the Oral Iron Chelator Deferiprone. *Blood.*2003;102:1583-7.
15. Spiliotis BE, Chrysis DC, Alexandrides TK, Georgopoulos N, Koromantzou EV, Beratis NG. IGF-I generation test as a potential marker of growth hormone neurosecretory dynamics in b-thalassemia. Program and Abstracts of the 10th International Congress of Endocrinology, San Francisco; 1996. p. 1-127.
16. Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF- I generation test and clinical response to GH therapy in children with beta-thalassaemia. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:394-400.
17. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily- R, Yassin M. Insulin-like growth factor- I and factors affecting it in thalassemia major. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Mar-Apr; 19(2):245-51.
18. Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A, Berdousi H, Palamidou F, Evagelopoulou C, et al. Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11 (Suppl 3): 835-44.
19. Valenti S, Giusti M, McGuinness D, Guido R, Mori PG, Giordano G, Dahl KD. Delayed puberty in males with beta-thalassemia major: pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration induces changes in gonadotropin isoform profiles and an increase in sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:48-56.

20. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: Metabolic effects growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:302-10.
21. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhaus AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 : 357-361.
22. Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. GH response to provocation and circulating IGF-1 and IGF-binding protein-3 *Indian Journal of Pediatrics, Volume 72--February, 2005*
23. Low LCK, Kwan EYW, Lira YJ, Lee ACW, Tam CF, Lam KSL. Growth hormone treatment of short Chinese children with thalassemia major without GH deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 42 :359-363.
24. De Sanctis V, Urso L, Galati MC et al. Growth hormone (GH) treatment in thalassemic patients with short stature, GH insufficiency and different severity of iron overload. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(Supp 2):32-33.
25. Cavallo L, De Sanctis V, Cisternino M, Caruso Nicoletti M, Galati MC, Acquafredda A, et al. Final height in short polytransfused thalassemia major patients treated with recombinant growth hormone. *J Endocrinol Invest.* 2005, 28:363-6.
26. Ngim CF, Lai NM, Hong JYH, Tan SL, Ramadas A, Muthukumarasamy P, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep;9: CD012284.

Talasemi Hastalarında Glukoz İntoleransı ve Diyabet
Glucose Intolerance and Diabetes
in Thalassemic Patients



Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN
Assoc. Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN

Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN
Assoc. Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediyatrik Endokrinoloji
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Pediatric Endocrinology

TALASEMİ HASTALARINDA GLUKOZ İNTOLERANSI VE DİYABET
GLUCOSE INTOLERANCE AND DIABETES IN THALASSEMIC PATIENTS

Özet

Bozuk glukoz toleransı (BGT) ve diyabet, talasemi hastalarında en sık görülen endokrinopati olmamasına rağmen hastaların yaşam sürelerinin artması ile daha sık görülmeye başlamıştır. Diyabet gelişimindeki major risk faktörleri geç tanı ve tedavi başlangıcı ile şelasyon tedavisine yetersiz hasta uyumudur. Bunun sonucu artan demir yükü pankreatik beta-hüçlerinde birikerek hücre hasarı yapmakta ve insülin salınımını azaltmaktadır. Diyabet gelişimini tetikleyen diğer minör nedenler ise genetik yatkınlık, otoimmünite ve karaciğer hasarına bağlı gelişen insülin direncidir.

Talasemi hastalarında BGT ve diyabet tanısı talasemi hastası olmayan bireyler ile aynıdır. Fakat diyabet tanısında kullanılan en önemli kan testlerinden biri olan HbA1c' nin talasemi hastalarında kullanımı uygun değildir. Bunun yerine tarama testi olarak 2-3 haftalık kan şekeri ortalamasını gösteren serum fruktozamin düzeyi kullanılabilir. Kesin tanı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konur. Talasemi hastalarında glukoz intoleransı ve diyabet önlenabilir bir komplikasyondur. Erken tanı ve tedavi için talasemi hastalarında 10 yaşından itibaren iki yılda bir, 16 yaşından sonra ise yıllık OGGT yapılması önerilmektedir. Yapılan

çalışmalarda düzenli ve yoğun bir şekilde yapılan şelasyon tedavisinin glukoz intoleransını önlediği ve erken dönemde saptanan BGT'ni düzelttiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, talasemi hastalarında diyabet tedavisi hem doktor hem de hasta için oldukça zorlu bir süreçtir. Tedaviye hasta uyumu genellikle düşüktür. Multidisipliner yaklaşım, aile ve psikolojik destek hastaların tedavi sürecine uyumunu artırır komplikasyonları önleyebilir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, diyabet, glukoz intoleransı

Abstract

Although diabetes and impaired glucose tolerance (IGT) are not the commonest endocrinopathy in thalassemia, these are important complications among inadequately chelated patients. As life expectancy in patients with thalassemia rises, diabetic complications are commonly seen. Excessive iron overload and suboptimal chelation result in deposition of iron in pancreatic beta-cells that will result in tissue destruction and decrease in insulin secretion. The diagnosis of IGT and diabetes in thalassemic patients is similar with those of non-thalassemics. However, HbA1c is not suitable for the diagnosis because of the hemoglobinopathy. Instead, fructosamine test can be used as an alternative test for screening. The definite diagnosis of diabetes can be made by oral glucose tolerance test (OGTT). International guidelines for thalassemia management advise regular screening with OGTT starting at puberty or at 10 years with 2-year intervals, annual screening after 16 years. This allows early detection of hyperglycemia and proper management including intensification of iron chelation therapy, prompt dietary modification, exercise and anti-diabetic medication. In conclusion, treatment of diabetes in patients with thalassemia is an additional problem, and support from family, health care providers and psychologists are needed. Multidisciplinary team with patient centered approach is necessary.

Key words: Thalassemia, diabetes, glucose intolerance

Talasemi major hastalarında tekrarlayan kan transfüzyonları sonucu oluşan demir yükü, yeterli şelasyon yapılmaması halinde endokrin bezlerde birikerek birçok hormon eksikliğine neden olabilmektedir. Bozuk glukoz toleransı (BGT) ve diyabet en sık görülen endokrinopati olmamasına rağmen talasemi hastalarının yaşam sürelerinin artması ile daha sık görülür hale gelmiştir. Talasemi majör hastalarında diyabet sıklığı %1 ile %21 arasında değişebilmektedir (1).

Diyabet gelişimindeki majör risk faktörleri geç tanı ve tedavi başlangıcı ile şelasyon tedavisine yetersiz hasta uyumudur. Tedaviye yetersiz hasta uyumu sonucu artan demir yükü pankreatik beta-hüçlerinde birikerek, hücre hasarı yapmakta ve insülin salınımını azaltmaktadır (2). Talasemi hastalarında diyabet gelişimini tetikleyen diğer minör nedenler ise genetik yatkınlık, otoimmünite ve karaciğer hasarına bağlı gelişen insülin direncidir. BGT'nin şelasyon tedavisinin başlangıcından sonraki ilk 4 yıl içerisinde görülme sıklığı %39 olup bu hastaların %4,8'inde takip eden 10 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişmektedir (3). Talasemi majör hastalarında diyabet başlangıç yaşı ortalama 20 yaş (10-33.3) olarak saptanmıştır (4).

Talasemi hastalarında BGT ve diyabet tanısı talasemi hastası olmayan bireyler ile aynıdır. BGT; açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması veya oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olmasıdır. Diyabet tanısı açlık plazma glukozunun 126 mg/dl'nin üzerinde olması veya rutin plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda konulur. OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması da tanı için yeterlidir (5).

Genellikle pankreas hasarına bağlı insülin salınımı azalmakla birlikte, bazı hastalarda insülin düzeyinde artma ile karakterize insülin direnci de gelişebilmektedir. İnsülin direnci HOMA formülüne göre hesaplanmakta (glukoz (mg/dl) x insülin (IU/ml) x 0,055 / 22,5) ve 2,5 ila 3,5 üzeri değerler patolojik kabul edilmektedir.

Diyabet tanısında kullanılan en önemli kan testlerinden biri olarak kabul edilen HbA1c' nin talasemi hastalarında kullanımı uygun değildir. HbA1c, hemoglobinin non-enzimatik yolak ile glikolize olmuş halidir ve yaklaşık 3 aylık kan şekeri ortalamasını yansıtır. Talasemi hastalarında azalmış eritrosit ömrü, ineffectif eritropoez ve sık tekrarlanan kan transfüzyonları bu testin talasemi hastalarında kullanımını kısıtlamaktadır. Bunun yerine talasemi hastalarında tarama testi olarak 2-3 haftalık kan şekeri ortalamasını gösteren fruktozamin kullanılabilir. Fruktozamin serum proteinlerinin glikolize olmuş halidir ve hemoglobinopatilerden etkilenmez. Fakat kan transfüzyonlarından hemen önce bakılması anlamlıdır. Serum fruktozaminin 288 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması (HbA1c > 6,5'a eşittir) talasemi hastalarında diyabeti destekler fakat kesin tanı için OGTT yapılmalıdır (6). Fruktozamin, HbA1c dönüşüm formülü şu şekildedir; $\text{HbA1c} = 0,017 \times \text{fruktozamin} + 1,61$.

Talasemi hastalarında glukoz intoleransı ve diyabet önlenebilir bir komplikasyondur. Erken tanı ve tedavi için Uluslararası Talasemi Federasyonu ve Amerikan Diyabet Akademisi talasemi hastalarında 10 yaşından itibaren iki yılda bir, 16 yaşından sonra ise yıllık OGTT yapılmasını önermektedir. Yapılan çalışmalarda düzenli ve yoğun bir şekilde yapılan şelasyon tedavisinin glukoz intoleransını önlediği ve erken dönemde saptanan BGT'nı düzelttiği gösterilmiştir (7). Düzenli şelasyon tedavisine ilaveten, her diyabet hastasında olduğu gibi diyet ve egzersiz de önemli yer tutmaktadır. Farmakolojik tedavide insülin direnci mevcut tip2 diyabetli hastalarda ilk etapta oral antidiyabetik bir ajan olan metformin denenebilir. Metformin hepatik glukoz üretimini azaltarak ve periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırarak etki etmektedir. Fakat talasemi hastalarında oral antidiyabetik ajanların etkinliği tartışma konusudur ve yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu tedaviye rağmen glisemik kontrolü sağlanamayan tip2 diyabetik hastalarda veya tanı anında insülinopenik bulunan tip1 diyabetik hastalarda subkutan insülin tedavisi başlanmalıdır. Hipergliseminin durumuna göre, tek doz uzun etkili bazal insülinler (insülin glargin veya insülin detemir) veya bazal insüline ilaveten 3 ana öğünde yapılmak üzere hızlı etkili insülinler (insülin aspart veya insülin lispro) başlanabilir. Glisemik kontrolü kötü olan hastalarda insülin pompası kullanımı hasta uyumunu arttırdığı gibi glisemik kontrolü de iyileştirebilmektedir.

SONUÇ

Talasemi hastalarında diyabet tedavisi hem doktor hem de hasta için oldukça zorlu bir süreçtir. Tedaviye hasta uyumu genellikle düşüktür. Talasemik komplikasyonlara ilaveten diyabetik komplikasyonların eklenmesi hastaların yaşam kalitesini ve süresini ciddi oranda azaltmaktadır. Bu nedenle, hastaların tanı ve takibinde takım çalışması önemli bir yer tutmaktadır. Multidisipliner yaklaşım, aile ve psikolojik destek hastaların tedavi sürecine uyumunu artırıp komplikasyonları önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood*. 2004; 1;104(1):34-39
2. 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):149-54
3. Kattamis C, Ladis V, Tsoussis D, Kaloumenou I, Theodoridis C. Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2: 267-271
4. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2: 285-291
5. De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: an overview. *Curr Diabetes Rev*. 2013; 9:332-341.
6. Berdoukas V, Farmaki K, Wood JC, Coates T. Iron chelation in thalassaemia: time to reconsider our comfort zones. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(1):17-26
7. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with betathalassaemia major. *Br J Haematol*. 2006;134:438-444.

*Talasemi Hastalarında Tiroid ve Paratiroid
Fonksiyon Bozuklukları*
Thyroid and Parathyroid Function Disorders in Thalassemia



Uzman Dr. Vedat ASLAN
Specialist Dr. Vedat ASLAN

*Uzman Dr. Vedat ASLAN
Specialist Dr. Vedat ASLAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Erişkin Hematoloji Kliniği
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Adult Hematology*

*TALASEMİ HASTALARINDA TİROİD VE PARATIROID
FONKSİYON BOZUKLUKLARI
THYROID AND PARATHYROID FUNCTION DISORDERS
IN THALASSEMIA*

Özet

Talasemi hastalarında tiroit fonksiyonları açısından en sık görülen tablo otoimmün olmayan hipotiroidizmdir. Hipoparatiroidizm daha geç yaşlarda izlenmektedir. Her iki tablo da demir birikimi ile doğrudan orantılıdır. Demir birikimi nedeniyle oksijen radikallerinin geliştirdiği hasar nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipoparatiroidizm, hioparatiroidizm, demir, talasemi.

Abstract

The most common form of thyroid function in patients with thalassemia is non-autoimmune hypothyroidism. Hypoparathyroidism is seen later in life. Both tables are directly proportional to iron accumulation. It is thought to be due to damage caused by oxygen radicals due to iron deposition.

Key words: Hypoparathyroidism, hioparathyroidism, iron, thalassemia.

HİPOTİROİDİZM

Talasemi majör hastalarında tiroit fonksiyonları açısından en sık görülen tablo otoimmün olmayan hipotiroididir. Sıklığı %2-30 arasında değişmektedir(1). Demir şelasyon tedavisinin daha iyi yapıldığı merkezlerde oran çok düşüktür. Genellikle tiroid bezi ele gelmez. Tiroid antikorları negatiftir. Ultrasonda düzensiz eko paterni ve tiroid kapsül kalınlaşması izlenir.

TANI ve KLİNİK

Talasemili hastalarda hipotiroidizm tablosu klinik ve sebeplerine değişmektedir(2). T4, TSH değerleri sınır değerlerde ise TRH stimülasyon testi istenmelidir. Bu test ayrıca santral tip hipotiroidizm tanısı için de gereklidir.

	Serbest T4	TSH	TRH Testine TSH yanıtı	
Subklinik	Normal	Hafif yüksek 4,5-8 mU/ml	Artmış	
İlimli (kompanse) hipotiroidizm	Alt sınırdadır	Artmış	Abartılı	Tiroksin tedavisi önerilir
Aşikar hipotiroidizm	Düşük	Artmış	Abartılı	Tiroksin tedavisi mutlaka başlanmalıdır
Santral tip hipotiroidizm	Hafif azalmış	Normal veya düşük	Azalmış	Tedavi başlanmalıdır.

Ciddiyetine göre büyüme geriliği, azalmış aktivite, fazla kilo alımı, konstipasyon, düşük okul performansı, kalp yetmezliği ve hatta perikardiyal effüzyon gibi önemli klinik tablolar görülebilir. Talasemi major gibi aşırı demir birikimine bağlı kardiyak patolojilerin ve büyüme, gelişme geriliğinin izlendiği bir hastalıkta bu durum çok önemlidir(3).

Santral hipotiroidi genelde az görüldüğü düşünülse de 48 hastanın 12 yıllık takibinde 13 hastada TSH değerinde yeterli artış olmadan hipotiroidi saptanmış. Bu da hipofizer yetersizlik ile açıklanabilir(4).

Hipotiroidi gelişim zamanı hastadan hastaya farklılık gösterir. Demir yükü ile doğrudan ilişkilidir. Bazı çalışmalarda erken, subklinik evrelerde yoğun demir şelasyonu yapılması ile düzelme olabileceğini göstermiştir(5). Aşıkır hipotiroidi durumunda hasar kalıcıdır ve geri dönüşümsüzdür.

TAKİP ve TEDAVİ

Serbest T4 ve TSH seviyesi 9 yaşından itibaren en az yıllık takip edilmelidir. Daha erken yaşlarda hipotiroidi kliniği varsa istenmelidir. Tedavi başlanması gereken TSH seviyesi Hastalara tiroit ilaçlarını düzenli olarak almalarının önemi bildirilmelidir. Sabah aç karına almaları gerektiği ve bazı demir şelatörleri ile etkileştiği anlatılmalıdır. Tedavi normal bir hipotiroidizm olgularında olduğu gibi L-tiroksin iledir.

Subklinik hipotiroidizimli hastalarda kardiyomyopati gelişmişse ve amiodaron başlanmışsa hızlıca ciddi tiroit hastalığına dönüşebilir. Bu durum kardiyak fonksiyonları daha fazla bozabilir(6).

HİPOPARATİROİDİZM

Aşkar hipoparatiroidizm görülme sıklığı %1.2 ile 19 arasında değişmektedir(7). Genelde ikinci dekatta izlenmektedir. Hipotroidizm gibi demir şelasyonu iyi yapılan merkezlerde oran çok düşüktür. Subklinik hipoparatiroidizm ise aslında daha sık izlenmektedir.

KLİNİK

Çoğu hastanın tek bulgusu hipokalsemiye bağlı paretezilerdir. Nadir olarak ciddi hipoparatiroidizm vakalarında tetani ve nöbet görülebilir. Aynı kalsiyum değerine rağmen farklı şiddette klinik gözlenmesinin nedeni kas uyarılma eşiğinin farklılığıdır. Parmaklar, ayaklar ve dudaklarda karıncalanma uyuşma hissi, kramplar, hatta daha ağır durumlarda laringospazma bağlı stridor ve nöbetler izlenebilir.

TAKİP

Tüm hastalardan 16 yaşından itibaren yıllık PTH, kalsiyum, fosfor düzeyi istenmelidir. Düşük kalsiyum değerine rağmen yüksek fosfor ve düşük PTH düzeyi hipoparatiroidizmi düşündürür.

TEDAVİ

Tedavideki amaç klinik bulguları giderecek kadar kalsiyum seviyesini yükseltmektir. Mümkünse kalsiyumun normalin alt sınır değerlerinde tutulması daha uygundur. PTH'un renal etkisinin de kaybı nedeniyle hiperkalsiüriye bağlı renal taş gelişimi görülebilir.

Tedavide aktif vitamin D tercih edilmelidir. 1 alfa hidroksilasyonu PTH aracılığıyla böbrekte olmaktadır. Hidroksi D vitamin türevleri kullanılmalıdır.

Bu işlemin kaybı nedeniyle 1 alfa veya 1-25 hidroksi D vitamin türevleri kullanılmalıdır.

1a-hidroksikolekalsiferol (acalcidol) 0.25 – 0.5 mcg günde bir kez veya 1,25-hidroksikolekalsiferol (kalsitriol) başlangıç olarak 0.25 mcg günde 2 kez.

TEDAVİ TAKİBİ

Bazı hastalarda kullanılması gereken Vitamin D dozu fazla olmaktadır. Tedaviden sonra hiperkalsemi riski nedeniyle haftalık olarak kalsiyum ve fosfor düzeyi bakılmalıdır. Bu durum doz ayarlaması yapıldığında da geçerlidir. İdeal doza ulaşıldığında 3 ayda bir takip yeterlidir. Oral kalsiyum tedavisi yeterli kalsiyum alımı olmadığı düşünülen hastalarda verilebilir. (Günlük 1-3 gr elementer kalsiyum)

KAYNAKLAR

1. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clinical endocrinology*. 1995 Jun;42(6):581-6.
2. Cavallo L, Licci D, Acquafredda A, Marranzini M, Beccasio R, Scardino ML, et al. Endocrine involvement in children with beta-thalassaemia major. Transverse and longitudinal studies. I. Pituitary-thyroidal axis function and its correlation with serum ferritin levels. *Acta endocrinologica*. 1984 Sep;107(1):49-53.
3. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassaemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013 Nov-Dec;17(6):1090-5.
4. De Sanctis V, De Sanctis E, Ricchieri P, Gubellini E, Gilli G, Gamberini MR. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2008 Oct;6 Suppl 1:174-80.
5. Chirico V, Lacquaniti A, Salpietro V, Luca N, Ferrau V, Piraino B, et al. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *European journal of endocrinology*. 2013 Dec;169(6):785-93.
6. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of Amiodarone-Related Thyroid Problems. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jun;2(3):115-26.
7. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassaemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta haematologica*. 1992;88(2-3):105-8.

Talasemide Puberte Problemleri ve Hipogonadizm
Puberty Problems and Hypogonadism in Thalassemia

Uzman Dr. Rıza Taner BARAN
Specialist Dr. Rıza Taner BARAN

Uzman Dr. Rıza Taner BARAN
Specialist Dr. Rıza Taner BARAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediyatrik Endokrinoloji
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital
Department of Pediatric Endocrinology

TALASEMİDE PUBERTE PROBLEMLERİ VE HİPOGONADİZM
PUBERTY PROBLEMS AND HYPOGONADISM IN THALASSEMIA

Özet

Talasemi majorlu hastalarda sık kan transfüzyonu ve uygun şelasyon tedavisinin yapılmaması nedeniyle artan demir yükü, kalp, kc ve endokrin organlarda birikerek çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir. Puberte gecikmesi ve hipogonadizm en sık görülen endokrin komplikasyonlardandır. Aşırı demir yükü ve biriken demire bağlı artan oksidatif stres radikalleri hipotalamo-hipofiz-gonadal aksı etkileyerek hipogonadizme sebep olabilir. Gonadların demir birikimine bağlı hasarı ise çok daha nadir hipogonadizm sebebidir. Pubertenin gecikmesi seks steroidlerinin düşük seviyede olmasına neden olur. Geciken veya duraksayan puberte büyüme sıçramasının yapılamaması, kemik kütlesinin yeterince kazanılamaması ve psikolojik problemlere yol açar. Erkeklerde kronolojik yaş 14, kemik yaşı 12, kızlarda kronolojik yaş 13, kemik yaşı 11 olmasına rağmen pubertenin başlamadığı olgularda pubertal indüksiyon tedavisine başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Talasemi major, gecikmiş puberte, hipogonadizm*

Abstract

Frequent blood transfusions without proper chelation therapy increases accumulation of iron in tissues of heart, liver and endocrine organs that cause various complications in thalassemia major patients. Delayed puberty and hypogonadism are the most frequent endocrine complications. Increased oxidative stress radicals due to iron overload in hypothalamic-pituitary-gonadal axis can cause hypogonadism. Damage due to iron accumulation in the gonads is a much less common cause of hypogonadism. The delay of puberty causes low levels of sex steroids. Delayed puberty leads to lack of growth spurt, poor bone mass and psychological problems. Pubertal induction therapy should be initiated to the boys at chronological age 14, bone age 12 and to the girls at chronological age 13, bone age 11 who show no signs of puberty.

Key words: *Thalassemia major, delayed puberty, hypogonadism*

Sık transfüzyon yapılan kronik anemili hastalarda aşırı demir birikimi ciddi bir sorundur. Çok miktarda demir yükü karaciğer, kalp, endokrin organlar gibi yerlere birikerek fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Bu hastalıklar içinde endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hastalık grubunu talasemiler oluşturmaktadır. Talasemili olgularda gecikmiş puberte ve büyüme geriliği sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arası talasemi majörlü 250 adölesan arasından kızların %38'nin, erkeklerin ise %67'sinin hiç puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmıştır (1). Bu çalışmada yüksek ferritin düzeylerinin özellikle kız grubunda puberteye girmede önemli bir faktör olduğu ve iyi şelasyon tedavisinin puberteyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.

