



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI BETA TALASEMİ MAJOR, BETA TALASEMİ  
İNTERMEDİA VE ORAK HÜCRE ANEMİSİ HASTALARINDA TEDAVİ  
SIRASINDA GELİŞEN ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2021



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI BETA TALASEMİ MAJOR, BETA TALASEMİ  
İNTERMEDIA VE ORAK HÜCRE ANEMİSİ HASTALARINDA TEDAVİ  
SIRASINDA GELİŞEN ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

BURSA – 2021

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
SUMMARY .....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	1
GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
BULGULAR .....	25
TARTIŞMA .....	52
SONUÇ .....	66
KAYNAKLAR .....	72
EKLER .....	81
TEŞEKKÜR .....	85
ÖZGEÇMİŞ .....	86

## ÖZET

Bu çalışmada beta talasemi major (BTM), beta talasemi intermedia (BTİ) ve orak hücre anemisi (OHA) tanılı hastalarda tedavi sırasında gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2016-2020 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran BTM, BTİ ve OHA tanılı 96 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Veri yetersizliği nedeniyle 2 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmamızdaki 66 hasta (%70) BTM, 16 hasta (%17) BTİ, 12 hasta (%13) OHA tanısı ile izlenmekteydi. 35 hastada (%37) boy kısalığı, 28 hastada (%30) hipogonadizm, 10 hastada (%11) klinik hipotiroidi, 8 hastada (%9) diyabetes mellitus, 55 hastada (%59) dislipidemi, 3 hastada (%3) hipoparatiroidi, 49 hastada (%52) osteoporoz, 18 hastada (%19) osteopeni, 1 hastada (%1) adrenal yetmezlik, 1 hastada (%1) insülinoma tespit edildi. Hipotiroidisi ve / veya hipogonadizmi olan hastalarda boy kısalığı saptanma oranı daha yüksekti. Boy kısalığı olanlarda, hipotiroidisi olanlarda hipogonadizm görülme oranı yüksek saptandı. Splenektomi ile hipogonadizm, hipotiroidi, diyabetes mellitus arasında anlamlı ilişki saptandı. Dislipidemisi olanlarda, osteoporozu olanlarda hafif karaciğer demir birikimi oranı yüksek saptandı. Osteoporozlu hastalarda fraktür geçirme oranı yüksekti. BTM hastalarında en az 1 endokrinolojik komplikasyon görülme oranı OHA hastalarına kıyasla daha fazlaydı. En az 1 endokrinolojik komplikasyonu olan hastaların ortalama yaşı ve ortalama ferritin değerleri daha düşüktü.

Bu sonuçlar BTM, BTİ ve OHA hastalarında tedavi sırasında çeşitli endokrinolojik komplikasyonların gelişebileceğini, bu komplikasyonların ciddi morbiditelere sebebiyet verdiğini, dolayısıyla hastaların takibinde endokrinolog ile sıkı bir iş birliği yapılması gerektiğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Talasemi, endokrin, komplikasyon

## SUMMARY

### **Retrospective Evaluation of Endocrine Complications During Treatment in Patients with Childhood Beta Thalassemia Major, Beta Thalassemia Intermedia and Sickle Cell Anemia**

In this study, we aimed to evaluate the endocrine complications developed during treatment in patients diagnosed with beta thalassemia major (BTM), beta thalassemia intermedia (BTI) and sickle cell anemia (SCA).

Data of 96 patients diagnosed with BTM, BTI and SCA who applied to Uludağ University Pediatric Hematology Outpatient Clinic between 2016 and 2020 were retrospectively evaluated. Two patients were excluded due to insufficient data.

In our study, 66 patients (70%) were being followed up with a diagnosis of BTM, 16 patients (17%) with a diagnosis of BTI, and 12 patients (13%) with a diagnosis of SCA. Short stature in 35 patients (37%), hypogonadism in 28 patients (30%), clinical hypothyroidism in 10 patients (11%), diabetes mellitus in 8 patients (9%), dyslipidemia in 55 patients (59%), hypoparathyroidism in 3 patients (3%), osteoporosis in 49 patients (52%), osteopenia in 18 patients (19%), adrenal insufficiency in 1 patient (1%) and insulinoma in 1 patient (1%) were detected. The rate of short stature was higher in patients with hypothyroidism and / or hypogonadism. The rate of hypogonadism was found to be high in those with short stature and those with hypothyroidism. A significant relationship was found between splenectomy and hypogonadism, hypothyroidism, and diabetes mellitus. Patients with dyslipidemia and osteoporosis had a high rate of mild hepatic iron deposition. The rate of fracture was high in patients with osteoporosis. The incidence of at least 1 endocrinological complication was higher in BTM patients compared to SCA patients. Patients with at

least 1 endocrinological complication had lower mean age and mean ferritin values.

These results have shown that various endocrinological complications may develop during treatment in BTM, BTI and SCA patients, and these complications cause serious morbidities, so a close cooperation with the endocrinologist is required in the follow-up of the patients.

**Keywords:** Thalassemia, endocrine, complication

# GİRİŞ VE AMAÇ

## 1. Genel Bilgiler

### 1.1. Talasemilerin Tanımı

Talasemiler hemoglobin yapısında bulunan globin zincirlerinin sentezinde azalma veya sentezlenememesi ile karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren hematolojik hastalıklardır (1).

### 1.2. Talasemilerin Sınıflaması

Talasemiler, sentezi bozulan zincir türüne göre sınıflandırılırlar ve klinik olarak en sık görülenleri  $\alpha$ -talasemiler ve  $\beta$ -talasemilerdir (1).

#### 1.2.1. Alfa Talasemi

Etkilenen  $\alpha$ -globin gen sayısına göre 4 farklı klinik tablo oluşur.

Bunlar;

- Sessiz taşıyıcılık: Tek  $\alpha$ -globin etkilenmiştir ( $-\alpha / \alpha\alpha$ ).
- Ağır taşıyıcılık: İki  $\alpha$ -globin etkilenmiştir ( $-- / \alpha\alpha$  veya  $-\alpha / -\alpha$ ).
- HbH hastalığı: Üç  $\alpha$ -globin etkilenmiştir ( $-- / -\alpha$ ).
- Hb Bart hidrops fetalis sendromu: Bütün  $\alpha$ -globin genleri

etkilenmiştir ( $--/--$ ) (2).

#### 1.2.2. Beta Talasemi

Beta talasemilerin 3 temel formu bulunmaktadır. Bunlar;

- Talasemi minör: Tek  $\beta$ -globin etkilenmiştir ve bu genin ekspresyonu durmuştur ( $\beta^0 / \beta$ ).
- Talasemi intermedia (BTİ): Her iki  $\beta$ -globin etkilenmiştir ancak her iki gende de ekspresyon az miktarda devam eder ( $\beta^+ / \beta^+$ ).
- Talasemi majör (BTM): Her iki  $\beta$ -globin etkilenmiştir ve iki gende de ekspresyon durmuştur ( $\beta^0 / \beta^0$ ) (3).

### 1.3. Talasemilerde Dağılım ve Sıklık

Talasemiler özellikle akdeniz bölgesi ülkelerinde, orta doğu ülkelerinde, Hindistan yarım adasında yaygın olarak görülen bir hastalık grubudur (4). Akraba evliliklerinin, beslenme alışkanlıklarının, önleyici



danışmanlık hizmetlerinin ve göçlerin dünya çapındaki dağılımı etkilediği varsayılır (4).

Her yıl dünyada 300.000 ile 400.000 bebeğin bir hemoglobin bozukluğu ile dünyaya geldiğini, bunların 23.000 kadarının BTM'li olgular olduğunu ve doğumların yaklaşık %90'ının düşük veya orta gelir düzeyindeki ülkelerde gerçekleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

Türkiye'de yaklaşık 5500 talasemili ve hemoglobinopatili hasta vardır, bunlardan 2500'ü BTM hastasıdır (5). Aydınok ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun marmara, ege ve akdeniz bölgesindeki şehirlerde bulunduğu, güneydoğu anadolu bölgesinde de akraba evliliklerinden dolayı yüksek prevalans gözlemlendiği ifade edilmiştir.

#### **1.4. Talasemilerin Patofizyolojisi**

Beta talasemi patofizyolojisinde  $\alpha$ -globulinler ve non  $\alpha$ -globulinler arasındaki dengenin bozulması önemli rol oynar (7).  $\alpha$ -globulinlerin eritroid öncüllerde birikimi ve çökmesi sonucu oluşan inklüzyon cisimleri oksidatif hasara neden olur (7). Eritroid öncüllerde apoptozis ve inefektif eritropoez gerçekleşir, eritropoetin artışı olur, belirgin eritroid hiperplazi gelişir ve bu durum iskelet deformiteleri, osteoporoz, splenomegali gelişimine katkıda bulunur (7).

Tedavi almayan, transfüze olmayan hastalarda inefektif eritropoez, anemi ve hipoksi nedeniyle hepsidin eksikliği olur. Hepsidin eksikliğine bağlı olarak duodenumda aşırı demir absorpsiyonu gelişir ve demir birikimi başlar (7).

#### **1.5. Talasemilerin Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları**

BTM'li hastalarda 6-24 aylar arasında hafif derecede sarılık, hepatomegali ve splenomegali tablosu mevcuttur (1). Büyüme geriliği, solukluk, organomegaliye bağlı karın şişliği, inefektif eritropoeze bağlı uzun kemiklerde iskelet deformiteleri, tipik yüz görünümü (kafatasında çıkıntı, burun kemiğinde basıklık, maksiller hipertrofi) saptanabilir (1).

BTI'li hastalarda geniş bir klinik spektrum vardır. En ağır bulguların gözlemlendiği grupta BTM olan hastalardakine benzer bulgular 2-6 yaş

arasında saptanırken, spektrumun en hafif ucunda ise erişkin dönemine kadar semptomsuz olan, hafif derece anemi ile takip edilen olgular bulunur (1).

Laboratuvar bulguları arasında ciddi hipokrom mikrositer anemi, retikülositoz, hipersplenizme bağlı lökopeni ve trombositopeni, periferik yaymada hedef hücreleri, çekirdekli eritrositler, anizositoz, poikilositoz, kemik iliği değerlendirmesinde eritroid hiperplazi, hemoglobin elektroforezinde HbF hakimiyeti vardır (8). Biyokimyasal parametrelerde indirekt hakimiyetinde bilirubinemi, transferrin saturasyonunda ve ferritin düzeylerinde artış, karaciğer ilişkili veya endokrinolojik komplikasyonlar gelişmişse ona bağlı bulgular saptanır (8).

### **1.6. Talasemilerde Demir Yükü ve Değerlendirilmesi**

Düzenli kan transfüzyonu alması gereken talasemi hastalarında düzenli transfüzyonlar, hepsidinin baskılanması ile gastrointestinal sistemde artmış demir emilimi vücutta demir birikimine katkıda bulunur ve bu hastalarda en çarpıcı komplikasyonlar çeşitli organlarda demir birikimi nedeniyle gelişir (9).

Yetişkin bir insanda 40-50 mg/kg kadar demir bulunur. Bunun yaklaşık %80'lik kısmı hemoglobin ve myoglobin içerisindedir, kalan %20'si ferritin ve hemosiderin yapısında, az bir miktar da transferrine bağlı şekilde plazmada dolaşır (9). Günlük ortalama demir emilimi 1-3 mg iken yine günde 1-3 mg kadar demir vücuttan uzaklaştırılır (9).

Düzenli transfüze olmayan hastalarda artmış demir emilimine bağlı 2-5 g/yıl demir birikimi olurken, transfüze olan hastalarda ise bunun yaklaşık iki katı kadar birikim olur (9). 1 ünite eritrosit süspansiyonunda yaklaşık 200 mg demir bulunmaktadır (9).

Vücuttaki demir yükünün değerlendirilmesinde serum ferritin ölçümü, kardiyak ve karaciğer magnetik rezonans görüntülemesi (MRG), karaciğer biyopsisi ile dokunun histolojik olarak incelenmesi gibi yöntemler bulunmaktadır. Biyopsi materyalinin değerlendirilmesi demir yükünün teşhisinde spesifiktir ancak MRG non invazif olması ve güvenilirliği nedeniyle biyopsinin yerini almıştır (10).

Karaciğer demir konsantrasyonu (Liver Iron Concentration, LIC) miligram cinsinden demirin, gram cinsinden kuru karaciğer miktarına oranıdır ve 1,8-7 mg/g düşük-orta riskli, 7-15 mg/g arası orta yüksek-yüksek riskli, 15mg/g üzeri ise çok yüksek riskli şeklinde değerlendirilir (11). Karaciğer MRG bulgularına göre T2 zamanının >6,3 msn olması normal, 2,7-6,3 msn arası hafif, 1,4-2,7 msn arası orta, <1,4 msn olması ağır demir birikimini ifade eder. Kardiyak MRG bulgularına göre T2 zamanının >20 msn olması normal, 10-20 msn arası orta, <10 msn olması şiddetli kardiyak demir birikimini gösterir (12). Serum ferritin değerinin 2500 µg/l üzerinde saptanmasının kardiyak demir birikimini işaret edebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (13).

## **1.7. Talasemilerde Tedavi Yöntemleri**

### **1.7.1. Kan Transfüzyonu**

Kan transfüzyon tedavisi ile aneminin düzeltilmesi, gastrointestinal demir emiliminin azaltılması ve inefektif eritropoezin baskılanması amaçlanır. BTM'li hastalarda 2-5 haftada bir kan transfüzyonu yapılarak hemoglobin düzeylerinin transfüzyon öncesi 9-10,5 g/dl aralığında tutulması hedeflenir (7).

### **1.7.2. Şelasyon Tedavisi**

Şelasyon tedavisinde deferoksamin (DFO), deferipron (DFP), deferasiroks (DFX) ve bunların çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır. Şelasyon tedavisine ilk 10-20 kan transfüzyonu sonrasında, serum ferritin değeri >1000 µg/l olduğunda veya LIC değeri >7mg/g olduğunda başlanması önerilir (14). BTM hastalarında bu durum yaklaşık 2 yaş ve üzerindeki gerçeğeşir (14).