Pubertenin zamanlaması genetik ve çevresel etkinin sonucudur. Kronik sistemik hastalıklar genellikle gecikmiş puberte ile beraberdir. Puberte kızlarda genellikle 10-11 yaş, erkeklerde 11-12 yaşta başlar. Ortalama süresi 4.9 ± 1.2 yıldır. Ortalama menarş yaşı ise 12.2 ± 0.9 yıldır. Kızlarda 13.5, erkeklerde 14 yaşına gelmiş olmasına rağmen puberte bulgularının başlamaması gecikmiş puberte olarak adlandırılır. Pubertenin ilk bulgusu kızlarda genelde meme gelişimi ve sonrasında pubik ve aksiller kıllanmadır. Erkeklerde ise testis volümlerinin 4 ml olması (veya testis boyunun 2.5 cm olması) pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilir ve bunu pubik ve aksiller kıllanma, yüz ve vücudun diğer yerlerinde tüylenme ve peniste büyüme takip eder. 16 yaşını geçmiş bir kızda halen menarşın başlamaması veya telarşın başlamasından 3 yıl sonra menarşın olmaması primer amenore olarak adlandırılır (2).

Puberteye kadar hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini uykudadır ve puberteye birlikte aktif duruma gelir. Pubertenin başlaması KISS-1 mRNA ve G protein coupled reseptör 54'ün (GPR54) kisspeptin duyarlılığının ve (Gonadotropin salgılatıcı hormon) GnRH pulsatil salınımının artması ile sağlanır (3).

Pubertal gelişimin adrenal komponenti ise gonadotropin ve gonadal steroidler artmadan 2 yıl önce gerçekleşir. Adrenal androjenler ve prekürsörlerinin sekresyonunun artması adrenarş olarak adlandırılır (4). GnRH hipotalamustaki nöronlardan portal sistem içine salgılanır ve hipofizdeki follikül stimülan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salınmasını sağlar. Bu hormonlar ise gonadal steroidleri salgılatır. Gonadal steroidler gonadotropin ve GnRH salınımını düzenler. FSH seminifer tübülleri uyararak sperm yapımını uyarırken, LH testiste leyding hücrelerinden testosteron salınımını uyarır.

Talasemi majorlu hastalarda aşırı demir yükü ve biriken demirden kaynaklanan oksidatif serbest radikaller hipotalamo- hipofiz- gonad aksının hasarına sebep olur. Bu durum, hipofizde gonadotropinlerin yeterli gonadotropin (FSH,LH) üretiminin olmaması ile sonuçlanır. Adolesan kızlarda daha çok primer amenore görülürken ileri yaşlarda sekonder amenoreye daha sık rastlanır (20'li yaşların sonu). Aşırı demir yüküne bağlı gonadal yetmezlik çok daha nadir görülür. Hastaların çoğu normal over fonksiyonlarına sahiptir. Bir çok hasta seks steroidleriyle uyarısı ile normal puberteye girebilir ve fertilitate kazanabilir (3,4).

Pubertal gecikme, kısa boy ve pubertal sıçrama hızının azalmasına sebep olabilir. Ayrıca bu hastalar kötü vücut imajı nedeniyle psikolojik olarak etkilenebilir. Seks steroidleri pubertedeki kemik kütlesi kazanımı için önemlidir. Pubertede seks steroidlerinin az olması bu hastalarda osteopatiye zemin hazırlar. Talasemi majorlu kızlarda uterus ve overlerin boyutları yaş uyumlu kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur. Benzer şekilde erkek çocuklarda da büyüme sıçraması, seksüel gelişim ve testis volümleri küçük saptanabilir (5).

TANI

12 yaştan itibaren hastaların puberte evrelemesi her 6 ayda bir yapılmalıdır.

1. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında puberte bulguları yoksa LH, FSH, östradiol/ testosteron değerlendirilmelidir.
 - a. Yaş için LH ve FSH 'nın düşük olması hipotalamo-hipofiz lezyonu gösterebilir ve Hipofiz MR çekilmesi tavsiye edilir.
 - b. Yüksek LH ve FSH primer hipogonadizmi düşündürür ancak bu çok nadirdir.
2. Eğer LH ve FSH düşükse GnRH uyarı testi yapılır. Bu testte LH ve FSH'nın az artması veya plato çizmesi hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür.
3. Kemik yaşı hastaların büyüme potansiyelleri ve final boylarını tespit için gereklidir.
4. Uterus ve over gelişimi için pelvik USG yapılmalıdır (6).

TEDAVİ

Kronik hastalıklar ve talasemide pubertal uyarının standart bir protokolü yoktur. Gecikmiş puberteli diğer hastalara uygulanan protokol uygulanır (6,7). Amaç bu hastalarda normal puberte dönemindeki seksüel maturasyonu ve büyümeyi sağlamaktır. Ancak karar hastalarda mevcut olabilecek, karaciğer, kardiyak problemler, psikiyatrik problemler nedeniyle bireysel verilmeli ve endokrinolog, hemşire, diyetisyen, psikiyatrist işbirliği sağlanmalıdır. Uygun tedavi rejimi hastanın yaşı, boyu, hedef boyu, psikolojik durumu, tedavi eden endokrinoloğun deneyimine bağlıdır. Chatterjee ve ark. (8) 55 puberte gecikmesi veya yavaşlaması olan talasemili çocuğu (15-18 yaş) 6 yıl izlemişler ve düşük doz seks steroidleri ile puberte uyarımı sonrası (6-12 ay) hastaların boy, büyüme sığraması ve pubertal gelişimlerinin (Tanner 4-5) % 80 oranında başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Erkeklerde;

Kronoloji yaşı 14, kemik yaşı 12'nin üstünde pubertal gelişim yoksa tedavi başlanmalıdır. Genelde depo testesteron preparatları ayda 50 mg başlanır. İlk 6 ayda penis boyunda büyüme, pubik kıllanma, testis volümünde artış varsa ve hipotalamus-hipofiz- gonad aksı çalışmaya başlamışsa tedaviyi uzatmaya gerek yoktur. Aksi halde her 6-12 ayda bir yetişkin replasman dozu elde edilinceye kadar 3-4 yıl doz arttırılır. Her 3 haftada bir 300 mg a kadar çıkılabilir. Eğer testis volümü prepubertalse bu tedavi farklı günlerde hCG 500-1500 IU ile kombine edilir veya hCG ve FSH (insan menopozal gonadotropin, son derece saf ürinal FSH, rekombinant FSH) 75-100 IU farklı günlerde IM uygulanır. Bu tedavi şeklinde başlangıçta hCG verilir. Testis volümü artmıyorsa 6-12 ay sonra FSH eklenir (7).

Kızlarda;

Kronolojik yaşı 13, kemik yaşı 11'in üzerinde olup puberte gelişimi olmayan adolesan kızlarda düşük doz östrojen preparatları (etinil östradiol 2.5-5 µg/gün veya estradiol valerate 0.5 µg/gün) ile tedaviye başlanır. Meme gelişimi başladıysa ve spontan puberte ilerliyorsa tedavi 6 ayda kesilir ve pubertenin gelişimi takip edilir (6,7). Ancak 6-12 ay boyunca düşük doz östrojen tedavisine cevap alınamazsa östrojen dozu 6-12 ayda bir yavaş yavaş arttırılarak 2-3 yıl erişkin replasman dozu sağlanıncaya kadar verilir. Bu doz 0.6-1.25 mg konjuge östrojen, 20 µg etinil östradiol ve 2 mg/ gün östradiol valerate karşılık gelir. Eğer menarş olursa veya östrojen tedavisinden 2 yıl sonra siklik progesteron (medroksiprogesteron 5-10 mg/gün veya norethisteron 0.7-1 mg/ gün) her ay 10-14 gün tedaviye eklenir (9,10). Kemik üzerine faydalı etkileri gösterildiği ve daha az yan etkiye sahip olduğu için hipogonadal kızlarda transdermal östradiol ve norethisterone de kullanılabilir (11,12,13,14).

KAYNAKLAR

1. Low LCK, Kwan E, Cheung PT et al. Growth and puberty in children with-thalassemia major. 21st International Symposium on Growth and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism. Venice 1996. Abstract 81.
2. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders (vol2) In Lifshitz F(eds). Pediatric Endocrinology (5th ed) New York: Informa Healthcare 2007; 290-300
3. Sharma R, Seth A, Chandra J, Gohain S, Kapoor S, Singh P, et al. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. Paediatr Int Child Health. 2016 Feb;36(1):22-7.
4. Cunningham M J, Macklin E A, Neufeld E.J, Cohen A.R. Complications of betathalassemia major in North America. Blood.2004; 104: 34–39.
5. Singh P, Seth A, Growth and endocrine issues in children with thalassemia, Pediatric Hematology Oncology Journal (2018), doi: 10.1016/j.phoj.2017.12.005.
6. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Jan; 17(1):8-18.
7. Pozzo J, Argentea J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. Horm Res. 2003; 60 (suppl 3):35–48. 9. italya
8. Chatterjee R, Mukhopadhyay TN, Chandra S, Bajoria R. Sex steroid priming for induction of puberty in thalassemia patients with pulsatile reversible hypogonadotropic hypogonadism. Hemoglobin. 2011;35(5-6):659-64.

9. Bajoria R, Chatterjee R. Current perspectives of fertility and pregnancy in thalassemia. *Hemoglobin*.2009; 33: 131–135.
10. Perera D, Pizzey A, Campbell A, Katz M, Porter J, Petrou M, et al. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous beta-thalassaemia patients with iron overload. *Hum Reprod*. 2002; 17: 1820–1825.
11. Wonke B, De Sanctis V. Clinical aspects of transfusional iron overload. *Clin Exp Hematol* 2001;12:322-34.
12. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol* 1992;88:105-8.
13. Fuchs GJ, Tienboon P, Linpisarn S, Nimsakul S, Leelapat P, Tovanabutra S, et al. Nutritional factors and thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1996;74:224-7.

Talasemide Fertilit  ve  reme Sorunları
Fertility and Reproductive Problems in Thalassemia



Doç. Dr. Süheyla G RAR
Assoc. Prof. Dr. Süheyla G RAR

Doç. Dr. Süheyla GÖRAR
Assoc. Prof. Dr. Süheyla GÖRAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
University of Health Sciences, Antalya Training - Research Hospital,
Department of Endocrinology and Metabolic Diseases

TALASEMİDE FERTİLİTE VE ÜREME SORUNLARI
FERTILITY AND REPRODUCTIVE PROBLEMS IN THALASSEMIA

Özet

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında demir yükü, anemi ve transfüzyon-ilişkili komorbiditeler nedeniyle sıklıkla endokrin komplikasyonlar gelişmektedir. En yaygın görülen endokrin komplikasyon hipogonadotropik hipogonadizmdir. Hipotalamus-hipofiz-gonad fonksiyonlarının kalıcı hasardan korunması için şelasyon tedavisinin erken yaşta başlanması, düzenli ve etkin yapılması önemlidir. Ayrıca hem kadınlar hem de erkekler için üreme fonksiyonlarının devamlılığı, uzun dönem komplikasyonların önlenmesi, fiziksel ve sosyal iyiliğin sağlanabilmesi, cinsel gelişim sürecinin yakın takibi ve hormon replasman tedavisi ile mümkündür. Yetişkin yaşlarda, fertilitate problemlerinde ve gebelik durumunda talasemi hastalarına yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Talasemili hipogonad hastaların cinsel fonksiyon ve fertilitate problemlerinde en iyi tedavi rejimlerini belirleyebilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : *Talasemi, fertilitate, üreme sorunları*

Abstract

Endocrine complications are frequently developed in transfusion dependent thalassemia patients due to iron overload and anemia and transfusion-related comorbidities. The most common endocrine complication is hypogonadotropic hypogonadism. It is important to initiate regularly and effective chelation therapy at an early age for protecting hypothalamus-hypophysis-gonad functions from permanent damage. Also, it is possible to provide maintaining reproductive functions, preventing long-term complications, physical and social well-being with close follow-up of sexual development process and hormone replacement therapy for both females and males. In adult age, approach to fertility problems and pregnancy of thalassemic patients should be multidisciplinary. Future research is needed to determine the best treatment regimens for fertility and reproductive problems with thalassemic hypogonadism.

Key words: Thalassemia, fertility, reproductive problems

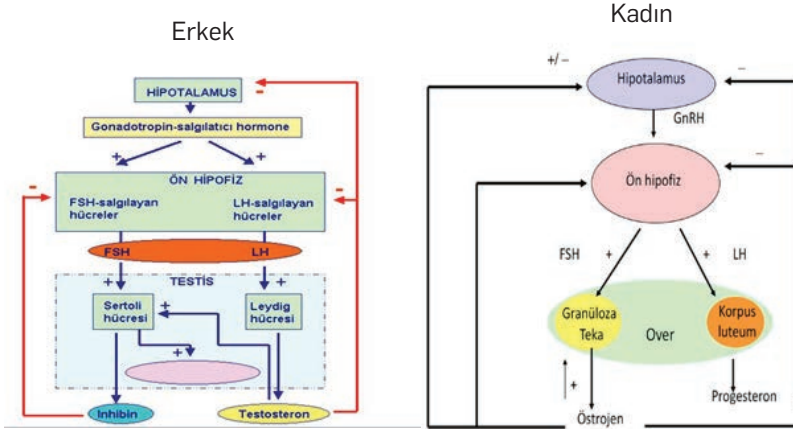
Transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastalarında aşırı demir yükü ve anemi sıklıkla endokrin komplikasyonlara neden olmaktadır. En sık görülen endokrin komplikasyon, yaşla ve transfüzyon-ilişkili komorbiditelerle sıklığı artan hipogonadotropik hipogonadizmdir. Aşırı demirin organlarda birikimine bağlı oluşan hipotalamik-hipofizer disfonksiyon ve/veya gonadal hasar, sekonder seks karakterleri gelişiminin olmamasına, pubertal gelişimin yetersizliğine/kesilme- sine veya üreme (fertilite) fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Hipogonadizm insidansı her iki cinste, ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar göstermekte ve yapılan çalışmalarda %50-100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (1).

Tablo 1'de tranfüzyon bağımlı olan veya olmayan beta-talasemili kadın ve erkeklerde hiponadizm prevalansını gösteren, son 10 yılda yayınlanmış çalışma verileri bulunmaktadır (2).

Tablo 1. Son 10 yıl içinde yayınlanmış farklı ülkelerin transfüzyon bağımlı olan ve olmayan β -talasemili kadın ve erkek hastalarda hipogonadizm prevalansı.

Çalışmalar	Hasta verileri	HH prevalansı	
		Erkek (%)	Kadın (%)
Ong CK et al. Malezya (2008)	10 Erkek -15 Kadın	40	46.7
Vogiatzi MG et al. ABD (2009)	176 Erkek – 185 Kadın	20 yaş altı 25.5	4.3
		20 yaş üstü 60	52.4
Al-Akhras A et al. Mısır (2016)	100 (cinsiyet farkı belirtilmemiş)	82.4	
De Sanctis V et al. İtalya (2016)	20 Erkek – 23 Kadın	70	39.1

Hem kadın hem de erkek cinsiyetin fertil olabilmesi, hipotalamus-hipofiz-gonadlar arasındaki hormonal kontrol mekanizmalarının sağlıklı işlemesine bağlıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Kadın ve erkekde gonadal fonksiyonların hormonal düzenlenmesi

Puberte bu aksın olgunlaşmasında ve seksüel fonksiyonların gelişiminde önemli bir süreçtir. Bu dönemde ön hipofiz bez hücrelerindeki artmış transferrin reseptör ekspresyonunun ve artmış hipofiz bez kanlanması, yüksek miktardaki demirin hücrelerde birikimine neden olan faktörlerden olduğu düşünülmektedir. Bu süreç defektif gonadotropin sekresyonu ile sonuçlanabilmektedir. Standart demir yükü ölçümleri ve etkin şelasyon tedavisi gonadal disfonksiyonu önlemede yararlıdır ancak hipofiz hormon sekresyon kapasitesini ve üreme potansiyelini değerlendirmek için her zaman yeterli değildir. Hipofizdeki demir yükünü belirlemede hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntülemesi önemli bir tanı aracıdır. MR ile hipofizer demir depoları 10 yaşından itibaren görüntülenebilir ancak hipofiz bezindeki volüm kaybı ve anlamlı klinik belirtiler yaşamın 2. dekadında görülür. Hem hipofizer demir yükünün derecesi hem de hipofiz bezinin küçülmesi, hipogonadizmi öngörmeye yetersiz kalmaktadır (3-5).

Kadınlarda;

Düzenli bir menstrüel siklus, sağlıklı hipotalamus-hipofiz-over (HPO) hormonal aksı ve uterus varlığı sayesinde mümkündür. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofizdeki gonadotrop hormonları (FSH, LH) uyarır. FSH overin granüloza hücrelerinin büyümesini ve östrojen sentezlemesini sağlar. FSH ve östrojen LH reseptörlerini ve hücrelerin LH'ya duyarlılığını arttırır, bu androjen üretimini ve androjenin östrojene dönüşümünü uyarır. Artan östrojen kadın üreme hücresinin (oosit) olgunlaşmasını ve ovulasyonu sağlar. Olgunlaşmış oositin erkek üreme hücresi (sperm) ile birleşmesi sonucu gebelik oluşur.

Eğer gebelik olmazsa ovulasyon sonrası östrojen düzeyi azalır, progesteron düzeyi artar, endometriyal bez yapılarında hipertrofi gelişir, endometriyal kanlanma artar ve endometrium stroması ödemli bir hal alarak genişler.

Kanlanmış endometriyal dokunun iskemik değişiklikler sonrası dökülmesi menstrüel kanamadır, 21-35 günde bir hormonal aksın devamlılığı ile tekrarlanır. Menstrüel siklusun düzenli bir periyoda girmesi, HPO aksının olgunlaşma süreci ile ilgilidir. Bu sürecin sağlıklı devamına engel olan herhangi bir etkenin varlığı (genetik, anatomik, kronik hastalık varlığı, vb), üreme fonksiyonlarında kayba/azalmaya neden olmaktadır.

TBT'li kadınlarda overyan folliküler yaşlanma ve fertilite fizyolojik olarak azalmaktadır. Reaktif oksijen ürünleri üretiminin artması, antioksidan koruyucu mekanizmaların azalması, mitokondriyal mekanizmalarda fonksiyonel hataların gelişimi, mikro-çevrenin bozulması, östrojenin granüloza hücrelerinden üretiminin azalması nedeniyle oksidatif stres oluşmaktadır (6).

Oksidatif stresin artması üreme fonksiyonlarını olumsuz etkileyen patolojik bir durumdur. Aynı zamanda, aşırı demir yükü endometrial glandepitellerinde hemosiderin depolanmasına, follükü sıvıda redoks aktivitesinin artmasına, oosit fonksiyonlarının bozulmasına neden olmakta, bu olumsuz koşullar overyan yetmezliğe ve gebeliğin sağlanabilmesi için yapılan girişimlerde (in vitro fertilizasyon-IVF) başarısızlığa yol açabilmektedir (7).

Fertilite yeteneğini kısıtlayan diğer bir faktör, TBT kadınlarda over volümünün postmenapozal kadınlarınkine benzer şekilde anlamlı azalmasıdır. Bu durum, hipofizer gonadotropin stimülasyonunun azalmasına ikincil veya over dokusunda demir birikimi nedeniyle olmaktadır (8).

Talasemili hipogonad kadınlarda yetersiz gonadal fonksiyonlar, puberte gecikmesine, menstrüel problemlere, meme gelişiminde yetersizliğe, hayat kalitesinde düşmeye, uzun dönemde osteoporoz gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Hastalara verilecek hormon replasman tedavilerinin (HRT) temel hedefi; komplikasyonların azaltılması, fiziksel ve sosyal iyiliğin sağlanmasıdır. Ancak tedavi sırasındaki olası yan etkiler, tedavi verilirken dikkat edilmesi gereken noktalar hasta ve doktoru için önemlidir.

Hastanın sigara kullanımı, hipertansiyon, tromboembolik hastalıklar, inme, kardiyovasküler olaylar, kalp kapak hastalıkları, safra kesesi hastalıkları, meme kanseri, endometrial hiperplazi veya kanseri, siroz, hepatosellüler adenom ve karsinom varlığı sorgulanmalı, hastanın ilaç kullanımına uygunluğu değerlendirilmelidir (9). HRT'de farklı östrojen (östradiol, etinilöstradiol, konjuge at östrojeni) ve progesteron (drospirenon, didrogesteron, norgestrel, noretisterone, medroksiprogesteron, mikronize progesteron) etken maddeleri, farklı dozlarda tek veya kombinasyonlar şeklinde üretilmektedir. Aynı zamanda, ilaçların farklı yollarla verilebilme özelliklerine (oral

mikronize, vajinal, transdermal, subkutanimplant, nazal sprey, enjektabl) sahip hazır ticari preparatları mevcuttur. Kombinasyonlara progesteronların eklenmesindeki amaç, östrojenin endometrium üzerine olan hiperplazi etkisinden endometriumu korumak ve endometriyal sağlığı devam ettirmektir. Ancak, talasemili hipogonad hastalar için ideal hormon replasman rejimi hakkında halen fikir birliği yoktur.

Premenapozal çağda primer/sekonder hiponadizimli ve talasemili kadınlarda, östrojen tedavisinin etkinliği ve komplikasyonlarının değerlendirildiği klinik çalışma sayısı oldukça azdır. Bu konu üzerine bilgilerimiz, sağlıklı postmenapozal kadınlarda ve kontrasepsiyon amacıyla oral kontraseptif (OKS) kullanan olgu gruplarında yapılmış çalışma verilerine dayanmaktadır (1). OKS ilaçlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. İlk yıllara göre, yeni jenerasyon OKS'lerin içeriklerindeki östrojen oranları tromboembolik komplikasyon riskini azaltabilmek amacıyla düşürülmüştür (10). Çok merkezli bir çalışmada talasemili hastalarda venöz tromboemboli insidansı, talasemi majorde %3.95, intermediada %9.61 olarak bildirilmektedir (11).