DFO; BTM'li olgularda ilk seçenek olarak değerlendirilebilir. Subkutan, intramuskuler ya da intravenöz yolla haftada 5 gün 20-60 mg/kg dozunda uygulanır ve beraberinde C vitamini desteği kullanılabilir (1). İşitme problemleri, görme bozuklukları, büyüme geriliği, iskelet bozuklukları, böbrek yetmezliği, interstisyel pnömoni, lokal deri reaksiyonları gibi yan etkiler açısından izlemi gerekir (1).

DFP; diğ er şelatörler tolere edilememiş veya etksiz kalmış ise 75-100 mg/kg/gün şeklinde 3 doza bölünerek oral yolla başlanabilir (1). Kromatinüri, gastrointestinal yakınmalar, karaciğ er fonksiyon testlerinde bozulma, artralji, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz gibi yan etkilerinin takibi gerekir (1).

DFX; ilk seç enek tedavi olabilir. Günde bir defa, 20-40 mg/kg/gün dozunda, oral olarak yemekten önce kullanılabilir (1). Gastrointestinal yan etkiler, cilt döküntüleri, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğ er fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir (1).

### **1.7.3. Kemik İliğ i Transplantasyonu**

Kemik iliğ i transplantasyonu (KİT) BTM'li olguların tedavisinde önemli bir yer taşır. Günümüz şartlarında hastalıkta kür sağlayabilecek tek yaklaşımdır (15). KİT ile inefektif eritropoez yapan hücrelerin yerini normal eritropoezi sağlayabilecek hücrelerin alması planlanır (15). İnsan lökosit antijeni (HLA) tam uyumlu aile bireylerinden, haploidentik aile bireylerinden ya da aile dış ı bireylerden transplantasyon gerçekleştirilebilir (15). En iyi sonuçlar HLA tam uyumlu kardeş in donör olması ile elde edilmiştir (15).

### **1.7.4. Splenektomi**

Artmış demir birikimini azaltmak amacıyla seç ilmiş bazı BTM ve BTİ hastalarına splenektomi önerilmekle beraber splenektominin standart uygulanması gereken bir yöntem olmadığı da bilinmelidir (1).

BTM'li hastalarda şelasyon tedavisi ile kontrol altına alınamayan, transfüzyon sıklığ ında artışa neden olan demir birikimi, hipersplenizm (sitopeni tablosu görülür) ve semptomatik splenomegali (sol üst kadranda ağrı, erken doygunluk hissi ve masif splenomegali) durumlarında splenektomi endikasyonu vardır (1). Splenektomi öncesinde hastaların safra kesesi taş ı yönünden değ erlendirilmesi gerektiğ i ve gerekirse eş zamanlı kolesistektomi yapılabileceğ i akılda tutulmalıdır (1).

BTİ'li hastalarda 5 yaş ından önce splenektomi yapılması önerilmez (16). Büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyen anemi, kan transfüzyonu veya şelasyon tedavilerinin mümkün olmadığı durumlarda,

hipersplenizm ve semptomatik splenomegali durumlarında splenektomi düşünülebilir (16).

### **1.8. Talasemilerde Komplikasyonlar**

Talasemi hastalarında kan transfüzyonları, şelasyon tedavileri, hastalık hakkında bilinenlerin artması ile sağkalım önemli ölçüde artmıştır ancak buna paralel olarak çeşitli organ ve sistemlerde komplikasyonlar meydana gelir (17).

Miyokard, özellikle BTM hastalarında demir birikimine bağlı gelişebilecek komplikasyonlara hassastır (18). Birikim ventriküllerde daha belirgindir (18). Kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, en sık atriyal fibrilasyon olmak üzere aritmiler görülebilir (18).

BTM hastaları çoklu kez kan transfüzyonu aldığı için transfüzyon ilişkili komplikasyonlara maruz kalabilmektedirler. Bu hastalarda hepatit C enfeksiyonu, karaciğerde fibrozis için temel risk faktörüdür (19). Hepatit B enfeksiyonuna bağlı hepatit tablosu da görülür. Hepatik fibrozis gelişimi ilerleyen safhalarda siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir (20).

İnefektif eritropoeze bağlı kemik iliğinde eritroid hiperplazi, demir birikimi, DFO tedavisi gibi faktörler BTM hastalarında kas ve iskelet sistemi komplikasyonlarına neden olur (21). Osteopeni, osteoporoz, kırık, kemik ve eklem ağrıları, sırt ağrıları, omurga ve intervertebral disk deformiteleri, tipik yüz görünümü (maksiller hipertrofi, üst kesici dişlerde belirginleşme, kafatası çıkıntıları) bu komplikasyonlara örnektir (21).

Renal komplikasyon olarak hematüri, tübüler disfonksiyon, glomerüler disfonksiyon, nefrolityazis gelişebildiğini belirten çalışmalar vardır (17).

Enfeksiyonlar mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Splenektomi, aşırı demir yüküne bağlı immün sistemin zayıflaması, fagosit disfonksiyonu, sık transfüzyon, KİT, santral venöz kateter kullanımı gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır (22). Bu hastalarda hem üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit gibi hafif enfeksiyonlar hem de sepsis, pnömoni, safra yolu enfeksiyonları, salmonelloz gibi şiddetli enfeksiyonlar

daha sık görülür (22). DFO tedavisi alan hastalarda *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonlarında artış vardır (22).

BTİ hastalarında komplikasyonlar düzenli transfüze olan ve şelasyon tedavisi alan BTM hastalarına göre daha ciddi seyrebilmektedir (23). Ekstramedüller hematopoeze bağlı hepatosplenomegali, safra kesesi taşı, bacak ülserleri, trombofili, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar BTM hastalarından daha sıktır (23).

### **1.8.1. Talasemilerde Endokrin Komplikasyonlar**

BTM hastalarında demir birikimi, anemi, kronik karaciğer hastalıkları ve kalp hastalıklarına bağlı olarak önemli endokrin komplikasyonlar gelişmektedir. Hastalık ile ilgili güncel tedavi yaklaşımları uzun süreli sağkalım ile sonuçlanmış, bu da endokrin komplikasyonların tedavisinin önemini arttırmıştır (24).

BTM hastalarında başlıca görülen endokrin komplikasyonlar; boy kısalığı, diyabetes mellitus, hipotiroidizm, hipogonadizm, gecikmiş puberte, hipoparatiroidizm, osteoporoz olarak karşımıza çıkar (25).

BTİ hastalarında sık transfüzyon olmamasına rağmen inefektif eritropoez, kemik iliğindeki eritroid hiperplazi, ekstramedüller hematopoez gibi faktörler demir birikimine, anemiye yol açar ve buna bağlı olarak da endokrin komplikasyonlar görülür (25). BTİ hastalarının endokrin komplikasyonları BTM hastalarında görülen komplikasyonlarla benzerdir ancak daha nadirdir (25).

#### **1.8.1.1. Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği**

Boy kısalığı; yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3. persantil altında veya iki standart sapma (2SD) altında olması ya da hesaplanan olası erişkin boyundan 7 cm kısa olması durumudur (26). Büyüme geriliği ise boy kısalığı kriterlerine ilaveten yıllık büyüme hızının da normal değerlerin altında olmasını ifade eder (27).

Beta talasemi hastalarında boy kısalığı sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Hastanın transfüze olup olmaması, şelasyon tedavisinin tipi ve başlangıç yaşı gibi faktörlere göre değişmekle birlikte kronik doku

hipoksisi, anemi, demir birikimi, DFX toksisitesine bağlı kemik displazisi, çinko eksikliği, hipotiroidizm, hipogonadizm, geç puberte, büyüme hormonu (GH) eksikliği veya GH ile insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aksında bozulma gibi faktörler boy kısıalığına ve büyüme geriliğine neden olabilmektedir (28).

Boy kısıalığı çoğunlukla gövde kısıalığına bağlıdır, erkeklerde 5-6 yaşlarında, kadınlarda ise 8 yaşından itibaren başlar ancak düzenli transfüze olan ve iyi şelasyon yapan bireylerde 10 yaşına kadar bu süre uzayabilir (28).

BTM'li hastalarda uluslararası çok merkezli yapılan bir çalışmada boy kısıalığı %30 oranında saptanmıştır (29).

Talasemili hastalarda GH eksikliği %20-30 oranında bildirilmiştir ve provokasyon testlerine pik GH yanıtları yapısal boy kısıalığı olan hastalardan daha düşüktür (30). GH eksikliği erişkin dönemde dislipidemi, kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluklar, kemik dansitesinde azalma, kas gücünde ve efor kapasitesinde azalma, yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir (31).

IGF-1 somatik büyümenin önemli bir mediatörüdür ve en güçlü düzenleyicisi GH'dir (32). Talasemi hastalarında GH eksikliği, GH reseptörlerinde duyarsızlaşma, pubertal dönemde seks steroidlerinin yokluğu, eksik kalori alımı, D vitamini ve çinko eksikliği, hipofizde, karaciğerde ve kemiklerin büyüme plaklarında aşırı demir yükü gibi faktörler IGF-1 salınımını olumsuz etkiler (32). Normal popülasyona göre talasemili hastaların bazal IGF-1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, talasemili hastaların IGF-1 düzeyi anlamlı olarak yaşıtlarına göre düşük bulunmuştur (32).

Pediyatrik popülasyonda hipogonadizmin boy kısıalığı ile ilişkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (30). Büyüme geriliği olan ve beraberinde gecikmiş puberte bulunan hastalarda, puberteyi başlatmaya yönelik tedaviler uygulandığında büyüme geriliğinin şiddeti azaltılabilmektedir (28).

### 1.8.1.2. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

Gecikmiş puberte; kadınlarda 13, erkeklerde 14 yaşına kadar sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi olarak tanımlanır (33). Hipogonadizm ise testis ve overlerin yetmezliğini ifade eder. Hipogonadizm, hipogonadotropik ve hipergonadotropik olarak ikiye ayrılır. Hipogonadotropik hipogonadizmde serum folikül stimüle edici hormon (FSH), serum luteinizan hormon (LH) ve seks steroidleri düşüktür. Hipergonadotropik hipogonadizmde ise FSH ve LH değerleri yüksek iken östradiol ve testosteron seviyeleri düşüktür.

Hipogonadizm BTM hastalarının %70-80'ini etkileyen sık komplikasyonlardandır (34). Aydınok ve ark.'nın (35) Türkiye'de yaptığı çalışmada gonad disfonksiyonu %47 oranında saptanmıştır. Prevelans şelasyon programlarına, transfüzyon uyumuna ve çalışmalarda seçilen kohortun yaş dağılımına göre değişir.

Hipogonadizmin gonadlarda, hipofizde demir birikimine bağlı olduğu düşünülmekle beraber hipofizdeki birikime bağlı daha sıklıkla hipogonadotropik hipogonadizm görülmektedir (34). Özellikle ön hipofiz demir tarafından gerçekleşen oksidatif hasar ve açığa çıkan serbest radikallere karşı hassastır (36). Talasemi hastalarında serum leptin seviyelerinin düşük olmasının da hipogonadotropik hipogonadizm gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir (34).

Hipogonadotropik hipogonadizm yaygın görülmesine rağmen, iyi şelasyon yapılan ve gonad stimülasyon tedavisi sonrası gebelik sağlanan hastalar göz önüne alındığında, gonad fonksiyonlarının hastaların çoğunda korunduğu ve uygun replasman tedavileri, yardımcı üreme teknikleri ile fertilitenin sağlanabileceği anlaşılmıştır (37). Ancak spontan fertilizasyon ihtimali düşüktür.

Serum ferritin değerlerinin yüksek olması hipogonadizm için risk faktörüdür. Serum ferritini 2500 ng/ml üzerinde olan hastalar, 1000 ng/ml üzerinde olan hastalara kıyasla 2,75 kat daha fazla hipogonadizm riskine sahiptir (38).

Bronspiegel-Weintrob ve ark.'nın (39) çalışmasında 40 BTM'li



hasta değerlendirildi, hastalardan 19 tanesine 10 yaşından önce DFO tedavisi başlanırken, 21 tanesine ise 10 yaşından sonra DFO başlandı. İki grup arasında nihai boy farkı saptanmamakla beraber şelasyon tedavisine önce başlayan çocukların %90'ında, sonra başlayan çocukların %38'inde normal pubertal gelişim gözlemlendi. Buna karşın erken şelasyon tedavisinin pubertal gelişim üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (40).

### **1.8.1.3. Hipotiroidi**

Hipotiroidizm; tiroid hormon üretiminde yetersizliğin sonucu olarak ortaya çıkar. Bu durum tiroid bezinin kendisindeki bir defekte bağlı (primer hipotiroidi) veya tiroid stimüle edici hormonun (TSH) azalması ile sonuçlanan hipotalamo-hipofizer defekte bağlı (sekonder-terciyer hipotiroidi) olabilir. Tiroid bozukluklarının tanısı için temel olarak serum TSH ve serum serbest tiroksin (sT4) ölçümlerinden yararlanılır. BTM hastalarında rutin tiroid otoantikör ölçümü gerekli değildir (41).

Subklinik hipotiroidizm; yaşa göre normal referans aralığından daha yüksek TSH, normal referans aralığında sT4 ile karşımıza çıkan tablodur (42). İki tip subklinik hipotiroidi vardır. Tip A'da sT4 normal, TSH 5-10 µU/ml arasındadır. Tip B'de sT4 normal, TSH >10 µU/ml düzeyindedir (1).

Hipotiroidinin BTM hastalarındaki prevalansı %4-24,4 arasında, BTİ hastalarındaki prevalansı %2-3 arasında değişir (30). Türkiye'de Işık ve ark.'nın (43) yaptığı bir çalışmada BTM'li hastalarda klinik hipotiroidi prevalansı %4,2, subklinik hipotiroidi prevalansı %2,1 olarak saptanmıştır.