Talasemili hipogonad kadınlarda hormon replasman tedavisine yönelik önerileri içeren 2017 yılında yayınlanan ICET-A'ya göre (1); hastanın tedavi öncesi dönemde karaciğer ve kardiyak demir yükü düzeyinin bilinmesi, aşırı demir yükü olanlara yoğun demir şelasyon tedavisi düzenlenmesi önerilmektedir. Kombine östrojen-progesteron tedavisi başlanacağı zaman risk ve yararların değerlendirilmesi, hastanın bu konuda uygun şekilde bilgilendirilmesi, trombofili riskinin laboratuvar ile değerlendirilmesi, eğer bilinen trombofilik nedenler var ise (antitrombin 3, protein C veya S eksikliği gibi) bu konuda özelleşmiş bir uzmana danışılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca hastanın öyküsünde venöz tromboemboli varsa HRT'den kaçınılması gerektiği bildirilmektedir. Hastalarda transdermal

östrojen ve mikronize progesteron en güvenli ve fizyolojik tedavi seçenekleri gibi görünmektedir. OKS'ler endometrial korumada güçlü kanıtlara sahip olmalarına rağmen, doğal progesteron preparatları kardiyovasküler riski ve olası meme kanseri riskini azaltmak için daha uygun olabilir. Transdermal uygulanan östrojenler lokal irritasyon yapabilir. Uygulama yerlerinde rotasyon yapılması rahatlatıcı bir tedbir olabilir. Eğer hastanın kontrasepsiyon talebi varsa OKS'ler makul bir seçimdir. Splenektomili talasemik kadınlarda HRT tedavisi verilecekse düşük doz aspirin veya antikoagulan tedavi tedaviye eklenmelidir. HRT alan hipogonad talasemili kadınlarda tedavinin lipid metabolizmasına etkisi hakkında çalışma verisi yoktur ve kemik sağlığı üzerine bilgiler yetersizdir. HRT akut karaciğer hastalığında kontrendikedir.

Bununla birlikte akut hastalığın tamamen geçmesi halinde HRT başlanabilir. Yeni antiviral ajanlarla kronik hepatit C tedavisi alanlarda ve ciddi karaciğer siderozisi (Karaciğerin kuru demir ağırlığı >7 mg/g) olanlarda HRT öncesi yoğun şelasyon tedavisi önerilir. Kronik hepatit veya sekellerinde OKS kullanımının karaciğer sirozuna veya hepatosellüler karsinomaya progresyonu veya hastalığı şiddetlendirmesi üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. HRT başladıktan 1 ay sonra karaciğer enzimleri %100'den fazla artıyorsa veya bazal bilirubinler yüksekse en az 3 ay, ayda bir karaciğer biyokimyası çalışılmalı ve tedavinin devamı için tekrar değerlendirilmelidir. Üçüncü jenerasyon kontraseptiflerin kronik kullanımı veya HRT'lerin serum lipid profilini etkileyerek safra litojenitesinin artmasına neden olabildiği göz ardı edilmemelidir. İnsülin bağımlı veya bağımsız diyabetlilerde OKS kullanımının günlük insülin ihtiyacı, diyabet kontrolü veya retinopatide progresyon üzerine bilgiler sınırlıdır. Diyabetin ciddi mikrovasküler komplikasyonları olanlarda OKS'den kaçınılmalıdır (nefropati veya aktive proliferatif retinopati). Hipogonad genç ve yetişkin talasemilerde alkol ve sigara kullanımından kaçınılmalı, günlük egzersiz, uygun diyet optimal kalp sağlığı için önerilmelidir.

Tablo 2. Talasemili hipogonad kadınlarda hormon replasman tedavisi izleminde ICET-A önerileri.

	Başlangıç	Her vizit	3-6 ay	yıllık	1-2 yıl
Fizik muayene	√	√	√		
Kan basıncı ve tanner evreleğirmesi	√		√		
Sekstüel aktif kişilerde pelvik değerlendirme	√		√	√	
Demir yükü değerlendirmesi	√		√		
Tiroidi hormonları, FSH, LH, östradiol	√			√	
Pelvik ve abdomen ultrasonografi	√			√	
Böbrek ve karaciğer fonksiyonları	√			√	
Açlık lipidleri	√			√	
Tromboemboli için aile ve kişisel öyküsü, trombofili taraması	√			√	
Açlık kan şekeri, insülin ve HOMA değerlendirmesi	√		√		
Diyabet için oral glukoz tolerans testi	Seçilmiş vakalara			√	
Lomber ve femur boynu kemik dansitometrisi	√				√

SONUÇ

Östrojen ve progesteron başlanacak talasemi hastalarında mevcut şelasyon tedavisi ve ilişkili komplikasyonlar, genel vücut sağlığı iyi değerlendirilmelidir. Tedavide potansiyel riskleri en aza indirmek için yüksek dozlarda seks hormonlarından kaçınılmalıdır.

Kontraseptif yöntemlerin kullanımında tıbbi uygunluk kriterlerini belirlemeye yönelik 'US-MEC: The United States Medical Eligibility Criteria' raporu 2016 yılında yayınlanmıştır. Burada mevcut sağlık durumunun kontraseptif yöntem kullanımındaki risk değerlendirmesi 4 kategoride yapılmıştır.

Buna göre; Kategori 1. Kontraseptif metod kullanımı için hiçbir kısıtlama yok, Kategori 2. Kontraseptif kullanımı genellikle teorik veya kanıtlanmış riskten daha avantajlı, Kategori 3. Kontraseptif kullanımı genellikle teorik veya kanıtlanmış riskten daha dezavantajlı, Kategori 4. Kontraseptif kullanımı kabul edilemez risk taşımaktadır.

Talasemili kadınlarda kontraseptif metod kullanımında kısıtlama olmayan durumlar: Östrojen/progesteron tablet, patch, vajinal ring kullanımında kısıtlama yoktur (kategori 1). Kronik hepatitli kadınlarda OKS kullanımı hepatosellüler kanser riskini, sirotik fibrozis şiddetini ve oranını arttırmaz (kategori 1). İnsülin bağımlı veya bağımsız DM olanlarda OKS kullanımı ile günlük insülin ihtiyacı artışı sınırlı etkisi vardır, uzun dönem diyabet kontrolüne veya retinopati progresyonuna etkisi yoktur (kategori 1).

Talasemili kadınlarda kontraseptif metod kullanımında risk taşıyan durumlar: Birinci derece akrabasında venöz tromboz öyküsü olması (kategori 2). Asemptomatik safra kesesi hastalıklarında küçük risk artışı vardır (kategori 2) Aurasız veya auralı migrende risk yüksektir(kategori 2-4).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda risk yüksektir (kategori 3/4). Bilinen trombojenik mutasyonu ve geçirilmiş tromboemboli öyküsü (kategori 4). Nefropati, nöropati ve retinopati varlığında risk yüksektir(kategori 4) (1,9).

Tedavinin başarısı düzenli menstrüel siklusların sağlanması ve ortalama östradiol düzeyinin yaklaşık 100 pg/ml (400 pmol/l) olmasıdır. 25-50 µg 17β östradiolün transdermal kullanımı talasemi hastasında östradiol seviyesini erken midfolliküler fazda 100-300 pmol/l sınırlarına getirir. Progesteron 12-14 gün her ay kullanılmalıdır. Mikronize progesteron daha küçük partiküler yapıdadır, absorpsiyonu daha kolaydır. Doğal progesteronların meme üzerine ve lipid profiline olumsuz etkisinin olmaması nedeniyle kardiyovasküler sistem için daha güvenli olduğu düşünülür. Diğer taraftan, endometrial korumada OKS tedavilerin çalışmalara dayanan kanıtları daha güçlüdür (1,12).

Gebelik ve Takibi

Olumsuz koşulların varlığına rağmen, TBT kadınlarda over fonksiyonlarının korunduğu veya hormonal stimülasyonla gebe kalabilen olguların sayısı gittikçe artmaktadır ama bu olgularda bile primer veya sekonder amenore öyküsü olabilmektedir. Ovulasyon indüksiyonunun başarısını, özellikle hipofizin siderozisi (demir yükü) ve hipofiz-gonad aksının ne kadar işlevsel olduğu belirlemektedir. Talasemide hipogonadizmi tanımlayabilmek için puberteden itibaren FSH/LH ve östradiol düzeylerine bakılmasına rağmen, kadında fertilitte potansiyelini değerlendirmede bu hormonlar yetersiz kalabilmektedir. Antimülleryen hormon (AMH) ölçümü ve antral follikül sayısının takibi, alternatif değerlendirme parametreleridir. AMH preantral ve antral folliküllerin granuloza hücrelerinden üretilir, variabilitesi düşüktür, talasemili hasta grubu için ideal bir belirteçdir (13).

Fertilitte problemi olan kadında demir yükünün şiddeti ve süresi dışında önemli diğer nokta; gebeliğin istendiği yaştır. İlerleyen yaş olumsuz bir faktördür, klinik değerlendirme için erken danışmanlık alınması yönetim planının ve gerekli işlemlerin yapılabilmesine fırsat tanıyacaktır.

Demir şelasyon tedavisine rağmen yetişkin kadınlarda %30-80 ovulasyon anormallikleri olur. Hipogonadotropik hipogonizimli hastaların çoğunda pulsatil gonadotropinler olmamasına rağmen kadınlarda ovulasyon indüksiyonu çoğunlukla başarılıdır. Bu başarısının, yüksek demir hasarından korunmuş fonksiyonel over rezervi derecesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Menstrüel hikaye (primer veya sekonder amenore), uterus ve overlerin ultrasonografik değerlendirmesi gereklidir. Çeşitli over indüksiyon rejimleri mevcuttur. İzlem parametreleri olarak AMH, östradiol ve ultrasonla follikül gelişiminin

takibi kullanılır. Ovulasyon indüksiyonu sırasında demir şelasyon tedavisinin zararlı bir etkisi olduğuna dair veri yoktur. Gebelik bazı kadınlarda spontan, bazılarında yardımcı üreme teknikleri (in vitro embriyo veya yumurta transferi veya indükleyici ilaçlar) yardımıyla olur. Yardımcı üreme teknikleri endikasyonları belirlenmemiştir ama komorbid durumları olanlarda ve 30 yaşın üzerindekiilere daha erken planlanabilir (14,15).

Overyan yetersizlik riskine karşı krioprezervasyon yöntemi (yumurta veya over dokusunun dondurulması), dokuların ileri yaşlarda kullanılabilmesini sağladığı için TBT kadınlarda düşünülebilir. Hematopoetik stem hücre transplantasyonu gebelik planlayanlarda tercih edilebilir diğer bir yoldur (16).

Talasemili kadında gebelik planlamasının temel amacı anne ve fetüs için olabilecek riskleri en aza indirmektir. Eşin/baba adayının beta-gen mutasyon analizi zorunludur. Gebelik öncesi planlanma döneminde genetik danışmanlık çok önemlidir. Eğer yok ise fenotipik ve genotipik harita çalışması yapılmalıdır. Demir yükünün değerlendirilmesi ve ferritin düzeylerinin şelasyon tedavisi ile 1000 ng/ml altında olması önerilmektedir. Gebelik sırasında kardiyak hastalıklar, diyabetes mellitus, hipotiroidi, karaciğer hastalıkları, kronik viral enfeksiyonlar olası riskleri arttıran problemlerdir. En ideal yaklaşım, multidisipliner takım çalışmasını (hematolog, üreme konusunda uzman doktor, obstetrisyen, kardiyolog) gerektirir. Planlama hastaya özel, bireysel olmalı ve eşlerle birlikte paylaşılmalıdır (15).

Talasemili gebeler ile ilgili ilk yayın 1969 yılına aittir ve bu çalışmadaki gebelerin çoğu sağlıklı bebekler doğurmuştur (17). Literatürde, 2000-2017 arasında, toplam 417 gebeyi kapsayan 17 yayın mevcuttur. Bu 417 gebelikde, 2 annenin ölümü (% 0.48), gebeliğe ait komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği (tek fetüs



gebeliğindeki oran %8.9), düşük doğum ağırlığı, gebeliğin kaybı (düşük) ve yardımcı üreme teknikleri nedeniyle çoğul gebelikler (%1.6-18.9) bildirilmektedir. Annenin kısa boyu ve iskelet deformiteleri nedeniyle, en sık tercih edilen doğum şekli sezaryendir (15). Kardiyovasküler sistemde gebeliğin getirdiği kan volümü ve metabolik ihtiyaç artışına bağlı miyokard hipertrofisi gelişebilir. Benign aritmiler yaygındır ancak genellikle geçicidir, doğumla birlikte haftalar içinde düzelir.

Kronik anemi ve artmış sistemik direnç, ventriküler disfonksiyona ve pulmoner HT'na neden olabilir. Talasemi hastalarında primer ölüm nedeni kardiyak komplikasyonlardır, bu nedenle gebelik isteyen talasemili kadının kardiyoloji uzmanı tarafından izlemi zorunludur. Gebelik sırasında şelasyon tedavisinin kesilmesi kardiyak komplikasyonların kötüleşmesine neden olabilir (15).

Gebeliğin fizyolojik sürecinde olan hiperkoagulabl durum, talasemili kadınlarda da geçerlidir. Bu nedenle gebelik sırasında ve postpartum dönemde tromboz profilaksisi önerilmektedir, ancak konu üzerine uluslararası kabul görmüş öneri/yaklaşımlar yoktur. Hem düşük moleküler ağırlıklı heparin, hem de aspirin kullanılabilir (18).

Gebelik öncesi HIV, HCV, HBV, rubella, toxo, CMV, human parvovirus B19, sifiliz taraması önerilir. Gebe kalan talasemili kadınlarda artmış östrojen düzeyleri, demir yükündeki değişkenlik ve splenektomi nedeniyle immün sistem zayıflar ve enfeksiyonlara yatkınlık artar. Transfüzyon ilişkili viral enfeksiyon antikörleri kontrol edilmelidir (15).

Karaciğer demir birikiminin önemli olduğu organlardan biridir. Kuru demir ağırlığının 7 mg/g altında olması hedeflenmelidir. Gebelik öncesi yoğun şelasyon tedavisiyle bu sağlanmaya çalışılmalıdır. Hastalarda safra kesesi taşları oluşum riski arttığı için ultrasonografi ile izlem öneriler arasındadır (19).Talasemi hastalarında gestasyonel

diyabet taraması 16. ve 28. haftada yapılmalıdır, gestasyonel diyabet takibinde Hba1c yerine fruktozamin ölçümü tercih edilebilir. Gebelik öncesi dönemde diyabet tanısı olanlarda, 3 ayda bir takip edilerek fruktozamin 300 nmol/L altına, ideal sınırlara getirilmelidir. Diyabet tedavisi insülin ile yapılmalıdır ve kan şekeri takipleri yakın izlenmelidir. Gebelik öncesi ve gebelik sırasında en azından her trimesterde tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli, gerektiğinde uygun iyot ve levotiroksin tedavisi başlanmalıdır. Osteopeni ve osteoporoz TBT'de yaygındır. Gebelik öncesi DEXA ile kemik dansitometresi değerlendirilmelidir.

Talasemi hastalarında gebelik öncesinde ve sırasında kalsiyum ve D vitamin desteği ile kemik sağlığı optimal hale getirilmelidir. Gebelik planlayanlarda veya gebe kalanlarda hedeflenen 25 hidroksi D vitamini düzeyi ve D vitamin replasman dozları net olarak belirlenmemiştir. D vitamini desteği, gestasyonel diyabet riskini azaltmak içinde önemlidir. Nöral tüp defektleri; talasemili gebelerde önemli bir problemdir. Folik asit desteği yüksek tutulmalıdır, günde 1 mg değil 5 mg folik asit verilmelidir (15).

Gebelik sırasında hemoglobin düzeyi 10 mg/dl üzerinde olacak şekilde düzenli tranfüzyonlara devam edilmesi önerilmektedir. Bazı olgulara, gebeliğin getirdiği metabolik stresin artması veya fetal oksijenasyonun sağlanabilmesi için daha sık düşük-volümlü transfüzyonlar gerekebilir. Ayrıca transfüzyonlar sırasında alloimmünizasyon ve hemoliz riski fetüste anemiye yol açacağı için gözardı edilmemelidir. Şelasyon tedavisi gebelikte önerilmez. Pratikte gebelik doğrulanıncaya kadar şelasyon tedavisine devam edilir, gebelik olur olmaz ilaçların teratojen potansiyeli nedeniyle kesilmelidir. Fetal malformasyonlar, iskelet anomalileri, renal anomaliler bildirilen teratojen etkilerdendir (15).

Talasemili gebelerde tercih edilen doğum şekli sezaryendir. Doğumdan hemen sonra şelasyon tedavisi başlama kararı, tedavisi başlama kararı, anne sütüne ilacın geçme riski nedeniyle kritiktir. Son çalışmalar, emzirme sırasında DFO güvenli olduğu, doğumdan 2-3 hafta sonra başlanabileceği öne sürülmektedir ancak veriler sınırlıdır (15).

Erkeklerde;

Talasemili erkeklerde de kadınlarınkine benzer şekilde, hipotalamus-hipofiz - gonad (HPG) aksının aynı patogenetik mekanizmalarla etkilenmesi sonucu puberte gecikmesi/kesilmesi, erkek cinsiyet karakterlerinin gelişmemesi ve gonadal yetersizlik nedeniyle infertilite görülebilmektedir.

Erkeklerde üreme organları testisler, epididim, vas deferens, ejakülasyon kanalları ve üretradan oluşur. Erişkin bir erkekte üreme organlarının anatomik olarak sağlıklı olması fertilitenin temel gereklerindedir. Bunun yanı sıra, spermatogenez ve steroidogenezden sorumlu olan testisler, erkek fertilitesinde ekzokrin ve endokrin fonksiyonları düzenleyen organdır. Testislerin yapısındaki seminifer tübüller (sertoli ve germ hücrelerini içerir) ve leydig hücreleri bu görevleri yürüten yapılarıdır (20).

HPG aksı puberteye kadar sakin uyur haldedir. Puberte başlamasıyla hipotalamustan GnRH pulsatil salınımını aktive olur, uyuyan reproduktif aks canlanır ve pubertal maturasyonu başlatır. GnRH uyarıları FSH ve LH hormonlarının salınımını sağlar. FSH testislerde seminifer tübüllerin germinal epitelyumundan sperm üretimini, LH ise testislerde leydig hücrelerinden testosteron salınımını sağlar. LH sekresyonunun kontrolü kandaki testosteron düzeyleri, FSH'nın kontrolü ise sertoli hücreleri tarafından üretilen inhibin hormonu ile sağlanır. İnhibin sekresyonu seminifer tübüllerdeki sperm miktarı ile kontrol edilir. Testosteron sekonder seks karakterlerinin gelişimini sağlar ve sperm üretimini destekler (20). Primer hipogonadizmde

testiküler yetmezlik olur, testosteron hormon düşüklüğü spermatogenezi bozar ve gonadotropinlerin yükselmesine neden olur. Sekonder hipogonadizmde ise (hipogonadotropik hipogonadizm-HH) hipotalamus veya hipofizin etkilenmesi nedeniyle hem FSH ve LH hem de testosteron düzeyleri düşüktür. Talasemili erkeklerde aşırı demirin gonadlarda yarattığı hasar primer hipogonadizme, hipofizer gonadotropin hormon salgılayan hücrelerde yarattığı hasar HH'ne neden olur. Primer hipogonadizm nadiren reversibldir, HH ise talasemili hastalarda en sık gözlenen endokrinopatidir (21).

Talasemili erkeklerde hipogonadizmin değerlendirmesinde vital bulgular, boy-kilo ölçümü, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, penis boyu, vücut kıl dağılımı, sakal, aksiller ve pubik kıllanma, jinekomasti varlığı, testis boyutları ve yeri fizik muayene ile belirlenmelidir. Eğer ulaşılabılırsa puberte takip kartları incelenmeli, gonadların fonksiyonlarını etkileyebilecek geçirilmiş hasar, travma veya kabakulak öyküsü, kullandığı ilaçlar, ereksiyon ve libido durumu, bilinen genetik hastalıklar sorgulanmalı, tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, gonadotropin hormonlar, testosteron düzeyleri ölçülmeli, hipofizer görüntüleme ve sperm analizi yapılmalıdır. Sperm analizinin 6-8 hafta ara ile 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası en az 3 kere yapılması önerilir (2).

Pubertal yaşta düşük testosteron düzeyleri hipofiz kökenli HH'in en iyi göstergelerden biridir. Yükselmiş FSH, LH düzeyleri de primer testiküler yetmezliği sekonder yetmezlikten ayırır. Serum testosteron ölçümü en yüksek olduğu sabah saatlerinde 07.00-11.00 arasında yapılmalıdır. Sağlıklı obez olmayan erkeklerde sabah total testosteron düzeyinin alt sınırı 264 ng/dL olarak bildirilmektedir (22).

Hipogonad talasemi hastalarında demir şelasyon tedavisi ve hormon



tedavisi tedavinin esaslarıdır.İyi düzenlenmiş kombine demir şelasyon tedavileri hipofizer ve gonadal fonksiyonları ve fertilizasyonu korumada, erken dönemde hasarı geri döndürmede en etkin yöntemdir.

Talasemi hastalarında hormonal tedavinin 2 temel amacı androjenzasyonun sağlanması ve fertilitenin uyarılmasıdır. Hormonal tedavi planı bireysel olmalı, endokrinolog ve diğer ilgili klinisyenlerle birlikte yürütülmelidir. Hipogonadizm gelişiminde en önemli dönem pubertal süreçtir. Puberte gelişiminin yakın takibi, şelasyon ve testosteron hormon replasman tedavisinin iyi yönetimi hipogonadizm gelişimini engelleyecek ve fertil özelliklerin korunmasını sağlayacaktır.

Erişkin dönemde hipogonad hastada virilizasyonun sağlanması ve devamlılığı, uzun dönemde kemik sağlığının korunması, kardiyovasküler risklerin azaltılması, libidonun iyileştirilmesi, genel sağlığın ve iyilik halinin temini için testosteron hormon replasmanı verilmelidir. Testosteron replasmanında enjektabl, transdermal jel veya patch, oral tablet, pellet formlarında preperatlar kullanılabilir(23).

Fertilizasyonun uyarılması için hCG ve/veya hMG tedavisi uygulanarak spermatogenez başlatılabilir. Başlangıç tedavi rejimi hCG 1000-2000 Ü haftada 2-3 kez intramüsküler yapılmasıdır. Hastada klinik cevap izlenir ve testosteron düzeyleri her 2-3 ayda bir ölçülür. hCG'nin 6-12 ay kullanımından sonra tedaviye hMG eklenir. Tedavinin dezavantajı sık enjeksiyonların yapılması ve maliyetidir (24).



KAYNAKLAR

1. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Review and Recommendations on Management of Adult Female Thalassaemia Patients with Hypogonadism Based on Literature Review and Experience of ICET-A Network Specialists. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9; e2017001.
2. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassaemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Acta Biomed* 2018; 89, supp 2 6-15.
3. Cetincakmak MG, Hattapoglu S, Menzilcioglu S, et al. MRI-based evaluation of the factors leading to pituitary iron overload in patients with thalassaemia major. *J Neuroradiol* 2016;43(4): 297-302.
4. Papadimas J, Goulis DG, Mandala E, et al. beta-thalassaemia and gonadal axis: a cross-sectional, clinical study in a Greek population. *Hormones(Athens)* 2002; 1(3): 179-87.
5. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *AmJHematol* 2012;87:167-71.
6. Tarin JJ. Potential effects of age-associated oxidative stress on mammalian oocytes/embryos. *Mol Hum Reprod* 1996;2(10):717-24.
7. Birkenfeld A, Goldfarb AW, Rachmilewitz EA, et al. Endometrial glandular haemosiderosis in homozygous beta-thalassaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;31(2):173-8.
8. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, et al. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassaemia major. *Blood* 2011;118(10):2878-81.
9. CDC. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65 (No. RR-3):55-80.
10. The Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.

11. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, Di Gregorio F, Romeo MA, Longhi R, Mangiagli A, Melevendi C, Pizzarelli G, Musumeci S. Thromboembolic event in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol.* 1998;99:76-79.
12. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19: 109-150.
13. Chang HH, Chen MJ, LuMY, et al. Iron overload is associated with low anti-mullerian hormone in women with transfusion-dependent beta-thalassaemia. *BJOG* 2011;118(7):825-31.
14. Chatterjee R, Katz M, Cox TF, et al. Prospective study of the hypothalamic-pituitary axis in thalassaemic patients who developed secondary amenorrhoea. *Clin Endocrin* 1993;39(3):287-96.
15. Carlberg KT, Singer S, Vichinsky EP. Fertility and pregnancy in women with transfusion-dependent thalassemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32, 297-315.
16. Santarone S, Natale A, Olioso P, et al. Pregnancy outcome following hematopoietic cell transplantation for thalassemia major. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(3):388-93.
17. Walker EH, Whelton MJ, Beaven GH. Successful pregnancy in a patient with thalassaemia major. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1969;76(6):549-53.
18. Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010;95(3):376-81.
19. Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *Int J Womens Health* 2016;8:441-51.
20. Braunstein GD. Testes. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 9th. McGraw, Hill. Gardner D, Shoback D (eds) 395-400.
21. Vullo C, De Sanctis V, Katz M, et al. Endocrine abnormalities in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 612: 293-310.



22. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Bhasin S, Brito JP, Cunnigham GR, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103, 5.
23. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 4602129.
24. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertil Steril* 1988; 50: 969-975.

Prof. Dr. Duran CANATAN
Çocuk Hematoloji ve Genetik Uzmanı, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı
Hemoglobinopati Tanı Merkezi
Pediatric Hematologist and Geneticist,
Mediterranean Blood Disease Foundation,
Hemoglobinopathy Diagnosis Center

TALASEMİDE KEMİK SORUNLARI: OSTEOPENİ VE OSTEOPOROZ
BONE PROBLEMS IN THALASSEMIA: OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS

Özet

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubu ve konsensüs konferansı osteoporozu şöyle tanımlamıştır: Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapısının bozulması ile karakterize edilen, kemik kırılma riskinin artmasına ve bunun sonucunda kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır. Kemik kütlesi yoğunluğu kemik oluşumu ile kemik rezorpsiyonu arasındaki dengeye bağlı olarak, seks hormonları, paratiroid hormon (PTH), büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1), Vitamin D ve proinflatuar sitokinler gibi çoklu sistemik ve lokal faktörlerin kontrolü altında sabit tutulur. Son yıllarda, talasemili çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde osteopenia ve osteoporoz sorunu, yeterli transfüzyon ve demir şelasyon tedavisine rağmen, önemli bir morbidite nedeni olması nedeniyle çok dikkat çekmiştir.

Osteopeni ve osteoporozun erken tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Bunun nedeni, gecikmiş tanı ve yetersiz tedavinin, ciddi osteoporoz, iskelet anormallikleri, kırıklar, omurga deformiteleri, sinir sıkışması ve büyüme başarısızlığına yol açmasıdır.

Yeterli hormonal replasman, etkin demir şelasyonu, yeterli hemoglobin düzeylerinin sağlanması, kalsiyum ve D vitamini uygulamasının ve fiziksel aktivitenin iyileştirilmesi, hastalığın yönetiminde halen temel önlemlerdir.

Osteoporozu olan talasemili hastalarda bifosfonatların kullanımı ile kemik mineral yoğunluğunu iyileştirilmesi olumlu sonuçlar vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, osteoporoz, osteopeni tedavi

Abstract

World Health Organisation (WHO) working group and consensus conference have defined osteoporosis as "A disease characterised by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk" Bone mass density is maintained constant due to the equilibrium between bone formation and bone resorption, under the control of multiple systemic and local factors such as sex hormones, parathyroid hormone (PTH), growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vitamin D, and proinflammatory cytokines In recent years, the issue of osteopenia/osteoporosis in children, adolescents and young adults with thalassaemia major (TM) has attracted much attention because it is a prominent cause of morbidity despite adequate transfusion and iron chelation therapy. The early identification of osteopenia and osteoporosis is of paramount importance. This is because delayed diagnosis and inadequate treatment have led to severe osteoporosis, skeletal abnormalities, fractures, spinal deformities, nerve compression and growth failure. Adequate hormonal replacement, effective iron chelation, improvement of hemoglobin levels, calcium and vitamin D administration and physical activity are currently the main measures for the management of the disease. Improvement of bone mineral density with the use of bisphosphonates in thalassemia patients with osteoporosis gives positive results.

Key words: *Thalassaemia, osteoporosis, osteopenia treatment*

Tanımlama

Beta talasemiler, moleküler olarak, Beta geninin yapımına göre Beta0, Beta+ ve Beta++ olarak ayrılır. Ayrıca Alfa geninin yapım durumu ve modifiyer genlerin bulunup bulunmaması da moleküler düzeyde önemli katkıda bulunur.

Moleküler yapının klinik yapıya etkisi sonucu, Sessiz taşıyıcı, talasemi taşıyıcısı Talasemi İntermedia ve Talasemi Major olarak klinik tablo değişir. Son yıllarda hastanın transfüzyon gereksinimine göre de, Transfüzyona Bağlı olan Talasemiler (TBT) ve Transfüzyona Bağlı Olmayan Talasemiler şeklinde de tanımlama yapılmaktadır (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubu ve konsensüs konferansı osteoporozu şöyle tanımlamıştır: Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapısının bozulması ile karakterize edilen, kemik kırılma riskinin artmasına ve bunun sonucunda kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır (3).

Kemik kütle yoğunluğu kemik oluşumu ile kemik rezorpsiyonu arasındaki dengeye bağlı olarak sabit tutulur. Kemik yapımını sağlayan osteoblastlar ile kemik yıkımına neden osteoklastlar arasında sürekli bir denge vardır. Bu denge, seks hormonları, paratiroid hormon (PTH), büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü -1(IGF-1), Vitamin D ve proinflatuar sitokinler gibi çoklu sistemik ve lokal faktörlerin kontrolü altındadır (4).

Sıklığı

Son yıllarda, talasemili çocuklarda, ergenlerde genç erişkinlerde osteopenia /osteoporoz konusu, düzenli transfüzyon alan TBT hastalarında bile, yeterli transfüzyon ve demir şelasyon tedavisine rağmen belirgin bir morbidite nedeni olarak dikkat çekmiştir (5,6). İyi tedavi edilmiş talasemili hastalar da bildirilen osteoporoz sıklığı, % 13.6 ila % 50 arasında değişmekte olup, ek olarak % 45 oranında osteopeniden etkilenmektedir (7-10).

Talasemili hastalarda osteopeni ve osteoporozisin etiyolojisi

Talasemili hastalar da osteopeni ve osteoporozun etiyolojisi çoklu faktörlere bağlıdır. Temelde kemik yapımını sağlayan Osteoblast aktivitesi ile Kemik yıkımını yapan Osteoklast aktivitesi arasındaki dengenin bozulmasıdır. Kalıtsal ve edinsel faktörler olarak ayrılmaktadır. Bu faktörlerin hepsi kemik yapımında ve yıkımındaki dengede rol oynar.

- Kalıtsal Faktörler
- Genetik yatkınlık

1. COLIA -1 genindeki polimorfizmler

Osteoporozla yatkinlık için en önemli aday genlerden biri, kemiğin ana proteini olan tip I kollajeni kodlayan kolajen tip Ia1 (COLIA1) genidir. COLIA 1 geninin Sp1 bölgesinde polimorfizm, talasemili hastalarda ciddi osteoporoz ve omurga ve kalça patolojik kırıkları ile ilişkilidir. Sp1 mutasyonunu taşıyan talasemili hastaların, omurgalarında ciddi bir osteoporoz gelişebilir. Bu nedenle, bu mutasyonun erken tespiti, kırık oluşmadan önce tedaviye başlamak için önemlidir (11,12).

Voskaridou ve Terpos, COLIA 1 geninin Sp1 bölgesindeki polimorfizminin, TM'li hastaların yaklaşık % 30'unda heterozigot ve % 4'ünde homozigot (SS) olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda, 92 Talasemi major hastanın 15' inde SS (Homozigot) (% 15) ve 9 unda heterozigot (Ss), (% 0.9) bulduk (12).

2. TGF-BETA-1 genindeki polimorfizm

Transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta1, insan kemiğindeki en önemli büyüme faktörüdür. Osteoblastlar tarafından üretilir ve osteoklast proliferasyonunu ve aktivitesini inhibe eder ve preosteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. TGF-beta1 geninde birkaç polimorfizm tanımlanmıştır. Böylece, TGF-beta1'i kodlayan gen, kemik yoğunluğunun genetik düzenlemesi için bir birincil adaydır. Son çalışmalar TGF-beta1 geninin sinyal sekans bölgesinde T29 -> C polimorfizminin kemik mineral dansitesi (KMD) ve kemik kaybı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.

TGF-β1 geninin Cc genotipi, talasemili hastalarda düşük kemik yoğunluğu için ek bir risk faktörü olarak bulunmuştur. (13)

3. Anormal Osteoklast aktivitesi : OPG/RANKL

OPG / RANKL sistemi, talasemili hastalarında kemik metabolizmasının önemli bir parakrin aracısıdır. Kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumunda ki moleküler mekanizmalarda reseptör aktivatörüdür. Preosteoblastların

yüzeyinde ifade edilen RANKL, osteoklastik prekürsör hücreler üzerinde RANK'a bağlanır ve osteoklastik hücrelerin farklılaşması, aktivasyonu ve hayatta kalması için önemlidir (14).

4. Bozulmuş Osteoklast durumu: Dickkopf-1 (Dkk1)

Dickkopf-1 osteoblast farklılaşması için çok önemli olan Wnt sinyalinin bir inhibitörüdür, sklerostin osteosit tarafından üretilir ve kemik oluşumu üzerinde anti-anabolik etkilere sahiptir. KMD azalan talasemi hastalarda Dkk1 ve sklerostinin yüksekliği gösterilmiştir (15).

5. Vitamin D reseptör polimorfizmi

Vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmi de kemik mineral hasarı ve düşük BMD için bir risk faktörüdür. Azalmış osteoblastik fonksiyon osteoblastlar tarafından üretilen bir protein olan düşük osteokalsin ile kemik oluşumunun azalmasına yol açar (16).

Edinsel fatörler:(5,6)

1. Yaş
2. Fiziksel aktivite eksikliği
3. Sigara İçme
4. Hastalığa bağlı edinsel faktörler:
 - a. İnefektif eritropoeze bağlı Kemik iliği alanı genişlemesi
 - b. Demir yükünün osteoblastlar üzerine direk toksik etkisi
 - c. Desferrioxamine gibi demir şelatörlerinin kollajen sentezi ve fibrblast proliferasyonu üzerine negative etkisi
 - d. Enokrin komplikasyonlar ile beraberlik
 - e. Kalsiyum ve Çinko eksikliği
 - f. Düşük vitamin D değeri
 - g. Karaciğer ve böbrek sorunları
 - h. Nutrisyonel eksiklikler

a. **Kemik İliği alanı genişlemesi:** Kemik iliği alanının genişlemesi, kemiğin mekanik olarak baskılanmasına, kortikal incelmeye, kemik distorsiyonuna ve kırılabilirliğin artmasına neden olabilir. Hemogloblin ve RANKL seviyeleri ile eritropoietin ve OPG / RANKL oranı arasındaki negatif ilişki de medüller ekspansiyonun olabileceğini düşündürmektedir(17).

b. **Demir toksisitesi:** Aşırı demir yükünün, kemiğin yeniden yapılanması üzerindeki etkisi, osteoblast ve kollajen sentezini azalttığı ve kemik oluşumunun azalmasına neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir(18).

c. **Desferrioksamin (DFX) ile şelasyon tedavisi:** DNA sentezi, osteoblast ve fibroblast proliferasyonunu, osteoblast prekürsörlerinin farklılaşmasını ve kolajen oluşumunu engelleyebilir. Yüksek dozlarda osteoblast apoptozu artırır. DFX'in toksik etkileri bakır ve çinko gibi eser elementlerin eksikliğine de yol açar(19).

d. **Endokrin sorunlar:** Endokrin sorunlar esas olarak hipogonadizmden ibaret olmakla birlikte hipoparatiroidizm, hipotiroidizm, diabetes mellitus ve bozulmuş GH-IGF-I eksenini ile birlikte kemik oluşumunda azalma ve artmış kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır(20,21).

1. **GH / IGF-1 eksenini:** Prepubertal, pubertal ve postpubertal büyüme fazları boyunca kemik erimesinin düzenlenmesinde ve ergenlik döneminde ortaya çıkan tepe KMD ve kemik boyutundaki artışın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. GH, osteoblastik hücrelerinin çoğalmasını uyarır ve IGF-1'in sentezini karaciğer ve lokal olarak kemikte uyarır. IGF-1, osteoblastlar için önemli bir büyüme faktörüdür ve 1,25- (OH)D eyleminin normal olması için önemlidir(22).

2. **Gecikmiş ergenlik/Hipogonadizm:** Talasemik hastalarda gecikmiş ergenlik ve hipogonadizm prevalansı yüksektir. Hipogonadotropik hipogonadizm hipotalamus ve hipofiz bezinde demir birikimine bağlı hasardan kaynaklanır ancak primer gonadal yetmezlik de oluşabilir. Gonadal steroidler sadece kemik idamesi için değil aynı zamanda kemik birikimi için de önemlidir. Ergenlik döneminde östrojen ve testosteron seviyeleri yükselir ve kemik kütlelerinin konsolidasyonuna katkıda bulunur (23,24).

3. **Bozulmuş Kalsiyum Homeostazisi:** Talasemili hastalarda bozulmuş kalsiyum homeostazisinin demir yüklenmesi ve / veya vitamin D eksikliği (VDE) ve / veya hipoparatiroidizm sonucu olduğu düşünülmektedir. VDE, hipoparatiroidizm oluşmadan önce talasemiklerde erken başlayabilir. Vitamin D (VD) kalsiyum homeostazisi ve iskeletin mineralizasyonu için, özellikle hızlı gelişim dönemlerinde, yani infantil ve pubertal büyüme dönemlerinde kritiktir. VDD rikets ve osteomalazi yol açar (25).

4. **Hipotiroidizm:** Tiroid hormonları iskelet gelişimini, pik kemik kitlesini ve erişkin kemik bakımını düzenler. Hipotiroidizm, kemik oluşumu ve büyüme geriliği ile sonuçlanırken, tirotoksikoz hızlanan büyüme, ileri kemik yaşı ve kemik kütlelerinde azalma ile sonuçlanır. Yetişkinlerde T3 kemik döngüsünü ve kemik mineral yoğunluğunu düzenler ve normal ötiroid durumu optimal kemik gücünü korumak için gereklidir.(26)Talasemik hastalarda hipotiroidinin, kemik mineral kaybı için önemli bir katkı faktörü olduğu gösterilmiştir (27).

5. **Diyabet:** Diyabet kemik kütlelerini ve / veya kalitesini değiştirir ve kırık riskini artırır. Hiperglisemi ve oksidatif stres kollajen çapraz-link formasyonu ve fonksiyonu ile ilişkilidir (28).

6. **Karaciğer ve Böbrek:** Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda osteoporoz yaygın bir iskelet komplikasyonudur. Osteoporoz genellikle asemptomatiktir ve tedavi edilmezse kırık ve yaşam kalitesinde bozulma ile sonuçlanabilir (29). Nefrolitiazis, azalmış KMD ve genel popülasyonda artmış kırıklarla ilişkilidir. (30).

f. **Beslenme Durumu:** Talasemili hastalar, endokrinopati veya kardiyomiyopati olmasa bile, normal yaştaki çocuklara göre belirgin olarak daha kısıdır ve orta kol çevresi ve deri kıvrımı kalınlığına sahiptirler, bu da normal gıda alımına rağmen yetersiz beslenmeyi ifade eder. Bu, kısmen bu çocukların istirahat metabolik hızı ve anemi sekonder oksijen tüketimi, artmış kardiyak çalışma ve kemik iliği hiperaktivitesi ile hipermetabolik durumları ile açıklanabilir. Talasemili bir çok hastada besin alımı sorunu olabilir. Sonuç olarak, gerekli tüm gerekli besin ve vitaminleri diyetleri ile alamayabilirler. Gıda tüketimi de artan yaşla birlikte kötüleşmektedir.

Bu hasta grubu için özellikle endişe verici olan besin maddeleri A vitamini, D, E, kalsiyum ve magnezyumdur (31).

Özellikle çinko eksikliğinin, talasemi hastalarında ayrı bir yeri vardır. Yetersiz miktarda günlük çinko alımı, çinko emiliminde azalma, böbrek fonksiyon bozukluğu, çinkoda idrar atılımında artma, çinko metabolizmasında bozukluk ve şelasyon tedavisine sekonder çinko eksikliği sorunları vardır (32,33).

Tanı yöntemleri:

1. Kemik mineral dansitesi:(KMD)

Talasemili erişkinlerde osteoporozun tanısı , DEXA yöntemi ile ölçülen kemik mineral dansitesinin -2.5 standart sapmasının (SD) altına düştüğünde saptanır. Z-skoru, geleneksel T-skoru yerine dansitometri yapılırken kullanılır. Osteoporozu tanımlamak için, aynı yaş ve cinsiyete sahip bireyler için referans değerleri ile KMD ölçümünü karşılaştırarak hesaplanan -2 SD'lik Z-skorları kullanılmıştır (34,35).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) osteoporozun tanımı

Tanı	T-score	KMD
Normal	>-1	Genç bir normal yetişkinin 1 SD'si içinde
Osteopeni	-1 to -2.5	Genç bir normal yetişkinin 1 ile 2.5 arasında
Osteoporozis	<-2.5	Genç bir normal yetişkinin 2.5 SD altında
Ciddi osteoporozis	<-2.5 and ≥ 1 Kırılgan kırığı	Genç bir normal yetişkinin 2.5 SD altında

2. Kemik hastalıklarının biyokimyasal belirteçleri

Kemik belirteçleri kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyon işaretlerine ayrılır.

a. **Kemik Oluşumu Belirteçler:** Osteokalsin (OC), kemiğe özgü alkalın fosfataz (BAP), alkalın fosfataz (AP), osteoprotegerin (OPG), prokollajen tip 1 amino terminal propeptid (P1NP) ve prokollajen tip 1 karboksil terminal propeptid (P1CP) içerir.

b. **Resorptif belirteçler:** Tip-1 kollajen (NTX) N-terminal çapraz bağlı telopeptit, tip-1 kolajen C-terminal çapraz bağlı telopeptit (CTX), tartarat-dirençli asit fosfataz (TRAP), RANKL (Nükleer Reseptör Aktivatör faktör Kappa beta Ligand), piridinolin (PYR), deokspiridinolin (DPD), hidroksiprolin (HP) ve sklerostin (5,6).

Bu serum kemik belirteçleri, tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Bununla birlikte, seviyeler hepatik fibrozisin boyutundan etkilendiğinden, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle yorumlanmalıdır (36).

Tedavi: Talasemili hastalarda osteopeni/ osteoporozun başarılı bir şekilde tedavi edilmesindeki birincil yaklaşım, multidisipliner ekib olmalıdır. Multidisipliner ekibin göz önünde bulundurması gereken birçok tedavi arasında erken tanı, risk faktörlerinin tanımlanması ve ortadan kaldırılması, beslenme desteği, farmakoterapi ve psikolojik destek gibi genel destekleyici hizmetler yer almaktadır.

Genel tıbbi bakım: Talaseminin geleneksel yönetiminde transfüzyon öncesi, pre-hemoglobin seviyelerini 9-10 g/dl arasında tutabilmek için düzenli kan transfüzyonları ve desferrioksamin, deferipron, deferasiroks veya bu ilaçların bir kombinasyonu ile yeterli şelasyon tedavisi gerektirir (1,16).

Birlikte olan endokrin komplikasyonların tedavisi (5,6).

1. **Büyüme Hormonu Eksikliği (GHE)/Direnci:** Kısa boylu talasemili hastalar da GH sekresyonu normal veya normal olmayabilir. Bununla birlikte, normal GH varlığında bile, GH-IGF1 ekseninin işlev bozukluğunu gösteren IGF-I seviyesi her zaman düşüktür. Mevcut literatürde Talasemili ve GHE'li erişkin hastalarda GH tedavisinin kullanımı konusunda bir kılavuz bulunmamaktadır.

2. **Hipogonadizm:** Talasemili hastalar da yüksek oranda gecikmiş puberte ve hipogonadizm vardır, normal büyümeyi ve kemik birikimini sağlamak için erken tedavi edilmelidir.

3. **İnsüline Bağımlı Diyabet Mellitus (IDDM),** talasemili hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Hastalar genellikle insülin direncine bağlı olarak bozulmuş glikoz toleransı ile başvururlar ve daha sonra insülin yetmezliği gelişir.

4. **Hipotiroidizm:** Bu komplikasyon esas olarak aşırı demir yüküne bağlanır ve optimal tedavi edilen hastalarda nadirdir.

5. **HPT / VD anormallikleri :** Özellikle şelasyon tedavisi optimal değilse, çok sayıda talasemi hastasında aşırı demir yüküne bağlı HPT gelişebilir. Kalsiyum homeostazı her yıl serum iyonize kalsiyum, fosfor, alkalın fosfat, PTH ve 25 (OH) D taraması ile değerlendirilmelidir. Serum vitamin 25-OH D düzeyi, 20 ng / ml (50 nmol /L) altındaki hastalar D vitamini ile tedavi edilmelidir. Kalsitriol (0.25-2.0 µg / gün) ve kalsiyum (1 g kalsiyum / gün), serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin sık izlenmesi ile HPT için tercih edilen tedavidir. Kalsiyum açısından zengin ve fosfor düşük diyet tavsiye edilir.

Osteoporoz tedavisi: Yerleşik osteoporozu olan hastalarda, hormon replasmanına ek olarak (kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron), kalsiyum ve VD takviyesi ve egzersiz programı düşünülmelidir.

Bifosfanat tedavisi: Talasemik hastalarda artmış kemik dönüşüm hızı, bifosfanatlar gibi güçlü anti rezorbsiyon sağlayan ilaçlar ile gözlemlenmiştir. Bisfosfonatlar, inorganik pirofosfata benzeyen bir grup moleküldür.

Kemiklere konsantre olurlar, Bisfosfonatlar, inorganik pirofosfata benzeyen bir grup moleküldür. Kemiklere konsantre olurlar, özellikle inorganik bileşenlerine bağlanırlar. Bisfosfonatlar ayrıca osteoklastlara girer ve çeşitli hücre mekanizmaları yoluyla kemik yıkım kabiliyetlerini inhibe ederler (37).