Tiroid bezinin fonksiyonundaki bozulmadan esas olarak demir toksisitesi sorumlu tutulmaktadır (42). Demir toksisitesine bağlı reaktif oksijen türleri oluşur, lipid peroksidasyonu gelişir ve buna bağlı hücrel disfonksiyon, sitotoksosite ve hücre ölümü görülür (42).

BTİ hastalarında splenektomi, BTM hastalarında yüksek serum ferritin değerleri ve şelasyon tedavisine uyumsuzluk hipotiroidi gelişimi için risk faktörüdür (30). Transfüzyonlara bağlı gelişebilen hepatit C enfeksiyonları doğrudan sitopatik etki ile veya tedavisinde kullanılan

interferonun etkisi ile hipotiroidiye neden olabilmektedir (42).

Talasemi hastalarında tiroid disfonksiyonları 10 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (44). Ancak bazı gelişmekte olan ülkelerde ilk 10 yıl içerisinde de görülebilmektedir (45).

Primer hipotiroidizm olan hastalarda boy kısalığı, geç puberte, yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük, kilo alımı, kabızlık ve cilt kuruluğu gibi klinik bulgular saptanabilir (42). Sekonder-terciyer hipotiroidisi olan hastaların klinik belirtileri daha hafif seyirli iken subklinik hipotiroidizm olan hastalar ise asemptomatik seyredebilir (42).

BTM hastalarında hipotiroidi kalp yetmezliği, aritmi ve kalp disfonksiyonu riskini artırır (42). Aşırı demir yüküne bağlı hipotiroidizm tablolarında uygun şelasyon tedavisi komorbiteleri önleyebilir veya gerilemesini sağlayabilir (42).

#### **1.8.1.4. Diyabetes Mellitus (DM) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)**

DM ve BGT uygun şelasyon tedavisi almayan talasemi hastalarında sık görülen bir komplikasyondur ancak bunun yanında düzenli şelasyon tedavisi alan ve düzenli transfüzyon yapılan hastalarda da diyabet geliştiği gösterilmiştir (1). Demir hasarına karşı kişisel yatkınlıklar, kronik anemi, çinko eksikliği, kollajen birikiminde artış ve pankreas mikrodolaşımının etkilenmesi DM gelişiminde ilave risk faktörlerini oluşturur (1).

DM için belirlenmiş tanı kriterleri şunlardır;

- En az 8 saat açlıkta bakılan plazma glukoz değerinin  $\geq 126$  mg/dl olması veya
- Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomu olan hastalarda herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması veya
- HbA1C değerinin  $\geq \%6,5$  olması veya
- 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması DM tanısı koydurur (46).

Açlık plazma glukoz değerinin 100-125 mg/dl arasında olması, HbA1C değerinin %5,7-6,4 arasında olması, 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması ise artmış diyabetes mellitus riskini göstermektedir (47).

2019 yılında He ve ark.'nın (48) yayınladığı meta-analizde 44 çalışma değerlendirilmiş ve BTM hastalarında DM prevalansı %6,5, BGT prevalansı %12,4 olarak ifade edilmiştir.

BTM hastalarında pankreastaki aşırı demir yükünün  $\beta$  hücrelerinde yaptığı oksidatif stres, buna bağlı apoptozis, pankreas hacminde azalma, pankreas disfonksiyonu insülin salınımını bozar ve buna bağlı DM gelişir (47). Ek olarak karaciğerde demir birikimi ve hepatit C enfeksiyonlarının etkisi ile hepatik glukoz alımının azalması da rol oynar (47).

BTM hastalarında görülen DM, normal popülasyonda görülen tip 1 DM'ye göre bazı farklılıklar barındırır (49). Ketoasidoz daha nadirdir, renal glukoz eşiği daha yüksektir, adacık hücre antikoru negatif, HLA haplotipleri B8-DR3, BW15 ve DR4 arasında ilişki yoktur (49).

Yapılan bir çalışmada DM olan BTM'li hastaların DM olmayanlara kıyasla daha ileri yaşta olduğu, serum ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu, pankreas hacimlerinin daha küçük olduğu, kardiyak MRG'de daha düşük T2 değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (50).

BGT olan olgulara yaşam tarzı değişiklikleri, diyet uygulaması ve iyi bir şelasyon tedavisi önerilir. Bu önerilere rağmen başarısız olunan olgularda insülin tedavisi kullanılabilir (49). Talasemi hastalarında DM tedavisinde oral anti-diyabetik ajanların kullanımının etkinliği belirsizdir (49).

#### **1.8.1.5. Dislipidemi**

Talasemi hastalarında dislipidemi ateroskleroza yol açar ve önemli bir komplikasyondur (51).

Literatürde kontrol gruplarına göre talasemili hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve total kolesterol değerlerinin anlamlı ölçüde düşük (52,53), serum trigliserid (TG)

düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53,54). BTİ hastalarının total kolesterol değerlerinin BTM hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğu çalışmalar yapılmıştır (55,56).

BTM hastalarında aşırı demir birikimi, oksidatif stres, karaciğer hasarı gibi faktörler, BTİ hastalarında ise sürekli eritropoetik aktivite ve artmış kolesterol tüketimine bağlı lipid profilinde değişiklikler olduğu düşünülmektedir (30).

Ateroskleroz gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada BTM hastalarında aterojenik plazma indeksi (API), her iki karotid arter intima-media kalınlığı ve serum osteoprotegerin değeri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmıştır (57). API aterojenite belirteci olarak kullanılır ve log (TG/HDL) formülü ile hesaplanır (57). Yüksek trigliserid düzeyleri hepatik lipaz aktivitesini arttırarak HDL'nin azalmasına ve API'nin artmasına katkıda bulunur (57).

#### **1.8.1.6. Hipoparatiroidi**

Hipoparatiroidizm talasemi hastalarında aşırı demir birikimine bağlı, ikinci dekatta daha sık gözlenen bir komplikasyondur.

Dirençli hipokalsemi ve buna uygunsuz olarak azalmış veya normal olan parathormon (PTH) düzeyleri, hiperfosfatemi ve eşlik eden hipomagnezeminin olmaması ile tanısı konulur.

Hipokalsemi gelişimine bağlı yorgunluk, parestezi, tetani, chvostek ve trousseau bulguları, konvulziyonlar, hiperrefleksi, elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama gibi klinik bulgular gelişebilmektedir (58).

Hipoparatiroidi insidansı çeşitli merkezlerde %1,2-19 arasında ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık saptanmıştır (1,59,60).

Hipoparatiroidizmin paratiroid bezlerinde artmış demir birikimi nedeni ya da kronik anemiye sekonder olarak artmış hematopoez ve kemik reabsorpsiyonunun PTH sekresyonunu azaltmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir (49).

#### **1.8.1.7. Osteopeni ve Osteoporoz**

Osteoporoz, kemiğin mikro-mimarisinde bozulma ile beraber

kemik kütlesinin azalması, artmış kırık riski ile karakterize progresif bir iskelet sistemi hastalığıdır (61). Beta talasemi hastalarında osteoporoz önemli morbiditelere neden olmaktadır.

Osteoporoz tanısı koymak için dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) yöntemi ile kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümünden yararlanılır. Ancak osteoporoz tanısı sadece KMD ölçümü ile değil, öykü, klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak konulur. Pediatrik hastalarda KMD değerlendirmesi yapılırken Z skorundan faydalanılır. Z skoru -1 ile -2 arasında ise osteopeni,  $\leq -2$  olan hastalarda osteoporoz ile uyumludur (61).

Beta talasemi hastalarında inefektif eritropoeze bağlı kemik iliğinde eritroid hiperplazi, aşırı demir birikimi, eşlik eden endokrinopatiler (hipogonadizm, GH eksikliği, IGF-1 eksikliği, DM), D vitamini eksikliği, çinko eksikliği, C vitamini eksikliği, K vitamini eksikliği, azalmış fiziksel aktivite, renal tübüler hastalık, şelatör ajanlarla tedavi gibi edinilmiş faktörler ve bazı genetik faktörler KMD'yi azaltarak osteoporozu neden olabilir (62).

Şelasyon amacıyla kullanılan DFO tedavisinin iskelet sistemi üzerine zararlı etkilerini bildiren çalışmalar vardır (63). Yüksek dozda DFO kemik displazisi ile ilişkilendirilmiştir (63). Bu nedenle DFO tedavisinde önerilen dozların aşılmasına dikkat edilmelidir.

Osteoporozu yüksek oranda fraktürler eşlik eder (64). Fraktür prevalansı %16-49 arasında değişmektedir (64). 20 yaş üzerindeki BTM hastalarında fraktür prevalansı, daha genç olan BTM hastalarından ve BTİ ile takipli hastalardan daha fazladır (62).

#### **1.8.1.8. Adrenal Yetmezlik**

Adrenal bez disfonksiyonu BTM hastalarında yaygın olmayan komplikasyonlardandır (65). Tekrarlayan transfüzyonlar, demir birikimi adrenal bez yapısını olumsuz yönde etkiler (65).

Adrenal yetmezlik tanısı için bazal kortizol düzeyi ve ACTH uyarılmasından 30-60 dakika sonraki kortizol düzeyleri kullanılır.

Talasemi hastalarında adrenal yetmezlik prevalansı birkaç

çalışmada %18-45 arasında belirtilmiştir (66). Ancak semptomatik adrenal yetmezlik ve adrenal kriz tablosu nadiren görülür. Hafif adrenal fonksiyon bozukluğuna bağlı asteni, kas güçsüzlüğü, artralji, kilo kaybı gibi bulgular gözlemlenebilmektedir (1).

### **1.9. Orak Hücre Anemisi Tanımı**

11. kromozom üzerindeki  $\beta$ -globin geninin 6. kodonunda glutamik asit yerine valin gelmesine neden olan bir nokta mutasyon HbS oluşumuna neden olur (8). Her iki ebeveyninden bu mutasyona uğramış hemoglobin geni alan bireyler (homozigot olarak HbS taşıyanlar) için orak hücre anemisi (OHA) tanımı kullanılır (67). Sadece bir adet HbS alan bireyler için orak hücre taşıyıcısı tanımı kullanılır (67). Ayrıca HbS, diğer  $\beta$  zincir anomalisi gösteren hemoglobinlerle birlikte de bulunabilir (HbS $\beta^0$ , HbS $\beta^+$ , HbSC gibi) (68).

### **1.10. Orak Hücre Anemisi Dağılım ve Sıklığı**

OHA prevalansı; sağladığı malarya direnci ve göçlerin de etkisi ile sahra altı Afrika, akdeniz havzası, orta doğu, Hindistan'da yüksektir (69). Dünya'da yılda yaklaşık 300.000 bebeğin OHA ile doğduğu, bu doğumların büyük çoğunluğunun Nijerya, Demokratik Kongo Cumhuriyeti ve Hindistan'da gerçekleştiği belirtilmektedir (69).

Türkiye'de OHA güneyde bulunan şehirlerde daha yaygındır. Ülke genelinde HbS %0,3 saptanmakta iken, güney sahilindeki şehirlerde %10 sıklıkta bulunmuştur (70).

### **1.11. Orak Hücre Anemisi Patofizyolojisi**

$\beta$ -globin zincirinde glutamik asidin yerine valin gelmesi ile oluşan HbS daha pozitif yüklü ve daha hidrofobik yapıdadır (71). HbS molekülleri deoksijenasyon durumunda polimerize olurlar, eritrositlerde dehidratasyon tablosu gelişir ve eritrositler orak şeklini alır. Oraklaşmış eritrositler ile nötrofil, trombosit ve endotel hücreleri arasında adezyon gerçekleşir, kan akışında bozulma olur ve vazo-oklüzyon denilen tablo ortaya çıkar (72). Vazo-oklüzyona bağlı iskemi reperfüzyon hasarı tetiklenerek endotelial disfonksiyon ve vaskülopati tablosu gelişir (68). Vazo-oklüzyon; şiddetli ağrıların, doku iskemisinin ve organ hasarının nedenidir (69).

OHA hastalarında HbS polimeriasyonu hemolize de neden olur. Oraklaşmış eritrositlerin ömrü normal eritrositlere göre en az 6 kat daha azalmıştır (71).

Vazo-oklüzyon ve hemoliz OHA patofizyolojisinin temelini oluşturur ve bunlar endotelial disfonksiyon, fonksiyonel nitrik oksid (NO) eksikliği, inflamasyon, oksidatif stres ve reperfüzyon hasarı, hiperkoagülabilité, artmış nötrofil adhezyonu ve artmış trombosit aktivasyonuna neden olur (69).

### **1.12. Orak Hücre Anemisi Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Semptom ve bulgular hastadan hastaya değişen geniş bir spektrum gösterir. Bazı hastalar oldukça sağlıklı görünüp kısmen daha ileri yaşta tanı alırken bazılarında ise birçok komplikasyon gelişir ve sık hastaneye yatış öyküsü vardır (73). OHA olan bebekler yaşamın ilk aylarında HbF'in yüksek düzeylerde olması nedeni asemptomatik seyir gösterir. HbF seviyesinin yaklaşık 4. ay civarında azalmaya başlaması ile klinik belirtiler ortaya çıkar. Klinik bulgular OHA'nın akut ve kronik komplikasyonlarına bağlı olarak gelişir.

OHA tanısında hemoglobin elektroforezinde HbS hakimiyeti (en sık kullanılan yöntem), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve periferik yaymada oraklaşmış eritrositlerin gösterilmesi gibi yöntemler kullanılır (73). Ayrıca koryon villus biyopsisi ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi prenatal tanı için kullanılmaktadır (74).

Laboratuvar bulgularında; normositer anemi, retikülositoz, normal veya artmış trombosit sayısı, inflamasyona rağmen düşük seyirli eritrosit sedimentasyon hızı, periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, polikromazi, çekirdekli eritrositler, hedef hücreleri, Howell-Jolly cisimcikleri saptanabilir (8).