Günümüze kadar, alendronat, pamidronat ve zoledronat, KMD'nin artmasında ve kemik döngüsünün normalleştirilmesinde etkili gibi görünmektedir. Halen optimal ajan, dozaj veya tedavi süresi konusunda fikir birliği yoktur. Daha büyük talasemik kohortlu çalışmaların, bifosfonatların kırık riskini azaltmadaki etkinliğini değerlendirmek için yapılması gerekmektedir. (38-42).

Kalsitonin: Talasemi osteoporozunda kalsitonin nazal sprey çalışmasını ilk defa grubumuz tarafından yapıldı. Çalışmamızda talasemik hastalarda kalsitonin tedavisinin kemik ağrısı, osteoporoz, kemik kırıkları ve kan kimyası üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Yaşları 10-24 arasında değişen yirmi dört hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 14'ü 100 IU kalsitonin ve haftada 3 kez 250 mg kalsiyum aldı. Diğerleri (n = 10) sadece rutin talasemi tedavisi ile kontrol grubu olarak takip edildi. Tedaviden 1 yıl sonra, kemik ağrısı ortadan kalktı ve tedavi grubunda osteoporozun radyolojik bulguları anlamlı derecede arttı ($p < 0.01$). CT'nin önemli bir yan etkisi görülmedi (43).

Çinko: Çinko eksikliği, talasemik hastalarda sık görülür ve düşük kemik kitlesi ile ilişkilidir. Çinko durumu, tüm çocuklarda ve talasemi olan erişkinlerde yıllık olarak değerlendirilmelidir. Serum plazma çinko $\leq 70 \mu\text{g} / \text{dL}$ olanlar çinko desteğiyle tedavi edilmelidir.

SONUÇ

Düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri talasemili hastaların ömrü önemli ölçüde uzatılmıştır. Hastaların yaşamı uzayınca, osteopenia ve osteoporoz, her iki cinsiyette de önemli morbidite nedenleri olarak ortaya çıkmaktadır. Talasemili hastalarda osteopeni / osteoporoz gelişimi hem epigenetik hem de kalıtsal faktörlerle multifaktöriyeldir. Gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi, osteoporoz, iskelet anomalileri, kırık, omurga deformiteleri, sinir sıkışması ve büyüme yetersizliğine yol açabileceğinden, osteopeni ve osteoporozun erken teşhis edilmesi büyük önem taşır.

Hemoglobin düzeylerinin yeterli düzeyde tutulması, etkili emir şelasyon tedavisi, hormonal replasman yanında kalsiyum ve D vitamini uygulaması ve fiziksel aktivite hastalığın yönetiminde alınacak temel önlemlerdir. Osteoporozu olan talasemili hastalara bifosfonatların kullanımı artmaktadır ve kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmede olumlu etkileri vardır.

KAYNAKLAR

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 21;5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11.
2. Mettananda S, Higgs D. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassaemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018;32:177-191
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. WHO Technical Report Series 843
4. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 2004;127:127-139.
5. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, Sobti P, Skordis N, Karimi M, Raiola G, Galati MC, Bedair E, Fiscina B, El Kholi M; I-CET (International Network on Growth Disorders and Endocrine Complications in Thalassaemia). Osteoporosis in thalassaemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Dec;11(2):167-80. Review
6. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman N, Bedaire E, Bernadette F, Kattamis C. Bone disease in β and $\delta\beta$ thalassaemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism*. 2018 Mar;80:66-79. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.012. Epub 2017 Oct 4. Review.
7. Canatan D. The Thalassaemia Center of Antalya State Hospital: 15 years of experience (1994 to 2008). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:24-7.
8. Leung TF, Chu Y, Lee V, Cheng FW, Leung WK, Shing MM, Li CK. Long term effects of pamidronate in thalassaemic patients with severe bone mineral density deficits. *Hemoglobin* 2009;33:361-9.
9. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm IA, Lane J, Schneider R, Fleisher M, Grady RW, Peterson CC, Giardina PJ; Thalassaemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassaemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res*. 2009;24:543-57.
10. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 2004;127:127-139.

11. Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6(Suppl 1):86-93.
12. Guzeloglu-Kayisli O, Cetin Z, Keser I, Ozturk Z, Tuncer T, Canatan D, Luleci G. Relationship between SP1 polymorphism and osteoporosis in beta-thalassaemia major patients. *Pediatr Int* 2008;50:474-6.
13. Hinke V, Seck T, Clanget C, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Association of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) T29 --> C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGF-beta1 in a population-based sample of postmenopausal German women. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:315-20.
14. Morabito N, Russo GT, Gaudio A, Lasco A, Catalano A, Morini E, Franchina F, Maisano D, La Rosa M, Plota M, Crifò A, Meo A, Frisina N. The "lively" cytokines network in beta-Thalassaemia Major-related osteoporosis. *Panminerva Med.* 2009;51:17-23 *Bone.* 2007 ;40:1588-94.
15. Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, Varvagiannis K, Boutsikas G, Bilalis A, Kastiritis E, Papatheodorou A, Terpos E. Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassaemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. *Haematologica.* 2009;94:725-8.
16. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, Mignaca R, Scher C, Giardina P, Robertson S, Neumayr L, Vichinsky EP; Multi-Center Iron Overload Study Group. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone.* 2008;43:162-8.
17. R. Haidar, K. M.Musallam, and A. T. Taher, "Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major,"*Bone*,2011, vol. 48, no. 3, pp. 425–432.
18. Bordat C, Constans A, Bouet O, Blanc I, Trubert CL, Girot R, Cournot G. Iron distribution in thalassaemic bone by energy-loss spectroscopy and electron spectroscopic imaging. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:29-37.
19. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, Vullo C. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr*1996;155:368-72
20. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res.* 2002;58(Suppl 1):72-9. .

20. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res.* 2002;58(Suppl 1):72-9.
21. Skordis N, Toumba M. Bone disease in thalassaemia major: recent advances in pathogenesis and clinical aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;8 (Suppl 2):300-6.
22. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo G, Frisina N. Osteoporosis and beta-thalassemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:338-44.
23. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Tanas R, Bagni B. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. *J Clin Pathol.* 1988 ;41:133-7.
24. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Nannetti C, Bagni B. Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertil Steril.* 1988;50:969-75.
25. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82:321-6.
26. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol.* 2009;60:380-8.
27. Izadyar S, Fazeli M, Izadyar M, Salamati P, Gholamrezanezhad A. Bone mineral density in adult patients with major thalassaemia: our experience and a brief review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2012;63:264-9.
28. Ferrari S. Diabetes and osteoporosis. *Rev Med Suisse.* 2013;9:1258-9.
29. Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:52-64.
30. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Strauss BJ, Bowden D, Milat F. Thalassaemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. *Osteoporos Int.* 2013;24:1965-71.
31. Soliman AT, El-Matary W, Fattah MM, Nasr IS, El Alaily RK, Thabet MA. The effect of high-calorie diet on nutritional parameters of children with beta-thalassaemia major. *Clin Nutr.* 2004;23:1153-8.
32. Arcasoy A., Canatan D., Sınav B., Kutlay L., Oğuz N., Şen M., Bengü A: Serum zinc levels and zinc binding capacity in thalassemia. *J Trace Elem Med Biol.* 15:85-87,2001.
33. Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR, Vural H, Aylak F. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemia major. *J Trace Elem Med Biol* 2013 Apr;27(2):109-11. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.10.002. Epub 2012 Nov 16

34. Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 921).
35. Aslan I, Canatan D, Balta N, Kacar G, Dorak C, Ozsancak A, Oguz N, Cosan R. Bone mineral density in thalassemia major patients from Antalya, Turkey. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:573298. doi: 10.1155/2012/573298. Epub 2012 Jun 20
36. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26:97-122.
37. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75–85.
38. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21:183-7.
39. Yigitoglu PH, Guzel R, Evran M, Gurkan E. Use of zoledronic acid in thalassemia-induced osteoporosis: two case reports and review of the literature. *Turk J Phys Med Rehab* 2012;58:154-8.
40. Otrock ZK, Mahfouz RA, Charafeddine KM, Rayes RF, Zahed LF, Taher AT. Vitamin D receptor genotypes and response to zoledronic acid therapy in thalassemia-induced osteoporosis. *Ann Hematol* 2008;87:947-8.
41. Patiroğlu T, Altuner Torun Y, Kula M, Karakükçü M. Treatment of thalassemia-induced osteoporosis with intermittent pamidronate infusions: two-year follow-up. *Turk J Hematol* 2008;25:79-82.
42. Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, Bowden DK, Kean AM, Obaid M, Crawford BA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 2006;79:138-44.
43. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol.* 1995;93:20-4.

*Talasemide endokrin komplikasyonların takibinde
kullanılan algoritmalar (ICET-A önerileri)
Algorithms Used in The Follow-up Of Endocrine Complications of
Department of Thalassemia (The recommendations of ICET-A)*

*Doç. Dr. Süheyla GÖRAR
Assoc. Prof. Dr. Süheyla GÖRAR*

Doç. Dr. Süheyla GÖRAR
Assoc. Prof. Dr. Süheyla GÖRAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
University of Health Sciences, Antalya Education Research Hospital
Endocrinology and Metabolic Disease

TALASEMİDE ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARIN TAKİBİNDE
KULLANILAN ALGORİTMALAR (ICET-A ÖNERİLERİ)
ALGORITHMS USED IN THE FOLLOW-UP OF ENDOCRINE COMPLICATIONS
DEPARTMENT OF THALASSEMIA (THE RECOMMENDATIONS OF ICET-A)

Talasemi dünyada en sık görülen kalıtsal genetik hastalıklardan biridir. Her yıl yaklaşık 68.000 çocuk talaseminin çeşitli formlarından etkilenmiş olarak doğmaktadır. Talasemi özellikle Güney ve Güneydoğu Asya, Afrika, Akdeniz ülkeleri ve Orta Doğu bölgelerinde yoğunluktadır (1).

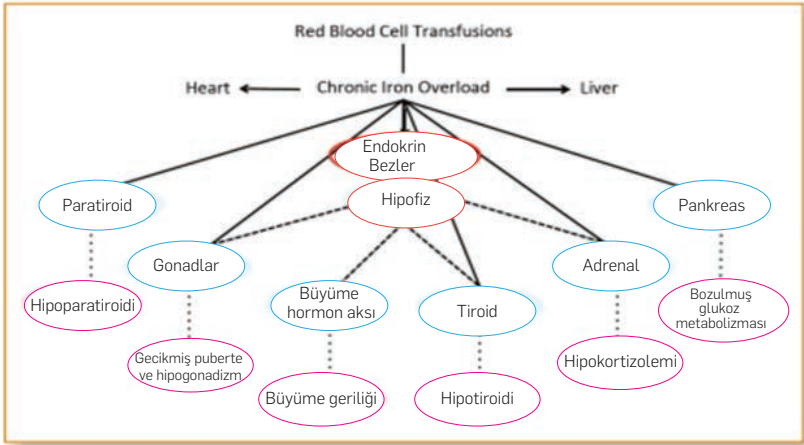
Talasemi yönetiminin temel prensipleri; düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyon tedavisidir. Ömür boyu devam eden bu süreç, hastaların hayat kalitesi ve yaşam süresi üzerine olumsuz koşullar ve bazı tıbbi komplikasyonlar getirmektedir. Komplikasyon gelişiminin en önemli nedeni düzenli yapılan kan transfüzyonlarına bağlı vücutta aşırı demir birikimi sonucunda oluşan organ hasarlarıdır. Bu hasarların oluşum mekanizmaları tamamen yeterli açıklığa kavuşmamıştır. Aşırı yüksek demir düzeyleri transferrin saturasyonunu artırır ve transferrine bağlı olmayan serbest demir dolaşıma geçer. Plazma veya hücrelerdeki serbest demir Fe^{+2} ve Fe^{+3} ile redokslanır, reaktif oksijen ürünleri oluşur ve bu ürünler lipid peroksidasyonuna yol açar. Lipid peroksidasyonu ile oluşan satüre ve ansatüre aldehidler hücresel disfonksiyona, sitotoksisiteye ve

hücre ölümüne neden olur. Aşırı demir yükünün dışında, anemiye bağlı kronik hipoksi durumu, demir birikiminin toksisitesini arttıran diğer bir faktördür. Ayrıca transfüzyonlarla geçen viral enfeksiyonlar da organ disfonksiyonlarına yol açmaktadır. Sistemik organ komplikasyonları ve enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir (2). Efektif bir demir şelasyon tedavisi, talasemi hastalarının takip ve tedavisinde yüksek demir düzeyi ile ilişkili organ hasarlarını önlemede, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında en etkili yoldur.

Talasemi hastalarında gelişen endokrin bez disfonksiyonlarının, büyüme ve gelişim bozukluklarının tanınması, izlemi ve yönetimi hastaların yaşam süresi ve hayat kalitelerini arttırmak adına oldukça önemlidir. Bu amaçla, bu alanda çalışan farklı uluslardan doktorların oluşturduğu bir ekip, ilk kez 8 Mayıs 2009 tarihinde İtalya'nın Ferrara şehrinde 'The International Network on Endocrine Complications in Thalassaemia (ICET)' programı adı altında toplanmışlardır. Daha sonraki yıllarda, konu üzerine devam edilen klinik çalışmalar ve bilgi birikimleri derlenerek, ICET programının çalışma raporları olarak yayınlanmıştır (1-3).

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında, transfüzyon almayanlara göre çok daha sık endokrin komplikasyonlar görülmektedir. Literatürde, 593 talasemi hastasında yapılan değerlendirmeye göre, çoklu endokrin komplikasyonların oranının %1-10 arasında değiştiği, transfüzyon tedavisi süresi uzadıkça komplikasyon görülme olasılığının arttığı bildirilmektedir. Aynı zamanda, aşırı demir yükünün yetersiz tedavisi, özellikle 10 yaşından sonra endokrinopatilerin sıklığını arttırmaktadır (1) (Şekil 1). Tablo 1'de farklı ülkelerdeki talasemi hastalarında görülen endokrin komplikasyonların insidans/prevalansı ve Şekil 2'de çok merkezli bir çalışmanın talasemi major hastalarında görülen endokrin komplikasyonların oranı verilmiştir (1,4).

Endokrinopatilerin sıklığına rağmen, Uluslararası Talasemi Federasyonunun (TIF) yayınladığı, 'Europe for Enerca Project' kapsamındaki 316 talasemi hastasının 10 yıllık takiplerinde, hastaların sadece 177'sinin (%56) endokrinolog ile görüştüğü, bunların 134'ünün (%42) yılda bir, kalanların da 2 yıl veya daha fazla sürede değerlendirildikleri bildirilmektedir. Hastaların imkanlarının sınırlı olması, yaşadıkları bölgede endokrinoloğa ulaşmada güçlükler, endokrin problemlerin tedavisine aşinalık fakat tedavinin sürdürülebilirliği, yapılan endokrin testlerin yorumlarında farklılıkların olabilmesi, maliyet hesapları gibi faktörler, konu ile ilgili hematolog ve endokrinologlar tarafından bildirilen takipte güçlük yaratan problemlerdendir (2).

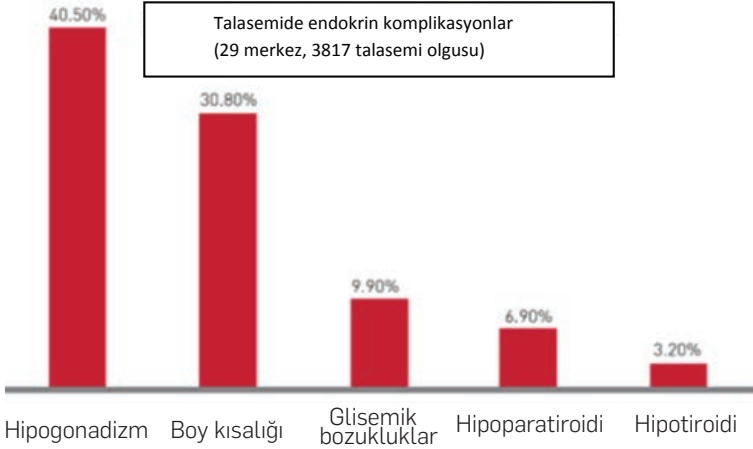


Şekil 1. Talasemide endokrin komplikasyonlar

Tablo1. Farklı coğrafik bölgelerde - talasemi major hastalarında aşırı demir yüküne bağlı gelişen endokrinopatilerin insidansı / prevalansı

Endokrin komplikasyonlar (her iki cinsiyette %)	Kıbrıs(n=436)	Yunanistan (n=262)	İtalya (n=1861)	Kuzey Amerika (n=262)	İran (n=220)	Türkiye (n=252)
Hipogonadizm	35.2	42	49	42	35	50
Diyabetes mellitus/IGT	9.4	5/27	4.9	5	8.7	9.3/6.6
Kısa boy/GHD	35	32	-/12.4	32/3	39.3	-/10
Primer hipotiroidi	5.9	4	6.2	4	7.7	29
Hipoparatiroidi	1.2	4	3.6	4	7.6	4

GHD: Büyüme hormon eksikliği, IGT: Bozulmuş glikoz toleransı (Talasemi News 2001, syf 12)



Şekil 2. Talasemide büyüme ve endokrin komplikasyonlar. Talasemide büyüme ve endokrin komplikasyonlar üzerine Uluslararası Talasemi Federasyonu Çalışma Grubu'nun verilerinden alınmıştır (De Sanctis, 2004).

ICET programının hedefleri (2)

- Talasemi ve ilgili sendromlarında, orak hücreli anemide büyüme ve endokrin problemler hakkında bilgilerin yeterli hale gelmesi ve güncellenmesi
- Endokrin problemlerin çözümünde, laboratuvar ve radyolojik araştırma verilerinin düzenlenmesi ve yorumlanması
- Talasemide büyüme ve endokrin komplikasyonların yönetiminde uluslararası kabul edilebilir, ulaşılabilir standart takip önerilerinin oluşturulması
- Talasemiden dolayı endokrin bozukluklardan etkilenmiş çocuk ve adolesanların optimal kapsamlı bakımının sürdürülmesi
- Talasemi sendromlarında endokrin bozukluklar üzerine araştırmaların desteklenmesi

Büyümenin takibi, pubertal gelişim, üreme yeteneği ve genel endokrin fonksiyonların değerlendirilmesi talasemili hastalarının hayat kalitesini arttırmak için gereklidir. ICET programı ve yayınlanan raporları, talasemi hastalarının daha sağlıklı ve kaliteli bir yaşama sahip olabilmeleri adına, katılan uluslararası doktor üyelerin mevcut literatürlere dayalı olarak kabul görmüş önerilerinden oluşmaktadır.

ENDOKRİN TARAMALAR

Büyümenin değerlendirilmesi, Çocuk ve adolesan talasemi hastalarında büyüme geriliği yaygın olarak bildirilmektedir. Bazı hastalarda normal büyüme ve gelişim izlenirken, büyüme anormallikleri genellikle pubertal büyüme atağının zayıf veya yetersiz olması şeklinde geç çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Büyüme geriliğinin patogenezi multifaktöryeldir. Temel faktörler talasemi hastalarındaki kronik anemi, transfüzyon ilişkili demir yükü ve demir şelasyon tedavisi toksisitesidir.

Hastalar 6 ayda bir büyüme için değerlendirilmelidir. (2)

1. İlk vizitte ebeveynlerin boy ölçümleri kaydedilmelidir. (ortalama ebeveyn boyun hesaplanması).
2. Hastanın her vizitte ayakta ve otururken boyu, kilosu ve baş ölçümünün yapılması (baş çevresinin ölçümü genellikle ilk 2 yıl için yapılır).
3. Büyüme verileri uluslararası (WHO) veya etnik özelliklere göre düzeltilmiş kartlar kullanılarak belirlenmelidir.
4. Yıllık büyüme velositesi, vücut kitle indeksi ve alt/üst segment oranları hesaplanmalıdır.
5. Büyüme gecikmesinin erken belirlenebilmesi için büyüme verilerin yorumlanması;
 - İnfant: 23-28 cm/yıl
 - Çocukluk: 5-6.5 cm/yıl
 - Puberte: 8.3 cm/yıl (kızlar), 9.5 cm/yıl (erkekler)
6. Hastanın büyüme verilerinin popülasyon verileri ile (boy SDS veya persentil) ve ortalama ebeveyn boyları ile karşılaştırılmalıdır.
7. Puberte gelişimi için Tanner evrelendirmesi ile (kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis volümü) takip edilmelidir.

Aşağıdaki verilerin varlığında çocukta boy kısalığı düşünülür (2)

- Yaş ve cinsiyete göre ortalama boy 3rd persentilden az veya 2 SD altında ise;
- Boy normal sınırlar içerisinde ancak büyüme velositesi 6-12 ay içerisinde <25th ise;
- Hasta boyu normal persentiller içerisinde kalsa bile, ebeveyn ortalama boylarına göre aşırı kısa ise;

Yıllık endokrin tarama (2)

1. 9 yaşından itibaren değerlendirme başlanmalıdır ancak klinik olarak endikasyon varsa (örneğin kısa boy veya yıllık büyüme velositesinde azalma) daha erken başlanır.
2. Aşağıdaki testler ve değerlendirmelerin yıllık yapılması önerilir:
3. Serum TSH, serbest T4
4. Serum kalsiyum (Ca), iyonize Ca, inorganik fosfat, magnezyum, alkalin fosfat
5. 6 ayda bir açlık glukoz, insülin, HOMA ölçümü, bozulmuş açlık glukozu var ise oral glukoz tolerans testi (OGTT)
6. Serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) vIGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) BH sekresyonunun ve beslenmenin faydalı bir göstergesidir, kronik karaciğer hastalıkları ve malnutrisyonda sekresyonları bozulabilir.
7. Serum çinko düzeyi, seçilmiş vakalarda saç çinkosu
8. El-bilek grafileri ile kemik yaşı tayini
9. Tibia ve spine radyografilerinde çekilerek vücut proporsiyon bozukluklarının değerlendirilmesi, platilospodilosis veya metafizyal kartilaj displazi değişikliklerinin dışlanması
Pubertal yaşta LH, FSH ve seks steroidlerinin ölçümü

Uyarılar (2, 3)

1. Anormal alt/üst segment oranları sadece pre-pubertal değil pubertal talasemi hastalarında da görülebilir. Gecikmi puberte rölatif trunkal kısalığının tek nedeni değildir. Üstelik trunkal kısalık iyi şelasyon tedavisi almış ve düşük ferritin düzeyleri olan çocuklar da gözlenir. (Desfer roksamin toksisitesinin indüklediği platispondilosis nedeniyle). Desferroksamin (DFO) toksisi tesinin ciddi formlarında, lineer büyümede anlamlı azalma ile kısa gövde, orta derecede sternal protrüzyon, diz ve dirseklerde şişme, değişken derecelerde genu valgum olur. Bazı vakalarda sırt ve kemik ağrıları, hareketlerde kısıtlılık da gelişebilir.
2. Plazma çinko konsantrasyonunun atomik absorpsiyon spektro foto metri ile ölçümüne göre normal sınırları 11-19 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olmalıdır. Hafif yetmezlikde 7-10 $\mu\text{mol/L}$, ciddi yetmezlikde 7 $\mu\text{mol/L}$ nin altındadır.
3. İrreversibl pankreatik hasar açısından pankreatik magnetik rezonans (MR) ile pankreasın değerlendirilmesi gerekir.
4. Çölyak Hastalığı taraması için (doku transglutaminaz Ig A, total Ig A bakılması) önerilir.
5. Eğer kadın cinsiyetse, karyotip analizi düşünülebilir.