### **1.13. Orak Hücre Anemisi Komplikasyonları**

#### **1.13.1. Akut Komplikasyonlar**

##### **1.13.1.1. Vazo-okluziv Kriz**

Vazo-okluziv krizler OHA hastalarında en sık görülen komplikasyonlardandır (75). Krize genellikle ağrı eşlik eder. Ağrılı krizler

rijid, oraklaşmış eritrositlerin mikrovasküler dolaşımında tıkanıklık yapması nedeniyle gelişir (75). Ateş, enfeksiyon, asidoz, dehidratasyon, soğuk maruziyeti, stres, anksiyete gibi faktörler krizi tetikleyebilir (76).

#### **1.13.1.2. Akut Göğüs Sendromu**

Hayatı tehdit edici, çocuklarda daha sık görülen bir komplikasyondur ve enfeksiyonların ardından OHA hastalarının 2. en sık ölüm nedenidir (73). Klinik olarak ateş, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, üşüme, hırıltı ve hemoptizi en sık görülen bulgulardır (77). %80 kadar hastada öncesinde vazo-okluziv kriz öyküsü vardır (78). Enfeksiyonlar, pulmoner enfarkt, pulmoner tromboz, kemik iliğinden yağ embolisine bağlı gelişebilir (78). Chlamydia, mycoplasma ve viral enfeksiyonlar 20 yaş altı hastalarda en yaygın enfeksiyon nedenleri iken tüm yaşlar için en sık etken chlamydia'dır (77).

#### **1.13.1.3. Serebrovasküler Olaylar**

OHA hastalarında serebrovasküler komplikasyonlar ciddi seyirlidir. Erişkin hastalarda daha çok kanamalar görülürken, çocukluk çağında enfarkt ve inme ön plandadır (76). Aşikar ya da sessiz inme görülebilir. Tedavi almayan hastalarda 14 yaşına kadar aşikar arteriyel iskemik inme ya da hemorajik inme gelişme ihtimali yaklaşık %8'dir (79). İnternal karotid arter (ICA), middle serebral arter (MCA) ve anterior serebral arter (ACA) gibi büyük arterler tutulur (79). Ayrıca baş ağrısı, konvulziyon, serebral venöz tromboz, reversibl posterior lökoensefalopati sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar da görülebilir.

#### **1.13.1.4. Splenik Sekestrasyon Krizi**

Dalakta aşırı miktarda eritrosit sıkışmasına bağlı masif genişleme ve hemoglobin değerinde >2 gr/dl üzerinde düşüş olması ile tanımlanan hayatı tehdit edici bir komplikasyondur (80). Klasik klinik bulguları splenomegali, karın ağrısı ve hassasiyet, solukluk, irritabiledir (80). 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda daha sık gözlenir (81).

#### **1.13.1.5. Aplastik Kriz**

Aplastik kriz genellikle parvovirüs B19 enfeksiyonlarının neden olduğu, ciddi anemi ve retikülositopeni ile seyreden bir tablodur (82).



Parvovirüs B19; eritroid seri progenitör hücreleri için spesifik bir tropizm gösterir ve enfeksiyon durumunda eritropoezde geçici bir duraklama gerçekleşebilir (83).

#### **1.13.1.6. Hemolitik Kriz**

Hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde azalma, retikülositoz, ateş ve sarılık ile seyreder (76).

#### **1.13.1.7. Megaloblastik Kriz**

Kronik hemolitik anemi tablosuna bağlı OHA hastalarında gelişen folat eksikliği durumunda megaloblastik krizler meydana gelebilir (84).

#### **1.13.1.8. Priapizm**

Priapizm cinsel arzudan kaynaklanmayan ereksiyonun kalıcı olmasıdır. Ürolojik açıdan tıbbi bir acildir. OHA hastalarında penis kan akımının azalmasına bağlı iskemik priapizm gözlenir (85). Priapisme genellikle ağrı ve hassasiyet eşlik eder (85). Sıklıkla uyku esnasında gelişir, tekrarlayabilir (86). Uzun dönemde empotans gelişimine neden olabilir (86).

### **1.13.2. Kronik Komplikasyonlar ve Hedef Organ Hasarı**

#### **1.13.2.1. Büyüme ve Gelişme Geriliği**

OHA hastalarında büyüme ve gelişme bozulmaktadır. OHA hastalarının 3 yıllık büyüme ve gelişmesinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışma, hastaların normal popülasyona kıyasla boy, kilo ve kemik yaşlarının geri olduğunu göstermiştir (87). Ayrıca pubertal gelişimde gecikme de görülebilir (88).

#### **1.13.2.2. Kardiyovasküler Sistem**

Kardiyak komplikasyonlar; kronik anemi, vazo-okluziv kriz, demir birikimi, pulmoner, renal ve hepatik hasara bağlı görülebilir, OHA morbidite ve mortalitesi için önemli bir yer oluşturur (89). Dilate kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati, pulmoner arteriyel hipertansiyon, daha nadir olarak miyokard enfarktüsü ve aritmilere bağlı ani ölüm, kalp yetmezliği tablosu gelişebilmektedir (89). Ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül kütlelerinde ve kalp odacıklarının boyutunda artış saptanır (90). Diyastolik disfonksiyon gözlenebilir ancak talasemi hastalarının aksine

miyokarda demir birikimi gözlenmez (90).

#### **1.13.2.3. Genitoüriner Sistem**

OHA hastalarında böbreklerdeki fonksiyon bozukluğuna vazo okluziv durumlar ve hemoliz neden olmaktadır (91). Renal hemodinamik değişiklikler, renal ve glomerüler genişleme, proksimal tübülde hiperfonksiyon, glomerülopatiler, tübüllerde demir depoziti birikimi, kronik tübülointerstisyel hastalık, distal nefronda fonksiyon bozukluğuna bağlı azalmış idrarı konsantre etme yeteneği, akut böbrek hasarına artmış duyarlılık, kronik böbrek yetmezliği, hematüri, renal papiller nekroz, idrar yolu enfeksiyonuna artmış duyarlılık, renal medüller karsinom gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (92).

#### **1.13.2.4. Gastrointestinal Sistem**

Gastrointestinal sistemde vasküler oklüzyonlar, iskemi ve enfarktlara bağlı şiddetli karın ağrısı, kolelityazis, koldekolelityazis, viral hepatitler, orak hücre kolanjiyopatisi, transfüzyonlara bağlı karaciğerde demir birikimi gözlenebilir (93).

#### **1.13.2.5. Solunum Sistemi**

OHA hastalarında akut veya kronik solunum sistemi komplikasyonları ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar arasında pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, uykuda solunum bozuklukları, nokturnal hipoksemi, astım ve rekürren wheezing bulunmaktadır (94).

#### **1.13.2.6. Kemik ve Eklem Tutulumu**

Kronik hemolize bağlı gelişen kemik iliği hiperplazisi omurga yapısında ve uzun kemiklerde iskelet değişikliklerine neden olur. Kemiklerde mikromimarinin bozulması, kortikal incelmeye ve bazen de çökmeye neden olur (95). Kemiklerin vazo-oklüzyonu en sık femur başında olmak üzere osteonekroza neden olur (95). Osteomyelit, osteonekroza göre daha az sıklıkla görülse de genel popülasyona kıyasla OHA hastalarında sıklığı artmıştır (95). Septik artrit tablosu da görülebilmektedir (96).

#### **1.13.2.7. Enfeksiyonlar**

Dalağın fonksiyon bozukluğu, ilk 2 yaş içerisinde perifoliküler zonun gelişmemiş olması, opsonizasyon aktivitesinin düşüklüğü gibi faktörler OHA hastalarında kapsüllü bakteriler ile şiddetli enfeksiyon gelişimine yatkınlık oluşturur (80). Pnömonoklar ve salmonella türleri invaziv enfeksiyonlara neden olan en yaygın bakterilerdir (97). Ayrıca Haemophilus influenzae tip B, Escherichia coli ve klebsiella türleri de etken olabilmektedir (97).

#### **1.13.2.8. Bacak Ülserleri**

Genellikle alt ekstremitelerde yara ve ülserler gelişmektedir. Çocuklarda nadir, adölesan ve erişkinlerde daha sık görülmektedir (76).

#### **1.13.2.9. Göz ve Kulak Tutulumu**

En yaygın oftalmik belirti orak hücre retinopatisidir (98). Görme keskinliği genellikle korunuken en yaygın semptom bulanık görmedir (99).

Kohlear alanda vazo-oklüzyon ve dolaşım bozukluğu nedeniyle OHA hastalarının işitmesinde ilerleyici bozulmalar ve sensörinöral işitme kaybı görülebilmektedir (100).

#### **1.14. Orak Hücre Anemisinde Tedavi**

Enfeksiyonların tedavisi, kan transfüzyonları, kriz ve komplikasyonların tedavisi, HbF yapımını arttıran ilaçlar, şelasyon tedavisi ve kök hücre transplantasyonunu içerir (101).

OHA tanısı alır almaz hastalara penisilin profilaksisi başlanır. Çocukluk çağında sağlıklı çocuklardaki gibi pnömokok aşılırlarken her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarlanması önerilir (101).

Ateşi olan her OHA hastası enfeksiyon açısından dikkatlice değerlendirilmelidir ve enfeksiyon dışlanana kadar parenteral geniş spektrumlu 3. kuşak sefalosporinlerle tedavi edilmelidir (101).

Transfüzyon tedavisi splenik sekestrasyon, geçici aplastik kriz, semptomatik ciddi anemi, akut göğüs sendromu, cerrahi operasyon öncesinde önerilmektedir (68). Aşkar inme, multiorgan yetmezliği tablolarında ise devamlı transfüzyon yapılması önerilmektedir (68).

HbF yapımını arttıran ilaç olarak hidroksiüre kullanılmaktadır. Hidroksiüre OHA hastalarında klinik komplikasyonları azaltan, mortaliteyi azaltan, güvenilir bir ilaçtır (102). En önemli yan etkisi kemik iliğinde baskılanmadır ve düzenli tam kan sayımı takibi yapılmalıdır (102).

OHA hastalarında düzenli transfüzyonun birinci yılı dolduğunda, 12-15 transfüzyon yapıldığında, serum ferritini 1000 ng/ml düzeyine ulaştığında şelasyon tedavisi başlanabilir (101).

Kök hücre transplantasyonu; 24 saatten uzun süren merkezi sinir sistemi olayları, aşikar inme, anormal kranial MRG ve anjiyografi ile beraber nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu, hidroksiüre tedavisine rağmen tekrarlayan akut göğüs sendromu, hidroksiüre tedavisine rağmen tekrarlayan ağrı atakları, tekrarlayan priapizm, orak hücre nefropatisi, orak hücre retinopatisi, evre 1 veya evre 2 orak hücre akciğer hastalığı durumlarında önerilmektedir (103).

## **2. Amaç**

Bu çalışmada 01.01.2016- 01.01.2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında BTM, BTİ ve OHA tanıları ile tedavi almış hastalarda gelişen endokrin komplikasyonların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Komplikasyonların sıklığı, gelişme nedenleri saptanarak komplikasyonlara karşı daha dikkatli olunması, hastaların yaşam kalitesine olumlu katkıda bulunacak önlemler alınması sağlanabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 01.01.2016- 01.01.2020 tarihleri arasında BTM, BTİ ve OHA tanıları ile takipli olan ve tedavi alan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan toplam 96 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların medikal verileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edilmiştir. Araştırma retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.03.2020 tarih ve 2020-4/18 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

### 1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- a. BTM, BTİ veya OHA tanılarına sahip olmak
- b. Hasta verilerine hastane bilgi yönetim sisteminden eksiksiz ulaşılabilmesi
- c. 01.01.2016-01.01.2020 tarihleri arasında en az 1 defa poliklinik takibi olması

### 2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- a. Hasta verilerinin hastane bilgi yönetim sisteminde eksik olması
- b. 01.01.2016-01.01.2020 tarihleri arasında poliklinik takibi olmayan hastalar

### 3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Hastaların cinsiyeti, güncel yaşı, güncel boy ve kilosu, transfüzyon sıklığı, kullandığı şelasyon tedavisi, splenektomi durumu, KİT durumu gibi verileri kaydedilmiştir.

Normal dağılım gösteren kantitatif demografik veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan değerleri kullanıldı.

Ferritin değerleri için; hastanın bakılmış son 10 ferritin değeri içerisindeki en yüksek, en düşük ferritin değerleri ve bunların ortalaması alındı.

Demir birikimi yönünden yapılan kardiyak MRG ve karaciğer MRG tetkiklerinde T2 zamanına göre gruplandırmalar yapıldı. Karaciğer MRG'de T2 zamanının  $>6,3$  msn olması normal,  $2,7-6,3$  msn arası hafif,  $1,4-2,7$  msn arası orta,  $<1,4$  msn olması ciddi demir birikimi, kardiyak MRG'de T2 zamanının  $>20$  msn olması normal,  $10-20$  msn arası orta,  $<10$  msn olması ciddi kardiyak demir birikimi olarak gruplandırıldı.

Kemik metabolizması için kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), PTH tetkikleri değerlendirilmiştir.

D vitamini değerlendirmesi için 25(OH) D vitamini ölçümleri kullanılmıştır.  $<12$  ng/ml D vitamini eksikliği,  $12-20$  ng/ml D vitamini yetersizliği,  $>20$  ng/ml normal olarak sınıflandırıldı (104).

Osteoporoz tanısı için bakılan KMD ölçümünde DEXA yöntemi kullanıldı. Z skoru  $-1$  ile  $-2$  arasında olanlar osteopeni,  $\leq -2$  olan hastalar osteoporoz ile uyumlu olarak değerlendirildi.

DM ve BGT değerlendirmesinde açlık glukozu, açlık insülini değerlerinden faydalanıldı.

Lipid profili tetkikleri için HDL, LDL, total kolesterol ve TG ölçümleri kullanıldı. Total kolesterol  $\geq 200$  mg/dL olan, LDL  $\geq 130$  mg/dL olan, TG düzeyi  $\leq 9$  yaşında  $\geq 100$  mg/dL,  $>9$  yaş hastalarda  $\geq 130$  mg/dL olan, HDL  $<40$  mg/dL olan hastalar dislipidemi olarak değerlendirildi (105).

Boy kısalığı; yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3. persantil altında veya iki standart sapma (2SD) altında olması ya da hesaplanan olası erişkin boyundan 7 cm kısa olması durumu olarak kabul edildi. Olası erişkin boy kadınlar için;  $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} - 13) / 2$ , erkekler için;  $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} + 13) / 2$  formülleri ile hesaplandı.

Kadınlarda 13 yaş, erkeklerde 14 yaşından sonra sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olması gecikmiş puberte olarak kabul edildi. Estradiol değeri  $<12$  pg/mL olan kadınlar, testosteron değeri  $<20$  ng/dL olan erkekler gonadal yetersizlik açısından değerlendirildi.

Tiroid fonksiyonlarında TSH, sT4 ölçümleri kullanıldı. Yaşa göre sT4 normal, TSH yüksek olan hastalar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. sT4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği olan hastalar primer hipotiroidi, sT4 düşüklüğü ile beraber TSH düşüklüğü olan hastalar sekonder ya da tersiyer hipotiroidi açısından değerlendirildi.

Adrenal yetmezlik değerlendirmesi için bazal kortizol ve ACTH değerleri kullanıldı.

Düşük serum kalsiyum, yüksek serum fosfor değeri ve PTH düşüklüğü (PTH direnci olmayan durumlar haricinde) olan hastalar hipoparatiroidizm yönünden değerlendirildi.

#### **4. İstatistik Yöntemi**

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Kantitatif verilerde normal dağılım gösteriyorsa ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermiyorsa medyan değeri kullanıldı. Parametrik varsayımlar için "Student t testi" ve parametrik olmayan varsayımlar için "Mann-Whitney-U testi" kullanıldı. İki'den fazla grubun değerlendirilmesinde "Tek Yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis" analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için "Ki-kare testi" ve "Pearson ve Spearman korelasyon analizleri" kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2016 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında izlenmiş ve tedavi almış toplam 96 hasta alındı. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından geriye dönük olarak tarandı. İki hasta çalışmadan veri yetersizliği olması nedeniyle çıkarıldı. Hastaların tedavi sırasında gelişen endokrin komplikasyonları değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri tablo-1’de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Hastaların demografik özellikleri

ÖZELLİKLER		Talasemi majör (n:66)	Talasemi intermedia (n:16)	Orak hücre anemisi (n:12)
		n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet	Erkek	31 (%46,97)	5 (%31,25)	9 (%75,00)
	Kadın	35 (%53,03)	11 (%68,75)	3 (%25,00)
Güncel Yaş*		23,85±10,76 (23,57)	21,93±15,44 (19,45)	16,59±8,11 (19,44)
Boy*		149,03±2,63 (154,00)	143,94±2,08 (155,00)	145,50±22,20 (151,50)
Kilo*		49,16±16,70 (52,50)	43,00±19,51 (49,50)	44,42±17,20 (47,50)
Bmi*		21,22±3,79 (20,81)	19,27±2,55 (18,74)	20,19±4,49 (19,46)
Splenektomi yapılmayan		29 (%43,90)	8 (%50,00)	12 (%100,00)
Splenektomi yapılan		37 (%56,10)	8 (%50,00)	0 (%0,00)
KİT yapılmayan		58 (%87,90)	15 (%93,80)	12 (%100,00)
KİT yapılan		8 (%12,10)	1 (%6,30)	0 (%0,00)

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.



Çalışmaya alınan 94 hastadan 66 tanesi BTM (%70), 16 tanesi BTİ (%17), 12 tanesi OHA (%13) tanıları ile izlenmekteydi. Hastaların 45'i erkek (%48), 49'u kadın (%52) olarak saptandı. Talasemi hastalarının yaş ortalaması 23,48±11,73 yıl (min 1,42 yıl, max 49,50 yıl), OHA hastalarının yaş ortalaması 16,59±8,11 yıl (min 3,95 yıl, max 27,45 yıl) idi.

Hastaların ortalama ferritin değerleri, ferritin değerlerine bağlı şelasyon durumu, kullandıkları şelasyon tedavileri değerlendirildi. Talasemi hastalarının ortalama ferritin değeri, OHA hastalarından anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0,006).

**Tablo-2:** Talasemi hastalarında ve OHA hastalarında ferritin düzeyleri

	<b>Talasemi (n:82)</b>	<b>OHA (n:12)</b>
<b>Ortalama ferritin**</b>	1898,25 (190-10976)	389,75 (16,50-6764,50)
<b>Ferritin &gt;2500 µg/l</b>	23 (%28,05)	3 (%25,00)
<b>Ferritin &lt;2500 µg/l</b>	59 (%71,95)	9 (%75,00)

\*medyan (min-max) şeklinde verilmiştir.

\*p=0,006 (Mann Whitney U testi)

BTM grubunda serum ferritin medyan değeri 2064,75 µg/l (min 190,00 µg/l, max 10976,00 µg/l) saptandı. BTİ grubunun serum ferritin medyan değeri 1459,25 µg/l (min 205 µg/l, max 2615 µg/l) saptandı. OHA grubunda serum ferritin medyan değeri 389,75 µg/l (min 16,50 µg/l, max 6764,50 µg/l) saptandı. OHA hastalarının 3'ünde ferritin >1000 µg/l idi.

Hastaların kullandığı şelasyon tedavilerine göre dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. BTM hastalarının 4'ü yaşı nedeniyle (ortalama yaşları 3,77 yıl), 5'i KİT yapılması nedeniyle şelasyon tedavisi almıyordu. BTİ hastalarının 1'i yaşı nedeniyle, 1'i KİT yapılması nedeniyle, 2 hasta ferritin seviyesinin düşük seyretmesi nedeniyle tedavi almıyordu. OHA

hastalarından 2'si ferritin düzeyinin yüksek olması ve düzenli kan transfüzyonu yapılması nedeniyle şelasyon tedavisi alıyordu.

**Tablo-3:** Hastaların kullandıkları şelasyon tedavilerinin dağılımı

	<b>Talasemi majör (n:66)</b>	<b>Talasemi intermedia (n:16)</b>	<b>Orak hücre anemisi (n:12)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>DFX</b>	27 (%40,91)	8 (%50,00)	2 (%16,67)
<b>DFO</b>	4 (%6,06)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>DFP</b>	7 (%10,61)	1 (%6,25)	0 (%0,00)
<b>DFO+DFP</b>	16 (%24,24)	1 (%6,25)	0 (%0,00)
<b>DFX+DFO</b>	2 (%3,03)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>DFX+DFP</b>	1 (%1,51)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>Şelasyon almayan</b>	9 (%13,64)	4 (%25,00)	10 (%83,33)

**DFX:** Deferasiroks, **DFO:** Deferoksamin, **DFP:** Deferipron

Talasemi hastaları arasından toplamda 9 hastaya (n:9/82, %11) KİT yapılmıştı. KİT yapılanlardan 8'i BTM, 1'i BTİ tanıları ile takip edilmekteydi. KİT yapılan hastaların yaşının medyan değeri 11,51 yıl (min 5,34 yıl, max 29,00 yıl) saptandı.

Splenektomi yapılan toplamda 45 talasemi hastası (n:45/82, %55) vardır. Bu hastalar büyük oranda BTM tanısı ile (n:37/45, %82), daha az oranda BTİ tanısı ile takip edilmekteydi. OHA hastalarından 2'sinde de otosplenektomi gelişmişti.

Hastaların kardiyak MRG ve karaciğer MRG değerlendirmesi ile demir birikimi gruplandırması yapıldı. KC MRG çekimi yapılan 58 BTM, 12 BTİ, 3 OHA hastası vardı. Toplamda 21 hastanın KC MRG çekimi çeşitli

nedenlerle yapılmamıştı. Kardiyak MRG çekimi yapılan 59 BTM, 12 BTİ, 3 OHA hastası vardı. Toplamda 20 hastanın kardiyak MRG çekimi yapılmamıştı.

BTM grubunda KC MRG'de ciddi demir birikimi olanların ortalama ferritin değeri, demir birikimi olmayan ve hafif demir birikimi olan hastaların ortalama ferritinlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,04 ve p=0,028).

**Tablo-4:** Hastaların KC MRG yöntemi ile demir birikimi dağılımı

		<b>Talasemi majör (n:58)</b>	<b>Talasemi intermedia (n:12)</b>	<b>Orak hücre anemisi (n:3)</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Normal</b>		25 (%43,10)	6 (%50,00)	2 (%66,67)
	<b>Ferritin*</b>	2135,86 (264,00-6350,00)	688,67 (205,00-1546,00)	710,50 (498,50-922,50)
	<b>T2*</b>	11,61 (6,40-24,80)	15,62 (7,50-23,00)	27,95 (7,90-48,00)
<b>Demir birikimi saptanmış</b>		33 (%56,90)	6 (%50,00)	1 (%33,33)
<b>Hafif birikim</b>		26 (%44,83)	5 (%41,67)	1 (%33,33)
	<b>Ferritin*</b>	2595,40 (190,00-10667,50)	1790,10 (1234,00-2420,50)	6764,50
	<b>T2*</b>	4,61 (3,00-6,10)	5,58 (5,00-6,20)	4,80
<b>Orta birikim</b>		2 (%3,45)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
	<b>Ferritin*</b>	3935,50 (3539,00-4332,00)		
	<b>T2*</b>	1,55 (1,50-1,60)		
<b>Ciddi birikim</b>		5 (%8,62)	1 (%8,33)	0 (%0,00)
	<b>Ferritin*</b>	7546,80 (4055,50-10976,00)	2003,50	
	<b>T2*</b>	0,40 (0,00-1,30)	0,00	

\* Ortalama (min-max) şeklinde verilmiştir.

Kardiyak demir birikimi ile ortalama ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo-5:** Hastaların Kardiyak MRG yöntemi ile demir birikimi dağılımı

		<b>Talasemi majör (n:59)</b>	<b>Talasemi intermedia (n:12)</b>	<b>Orak hücre anemisi (n:3)</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Normal</b>		47 (%79,67)	10 (%83,33)	3 (%100,00)
	<b>Ferritin*</b>	2822,93 (264,00-10976,00)	1184,85 (205,00-2420,50)	2728,50 (498,50-6764,50)
	<b>T2*</b>	37,16 (22,00-80,00)	38,55 (27,00-82,00)	36,33 (26,00-46,00)
<b>Demir birikimi saptanmış</b>		12 (%20,33)	2 (%16,67)	0 (%0,00)
<b>Orta birikim</b>		7 (%11,86)	2 (%16,67)	0 (%0,00)
	<b>Ferritin*</b>	2493,57 (190,00-10667,50)	1618,75 (1234,00-2003,50)	
	<b>T2*</b>	16,06 (10,40-20,00)	16,50 (14,00-19,00)	
<b>Ciddi birikim</b>		5 (%8,47)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
	<b>Ferritin*</b>	3932,20 (2257,50-5690,50)		
	<b>T2*</b>	6,08 (3,30-9,40)		

\* Ortalama (min-max) şeklinde verilmiştir.

Ortalama ferritin değeri < 2500 µg/l olan, KC MRG'de ciddi demir birikimi olmayan ve kardiyak MRG'de ciddi demir birikimi olmayan hastalar iyi şelasyon, ortalama ferritin değeri > 2500 µg/l olan veya KC MRG'de ya da kardiyak MRG'de ciddi demir birikimi olan hastalar kötü şelasyon olarak gruplandırıldı (Tablo-6).

**Tablo-6:** Şelasyon durumuna göre hastaların dağılımı, ferritin ve MRG T2 değerleri

	<b>İyi şelasyon (n:66)</b>	<b>Kötü şelasyon (n:28)</b>
<b>Talasemi</b>	57 (%69,51)	25 (%30,49)
<b>OHA</b>	9 (%75,00)	3 (%25,00)
<b>Ferritin*</b>	1140,09 (16,50-2497,00)	5049,03 (2003,50-10976,00)
<b>KC MRG T2*</b>	9,86 (3,00-48,00)	4,75 (0,00-19,00)
<b>Kardiyak MRG T2*</b>	35,33 (10,40-82,00)	27,10 (3,30-80,00)

\* Ortalama (min-max) şeklinde verilmiştir.

BTM hastalarının 43'ü (%65) iyi şelasyon, 23'ü (%35) kötü şelasyon, BTİ hastalarının 14 tanesi (%87) iyi şelasyon, 2 tanesi (%13) kötü şelasyon, OHA hastalarının 9'u (%75) iyi şelasyon, 3 tanesi (%25) kötü şelasyon olarak gruplandırıldı.

### **1. Boy Kısaliğı ve Büyüme Geriliğı**

Çalışmaya katılan hastaların boy uzunluğu medyan değeri 153,5 cm (min 71 cm, max 185 cm), BTM tanılı hastaların boy uzunluğu medyan değeri 154 cm (min 71 cm, max 174 cm), BTİ hastalarının boy uzunluğu medyan değeri 155 cm (min 76 cm, max 185 cm), OHA hastalarında boy uzunluğu medyan değeri 151,5 cm (min 107 cm, max 170 cm) saptandı.

BTM tanılı hastaların 29'ünde (%44), BTİ tanılı hastaların 3'ünde (%19), OHA tanılı hastaların 3'ünde (%25) boy kısaliğı saptandı. BTM, BTİ ve OHA grupları arasında boy kısaliğı ve boy uzunlukları ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-7, p=0,112 ve p=0,899).