SPESİFİK ENDOKRİNOPATİLERDE TESTLER VE DEĞERLENDİRME BÜYÜME HORMONU (BH) EKSİKLİĞİ

- Eğer büyüme eğrisinde düşme (büyüme velositesinin yavaşlaması), boy uzunluğunun 3rd persentilin altında olması veya referans popülasyonun yaş ve cinse göre hesaplanmış boy ortalamasının 2SD altında olması veya ortalama ebeveyn boy SD'sinin 1 SD altında olması

- Puberte öncesi dönemde veya sırasında BH eksikliğinin tanısı ve yönetimi, tedaviden en iyi sonuçların alınacağı dönem olması nedeniyle önemlidir.

Araştırma (2, 3);

Talasemi hastasının klinik takibine göre büyüme geriliği ve BH tedavisi başlama ihtiyacının değerlendirilmesi için endokrinoloğa yönlendirilmesi gereklidir.

1. Belirlenen diyetisyenle beslenme problemleri değerlendirilmelidir.
2. Laboratuvar; idrar tetkiki, serum albümin, glukoz, kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Ca, fosfor (P), alkalemi fosfataz (ALP), kreatinin, elektrolitler, ferritin düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. Endokrin testler; TSH, sT4, kortizol, IGF-1, IGFBP3 ölçülmelidir.
3. El-bilek grafileri çekilmelidir.
4. BH sekresyonu ve BH yeterliliği endokrinoloji uzmanları tarafından yapılacak BH uyarı testleri ile değerlendirilir.

5. Uyarı testlerinde normal BH cevabı ve düşük IGF-1 düzeyi olan kısa çocuklarda IGF1 veya BH-IGF1 tedavisi verilebilir ancak bu tedavilerin potansiyel faydası olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte pahalı tedavilerdir ve talasemili hastalarında sonuçlar belirsizdir.
6. Hipofiz bezinin MR ile görüntülenmesi hem boyutlarının belirlenmesini hem de bez de demir birikimini göstermesi açısından faydalıdır.

Uyarılar (2)

BH uyarı testleri öncesinde, erkeklerde kemik yaşı 10 ve kızlarda kemik yaşı 9 ve üzerinde ise seks steroid hormonları verilerek testlerin yapılması önerilir. 10 yaş altı erkek ve 9 yaş altı kızlarda bu uyarıya gerek yoktur.

Yönetim (2)

- Altta yatan hipotiroidi, hipogonadizm, kontrolsüz diyabet, kronik diğer hastalıkların tedavi edilmelidir.
- Tedavi edilemez durumlarda (genetik/ailesel boy kısalığı, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi) psikolojik destek sağlanmalıdır.

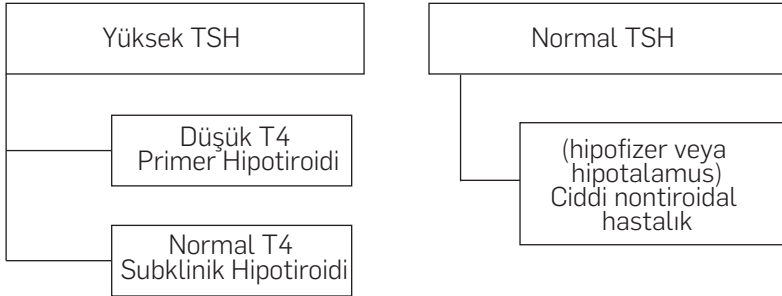
Tedavi (3)

Talasemili çocuklarda boy kısalığı ve BH yetmezliğinde, BH replasman tedavisi kullanılabilir. BH tedavisi başlananlarda 3 ayda bir izlem önerilir (büyüme parametreleri, büyüme cevabının değerlendirilmesi ve yan etkileri açısından). Ancak BH tedavisinin optimal dozu ve tedaviye başlamanın ideal zamanı hakkında bilgiler kesin değildir. Konu üzerinde yapılmış final boy uzunluğunun ve hayat kalitesinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bu nedenle, uzun süreli takipleri içeren yeterli takip süresini sağlayan bu tür çalışmalara ihtiyaç vardır.

HİPOTİROİDİZM

Talasemi hastasının 10 yaşından itibaren yıllık tiroid fonksiyon testlerine bakılması önerilir. Teşhisi serum serbest T4 ve TSH ölçümü ile oldukça kolaydır. Çocuk ve adolönlarda kilo artışı ve büyüme geriliği gibi semptom ve bulgular olabilir. Hastaların önemli bir kısmında primer tiroid disfonksiyonu vardır. Sekonder hipotiroidi oldukça nadirdir (Şekil 3). Primer veya sekonder hipotiroidizm şüphesi veya doğrulanması halinde hasta endokrinoloğa yönlendirilmelidir (3).

Hipotiroidinin şiddetine göre tedavi verilir. İyi bir şelasyon tedavisi hipotiroidi (subklinik hipotiroidizm- bazal TSH 5-8 mUI/ml) gelişimini önleyebilir veya düzeltebilir. Subklinik hipotiroidi bu nedenle takip edilebilir. Hafif veya aşikar hipotiroidi durumu L-tiroksin ile tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidisi ve kardiyomyopatisi olan talasemi hastalarına amiodaron tedavisi verilmesi ciddi ve hızlı hipotiroidizm gelişimine neden olabilir (2, 3).



Şekil 3. Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

HIPOPARATİROİDİZM

Çok sık gözlenmeyen bu komplikasyon her iki cinsten de 16 yaşından sonra görülür. Bunlarda nadiren hipokalsemiye bağlı tetani ve kardiyak yetmezlik olur. Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlere demir depolanması veya kronik anemiye sekonder olarak artmış hematopoezle sonuçlanan kemik reabsorpsiyonunun paratiroid hormon sekresyonunu baskılaması nedeniyle olur (2).

Hipokalseminin klinik yansıması değişkendir. Çoğunlukla hastalarda hafif bulgular, sadece parestezi olur. Ciddi durumlarda tetani, laringospazm, bilinç kaybı, kardiyak yetmezlik gelişerek hospitalizasyon gerekebilir. Hasta yakın monitorize edilerek Ca replasmanı tedavisi verilmelidir (3).

Biyokimyasal olarak serum paratiroid hormon (PTH) düşük, Ca düşük ve P yüksek olması halinde endokrinoloğa danışılmalıdır. Tanı için Ca, P, magnezyum, PTH, 25 hidroksi (OH) D vitamini, ALP ölçümü yapılmalıdır. Kalsitriol 0.25-2.0 µg/gün ve Ca 1 gr/gün replasman tedavisi tercih edilir (2). Serum ve idrar Ca ölçümleri böbrek fonksiyonları açısından izlenmelidir. Diyetle kalsiyum içeriği zengin, fosfor içeriği fakir, düşük tuz içeren beslenme önerilir. Nefrolitiazis, prematür katarakt ve ektopik yumuşak dokularda kalsifikasyonlar tedavinin klinik komplikasyonlarıdır (2, 3).

KALSİYUM HOMEOSTOZİSİ VE KEMİK HASTALIKLARI (OSTEOPENİ VE OSTEOPOROZ)

Talasemi hastalarında düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisine rağmen gelişen osteopeni ve osteoporoz en yaygın görülen kemik komplikasyonlardandır. Talasemi ilişkili kemik mineral kaybı etyolojisi multifaktördür. Anemi, hastanın yaşı, hastalığın süresi, D vitamini

eksikliği, kronik karaciğer hastalığı, hipogonadizm, hipotiroidi ve diğer endokrin komplikasyonlar ilişkili faktörlerdir (2).

Araştırma (2)

- Serum Ca, P, ALP
- 25 OH D vitamini, PTH ölçümü
- Osteokalsin, C terminal telopeptid
- 24 saatlik idrar Ca
- Vertebra ön-arka grafileri
- Ciddi sırt ağrıları olanlarda dejeneratif kemik hastalıkları dışlamak için MR görüntüleme
- Kemik dansite ölçümlerinde dual enerji X-ray absorpsiyometre (DEXA) taraması

Kalsiyum metabolizması ve PTH değerlendirmesinin yılda bir yapılması önerilir. Ek olarak gecikmiş puberte varsa FSH, LH, testosteron veya östrojen ölçümlerinin yapılması önerilir. Kemik yapı değerlendirmesi DEXA veya diğer kabul edilmiş metodlar ile yapılabilir. Kız ve erkeklerde 10-12 yaşlarda yıllık ve daha sonra her 2 yılda bir ölçümler önerilir. Kemik mineral dansite yaş ve cinsiyet ile ilişkilidir, takipte devam eden ölçümler aynı yöntemlerle tekrarlanmalıdır (2).

Talasemi hastalarında kemik dansitesi ölçümlerinin tanısal aralıklarını bildiren kesin verileri yoktur ancak yetişkin hastalar için kabul edilmiş tanısal veriler kullanılır. DEXA ölçümünde; T-skor -1.5 SD altı osteopeni, T-skor -2.5 SD altı osteoporoz olarak tanı alır. Çocuklar için osteoporoz tanısında dansitometrik kriterlere dayanan veriler olmamakla birlikte, tanı klinik kırık öyküsü ve düşük kemik mineral yoğunluğunun birlikteliği gereklidir. Çocuklarda Z-skor -2.0 altında ise 'kronolojik yaşa göre düşük kemik yoğunluğu' terimi kullanılır (2).

Tedavi (2)

- 12 yaşından itibaren Ca 500-1000 mg/gün desteklenmelidir.
- Beslenme ve durumu ve D vitamini düzeyleri takip edilmelidir. Düşük D vitamini düzeyi olan veya vitamin eksikliği potansiyeli olanlarda D vitamini desteği günde 400-800 ünite olarak verilmelidir.
- Osteoporoz gelişenlerde bisfosfonat tedavisi düşünülmelidir. Hormon replasmanı (kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron), Ca ve D vitamini replasmanı, egzersiz programlarının düzenlenmelidir. Bisfosfonat tedavisi açısından hastalar endokrinoloğa yönlendirilmelidir.

DIYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM) 10 yaş sonrasında görülür. DM gelişiminin temel nedeni yetersiz şelasyon tedavisi olmakla birlikte multifaktöryeldir (genetik faktörler, insülin yetmezliği, insülin direnci, viral hepatite sekonder gelişen karaciğer disfonksiyonu). Pankreasta demir yükü hayatın ilk dekatından sonra başlar ve yaşla birlikte komplikasyonların insidansı artar (2, 3).

İnsülin bağımlı talasemik diyabetlilerle tip 1 diyabetlileri karşılaştırılırsa;

- Ketoasidoz daha nadirdir,
- Renal glukoz eşiği yüksektir,
- İşlet cell antikorlar negatiftir,
- HLA B8-DR3, BW15 ve DR4 haplotipleri ile ilişkisi yoktur(2).

Talasemi hastalarında çoğunlukla insülin direnci ve sonrasında gelişen insülin yetersizliği nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı görülür. 10-12-14-16 yaşlarında ve daha sonraki takiplerde yılda bir 2 saatlik OGTT yapılması önerilir, test sırasında tercihen insülin sekresyonunun da belirlenmesi tavsiye edilir. Eğer açlık kan şekeri 110 mg/dl üzerinde ise OGTT endikasyonu vardır (2).

OGTT'nin yorumlanması (2);

- 2 saatlik OGTT de AKŞ 126 mg/dl üzerinde ise DM,
- OGTT'de 2. saat glukoz değeri 200 mg/dl üzerinde ise DM,
- 2 .saat kan şekeri 140-200 mg/dl arasında olması ise glukoz intoleransıdır.

Tedavi (2)

Hasta DM veya glukoz intoleransının yönetimi için endokrinoloğa yönlendirilmelidir.

- Hastada bozulmuş glukoz toleransı varsa diyetle takip edilir, eğer kilolu ise kilo kaybı önerilir.

- Özellikle erken dönem glukoz intoleransında, DFO veya deferiprone ile yoğun şelasyon tedavisi, glukoz ve insülin sekresyonunun düzelmesini sağlayarak glukoz intoleransının düzelmesinde faydalıdır.

- Tedavide oral antidiyabetiklerin kullanımı üzerine veriler sınırlıdır.

- İnsülin eksikliğinde ideal tedavi insülin tedavisidir. İnsülin tedavi dozları glukoz düzeylerinin yakın izlemi ile belirlenir.

Uyarılar (2, 3)

1. Metabolik kontrolün sağlanması zor olabilir. C-peptid düzeyleri ile belirlenen pankreatik beta hücre fonksiyonu değişkenlik gösterir bu nedenle hastanın insülin ihtiyacı değişebilir.
2. Hemoglobinoopatilerde HbA1c ölçümü güvenilir sonuçlar vermez. Çünkü hastalarda eritrosit yaşam süresi kısalmıştır, sık kan transfüzyonları alınmaktadır ve inefektif eritropoez ölçümlerin doğruluğunu kısıtlamaktadır.
3. Metabolik kontrolü göstermede fruktozamin ölçümü önerilir.

Düzenli fiziksel aktivite yapılmalıdır.

4. Diyabet komplikasyonlarının gelişimi açısından hasta düzenli takip edilmelidir. Diyabetli talasemik hastalarda retinopati ve nefropatinin juvenil diyabetlilerden daha az oranda görüldüğü çalışmalarda bildirilmektedir. Bu durumun, hastalardaki düşük kolesterol ve trigliserid düzeyleri ve sıklıkla eşlik eden hipogonadizm nedeniyle olabileceği ileri sürülmektedir.

ADRENAL YETMEZLİK

Aşırı demir yüküne bağlı sekonder hemokromatozis nedeniyle hipotalamus- hipofiz-adrenal aksın etkilenmesine bağlı kortizol sekresyonu bozulur. Klinik adrenal yetmezlik ve adrenal kriz çok nadirdir. Subklinik düzeyde adrenal fonksiyon kaybı, stres hali dışında, bazal şartlarda çok az veya hiç klinik belirti vermeyebilir.

Hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastaların zayıf kas gücü, astenik yapısı, artraljilerinin olması, kilo kaybı gibi nonspesifik genel şikayetleri nedeniyle hafif bir adrenal yetmezlik durumu gözden kaçabilir. Ancak akut kardiyak dekompanzasyon, stres, enfeksiyon durumunda subklinik yetmezlik aşikar hale gelebilir.

Primer adrenal yetmezlikte kortizol, aldosteron, androjen sekresyonları etkilenir. Adrenal androjen düzeyleri azaldığı için talasemili adolesanın pubik ve aksiller kıllanmasında yetersizlik olabilir. Sekonder veya tersiyer (hipofiz veya hipotalamus) adrenal yetmezlikte mineralokortikoid defekti görülmez (2, 3).

Sabah saat 9'dan önce bakılan bazal ACTH ve kortizol düzeyi adrenal yetmezliği değerlendirmede yardımcı olabilir. Serum kortizol konsantrasyonunun 10 µg/dL üzerinde olması halinde adrenal yetmezlik beklenmez iken 4,2 µg/dL altı adrenal yetmezlik olasılığı yüksektir. Normal sınırlar içinde olan kortizol değerleri, hafif/parsiyel adrenal yetmezlik olasılığını dışlayamaz. Anormal sonuçların varlığında endokrinoloğa ileri değerlendirme ve replasman tedavi için yönlendirilmelidir. Bu durumda, ACTH stimülasyon testiyle kortizol cevabı değerlendirilir. ACTH stimülasyon sonrası 30-60. dakikalarda kortizol düzeyinin >18-20 µg/dL olması normal cevaptır (3).

Subklinik adrenal yetmezlikli talasemik hastaların bazal şartlarda klinik şikayetleri çok az veya yoktur ancak stres durumlarında adrenal yetmezlik aşikar hale gelebileceği için, sadece stres durumlarında glukokortikoid replasman tedavi tavsiye edilebilir (3).

GEÇİKMİŞ PUBERTE VE HİPOGONADİZM

Puberte adrenal maturasyonla, seksüel gelişimi ve hızlanmış lineer büyümeyi içeren kompleks bir süreçtir. Sağlıklı kişilerde pubertal olgunlaşmanın adrenal bileşeni, gonadotropinlerin sekresyonundan yaklaşık 2 yıl önce başlar. Gecikmiş puberte ve hipogonadizm kronik sistemik hastalıklarda sıklıkla görülür. Aynı şekilde, talasemide de aşırı demirin hipofiz ve gonad hücrelerinde birikimine bağlı en sık görülen endokrinopatidir. Hipofizde demir depolarının MR ile belirlenmesi mümkündür. Ciddi demir depolarının birikimi halinde gonadotropin hormonların üretimi azalır veya kesilir. Farklı ülkelerde

merkezlerde hipogonadizm insidansı %50-100 bildirilmektedir (2). Gecikmiş puberte kızlarda 13 erkeklerde 14 yaşına gelmesine rağmen sekonder seks karakterlerinin gelişiminde ve başlamasında yetersizdir. Hipogonadizm ise; erkeklerde testiküler büyümenin 4 ml'den az olması ve kızlarda 16 yaşında meme gelişiminin olmaması durumudur (3).

Araştırma (2, 3)

Hastalar 12 yaşından itibaren her 6 ayda bir Tanner evreleştirmesine (kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testiküler volüm/boyut) göre değerlendirilmelidir.

- Eğer temin edilebilirse, erken çocukluktan itibaren büyüme kartlarının değerlendirilmesi
 - TSH, serbest T4 bakılması
 - Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşta puberte bulguları yoksa serumda FSH, LH, kızlarda östrojen ve anti-mülleryen hormon ve erkeklerde testosteron ve inhibin B ölçümü yapılmalıdır.
1. Düşük FSH ve LH düzeyleri hipogonadotropik hipogonadizmi (HH) destekler ve hipofizin T2 ağırlıklı MR görüntülemesi önerilir.
 2. Yüksek FSH ve LH ölçümleri primer hipogonadizmi gösterir, nadirdir.
 3. LH ve FSH organik, genetik ve idiyopatik nedenlerden dolayı geçici veya fonksiyonel HH olabilir.
 - Eğer FSH ve/veya LH düşükse GnRH uyarı testi yapılır.
 - Kemik yaşı değerlendirmesi bu hastaların final erişkin boy uzunluğunu öngörmede yararlıdır.
 - Pelvik ultrasonografi ile overlerin ve uterusun değerlendirilmesinde faydalıdır.

Erkeklerde puberte indüksiyonu: 14 yaşında veya kemik yaşı>12; Gecikmiş puberte ve HH hastanın yaşına, demir yükünün ciddiyetine, Hipotalamus-Hipofiz-Gonad aksının hasarlaştırma derecesine, kronik karaciğer hastalığı varlığına ve psikososyal problemlere bağlı olarak gelişebilir. Talasemi hastalarında pubertal bozuklukların tedavisi karmaşık bir konudur. Endokrinologlar ve diğer hekimlerin, hemşirelerin, psikologların, diyetisyenlerin ve sosyal hizmet uzmanlarının işbirliği gereklidir, çünkü bu durum hematolojik, kardiyak, hepatik ve psikolojik boyutları olan multisistemik bir sorundur. Ayrıca, her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir (2).

Erkeklerde tedaviye ayda 50-100 mg depo Testosteronun (T) intramüsküler uygulamasıyla başlanır. Hormonal değerlendirmeler ile takip edilir. HH hastalarda 50 mg T tedavisi büyüme oranı azalmasına kadar devam edilebilir. 75-100 mg depo T esterlerinin 10 günde bir intramüsküler verilmesi ile tam virilizasyon sağlanır. Benzer etkiler topikal T jel ile de sağlanabilir. Eğer hastanın büyüme potansiyeli varsa veya büyümesini tamamlamış HH hastası ise; puberte kesilmesi durumunda tedavi, gecikmiş puberte tedavisiyle aynıdır (2).

Kızlarda puberte indüksiyonu: 13 yaş veya kemik yaşı>11; 2.5-5 µg etinil östradiol (EE) oral verilerek 6 ay devam edilir. Hormonal değerlendirmeler ile takip edilir. Eğer tedavi sonlandırıldıktan sonra 6 ay içinde spontan puberte olmazsa, oral estrogen EE dozlarının 5-10 µg kademeli olarak arttırılarak 12 ay devam edilir, gerekirse 20 µg 12 ay daha devam edilir. EE dozu 20 µg/güne ulaştığında veya çekilme kanaması olursa, noretisteron veya medroksiprogesteron asetat 5 mg/gün 10-21 gün ve östradiol 21 gün verilir. Östrojenlerin transdermal formları da kullanılabilir. Hipogonad kadınlarda transdermal östradiol ve noretisteron ideal bir tedavidir. Çünkü kemiklere yararlı etkileri kanıtlanmış ve daha az yan etkiye neden olurlar (2).

β -Talasemide fertilitte ve gebelik yönetimi (2); Talasemili kadınların çoğunda primer amenore vardır. Özellikle yetersiz şelasyon tedavisi alanlarda zaman içerisinde sekonder amenore de gelişebilir. Sekonder amenoreli kadınların over fonksiyonları normaldir, stimülasyon tedavi sonrası istenen sayıda yumurta üretimi sağlanabilir. Düzenli transfüzyon yapılan ve şelasyon tedavisi alan talasemili kadın spontan veya ovulasyon indüksiyon yoluyla gebe kalabilir. Demir depoları ile overlerin hasarlanması nadirdir. Ancak overlerin 25-30 yaşlarda yüksek vasküler aktivitesi nedeniyle, bu yaşlarda hasarlanma ihtimali daha yüksektir. Talasemili kadınların anne olma arzu isteği medikolegal ve etik sorunlar barındırması nedeniyle hassas ve özel bir durumdur. Anne olmayı arzulayan talasemili kadın adayların medikal bakımının optimum düzeyde olması ve hassasiyetle hekimleri tarafından takibi gereklidir.

Fertilitte değerlendirmesi jinekoloji uzmanı tarafından yapılmalıdır. Aynı zamanda, gebelik için kardiyak ve karaciğer fonksiyonlarının yanısıra virüslerin vertikal geçiş olması önemli konulardır. Ayrıca, erkek adayın hemoglobinopati açısından genetik durumu önemlidir.

Talasemili gebe kadınlarda rutin gebelik takibinden ziyade ek medikal bakım gereklidir. Hemoglobin düzeyleri 10 g/dl üzerinde devam ettirilmelidir ve transfüzyon sırasında vital bulgular izlenmelidir. Ferritin düzeyi ölçümleri de yapılmalı, demir yükünden kaçınılmalıdır. Gebe olan talasemili kadınların sıvı yüklenmesini takip etmek ve önlemek için kardiyak fonksiyonları düzenli olarak kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

Demir şelasyon tedavisi muhtemel teratojenik yan etki riskinden dolayı gebelik planlanması veya tespit edilmesi halinde sonlandırılır. Gebelikte şelasyon tedavisi sırasında serbest demirin fetüs kaybına yol açtığı ve hemodilüsyona neden olduğu ileri sürülmektedir.

Erkeklerde spermatogenez indüksiyonu için HCG/HMG tedavisi sadece konu üzerine uzmanlaşmış doktor tarafından yapılmalıdır. Spermatogenez indüksiyonu sonrası sperm dondurma işlemi (kriyoprezervasyon) tüm talasemili hastalar için önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. De Sanctis V, Canatan D, Corrons JL. Growth disorders and endocrine complications in youth and adults with thalassemia: The highlights from the international Equality Project. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza*-Volume 15, n. 3, 2017.
2. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (ICET) position statement and guide lines. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*-Volume 17, n.1 2013.
3. De Sanctis V, Canatan D, Corrons JL. Practical approach to endocrine and metabolic disorders in transfusion dependent thalassemia major patients (TDT) and indications for referral. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza*-Volume 16, n. 1, 2018.
4. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C, et al. Thalassemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassemia major: a multi center study *Thalassamiea Internationla Federation (TIF). PEDIATR Endocrinol Rev* Volume 2, n.249-55 2004.

Talasemide Kardiyak Sorunlar ve Yönetimi
Cardiac Problems and Management in Thalassemia

Uzman Dr. Zehra Diyar Tamburacı USLU
Specialist Dr. Zehra Diyar Tamburacı USLU

*Uzman Dr. Zehra Diyar Tamburacı USLU
Specialist Dr. Zehra Diyar Tamburacı USLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği
University of Health Sciences,
Antalya Education and Research Hospital,
Department of Pediatric Cardiology*

TALASEMİDE KARDİYAK SORUNLAR VE YÖNETİMİ
CARDIAC PROBLEMS AND MANAGEMENT IN THALASSEMIA

Özet

Transfüzyon bağımlı talasemi majorlu (TM) hastalarda hayat kalitesi ve yaşam süresi son yıllarda giderek yükselmektedir. Bu dikkate değer düzelme temel olarak kardiyak nedenli mortalitenin azalmasına bağlıdır. Ancak demir birikimi ilişkili kardiyak komplikasyonlar halen ölümlerin ve morbiditenin ana sebebidir. Kronik transfüzyon alan ve demir yükü taşıyan, aynı zamanda kronik anemi nedeniyle hiperdinamik dolaşimleri olan talasemik hastaların kardiyak sorunlar açısından, erken dönemde değerlendirilmesi, bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle önemlidir.

Kardiyak demir birikimi ve kardiyak fonksiyonlar tek başına ferritin düzeyine bağımlı değildir. Demir kalpte homojen bir birikim göstermez. Kardiyak yapı ve fonksiyonlar talasemi majorlu hastalarda heterojendir. Bu nedenle disritmiye yatkınlığı belirlemek amaçlı elektrokardiografi (EKG) de ventrikül repolarizasyonu gösteren artmış QT dispersiyonu kardiyak aritmiler ve demir kardiyomiyopatisi için önemli bir göstergedir. Konvansiyonel ekokardiyografik (EKO) incelemeler ile global sol ventrikül fonksiyonlarının ve egzersiz kapasitelerinin hastalığın son döneme kadar düşmemesi nedeniyle, kalp yetmezliği riski olan, kronik

transfüzyon alan ve demir yükü olan hastaların erken dönemde tanınması zordur. Doku Doppler oldukça yaygın ve pek çok merkezde uygulanabilir bir tekniktir.

Bu nedenle T2 MR ile değerlendirilemeyen olgular doku Doppler ile erken dönemde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilebilir. Çoklu transfüzyonlar sonrasında transferrine bağlı olmayan demir birikiminin olduğu erken dönemde kardiyak T2* MR değerlendirme dışında kalan diğer tanısal testler tamamen normal olabilir. T2* sinyal değerinin düşmesiyle beraber tedavi rejiminde değişiklik ve şelasyon tedavisinin düzenlenmesi demir birikimini azaltabilir ve ilerlemeyi engelleyebilir. Bu nedenle talasemi hastalarının periyodik olarak kardiyak incelemeleri (Muayene, EKG, Holter EKG, EKO) mutlaka yapılmalı, imkan var ise T2* MR ile de değerlendirilmelidir.*

Anahtar kelimeler: *Talasemi major, kardiyak demir yükü, ferritin, elektrokardiyografi, ekokardiyografi , doku Doppler ekokardiyografi, T2* MR*

Abstract

Life quality and expectancy of transfusion dependent thalassemia major patients are gradually increasing during recent years. This remarkable improvement mainly depends on decrease in mortality due to cardiac complications. Nevertheless, cardiac complications related to iron overload are still the main reason of mortality and morbidity. The early evaluation of thalassemic patients in case of cardiac problem, with chronic transfusion and iron overload and in the same time they may have hyperdynamic circulation because of chronic anemia, is very important for such patients in order to decrease of mortality and morbidity rate. Cardiac iron buildup and cardiac functions are not totally depends on ferritin level. Iron does not accumulate homogeneously in the heart. Cardiac structure and functions are heterogeneous in thalassemia major patients. Therefore, the regular controls of

electrocardiogram (ECG) helps to identified patients disritmic tendency. At ECG reading increased QT dispersion shows ventricul repolarization which is an important indicator of cardiac arrhythmias and iron cardiomyopathy. At the conventional echocardiography examines; there are no decrease in the global left ventricul functions and exercise capacity until the very last stage of the illness. For that reason;patients with the risk of heart failure, chronic transfusion patients and iron overload patients must be determined in the early period. Tissue Doppler technique is quite common and can be applied in so many centers. Accordingly, if T2* MR is unable to evaluate same cases, with tissue Doppler systolic and diastolic dysfunction assessable in the early stage. After multiple transfusions, the early accumulation of iron, except cardiac T2* MR evaluation, other diagnostic tests can be completely normal. With the drop in T2* signal value; chance in treatment and arrangement of chelation therapy can decrease iron accumulation and prevent progress. Accordingly, thalassemia patients should definitely have cardiac examinations (physical examination, ECG, holter ECG, (echocardiography) periodically, if possible, T2* MR should be perform on these patients.

Key words: Thalassemia major, cardiac iron overload, ferritin, electrocardiography, echocardiography, tissue Doppler echocardiography, T2 MR,*

Fizyopatoloji

Demir ilişkili kardiyak komplikasyonlar ölüme yol açan en önemli neden ve morbiditenin ana sebebidir. Kalp fizyolojik miktarda transferrin reseptörü taşımaktadır. Ancak transferrinin bağlama kapasitesi aşıldığı zaman düşük moleküler ağırlıklı transferrine bağlı olmayan demir açığa çıkar. Transferrine bağlı olmayan demir oksidatif olarak aktiftir. Bu demir bağlantılı oksidatif stres, lipid peroksidasyonu,

mitokondriyal hasar, membran bütünlüğünün bozulması, kontraktıl bozulma, membran elektriksel potansiyelinde değişime ve miyosit ölümüne neden olur(1,2).

Kardiyak demir birikimi ile beraber birden fazla faktör kardiyak fonksiyonlara zarar vermektedir. Volüm yükü, yüksek kardiyak output, nörohumoral aktivasyonda bozulma, sol ventrikül hipertrofisi, genetik yatkınlık, endokrinopatiler, karmaşık proinflatuar sitokinler enfeksiyonlar, yetersiz şelasyon tedavisi almak ve iyi bilinmeyen pek çok faktör kardiyak fonksiyonları etkilemektedir (2).

Aşırı demirin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar perikardit, aritmiler ve myokard yetersizliğidir. Kardiyak demir yükü zamanında ve etkin başlanan şelasyon tedavisiyle geri dönüşümlü ve tedavi edilebilir bir durumdur(3,4).

Kardiyak Yan Etkiler

Talaseminin klinik yönetiminde büyük gelişmelere rağmen, kardiyovasküler tutulum, en bilinen komplikasyondur. Transfüzyon bağımlı talasemide (TDT) kalp mortalitenin primer nedeni olup, transfüzyon bağımlı olmayan talasemide (NTDT) daha az sıklıkla morbiditeye neden olmaktadır(5,6). Hastalığın her iki formunda (TDT ve NTDT) altta yatan patolojik mekanizma ortak olup, kalpte artmış iş yükü nedeniyle kardiyak disfonksiyona yol açmasıdır. TDT de çoklu kan transfüzyonlardan dolayı kalpte demir depolanması nedeniyle oluşan kalp yetmezliği ölümün majör sebebidir.

Kardiyak demir depolanması başlıca ventrikülde, en fazla da epikardiyumda meydana gelir. Dahası serbest demir, kalsiyum kanalları ile etkileşir ve myokard kontraktilitesinin bozulmasına yol açar (7-9).

NTDT ise intestinal demir emiliminin öncelikle karaciğerde demir depolanmasına yol açması nedeniyle kalbe daha düşük derecede etki etmektedir. NTDT lerde , kalp tutulumu, aşırı demir birikiminden ziyade pulmoner hipertansiyon ve tromboz gibi diğer kardiyak nedenlerden olabilmektedir. NTDT de kronik anemi, artmış kardiyak output kardiyak tutulumdaki temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir. TDT de iyi transfüze edilmişse bile , artmış kardiyak outputun bir derece etkisi olabilir(10).

NTDT ise intestinal demir emiliminin öncelikle karaciğerde demir depolanmasına yol açması nedeniyle kalbe daha düşük derecede etki etmektedir. NTDT lerde , kalp tutulumu, aşırı demir birikiminden ziyade pulmoner hipertansiyon ve tromboz gibi diğer kardiyak nedenlerden olabilmektedir. NTDT de kronik anemi, artmış kardiyak output kardiyak tutulumdaki temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir. TDT de iyi transfüze edilmişse bile, artmış kardiyak outputun bir derece etkisi olabilir(10).

Ciddi myokardiyal demir birikimi olan hastalar, uzun süre semptomsuz seyredebilir. Myokardiyal disfonksiyon geliştiğinde semptomlar, ventriküler yetersizliğin derecesi ile ilişkilidir. Daha ileri evrelerde klinik gidiş, dispne, periferik ödem, hepatik konjesyon ve ağır egzersiz kısıtlılığı ile seyreden ağır kalp yetersizliği tablosu ile seyredebilir(10).

Kardiyak komplikasyonların gelişimine endokrinopatiler, enfeksiyonlar, hemoliz ilişkili doku travması ve vasküler tutulum, hiperkoagülabilité gibi diğer faktörler de katkıda bulunur(11).

Talasemili hastalarda kardiyak durumun düzenli değerlendirilmesi, ekg, holter (24 saatlik ekg kaydı), ekokardiyografi, imkan var ise kardiyak MR larının düzenli değerlendirilmesi ile olur. Kardiyak durumun monitörizasyonunda kardiyak MR altın standarttır çünkü

hem kardiyak demir yükünün önceden tahmini hem de sağ ve sol ventrikül volümünün değerlendirilmesini sağlar(7,8).

Ekokardiyografi ejeksiyonfraksiyonu (EF), kardiyak volüm ve pulmoner arteriyel basıncının tespitinde noninvaziv bir araçtır.

Kalp disfonksiyonunu önlemede veya kontrolünde, demir birikimini önlemek uygun ve düzenli şelasyon tedavisi zorunludur. Kalp yetmezliğinde yüksek doz monoterapi yada kombinasyon ile yoğun şelasyon uygulanmalıdır(12-14). Aşırı demir birikiminin neden olduğu komplikasyonların, yoğun şelasyon tedavisi ile geri döndürülebildiğinin altını çizmek önemlidir(10).

Bozulmuş kardiyak fonksiyonlar, beraberinde angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri, beta-blokerler ve diüretikleri (furosemid ve/veya aldosteron antagonistleri) içeren spesifik kardiyak tedaviler gerektirebilir. Bu ilaçların dozları hipotansiyon nedeniyle kısıtlanabilir. ACE inhibitörleri tolere edilemezse, angiotensin II reseptör antagonistleri kullanılabilir(10).

Talasemik kardiyomiyopati

Talasemik kardiyomiyopati, kalp yetmezliğinin talasemi majorlu olgularda en yaygın görülen nedenidir. Tekrarlayan transfüzyonlar ve artmış gastrointestinal demir Emilimi ile beraber demir yükü kaçınılmazdır. Olguların %80'den fazlasında sağ ventrikül yetmezliğinden daha fazla sol ventrikül yetmezliği görülmektedir(2). Diyastolik fonksiyon bozukluğu ile başlayan bozulma, sistolik fonksiyonların da bozulması ile beraber belirgin hale gelir(15). Sol kalp yetmezliği, sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla pulmoner venöz basınç artışı semptomları ile başvurur (dispne, ortopne ve egzersiz dispnesi).

Genetik faktörler talasemik hastalarda kalp yetmezliğine yatkınlığı belirleyebilir. Yine yapılan çalışmalarda apolipoprotein e4 alleli taşıyan insanlarda sol ventrikül yetmezliğinin daha fazla görülebileceği bildirilmiştir(2,16,17). Kremastinos ve ark.(18) yaptığı çalışmada HLA-DRB1*1401 ve HLA-DQA1*0501 allel frekansı sol kalp yetmezliği görülen olgularda kalp yetmezliği görülmeyen ve sağlıklı olgulara göre daha yüksek bulunmuştur.

Miyokardit/perikardit

Konjestif kalp yetmezliği ölümlerin ana sebebi olmakla beraber talasemi majorlu olguların hemen hemen yarısı yaşamı boyunca bir akut perikardit/ miyokardit atağı atlatmaktadır. 5 yıl devam eden bir çalışmada miyokardit prevalansı %4,5 bulunmuştur Aynı çalışmada %27 olguda kronik kalp yetmezliği görülmüş, %23'ü ise kaybedilmiştir(19). En sık görülen EKG anomalileri ise T dalga negatifliği, ST segment elevasyonu, patolojik Q dalgası ve azalmış R dalga amplitüdüdür. İmmünolojik mekanizmalarla oluşan miyokardit, viral enfeksiyonlara bağlı miyokarditlere göre daha fazla sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve dilatasyonuna yol açmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon patogenezi, talasemik hastalarda bir seri çok iyi anlaşılmamış nedene bağlanır. Bu hastalarda çoğunlukla akciğer ve kalbe ait bozulmalara bağlı olarak gelişir. Genellikle mortalite ve morbiditenin artması ile sonuçlanır. Pek çok çalışmada kronik hipoksi ve demir depolanmasının neden olduğu hasarın bu hastalarda pulmoner hipertansiyona yol açabileceği belirtilmiştir. İlişkili olduğu düşünülen başka bir faktörde hiper koagülabilitenin oluşturduğu trombotiklezyonlardır(20,21,22). Bunun yanında splenektomi, yaş ve kronik hemolizle de ilişkili olduğu gösterilmiştir(20). Çeşitli çalışmalarda pulmoner hipertansiyon prevalansı %10-74 arasında değişebilen rakamlarda gösterilmiştir(20-23).

İleti bozuklukları ve disritmiler

Demir birikimine bağlı hem ileti yolları hem de kas kontraksiyonu etkilenir. Pek çok talasemili olguda mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Hayatı kısıtlayıcı ve morbiditeyi de artıran faktörlerden biridir. Tüm komplikasyonlar içinde %5 oranında görülmektedir (24). Demir kalpte homojen bir birikim göstermez. Bu nedenle disritmiye yatkınlığı belirlemek amaçlı ventrikül repolarizasyonu gösteren QT dispersiyonu artmış ise kardiyak aritmiler ve demir kardiyomiyopatisi için önemli bir göstergedir(25). Talasemik kardiyomiyopati olan hastalarda holter monitorizasyonu ile dört tip ritim şekli saptanmıştır. Ritim tamamen normal olabileceği gibi, özellikle egzersizle ortaya çıkan ST çökmesi ve T dalga negatifliği, sık olmayan atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, sık olan atriyal ve ventriküler extrasistoller olarakta görülebilmektedir. Major aritmiler daha çok transfüzyon alan (200 ünite üzerinde) ve iyi şelasyon almayan grupta görülmektedir(26). Kardiyak aritmi (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, tekrarlayıcı ventriküler aritmiler) ve erken kardiyak fonksiyon bozukluğu birlikteliğinde ilerleyici kardiyak hasarın başladığı düşünülmelidir(27).

Talasemi hastalarında kardiyak demir birikimi, kalp ileti sistemini etkileyebilir, bu nedenle ileti gecikmeleri ve kalp blokları görülebilmektedir. 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu ile atriyal ve özellikle ventriküler ekstrasistoller'in (erken vuru) anlamlı olarak arttığı ve aralıklı olarak ventriküler taşikardi atakları olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların yaşları ve demir yükleri arttıkça ilerleyici aritmilerin ortaya çıktığı görülmüştür. Sonuçlar şelasyon tedavisine adolesan yaşta başlayanlarda daha kötüdür. Dirençli aritmilerle birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma varsa bu bir yıl içinde kardiyak yetersizliğin belirgin artacağını işaretleri olarak kabul edilir(3).

AF en sık karşılaşılan aritmidir ve artmış demir yükü ve sol atriyumun genişlemesi, aritmi olasılığını arttırır. Atriyal veya multifokal atriyal taşikardiler de gelişebilir. Beta-blokerler iyi bir ilk tedavi seçeneğidir. Aşırı demir yükü varlığında AF meydana geldiyse, şelasyon tedavisi yoğunlaştırılmalıdır(28,29). Kontrol altına alınamayan yada tekrarlayan AF de ,antiaritmik amiodaron ile ritm kontrolü denenebilir.Kateter ile ablasyon tedavisi düşünülebilir(30).

AF ile birlikte kalp yetmezliği ya da pozitif inme öyküsü varlığında antikoagülan kullanılması genellikle tavsiye edilir. Amiodaron geniş antiaritmik tedavi spektrumu ve yan etki olarak kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın hafif olması nedeniyle tercih edilen bir ilaçtır. Yine de uzun süreli amiodaron tedavisi artmış hipotroidi riski ile ilişkili olup 6-12 ayda sonlandırılmalıdır(31).

MRI T2* aritmi tahmininde iyi bir araç olmakla birlikte, normal T2* değerlerinde de aritmi görülebilmektedir. T2* değerlerine göre dikkatli şelasyon tedavisi planlanması, aritmi oranlarını azaltabilir. Demir şelasyonunun yapıldığı günümüz modern ülkelerinde ani ölüm oranları göreceli olarak nadirdir. Ancak tarihi veriler artmış QT dispersiyonu ile torsades de pointesin olası ilişkisini göstermektedir(32).

Akut Perikardit-Myokardit

Akut perikardit regüler şelasyon tedavisi öncesi oldukça sık iken, günümüzde efektif talasemi yönetimi ile bu komplikasyon önemli derecede azalmıştır. Akut perikardit vakaları gibi akut myokardit vakaları da demir aşırı depolanmasının ve aneminin daha iyi yönetimi, transfüze edilecek kan kalitesinin artırılması ile azaltılmıştır(9).

Nörohumoral aktivasyonda bozulma

Otonomik sinir sistemi sadece fizyolojik durumun devamını sağlamaz; pek çok patolojik süreçlerde (diyabetik nöropati, miyokard infarktı, konjestif kalp yetmezliği) önemli rol oynar. Otonomik imbalans, artmış sempatik aktivite ve azalmış vagal tonus nedeniyle aritmogenez patofizyolojisinden, özellikle ventriküler aritmilerden ve ani kardiyak ölümden önemli oranda sorumlu tutulmaktadır(33). Kalp yetmezliği, periferik ve otonomik nöropati olmadan kardiyak otonomik değişiklikler görülebilmektedir(34).

Talasemili Olguların Kardiyak Sorunlar Açısından Takibi

Kronik transfüzyon alan ve demir yükü taşıyan, aynı zamanda kronik anemi nedeniyle hiperdinamik dolaşımları olan talasemik hastaların kardiyak sorunlar açısından ve kardiyak sorun gelişmeden erken dönemde değerlendirilmesi, bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle önemlidir. Halen dünyada düzenli transfüzyon programları olmayan, çeşitli şelasyon tedavileri alamayan hastalar mevcuttur. Sağ kalımı sağlayan tek küratif tedavi rejimi olan kemik iliği transplantasyonu ise sadece belli merkezlerde yapılmaktadır(35).

Çoklu transfüzyonlar sonrasında transferrine bağlı olmayan demir birikiminin olduğu erken dönemde kardiyak T2* MR değerlendirme dışında kalan diğer tanısal testler tamamen normal olabilir. T2* sinyal değerinin düşmesiyle beraber tedavi rejiminde değişiklik ve şelasyon tedavisinin düzenlenmesi demir birikimini azaltabilir ve ilerlemeyi engelleyebilir(3).

Demir birikimi EKG'de iletimde gecikme ve belli belirsiz repolarizasyon anomalilerine neden olabilir. Ekokardiyografi ise metrik olarak sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları için duyarlı olmakla beraber demir birikimi için relatif olarak özgüldür. Triküspit regürjitasyon jet akımı ise pulmoner hipertansiyonun tanınması açısından anlamlıdır(1).

Serum Ferritin Düzeyi

Serum ferritin düzeyi uzun yıllardan beri demir yükü ve şelasyon etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak ferritin düzeyi düşük olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği görülmesi ve ani ölümlerin meydana gelmesiyle birlikte tek başına ferritin ölçümünün toksik demir maruziyeti ve kardiyomiyopatiyi öngörmeyeceği düşünülmeye başlanmıştır. Son yıllarda özellikle kardiyak ve karaciğer demir yükünü değerlendirmek için yeni teknikler kullanılmaya başlanmıştır(3).

EKG / QT aralığı ve QT dispersiyonu

Elektrokardiyografi (EKG) kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanarak vücut yüzeyinde kaydedilmesidir. İnvaziv olmaması, kolay uygulanması, kısa sürmesi ve ucuz olması en önemli avantajlarıdır.

Q dalgasının başından T dalgası sonuna kadar olan mesafe QT mesafesi olarak adlandırılır. QT aralığı her derivasyonda o derivasyona uyan ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır ancak ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyon dağılımı hakkında yeterince bilgi vermez. Ventrikül depolarizasyon-repolarizasyon dağılımı ne kadar homojense aritmilere karşı koruyuculuk fazla, ancak heterojenite arttığı oranda da aritmeye yatkınlık vardır(36). QT aralığı miyokardiyal repolarizasyonun instabilitesini özellikle genç asemptomatik talasemi majorlu hastalarda erken dönemde belirleyebilen bir göstergedir (37).

QT dispersiyonu 12 derivasyonlu EKG'de ölçülen en uzun ve en kısa QT mesafesinin farkıdır. QT dispersiyonu miyokard repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi gösterir. Malign

ventriküler aritmi riskini belirlemede kullanılabilir, kolaylıkla ulaşılabilen ve invaziv olmayan bir tekniktir (38).

QT dispersiyonunun aritmiye yatkınlık oluşturabileceği ve aritmiler açısından belirleyici olabileceği klinik çalışmalarda gösterilmiştir(39). Organik kalp hastalığı olanlarda QT dispersiyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı ve prognostik öneminin olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(36).