**Tablo-7:** Hastaların boy kısalığı yönünden dağılımı

	<b>Talasemi majör (n:66)</b>	<b>Talasemi intermedia (n:16)</b>	<b>Orak hücre anemisi (n:12)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Boy (cm)*</b>	154,00 (71,00-174,00)	155,00 (76,00-185,00)	151,50 (107,00-170,00)	0,899 <sup>a</sup>
<b>Normal</b>	37 (%56,06)	13 (%81,25)	9 (%75,00)	0,112 <sup>b</sup>
<b>Boy kısalığı olanlar</b>	29 (%43,94)	3 (%18,75)	3 (%25,00)	

\*medyan (min-max) olarak verilmiştir.

a: Kruskal Wallis analizi

b: Ki-Kare testi

Çalışmaya katılan hastalarda boy kısalığı ile cinsiyet, splenektomi durumu, KİT durumu, ortalama ferritin değeri, şelasyon durumu, KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-8,  $p>0,05$ ).

**Tablo-8:** Boy kısalığı olan hastalarının özellikleri

		<b>Boy kısalığı olmayanlar (n:59)</b>	<b>Boy kısalığı olanlar (n:35)</b>	<b>p</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	30 (%50,85)	15 (%42,86)	0,592 <sup>b</sup>
	<b>Kadın</b>	29 (%49,15)	20 (%57,14)	
<b>Splenektomi yapılanlar</b>		27 (%45,76)	18 (%51,43)	0,750 <sup>b</sup>
<b>Splenektomi yapılmayanlar</b>		32 (%54,24)	17 (%48,57)	
<b>KİT yapılanlar</b>		5 (%8,47)	4 (%11,43)	0,723 <sup>b</sup>
<b>KİT yapılmayanlar</b>		54 (%91,53)	31 (%88,57)	
<b>Ortalama ferritin*</b>		2325,94±2439,15 (1607,50)	2268,24±2067,17 (1546,00)	0,728 <sup>c</sup>
<b>İyi şelasyon</b>		40 (%67,80)	28 (%80,00)	0,298 <sup>b</sup>
<b>Kötü şelasyon</b>		19 (%32,20)	7 (%20,00)	
<b>KC demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	20 (%48,78)	13 (%40,63)	0,306 <sup>b</sup>
	<b>Hafif</b>	15 (%36,59)	17 (%53,13)	
	<b>Orta-ciddi</b>	6 (%14,63)	2 (%6,25)	
<b>Kardiyak demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	35 (%81,40)	25 (%80,65)	0,935 <sup>b</sup>
	<b>Orta-ciddi</b>	8 (%18,60)	6 (%19,35)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Talasemi hastalarında boy kısalığı ile cinsiyet, splenektomi durumu, KİT durumu, ortalama ferritin değeri, şelasyon durumu, KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-9, p>0,05).

**Tablo-9:** Boy kısalığı olan talasemi hastalarının özellikleri

		Boy kısalığı olmayanlar (n:50)	Boy kısalığı olanlar (n:32)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	23 (%46,00)	13 (%40,63)	0,802 <sup>b</sup>
	Kadın	27 (%54,00)	19 (%59,38)	
Splenektomi yapılanlar		27 (%54,00)	18 (%56,25)	0,842 <sup>b</sup>
Splenektomi yapılmayanlar		23 (%46,00)	14 (%43,75)	
KİT yapılanlar		5 (%10,00)	4 (%12,50)	0,731 <sup>b</sup>
KİT yapılmayanlar		45 (%90,00)	28 (%87,50)	
Ortalama ferritin*		2580,02±2511,51 (1898,25)	2237,44±1955,47 (1764,00)	0,783 <sup>c</sup>
İyi şelasyon		32 (%64,00)	25 (%78,13)	0,267 <sup>b</sup>
Kötü şelasyon		18 (%36,00)	7 (%21,88)	
KC demir birikimi	Normal	19 (%47,50)	12 (%40,00)	0,337 <sup>b</sup>
	Hafif	15 (%37,50)	16 (%53,33)	
	Orta-ciddi	6 (%15,00)	2 (%6,67)	
Kardiyak demir birikimi	Normal	34 (%80,95)	23 (%79,31)	0,864 <sup>b</sup>
	Orta-ciddi	8 (%18,05)	6 (%20,68)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Boy kısalığı olan ve KİT yapılmış 4 hastanın ortalama KİT yaşı 18,83 yıl idi. Bu hastaların 3'ü BTM, 1'i BTİ tanıları ile takip edilmekteydi. 4 hastanın da KİT öncesi boy kısalığı mevcuttu.

OHA hastalarında boy kısalığı ile cinsiyet, şelasyon durumu, ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Boy kısalığı olanlarda otosplenektomi saptanma oranı, boy kısalığı olmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksektir (Tablo-10, p=0,007).



**Tablo-10:** Boy kısalığı olan OHA hastalarının özellikleri

		Boy kısalığı olmayan OHA hastaları (n:9)	Boy kısalığı olan OHA hastaları (n:3)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	7 (%77,78)	2 (%66,67)	0,700 <sup>b</sup>
	Kadın	2 (%22,22)	1 (%33,33)	
İyi şelasyon		7 (%77,78)	2 (%66,67)	0,700 <sup>b</sup>
Kötü şelasyon		2 (%22,22)	1 (%33,33)	
Ortalama ferritin*		914,44±1361,61 (281,00)	2596,50±3632,80 (922,50)	0,405 <sup>c</sup>
Otosplenektomi gelişenler		0 (%0,00)	2 (%66,67)	0,007 <sup>b</sup>
Otosplenektomi gelişmeyenler		9 (%100,00)	1 (%33,33)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Çalışmaya katılan hastalarda boy kısalığı ile hipogonadizm gelişimi değerlendirildi. Boy kısalığı olan hastalarda hipogonadizm anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Tablo-11, p=0,037).

**Tablo-11:** Çalışmaya katılan tüm hastalarda boy kısalığı ile hipogonadizm ilişkisi

	Boy kısalığı olmayanlar (n:59)	Boy kısalığı olanlar (n:35)	p
	n (%)	n (%)	
Hipogonadizmi olanlar	13 (%22,41)	15 (%42,86)	0,037 <sup>b</sup>
Hipogonadizmi olmayanlar	45 (%77,59)	20 (%57,14)	

b: Ki-Kare testi

## 2. Hipogonadizm ve Gecikmiş Puberte

Hastaların medikal verilerinde puberte ile ilgili verilerin yetersiz ve yaş gruplarının heterojen olması nedeniyle gecikmiş puberte yönünden yeterli düzeyde değerlendirme yapılamadı.

Hipogonadizm tanısı alan toplamda 28 hasta (n:28/94, %30) vardı. Hipogonadizm tanılı hastaların tamamı BTM hastasıydı. BTM grubunda hipogonadizm varlığı, BTİ ve OHA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo-12, p=0,002).

**Tablo-12:** Hastalıklara göre hipogonadizm dağılımı

	Talasemi majör (n:66)	Talasemi intermedia (n:16)	Orak hücre anemisi (n:12)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Hipogonadizmi olmayanlar</b>	37 (56,92)	16 (%100,00)	12 (%100,00)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
<b>Hipogonadizmi olanlar</b>	28 (43,08)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	

b: Ki-Kare testi

Hipogonadizimli hastalar arasında splenektomi geçirme oranı anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,000). Hipogonadizm ile cinsiyet, KİT durumu, ortalama ferritin, şelasyon durumu, KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-13, p>0,05).

**Tablo-13:** Hipogonadizmi olan hastalarının özellikleri

		Hipogonadizmi olmayan hastalar (n:65)	Hipogonadizmi olan hastalar (n:28)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	29 (%44,62)	15 (%53,57)	0,427 <sup>b</sup>
	Kadın	36 (%55,38)	13 (%46,43)	
Splenektomi yapılanlar		23 (%35,39)	22 (%78,57)	0,000 <sup>b</sup>
Splenektomi yapılmayanlar		42 (%64,61)	6 (%21,43)	
KİT yapılanlar		6 (%9,23)	3 (%10,71)	0,824 <sup>b</sup>
KİT yapılmayanlar		59 (%90,77)	25 (%89,29)	
Ortalama ferritin*		2144,93±2298,84 (1420,50)	2750,30±2281,32 (2194,50)	0,065 <sup>c</sup>
İyi şelasyon		48 (%73,85)	17 (%60,71)	0,308 <sup>b</sup>
Kötü şelasyon		17 (%26,15)	11 (%39,29)	
KC demir birikimi	Normal	23 (%51,11)	10 (%37,04)	0,064 <sup>b</sup>
	Hafif	15 (%33,33)	16 (%59,26)	
	Orta-ciddi	7 (%15,55)	1 (%3,70)	
Kardiyak demir birikimi	Normal	41 (%87,23)	19 (%73,08)	0,200 <sup>b</sup>
	Orta-ciddi	6 (%12,77)	7 (%26,92)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Hipogonadizm tanılı hastalarda büyük oranda (n:24/28, %86) hipogonadotropik hipogonadizm, daha az oranda (n:4/28, %14) hipergonadotropik hipogonadizm saptandı.

Hipergonadotropik hipogonadizm olan hastaların tamamı kadınlardan oluşmaktaydı. Kadın cinsiyet oranı hipergonadotropik hipogonadizm grubunda, hipogonadotropik hipogonadizmi olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,035).

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların splenektomi oranı hipergonadotropik hipogonadizm grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,022).

KİT yapılma oranı hipergonadotropik hipogonadizm grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,045). Ancak hipogonadizmi olup KİT yapılan toplamda 3 hastanın tamamında nakil öncesinde hipogonadizm saptanmıştı.

Hipergonadotropik hipogonadizm ve hipogonadotropik hipogonadizm grupları arasında ortalama ferritin değeri, şelasyon durumu, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-14, p>0,05).

**Tablo-14:** Hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm hastalarının demir birikimi değerlendirilmesi

		Hipogonadotropik hipogonadizm (n:24)	Hipergonadotropik hipogonadizm (n:4)	p
		n (%)	n (%)	
<b>Ortalama ferritin*</b>		2844,79±2347,26 (2194,50)	2183,37±2024,66 (1682,50)	0,646 <sup>c</sup>
<b>İyi şelasyon</b>		14 (%58,33)	3 (%75,00)	0,527 <sup>b</sup>
<b>Kötü şelasyon</b>		10 (%41,67)	1 (%25,00)	
<b>KC demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	10 (%41,67)	0 (%0,00)	0,344 <sup>b</sup>
	<b>Hafif</b>	13 (%54,17)	3 (%100,00)	
	<b>Orta-ciddi</b>	1 (%4,17)	0 (%0,00)	
<b>Kardiyak demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	17 (%73,91)	2 (%66,67)	0,790 <sup>b</sup>
	<b>Orta-ciddi</b>	6 (%26,09)	1 (%33,33)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Hipogonadizm tanılı hastaların aldığı tedaviler Tablo-15'te değerlendirildi.

**Tablo-15:** Hipogonadizm tanılı hastaların aldığı tedaviler

	<b>Hipogonadotropik hipogonadizm (n:24)</b>	<b>Hipergonadotropik hipogonadizm (n:4)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Transdermal estradiol</b>	1 (%4,17)	3 (%75,00)
<b>Kombine oral kontraseptif</b>	5 (%20,83)	1 (%25,00)
<b>Testosteron</b>	13 (%54,17)	0 (%0,00)
<b>Tedavi almayan</b>	5 (%20,83)	0 (%0,00)

### **3. Hipotiroidizm**

Çalışmaya katılan hastaların 10'unda (%11) klinik hipotiroidi, 1'inde (%1) subklinik hipotiroidi saptandı. Klinik hipotiroidisi ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların tamamı BTM tanısı ile izlenmekteydi.

Hipotiroidisi olan hastalarda splenektomi geçirme oranı anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,044$ ). Hipotiroidizm ile cinsiyet, KİT durumu, ortalama ferritin, şelasyon durumu, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-16,  $p>0,05$ ). Hipotiroidisi olup, KİT yapılan 1 hasta mevcuttu. Bu hasta nakil öncesinde hipotiroidi tanısı almıştı.

**Tablo-16:** Hipotiroidisi olan hastalarının özellikleri

		Hipotiroidisi olmayanlar (n:84)	Hipotiroidisi olanlar (n:10)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	40 (%47,62)	5 (%50,00)	0,887 <sup>b</sup>
	Kadın	44 (%52,38)	5 (%50,00)	
Splenektomi yapılanlar		37 (%44,05)	8 (%80,00)	0,044 <sup>b</sup>
Splenektomi yapılmayanlar		47 (%55,95)	2 (%20,00)	
KİT yapılanlar		8 (%9,52)	1 (%10,00)	0,961 <sup>b</sup>
KİT yapılmayanlar		76 (%90,48)	9 (%90,00)	
Ortalama ferritin*		2251,85±2360,54 (1439,25)	2746,35±1691,67 (2343,00)	0,125 <sup>c</sup>
İyi şelasyon		61 (%72,62)	7 (%70,00)	0,861 <sup>b</sup>
Kötü şelasyon		23 (%27,38)	3 (%30,00)	
KC demir birikimi	Normal	30 (%46,15)	3 (%37,50)	0,432 <sup>b</sup>
	Hafif	27 (%41,54)	5 (%62,50)	
	Orta-ciddi	8 (12,31)	0 (%0,00)	
Kardiyak demir birikimi	Normal	54 (%83,08)	6 (%66,67)	0,358 <sup>b</sup>
	Orta-ciddi	11 (%16,92)	3 (%33,33)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Hipotiroidizmi bulunan hastalarda boy kısalığı ilişkisi değerlendirildi ve anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo-17, p=0,166).

Hipotiroidizmi olan hastalarda hipogonadizm değerlendirmesi yapıldı. Hipotiroidisi olan hastalarda hipogonadizm saptanma oranı anlamlı derecede yüksekti (Tablo-17, p=0,001).

Hipotiroidizmi ve / veya hipogonadizmi olan hastalarda (n:30/94) ise boy kısalığı anlamlı olarak yüksek oranda saptandı (p=0,048).

Hipotiroidizmi olan hastalarla hipotiroidizm olmayan hastaların tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-17, p>0,05).