Holter EKG / Kalp hızı değişkenliği

Günümüzde artık dijital, 24 saat kayıt alabilen çok kanallı elektrokardiyografik kaydediciler sayesinde, ekg kayıtları yapıldıktan sonra bilgisayar programı ile kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri hesaplanmaktadır. Kalp hızı değişkenliği R-R intervallerinin standart deviasyon ölçümlerine dayanır. Rutin kullanılan 24 saatlik holter monitorizasyon kayıtları ile otonomik kontrol değerlendirilir. Ventrikül fonksiyonlarının etkilenmesi sonrasında kardiyak reseptörler üzerinde artmış sempatik aktivite ile beraber kalp hızında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Bu da duvar gerginliği, artmış adrenerjik yollar ve nörohumoral aktivasyon nedeniyle olur(3).

Ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi

Ekokardiyografi, yüksek frekanslı ultrasonik ses dalgaları sayesinde kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan invaziv olmayan, kolay uygulanabilen ve ucuz bir tanı yöntemidir(3). Konvansiyonel ekokardiyografik incelemeler ile global sol ventrikül fonksiyonlarının ve egzersiz kapasitelerinin hastalığın son döneme kadar düşmemesi nedeniyle, kalp yetmezliği riski olan, kronik transfüzyon alan ve demir yükü olan hastaların erken dönemde tanınması zordur(40). Doku Doppler oldukça yaygın ve pek çok merkezde uygulanabilir bir tekniktir. Bu nedenle T2* MR

ile değerlendirilemeyen olgular doku Doppler ile erken dönemde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilebilir(3). Doku Dopler ekokardiyografi kardiyak siklus boyunca miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyon velositelerinin ölçülmesi ile bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (3).

Kardiyak T2* MR

Talasemi majorlu olguların, kalp yetmezliğinin gelişmediği erken dönemde kardiyak demir yükünün belirlenmesi amaçlı daha yaygın ve tekrarlanabilen tanı teknikleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir. T2* MR konvansiyonel yöntemlere göre hızlı ve noninvaziv olarak, miyokardiyal demir birikimini ölçmeye ve takip etmeye olanak sağlar. Demir birikiminin başlamasıyla beraber T2* değeri düşmeye başlar. Kardiyak fonksiyonlar bu dönemde hafif bozulma gösterir ancak demir depolama kapasitesi aşıldığında transferrine bağlı olmayan demirin (NTBI) görülmesiyle beraber kardiyak fonksiyon bozukluğu derinleşir. T2*MR kullanımı ile beraber erken dönemde sistolik fonksiyonlar bozulmadan yoğun şelasyon tedavisi başlanarak mortalite ilişkili aşikar kalp yetmezliği gelişimi önlenabilir(41).

Transfüzyona bağlı demir birikimi atriyumlardan çok ventriküllerde olur. En yoğun birikim epikardda olur. Büyük miktarda miyositlerde ve fibrilllerde birikimle beraber kardiyak fonksiyon bozukluğu başlar. Fibrozis genelde hafif derecededir. Bu da kardiyak fonksiyon bozukluğunun düzelebileceğini ve tedavi edilebilirliğini gösterir(42).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), parankimal demir seviyelerinin değerlendirilebilmesi için invaziv olmayan, tekrarlanabilen bir yöntemdir. İlke olarak, MRG vücutta demir depoları nerede olursa olsun bunları ölçmekte kullanılabilir. Uygulamada MRG, hepatik, kardiyak ve anterior hipofiz demir depolarının ölçümünde araştırılmıştır. MRG, doku demir konsantrasyonunu dolaylı olarak ölçer. Depo demirinin (ferritin ve hemosiderin) paramanyetik özelliğine dayanarak ölçüm yapar (42,43).

Doku demiri arttığında sinyal intensitesi düşmekte ve T2* görüntülerde daha hipointens izlenmektedir(43).

Miyokardiyal T2* referans aralığı 52±16 ms olarak belirtilmiştir. Normalin alt limiti 20 ms olarak tanımlanmıştır(43). Tipik olarak hastalar kalp yetmezliği ile başvurduğunda T2* değeri 10 ms altındadır. T2* değeri demir yüklenmesiyle beraber düşmektedir. Demir yüklenmesi dışında T2* değerini düşürecek başka bir durum literatürde bildirilmemiştir.

Endomyokardiyal Biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi de kardiyak demir birikimini gösterebilir. Ancak invaziv olması, tekrarlama ihtimali olmaması ve heterojen demir birikimi nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir(42).

SONUÇ

Kardiyak demir birikimi ve kardiyak fonksiyonlar tek başına ferritin düzeyine bağımlı değildir. Kardiyak yapı ve fonksiyonlar talasemi majorlu hastalarda heterojendir. Bu nedenle talasemi hastalarının periyodik olarak kardiyak incelemeleri (muayene, EKG, Holter EKG, Ekokardiyografi) mutlaka yapılmalıdır. İmkan var ise kardiyak demir yükünü değerlendirmek için altın standart olan T2* MR yapılması da önerilir.

KAYNAKLAR

1. Wood JC. Cardiac complications in beta thalassemia major. Hemoglobin 2009; 33(S1): 81-6.
2. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT. Heart failure in beta thalassemia syndromes: A decade of progress. The American Journal of Medicine 2005; 118: 957-67.
3. Keskin M, Talasemi majorlu hastalarda T2* MR ile belirlenen kardiyak demir yükünün doku dopler ekokardiyografi, holter monitörizasyon ve elektrokardiyografi bulguları ile korelasyonunun değerlendirilmesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi , 2011, Antalya
4. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. Eur J Haematol 2004;73:359-66.
5. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004;89:1187-93.
6. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion dependent thalassemias. Haematologica 2013;98:833-44.
7. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. Circulation 2011;123:1519-28.
8. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al, on behalf of the American Heart Association and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128:281-308.
9. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, et al. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes and management. Eur J Heart Fail 2017;19: 479-89. Marcon et al 232
10. Thalassemia, Editor; Ali T. Taher, MD, PhD, FRCP Editor, Hematology /Oncology Clinics of North America Volume 32, Number 2 April 2018 ISSN 0889-8588, ISBN 13: 978-0-323-58308-4 , Clinical Complications and Their Management .Alessia Marcon, MDa,b, Irene Motta, MDa, Ali T. Taher, MD, PhD, FRCPc, Maria Domenica CappelliniMDa,b,*

11. Aessopos A, Berdoukas V. Cardiac function and iron chelation in thalassemia major and intermedia: a review of the underlying pathophysiology and approach to chelation management. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;1(1):e2009002.
12. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120:1961–8.
13. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1147–51.
14. Cassinerio E, Roghi A, Orofino N, et al. A 5 year follow-up in defer asirox treatment. Improvement of cardiac and hepatic iron overload and amelioration in cardiac function in thalassemia major patients. *Ann Hematol* 2015;94:939–45.
15. Lau KC, Li AM, Hui PW. Left ventricular function in beta thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1046-51.
16. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK. Heart failure in beta thalassemia: A 5-Year Follow-up Study. *Am J Med* 2001; 111: 349 –54.
17. Bazrgar M, Karimi M, Peiravian F, Fathzadeh M, Fattah MJ. Apolipo protein E4 allele and the risk of left ventricular dysfunction in thalassemia major. *Iranian Cardiovascular Research Journal* 2007; 1(1): 13-9.
18. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H. Association of heart failure in homozygous beta thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1999; 100: 2074-8
19. Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis NG, Demosthenes G, Katritis DG. Myocarditis in β -thalassemia major a cause of heart failure. *Circulation* 1995; 91: 66-71.
20. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D. Pulmonary hypertension in thalassemia: Association with platelet activation and hypercoagulable state. *American Journal of Hematology* 2006; 81: 670–5.

21. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 342-9.
22. Zhong DD, Roguin N, Milgram E. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1997; 134(3): 532-7.
23. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gotsman M, Lafair JS, Okon E. Cardiopulmonary assessment in beta thalassemia. *Chest* 1990; 98: 1138-42.
24. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 227-31.
25. Kuryshv YA, Brittenham GM, Fujioka H, Kannan P, Shieh CC. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes: Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease. *Circulation* 1999; 100: 675-83.
26. Kaye SB, Owen M. Cardiac arrhythmias in thalassaemia major: evaluation of chelation treatment using ambulatory monitoring. *Br Med J* 1978(04); 1(6112): 555.
27. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 515-25.
28. Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, et al. Iron induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:230182.
29. Taher A, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2017 [pii:S0140- 6736(17)31822-6].
30. Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest* 1999;22:55-63.
31. Mancuso L, Mancuso A, Bevacqua E, et al. Electrocardiographic abnormalities in thalassemia patients with heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009;9:29-35.
32. Russo V, Rago A, Pannone B, et al. Dispersion of repolarization and betathalassemia major: the prognostic role of QT and JT dispersion for identifying the high-risk patients for sudden death. *Eur J Haematol* 2011;86:324-31.

33. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514- 22.
34. Kardelen F, Tezcan G, Akcurin. G, Ertuğ H, Yeşilipek A. Heart rate variability in patients with thalassemia major. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 935-9.
35. Weatherall DJ. The challenge of thalassemia for the developing countries. *Ann, NY Acad Sci* 2005; 1054: 11–7.
36. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-4.
37. Magri D, Sciomer S, Francesco Fedele F, Gualdi G, Casciani E. Increased QT variability in young asymptomatic patients with beta thalassemia major. *European Journal of Haematology* 2007; 79: 322–9.
38. Perkiömaki JS, Koistinen MJ, Mayry SY, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 174-9.
39. Rautaharju PM. Why did QT dispersion die? *Cardiac Electrophysiology Review* 2002; 6: 295–301.
40. Vogel M, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *European Heart Journal* 2003; 24: 113–9.
41. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH. Cardiovascular T2 star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal* 2001; 22: 2171–9.
42. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 373–8.
43. Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin* 2008; 32(1-2): 85-96
2011;86:324–31.

*Türkiye'de Talasemi Konusunda Çalışmalar
ve İdari Yapılanma
Thalassemia and Administrative
Restructuring Studies in Turkey*

Dr. Özlem ERİNEKÇİ - Dr. Zekiye ÖZDEMİR

*Dr. Özlem ERİNEKÇİ- Dr. Zekiye ÖZDEMİR
Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV)
Yönetim Kurulu Üyeleri ve Equality Proje Yöneticileri
Mediterranean Blood Diseases Foundation (AKHAV)
Board Members and Equality Project Managers*

**TÜRKİYE' DE TALASEMİ KONUSUNDA ÇALIŞMALAR
VE İDARİ YAPILANMA
THALASSEMİA and ADMINISTRATIVE
RESTRUCTURING STUDIES IN TURKEY**

Özet

Talasemi Türkiye' de ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'de 1994 yılından itibaren, Sağlık Bakanlığı, Ulusal Hemoglobinopati Konseyi ve Talasemi Federasyonu (TFT) tarafından talaseminin önlenmesi ve hastaların düzenli takibi için yasal düzenlemeler, eğitim ve önleme kampanyaları gibi önemli adımlar atılmıştır. Talasemi ve hemoglobinopati yenidoğanın sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 25'e düşmüş ve etkilenen doğumlarda% 90.0 azalma olmuştur. Son yıllarda ülkemize olan göçler nedeni ile talasemili hasta sayısı artmıştır.

2000 yılından itibaren yeni kan teknolojileri ve yeni şelatörler ile talasemik hastaların yaşam kalitesi artmıştır. Eşitlik(EQUALITY) projesi ile tüm talasemik hastalarda uzun ömür ve yaşam kalitesinin, önümüzdeki yıllarda daha da artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Talasemi, yasal düzenlemeler, Türkiye*

Abstract

Thalasseмии are a serious public health problem in Turkey. Important steps such as written regulations, education and prevention campaigns, have been taken to prevent thalasseміa and regularly follow up of patients in Turkey by the Ministry of Health (MOH), National Hemoglobinopathy Council and the Thalasseміa Federation since 1994. While the number of newborn with thalasseміas and hemoglobinopathies was 272 in 2002, it had dropped to 25 and been a 90.0% reduction of affected births in 2010. In last years, Immigrations to our country, the number of thalasseміa has been increased.

With the new blood tecnology and the new chelators, the quality of life of all patients has increased since 2000 years. The EQUALITY project aims to increase the longevity and quality of life of all thalasseміc patients in the next years.

Key words: *Thalasseміa, written regulations, Turkey*

Hemoglobinopatilerin ilk tanınmasından beri yüzyıl geçmiştir. Orak Hücre anemisi 1910 yılında Herrick tarafından ve Talasemi 1925 yılında Thomas B. Cooley tarafından "Cooley Anemisi" olarak tanımlanmıştır. 1932 de Whipple ve Bardford yayınlarında Talasemi terimini kullandılar. Eski Yunanca Thalassa: Deniz, anlamında olduğu için "Thalassanameia: Denizanemisi olarak tanımlanır.1950-1960 yılları arasında Aksoy, Minich, Vella, Whetherall, Chernoff, Lie-Injo, Chatterjia ve Vong değişik ülkelerden talasemiyi tanımladılar ve yayınladılar(1,2).

Ülkemizde hemoglobinopatilerin yetmiş bir yıllık öyküsü vardır. İlk talasemi majorlu hasta 1942 yılında, ilk orak hücreli anemi (OHA) hasta 1946 yılında Egelı ve Ergun tarafından tanımlanmışsa da hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Aksoy tarafından başlatılmıştır. Arcasoy ve Çavdar 1970 li yıllarda ülke genelinde sağlıklı toplumda beta-talasemi sıklığını %2.1 olarak yayınlamışlardır. Akar ve ark. 1987 yılında Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar yapmışlardır. Altay ve ark. 1983 yılında ilk defa prenatal tanı işlemi gerçekleştirmiştir. Başak ve ark. 1992 yılında Türk toplumunda beta talaseminin moleküler spektrumunu yayınlanmıştır (3-9.)

Talasemi ve anormal hemoglobinleri önlemek için, 30.12.1993 tarihinde, 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu yayımlanmıştır. Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan Üniversite, SSK, Devlet Hastaneleri, Vakıf ve dernek temsilcileri ile 23.06.2000 tarihinde, Ulusal Hemoglobinopati Konseyi (UHK) kurmuşlardır. Daha sonar hukuki zemini yönünden 2005 yılında Talasemi Federasyonuna dönüşmüştür (10).

Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından hazırlanan Kalıtsal Kan Hastalığı Yönetmeliği 24.10.2002 tarihinde yayınlanmıştır ve 08.05.2003 tarihinde, Mersinde yapılan toplantıda 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır.

Sağlık bakanlığı verilerine göre, 31 ilde 47 merkez kurularak, 2003 yılında evlenen çiftlerin %30'u taranır iken, 2010 yılında yüzde 85 i taranmış, yeni hasta çocuk doğum sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 25' e düşmüştür ve kayıtlı hasta sayısı 5500 civarında kalmıştır(11).

Sonuç olarak; ülke genelinde beta-talasemi sıklığı %2.1 iken, güney sahil bölgelerinde %4.3, alfa-talasemi sıklığı ülke genelinde %0.25 iken, güney sahil bölgelerinde %7 sıklıkta, anormal hemoglobinlerden Hb S ülke genelinde %0.3 sıklıkta iken güney sahil bölgelerinde %10 sıklıkta bulunmuştur. Son on yılda yapılan önleme programları ile hemoglobinopati hasta bebek doğumu yüzde doksan azalmıştır. Ancak yakın zamanda ülkemizin içinde bulunduğu jeopolitik konum gereği yaşanan ve yaşanılacak göçler ile bu durumun değişebileceği düşünülmektedir.

Yasal düzenlemeler

Sağlık Bakanlığı tarafından Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu'nun 30.12.1993 tarihinde yayınlanmasından sonra Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da hemoglobinopati merkezleri kurulmuştur. Bu illerde il Hıfzısıha kurul kararları ile evlilik öncesi tarama testlerine başlanmışsa da zorunlu hale gelmemiştir. Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından 1995-2000 yılları arasında Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmaları toplanmış ve değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre toplam 377.399 sağlıklı kişi taranmış olup, ortalama talassemi ve anormal hemoglobin sıklığı %4.3 bulunmuştur Beta talasemi en sık Antalya'da (%13) Orak Hücre anemi ise sık Mersin (13.6), Hatay (%10.6) ve Adana'da (%10) bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından hazırlanan Kalıtsal Kan Hastalığı Yönetmeliği 24.10.2002 tarihinde yayınlanmıştır (12) ve 08.05.2003 tarihinde, 10. Dünya talasemi Gününde Sağlık Bakanlığının belirlediği 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır(11).

Eğitim çalışmaları

Sağlık Bakanlığı, UHK ve Talasemi Federasyonu tarafından Hemo- globino- pati önleme programına destek olmak için düzenli eğitim programları yapılmıştır. Altı uluslararası talasemi yazokulu ve kongresi, bir dünya kongresi, on sekiz ulusal eğitim semineri ve on ulusal talasemi gençlik kampı düzenlenmiştir. Ayrıca öğretmen- lere, muhtarlara, din adamlarına, sağlık çalışanlarına ve halka yöne- lik yaptığı ulusal eğitim kampanyası ile, hemoglobinopati önleme programına önemli katkı sağlamıştır (13).

Bilindiği üzere Talasemili bireylerin yaşam boyu kan transfüzyonu ve şelazyon tedavisi alması gerekmektedir. Bu tedavilere ve hastalığın seyrine bağlı olarak tüm vücut sisteminde özellikle yaşam kalitesini düşüren, belli standartlarda sıkı takip ve tedavi edilemezse çok erken yaşlarda ölüme neden olabilen endokrin komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde Talasemili hastalar buldukları yerdeki hastanelerde takip ve tedavi edilmektedir. Takip ve tedavilerinin uluslararası standartlarda daha kapsamlı ve nitelikli yapılabilmesinin sağlanmasına yönelik EQUALITY projesi geliştirilmiştir.

Proje Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV) koordinasyonunda Antalya Valiliği Avrupa Birliği Projeleri ve Dış İlişkiler Bürosu CEUPA, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Antalya Talasemi Derneği, İtalya Ferrara'dan Casa di Cura Quisisana Hastanesi ,İspanya'dan Barselona Üniversitesi Josep Carrera Enstitüsü işbirliği ile yürütülmektedir.

Ülkemizde Talasemili hastalar buldukları yerdeki hastanelerde takip ve tedavi edilmektedir. Takip ve tedavilerinin uluslararası standartlarda daha kapsamlı ve nitelikli yapılabilmesinin sağlan- masına yönelik EQUALITY projesi geliştirilmiştir.

Proje Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV) koordinasyonunda Antalya Valiliği Avrupa Birliği Projeleri ve Dış İlişkiler Bürosu CEUPA, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Antalya Talasemi Derneği, İtalya Ferrara'dan Casa di Cura Quisisana Hastanesi, İspanya'dan Barselona Üniversitesi Josep Carrera Enstitüsü işbirliği ile yürütülmektedir.

Proje Uygulama Yöntemi

- **Eğiticilerin eğitimi:** Ülkemizden 20 seçilmiş eğitimci bir hafta talasemi, endokrin komplikasyonlar iyi uygulamalar, hasta bakımı ve takibi konusunda İtalya'da eğitim ve sertifika almıştır.
- **Eğitim Programları :** Ülkemizde talasemili hastaları takip eden Bakanlığa ve Üniversite hastanelerine bağlı yaklaşık 25 talasemi merkezi vardır. Bu merkezlerden bir doktor ve bir hemşire Antalyada eğitim ve iyi uygulama eğitimine katılacaktır.
- **Ülkede yayılımı** Türkiye'de yaklaşık 6000 talasemi hastası bulunmaktadır. Bu hastaların yarısının endokrin komplikasyonu vardır. Toplam 3000 hasta bu projeden yararlanacaktır.
- **Avrupada ve Dünyada yayılımı :** Projenin tüm dökümanları, rehberleri, ve protokolleri Uluslararası Talasemi Adölesan Tıpta Endokrin Komplikasyonlar Network'u (ICET-A) kanalı tüm Avrupa, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerine yayılacak, ayrıca proje bitiminde deneyim paylaşımı yapılacaktır.

SONUÇ

Hemoglobinopatiler içinde yer alan Talasemi; önlenebilir bir hastalıktır. Ülkemizde bu konuda Sağlık Bakanlığı, Üniversiteler, Sivil Toplum Kuruluşları ve bir çok resmi/özel kurum işbirliğinde başarılı çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Yukarıda belirtildiği üzere son yıllarda hastalığın görüldüğü ülke ve bölgelerden göçler nedeniyle eğitim, tarama, evlilik öncesi test, danışmanlık çalışmalarının sürekli ve kapsamlı olarak devamının sağlanmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Öte yandan tanı almış Talasemili bireylerin daha uzun, kaliteli bir yaşam sürmesi için tedavi ve hastalığa bağlı komplikasyonların uluslararası standartlarda sıkı takibi ve yönetimi çok önemlidir. Bu konuda mevzuat düzenleme ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ and Clegg JB: The thalassemia syndromes. (4th edition). Blackwell Scientific Publications. Oxford. 2001; 3-62; 597-629.
2. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, Daar S, Wali Y, Yassin M, Soliman N, Sobti P, Al Jaouni S, El Kholy M, Fiscina B, Angastiniotis M. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Stand point. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017 Feb 20;9(1):e2017018. doi: 10.4084/MJHID.2017.018.
3. Canatan D. Thalassemiyas and Hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*. 2014 Jul 17;1:1-3.
4. Canatan D. Türkiye'de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *THD Hematolog*, 2014, 4(1):11-23.
5. Aksoy M. The history of beta thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr*.1991; 33 (3):195-7
6. Çavdar AO, Arcasoy A: The incidence of beta - thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Hematol* 1971; 45: 313-318.
7. Akar N, Çavdar AO, Dessi E, Loi A, Pirastu M, and Cao A - thalassemia mutations in the Turkish population. *J Med Genet* 1987;24:378-379
8. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, Cakar N, Mumusoglu S, Ozyuncu O, Altay C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Feb;28(1):51-5. Epub 2010 Sep 23.
9. Başak AN, Özçelik H, Ozer A, Tolun A, Aksoy M, Ağaoğlu L, Ridolfi F, Ulukutlu L, Akar N, Gürgey A, et al. The molecular basis of beta-thalassemia in Turkey. *Hum Genet*. 1992 May; 89 (3):315-8.
10. Canatan D, Kose MR, Ustundağ M, Haznedaroglu D, Ozbaş S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet*, 2006, 9:124-126.
11. Sağlık Bakanlığı AÇSAP. Hemoglobinopati Kontrol programı (Editör: Canatan D). Türkiye Klinikleri, Hematoloji-Onkoloji, Talasemi Özel sayısı, 2010;3(1):5-82.
12. SB Yönetmelik. Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı İle Tanı Ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği Tıklayın
13. Canatan D, Aydınok Y, Kılınç Y, Karakaş Z, Şaşmaz İ, Apak H, Sarper N : National Thalassemia Prevention Campaign: Project of Talotir. *Turk J Hematol* 2013;30:91-92.