**Tablo-17:** Hipotiroidizm ile boy kısalığı, hipogonadizm ilişkisi ve hastaların tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

	Hipotiroidisi olanlar (n:10)	Hipotiroidisi olmayanlar (n:84)	p
	n (%)	n (%)	
Boy kısalığı olanlar	6 (%60,00)	29 (%34,52)	0,166 <sup>b</sup>
Boy kısalığı olmayanlar	4 (%40,00)	55 (%65,48)	
Hipogonadizm olanlar	8 (%80,00)	20 (%23,80)	0,001 <sup>b</sup>
Hipogonadizm olmayanlar	2 (%20,00)	64 (%76,20)	
TSH*	2,88±1,50 (2,65)	2,11±1,06 (1,89)	0,070 <sup>c</sup>
sT4*	0,88±0,20 (0,95)	0,97±0,13 (0,96)	0,205 <sup>c</sup>

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

#### 4. Diyabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

Çalışmada toplam 8 hastada (n:8/94, %9) DM, 1 hastada (%1) BGT, 1 hastada (%1) insülinoma saptandı. DM ile izlenen hastaların büyük çoğunluğu BTM tanılı iken sadece 1'i BTİ tanısı ile izlenmekteydi. OHA tanılı DM hastası saptanmadı.

DM olan 8 hastadan 6'sı (%75,00) tip 1 DM tanısı ile insülin tedavisi alırken, 2'si (%25,00) tip 2 DM tanısı ile metformin tedavisi almaktaydı.

DM'si olan ve DM'si olmayan gruplar arasında cinsiyet, KİT durumu, ortalama ferritin düzeyi, şelasyon durumu, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-18,

$p>0,05$ ). Diyabeti olan hastaların tamamında splenektomi öyküsü mevcuttu. Splenektomi oranı diyabeti olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo-18,  $p=0,002$ ). Diyabetli hastalarda hipogonadizm görülme oranı da anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo-18,  $p=0,008$ ).

Bir hasta tekrarlayan hipoglisemi atakları nedeniyle tetkik edilirken insülinoma saptanmış ve 37 yaşında pankreatektomi operasyonu geçirmiştir.



**Tablo-18: DM olan hastalarının özellikleri**

		<b>DM olmayanlar (n:86)</b>	<b>DM olanlar (n:8)</b>	
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	41 (%47,67)	4 (%50,00)	0,900 <sup>b</sup>
	<b>Kadın</b>	45 (%52,33)	4 (%50,00)	
<b>Splenektomi yapılanlar</b>		37 (%43,02)	8 (%100,00)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
<b>Splenektomi yapılmayanlar</b>		49 (%56,98)	0 (%0,00)	
<b>KİT yapılanlar</b>		8 (%9,30)	1 (%12,50)	0,568 <sup>b</sup>
<b>KİT yapılmayanlar</b>		78 (%90,70)	7 (%87,50)	
<b>Ortalama ferritin*</b>		2384,13±2362,80 (1610,50)	1447,93±1163,35 (1271,75)	0,329 <sup>c</sup>
<b>İyi şelasyon</b>		61 (%70,93)	7 (%87,50)	0,437 <sup>b</sup>
<b>Kötü şelasyon</b>		25 (%29,07)	1 (%12,50)	
<b>KC demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	27 (%41,54)	6 (%75,00)	0,212 <sup>b</sup>
	<b>Hafif</b>	30 (%46,15)	2 (%25,00)	
	<b>Orta-ciddi</b>	8 (%12,31)	0 (%0,00)	
<b>Kardiyak demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	52 (%78,79)	8 (%100,00)	0,207 <sup>b</sup>
	<b>Orta-ciddi</b>	14 (%21,21)	0 (%0,00)	
<b>Hipogonadizmi olanlar</b>		22 (%25,58)	6 (%75,00)	<b>0,008<sup>b</sup></b>
<b>Hipogonadizmi olmayanlar</b>		64 (%74,42)	2 (%25,00)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

## 5. Dislipidemi

Çalışmaya katılan hastaların 55'inde (n:55/94, %59) dislipidemi tablosu saptandı. Bu hastaların 40'ında (%73) BTM, 9'unda (%16) BTİ, 6'sında (%11) OHA tanısı mevcuttu. BTM, BTİ ve OHA gruplarında dislipidemi saptanması yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo-19, p=0,423).

Dislipidemisi olan hastaların HDL değeri, dislipidemisi olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,008). İki grup arasında LDL, total kolesterol, trigliserid değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-19).

**Tablo-19:** Dislipidemisi olan hastaların dağılımı ve lipid profili değerlendirmesi

	<b>Dislipidemisi olanlar (n:55)</b>	<b>Dislipidemisi olmayanlar (n:13)</b>	<b>p</b>
<b>Talasemi major</b>	40 (%73,47)	9 (%26,53)	0,423 <sup>b</sup>
<b>Talasemi intermedia</b>	9 (%90,00)	1 (%10,00)	
<b>Orak hücre anemisi</b>	6 (%75,00)	3 (%25,00)	
<b>HDL*</b>	27,80±8,72 (27,50)	55,92±17,87 (53,00)	<b>0,008<sup>c</sup></b>
<b>LDL*</b>	64,76±26,87 (57,00)	72,67±37,32 (57,00)	0,310 <sup>c</sup>
<b>Total kolesterol*</b>	117,00±40,32 (112,50)	145,15±27,10 (139,00)	0,104 <sup>c</sup>
<b>Trigliserid*</b>	142,62±66,48 (131,00)	78,85±21,89 (131,00)	0,524 <sup>c</sup>

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Talasemi hastaları arasında dislipidemi dağılımı incelendiğinde; BTM ve BTİ grupları arasında HDL düşüklüğü, LDL yüksekliği, total kolesterol yüksekliği ve trigliserid yüksekliği bakımından anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

Dislipidemi varlığı ile cinsiyet, KİT durumu, splenektomi durumu, ortalama ferritin değeri, şelasyon durumu, kardiyak demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-20,  $p>0,05$ ). Karaciğer MRG'de hafif demir birikimi dislipidemisi olan grupta daha yüksek oranda saptandı (Tablo-20,  $p=0,053$ ).

**Tablo-20:** Dislipidemisi olan hastalarının özellikleri

		Dislipidemisi olmayanlar (n:13)	Dislipidemisi olanlar (n:55)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	6 (%46,15)	28 (%50,91)	0,758 <sup>b</sup>
	Kadın	7 (%53,85)	27 (%49,09)	
Splenektomi yapılanlar		8 (%61,54)	32 (%58,18)	0,825 <sup>b</sup>
Splenektomi yapılmayanlar		5 (%38,46)	23 (%41,82)	
KİT yapılanlar		1 (%7,69)	6 (%10,91)	0,731 <sup>b</sup>
KİT yapılmayanlar		12 (%92,31)	49 (%89,09)	
Ortalama ferritin*		2167,53±2248,71 (1310,00)	2428,39±2386,00 (1546,00)	0,623 <sup>c</sup>
İyi şelasyon		9 (%69,23)	40 (%72,73)	0,801 <sup>b</sup>
Kötü şelasyon		4 (%30,77)	15 (%27,27)	
KC demir birikimi	Normal	7 (%53,85)	20 (%36,36)	0,053 <sup>c</sup>
	Hafif	1 (%7,69)	23 (%41,82)	
	Orta-ciddi	2 (%15,38)	5 (%9,09)	
Kardiyak demir birikimi	Normal	9 (%69,23)	38 (%69,09)	0,669 <sup>c</sup>
	Orta-ciddi	1 (%7,69)	10 (%18,18)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

## 6. Hipoparatiroidi

Çalışmamıza katılan hastaların 3'ünde (n:3/94, %3) hipoparatiroidi saptandı. Hipoparatiroidisi olan 3 hasta da BTM tanısı ile takip edilmekteydi.

Hipoparatiroidizm ile cinsiyet, splenektomi durumu, KİT durumu, ortalama ferritin, şelasyon durumu, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-21,  $p>0,05$ ). Hipoparatiroidizmi olan hastaların tümüne splenektomi yapılmıştı.

**Tablo-21 : Hipoparatiroidisi olan hastalarının özellikleri**

		Hipoparatiroidisi olmayanlar (n:86)	Hipoparatiroidisi olanlar (n:3)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	40 (%46,51)	2 (%66,67)	0,600 <sup>b</sup>
	Kadın	46 (%53,49)	1 (%33,33)	
Splenektomi yapılanlar		41 (%47,67)	3 (%100,00)	0,117 <sup>b</sup>
Splenektomi yapılmayanlar		45 (%52,33)	0 (%0,00)	
KİT yapılanlar		9 (%10,47)	0 (%0,00)	0,555 <sup>b</sup>
KİT yapılmayanlar		77 (%89,53)	3 (%100,00)	
Ortalama ferritin*		2422,63±2353,30 (1751,25)	1992,16±666,84 (2257,50)	0,733 <sup>c</sup>
İyi şelasyon		60 (%69,77)	3 (%100,00)	0,553 <sup>b</sup>
Kötü şelasyon		26 (%30,23)	0 (%0,00)	
KC demir birikimi	Normal	31 (%45,59)	1 (%33,33)	0,731 <sup>b</sup>
	Hafif	29 (%42,65)	2 (%66,67)	
	Orta-ciddi	8 (%11,76)	0 (%0,00)	
Kardiyak demir birikimi	Normal	57 (%82,61)	2 (%66,67)	0,482 <sup>b</sup>
	Orta-ciddi	12 (%17,39)	1 (%33,33)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Hipoparatiroidizmi olan hastalarda anlamlı olarak PTH değerlerinde düşüklük (p=0,038) ve Ca düşüklüğü (p=0,000) saptandı. Hipoparatiroidizmi olan ve olmayan hastaların P, ALP ve 25 OH D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-22, p>0,05).

**Tablo-22:** Hipoparatiroidizimli talasemi hastalarının Ca, P, ALP, D vitamini, PTH değerleri

	Hipoparatiroidizmi olmayanlar (n:86)	Hipoparatiroidizmi olanlar (n:3)	p
	ort±ss (medyan)	ort±ss (medyan)	
<b>Ca</b>	9,48±0,46 (9,50)	7,96±0,40 (7,90)	<b>0,000<sup>d</sup></b>
<b>P</b>	4,19±0,69 (4,10)	4,56±1,15 (4,00)	0,433 <sup>d</sup>
<b>ALP</b>	127,84±63,42 (109,00)	104,33±40,61 (85,00)	0,448 <sup>c</sup>
<b>25 OH D vitamini</b>	17,27±8,72 (17,10)	13,00±2,10 (13,00)	0,543 <sup>c</sup>
<b>PTH</b>	46,30±22,59 (42,20)	22,90±12,31 (24,40)	<b>0,038<sup>c</sup></b>

c: Mann Whitney U testi

d: Student T testi

Çalışmaya katılan hastalardan 3'ünde (%3) hipokalsemi, 1'inde (%1) hiperkalsemi saptandı. 1 hastada (%1) hiperfosfatemi tablosu mevcuttu. Hipokalsemi, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi tablosu olan tüm hastalar BTM tanısı ile takip edilmekteydi.

Talasemi ve OHA tanılı hastaların D vitamini düzeylerine göre dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-23, p>0,05).

**Tablo-23:** Hastaların D vitamini düzeylerine göre dağılımı

	Talasemi (n:82)	Orak hücre anemisi (n:12)	p
	n (%)	n (%)	
<b>D vitamini normal</b>	26 (%35,62)	3 (%37,50)	0,954 <sup>b</sup>
<b>D vitamini yetersizliği</b>	22 (%30,14)	2 (%25,00)	
<b>D vitamini eksikliği</b>	25 (%34,25)	3 (%37,50)	

b: Ki-Kare testi

## 7. Osteopeni ve Osteoporoz

Çalışmaya dahil edilen hastaların toplam 18'inde (n:18/94, %19) osteopeni, 49'unda (n:49/94, %52) osteoporoz saptandı. Osteopeni nedeni ile izlenen hastaların 14'ü BTM, 3'ü BTİ ve 1'i OHA tanısı ile, osteoporozu olan hastaların 38'i BTM, 7'si BTİ ve 4'ü OHA tanısı ile takip edilmektedir.

**Tablo-24:** Hastaların kemik mineral dansitometrelerine göre dağılımı

	<b>Normal (n:6)</b>	<b>Osteopeni (n:18)</b>	<b>Osteoporoz (n:49)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Talasemi</b>	5 (%83,33)	17 (%94,44)	45 (%91,84)
<b>Orak hücre anemisi</b>	1 (%16,67)	1 (%5,56)	4 (%8,16)
<b>Z skoru</b>	-0,73 ± -0,19 (-0,80)	-1,31 ± 0,3 (-1,20)	-2,94 ± 0,96 (-2,70)

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

Osteoporoz tanısı alan hastalar ile osteoporozu olmayanlar arasında cinsiyet, splenektomi durumu, KİT durumu, ortalama ferritin değeri, şelasyon durumu, kardiyak demir birikimi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Osteoporozu olan grupta hafif KC demir birikiminin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo-25, p=0,034).

**Tablo-25:** Osteoporoz tanılı hastalarının değerlendirilmesi

		<b>Osteoporozu olmayanlar (n:24)</b>	<b>Osteoporozu olanlar (n:49)</b>	<b>p</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	10 (%41,67)	24 (%48,98)	0,735 <sup>b</sup>
	<b>Kadın</b>	14 (%58,33)	25 (%51,02)	
<b>Splenektomi yapılanlar</b>		11 (%45,83)	29 (%59,18)	0,409 <sup>b</sup>
<b>Splenektomi yapılmayanlar</b>		13 (%54,17)	20 (%40,82)	
<b>KİT yapılanlar</b>		4 (%16,67)	4 (%8,16)	0,426 <sup>b</sup>
<b>KİT yapılmayanlar</b>		20 (%83,33)	45 (%91,84)	
<b>Ortalama ferritin*</b>		2862,70±2941,19 (1760,50)	2290,41±2091,96 (1941,50)	0,823 <sup>c</sup>
<b>İyi şelasyon</b>		16 (%66,67)	36 (%73,47)	0,743 <sup>b</sup>
<b>Kötü şelasyon</b>		8 (%33,33)	13 (%26,53)	
<b>KC demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	11 (%45,83)	19 (%38,77)	0,034 <sup>b</sup>
	<b>Hafif</b>	6 (%25,00)	23 (%46,94)	
	<b>Orta-ciddi</b>	5 (%20,83)	2 (%4,08)	
<b>Kardiyak demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	20 (%83,33)	33 (%67,35)	0,358 <sup>b</sup>
	<b>Orta-ciddi</b>	3 (%12,50)	10 (%20,41)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Osteoporoz tanılı hastalarda 25 OH D vitamini medyan değeri 13,00 (min 3,9, max 31,1) osteoporozu olmayan hastalarda 25 OH D

vitamini medyan değeri 18,95 (min 5,5, max 49,2) saptandı (p=0,052). Ca, P, ALP, PTH değerleri bakımından osteoporozu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-26, p>0,05).

Osteoporoz saptanan toplam 49 hastanın 9'unda (%18) fraktür öyküsü mevcuttu. Osteoporoz saptanmayan hastalarda fraktür öyküsü yoktu. Osteoporoz ve fraktür gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo-26, p=0,026). Fraktürü olan 3 hastanın 2 defa, 6 hastanın ise 1 defa fraktür öyküsü vardı. Fraktürlerin dağılımı toplamda 3 femur, 3 humerus, 2 vertebra, 2 radius, 2 tibia-fibula fraktürü şeklindeydi.

Fraktürü olan hastaların fraktürü olmayanlara göre Ca, P, ALP, D vitamini, PTH, TSH ve sT4 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Osteoporozu olan hastalarda hipogonadizm değerlendirmesi yapıldığında osteoporozu olan hastalarda hipogonadizm anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo-26, p=0,001).

**Tablo-26:** Osteoporozlu hastaların Ca, P, ALP, 25 OH D vitamini, PTH, fraktür varlığı ve hipogonadizm varlığı yönünden değerlendirilmesi

	Osteoporozu olmayanlar (n:24)	Osteoporozu olanlar (n:49)	p
	n (%)	n (%)	
<b>Ca*</b>	9,42±0,42 (9,40)	9,41±0,60 (9,50)	0,935 <sup>d</sup>
<b>P*</b>	4,27±0,69 (4,35)	4,25±0,74 (4,10)	0,878 <sup>d</sup>
<b>ALP*</b>	149,65±75,72 (131,00)	118,81±57,69 (103,00)	0,127 <sup>c</sup>
<b>25 OH D vitamini*</b>	20,08±10,53 (18,95)	14,78±7,08 (13,00)	<b>0,052<sup>c</sup></b>
<b>PTH*</b>	40,77±15,85 (40,40)	46,98±23,76 (43,10)	0,402 <sup>c</sup>
<b>Fraktürü olmayanlar</b>	24 (%100,00)	40 (%85,71)	<b>0,026<sup>b</sup></b>
<b>Fraktürü olanlar</b>	0 (%0,00)	9 (%14,29)	
<b>Hipogonadizmi olmayanlar</b>	22 (%91,66)	24 (%48,98)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
<b>Hipogonadizmi olanlar</b>	2 (%8,34)	25 (%51,02)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

d: Student T testi

## 8. Adrenal Yetmezlik

Çalışmaya katılan hastalar içerisinde adrenal yetmezlik tanısı alan 1 hasta mevcuttu. Bu hasta BTM tanısı ile takip edilmekteydi. Poliklinik kontrolünde hiponatremi, hiperkalemi tablosu saptanması üzerine ACTH uyarı testi yapılarak tanı almış ve hidrokortizon tedavisi başlanmıştır.

Her 3 hastalık grubu da endokrin komplikasyonlar (boy kısalığı, hipogonadizm, hipotiroidi, DM, dislipidemi, hipoparatiroidi ve osteoporoz gelişimi) yönünden değerlendirildiğinde BTM grubunda 55 hastanın (%83), BTİ grubunda 12 hastanın (%75), OHA grubunda 6 hastanın (%50) en az bir endokrinolojik komplikasyonunun olduğu gözlemlendi. BTM grubunda en



az 1 endokrin komplikasyon görülme oranı OHA grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı (Tablo-27, p=0,032).

**Tablo-27:** Endokrinolojik komplikasyonu olanlar ve olmayanların karşılaştırması

	Talasemi major (n:66)	Talasemi intermedia (n:16)	Orak hücre anemisi (n:12)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Endokrinolojik komplikasyonu olmayanlar</b>	11 (%16,67)	4 (%25,00)	6 (%50,00)
<b>En az 1 endokrinolojik komplikasyonu olanlar</b>	55 (%83,33)*	12 (%75,00)	6 (%50,00)*

\* p= 0,032 (Ki-Kare testi)

En az 1 endokrinolojik komplikasyonu olan hastaların güncel yaşı ve ortalama ferritin değerleri anlamlı ölçüde yüksek saptandı (Tablo-28, p=0,000 ve p=0,036). Şelasyon durumu, KC ve kardiyak demir birikimi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo-28:** Endokrinolojik komplikasyonu olanların ve olmayanların yaş, ferritin, şelasyon durumu, demir birikimi değerlendirilmesi

	En az bir endokrinolojik komplikasyonu olanlar (n:73)	Endokrinolojik komplikasyonu olmayanlar (n:21)	p
	n (%)	n (%)	
<b>Güncel yaş*</b>	25,98±9,99 (24,72)	10,81±8,41 (8,01)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
<b>Ortalama ferritin*</b>	2569,28±2463,93 (1941,50)	1383,90±1232,96 (1210,00)	<b>0,036<sup>c</sup></b>
<b>İyi şelasyon</b>	51 (%69,86)	17 (%80,95)	0,469 <sup>b</sup>
<b>Kötü şelasyon</b>	22 (%30,14)	4 (%19,05)	
<b>KC demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	28 (%42,42)	0,200 <sup>b</sup>
	<b>Hafif</b>	31 (%46,97)	
	<b>Orta-ciddi</b>	7 (%10,61)	
<b>Kardiyak demir birikimi</b>	<b>Normal</b>	53 (%80,30)	0,624 <sup>b</sup>
	<b>Orta-ciddi</b>	13 (%19,70)	

\*ort ± ss (medyan) şeklinde verilmiştir.

b: Ki-Kare testi

c: Mann Whitney U testi

Endokrin komplikasyonların genel olarak dağılımı Tablo-29'da verilmiştir.

Endokrin komplikasyonların büyük bir kısmı BTM ve BTİ hastalarında gözlenmiştir. OHA hastalarında boy kısalığı, dislipidemi ve osteoporoz dışında endokrin komplikasyon saptanmadı.

**Tablo-29:** Endokrinolojik komplikasyonların dağılımı

	<b>Talasemi major (n:66)</b>	<b>Talasemi intermedia (n:16)</b>	<b>Orak hücre anemisi (n:12)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Boy kısalığı olanlar</b>	29 (%43,94)	3 (%18,75)	3 (%25,00)
<b>Hipogonadizmi olanlar</b>	28 (%42,42)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>Klinik hipotiroidisi olanlar</b>	10 (%15,15)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>Subklinik hipotiroidisi olanlar</b>	1 (%1,52)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>Diyabeti olanlar</b>	7 (%10,61)	1 (%6,25)	0 (%0,00)
<b>İnsülin direnci olanlar</b>	1 (%1,52)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>İnsülinoma</b>	1 (%1,52)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>Dislipidemisi olanlar</b>	40 (%60,61)	9 (%56,25)	6 (%50,00)
<b>Hipoparatiroidisi olanlar</b>	3 (%4,55)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
<b>Osteoporozu olanlar</b>	38 (%57,58)	7 (%43,75)	4 (%33,33)
<b>Osteopenisi olanlar</b>	14 (%21,21)	3 (%18,75)	1 (%8,33)
<b>Adrenal yetmezliği olanlar</b>	1 (%1,52)	0 (%0,00)	0 (%0,00)

## TARTIŞMA

Çalışmamızda 2016-2020 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen BTM, BTİ ve OHA tanılı toplam 96 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve bu hastaların 94'ünde tedavi sırasında gelişen endokrinolojik komplikasyonlar değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastalardan 66 tanesinin BTM (%70), 16 tanesinin BTİ (%17), 12 tanesinin OHA (%13) tanısı vardı.

Talasemi hastalarında aşırı demir birikimi artmış morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (106). OHA hastalarında komplikasyonları tedavi etmek, önlemek amacıyla tek seferlik veya uzun vadeli transfüzyon programları düzenlenebilir (106). Yapılan kan transfüzyonları OHA hastalarında demir birikimine yol açar. Vücuttaki demir yükünün bir göstergesi olarak değerlendirilen serum ferritin değerlerine bakıldığında, çalışmaya katılan talasemi hastalarının ortalama serum ferritin değerleri OHA hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,006$ ). OHA tanılı 3 hastanın (%25) ortalama serum ferritin düzeyi  $>2500 \mu\text{g/l}$  saptandı. Bu hastalar aralıklı veya düzenli kan transfüzyonu yapılmış hastalardı. BTM hastalarının serum ferritin medyan değeri BTİ hastalarının serum ferritin medyan değerinden yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $2064,75 \mu\text{g/l} - 1459,25 \mu\text{g/l}$ ).

Vücut demir birikimi değerlendirmesinde serum ferritin değerine ilaveten hastaların KC ve kardiyak MRG'si kullanıldı. Aydınok ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (107) serum ferritin değerinin KC demir birikimini tahmin etmede güvenilir olabileceği, kardiyak demir birikimini tahmin etmede ise zayıf korelasyon gösterdiği ve güvenilir olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde KC MRG'de ciddi demir birikimi saptanan hastaların ortalama serum ferritin değerleri, demir birikimi saptanmayan hastaların ortalama serum ferritin değerine ve hafif demir birikimi olan hastaların ortalama serum ferritin değerine kıyasla anlamlı olarak yüksekti

( $p=0,04$  ve  $p=0,028$ ). Kardiyak MRG'de ciddi demir birikimi saptanan hastaların ortalama serum ferritin değerleri, demir birikimi saptanmayan hastaların ortalama serum ferritin değerlerine kıyasla daha yüksek saptandı ( $3932,20 \mu\text{g/l}$  -  $2545,19 \mu\text{g/l}$ ) ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p=0,077$ ).

Boy kısalığı ve büyüme geriliği BTM, BTİ ve OHA hastalarında yaygın olarak görölmektedir. Talasemi hastalarında kronik anemi, transfüzyona bağlı artmış demir yükü, hipersplenizm, şelasyon toksisitesi, büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu-IGF 1 aksında bozulma, hipotiroidizm, hipogonadizm, gecikmiş puberte gibi faktörler boy kısalığının nedeni olabilir (108). OHA hastalarında boy kısalığı sık görülen endokrin bozukluklardandır ancak patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (109). Çalışmaya katılan hastaların 35'inde (%37) boy kısalığı tespit edildi. BTM, BTİ ve OHA grupları arasında boy kısalığı ve ortalama boy uzunlukları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum her 3 hastalıkta da boy kısalığının sık görülen komplikasyonlardan biri olması nedeniyle açıklanabilir. Boy kısalığı olan hastalarda cinsiyet, splenektomi durumu, KİT durumu, ortalama ferritin, şelasyon durumu, KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi yönünden anlamlı farklılık yoktu.

Talasemi hastalarında boy kısalığı prevalansı %8 ile %75 aralığında değişmektedir (110). Çalışmamızda talasemi hastalarının %39'unda ( $n:32/82$ ) boy kısalığı saptandı. Bu hastaların 19'u (%59) kadın, 13'ü (%41) erkekti. Boy kısalığının kadın cinsiyette fazla görölmesi, talasemi tanılı kadın hasta sayısının daha fazla olmasına bağlanabilir. BTM hastalarının katıldığı uluslararası çok merkezli bir çalışmada erkeklerde %31,1 kadınlarda %30,6 boy kısalığı saptanmıştır (29). Kısa boy genellikle erkeklerde 5-6 yaşından, kadınlarda 8 yaşından, iyi transfüze edilen hastalarda 10 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (110). 10 yaş altında olan 11 talasemi hastasının sadece 1 tanesinde boy kısalığı mevcuttu. Bu durum demir birikiminin az olması ve şelasyon tedavisinin yan etkilerine daha az maruz kalınmasına bağlı olarak boy kısalığının ilerleyen yaşlarda geliştiğini düşündürür.

Talasemi hastalarında boy kısalığı ile splenektomi durumu, KİT durumu arasında ilişki saptanmadı. Boy kısalığı olup KİT yapılmış 4 talasemi hastası vardı. Bu hastaların tamamında nakil öncesinde boy kısalığı mevcuttu. Bu nedenle çalışmaya katılan hastalarımızda KİT'in boy kısalığına etkisini net olarak değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Boy kısalığı olan talasemi hastalarının ortalama ferritin değeri ile boy kısalığı olmayan hastaların ortalama ferritin değerleri aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların son 10 ferritin değerine bakılarak değerlendirme yapılması nedeniyle sonuçlar büyüme dönemini yansıtmayabilir. Ortalama ferritin değeri ile boy kısalığı arasında anlamlı ilişki saptanmamasının buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Boy kısalığı ile karaciğer MRG ve kardiyak MRG demir birikimleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Talasemi hastalarında vücut kitle indeksinin sağlıklı sınırlarda olduğunu gösteren çalışmalar gösterilmiştir (111). Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza katılan talasemi hastalarının sadece 2 tanesinde obezite mevcuttu.

OHA hastalarında sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük boy uzunluğu, düşük vücut ağırlığı ve düşük vücut kitle indeksi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (109). Çalışmaya katılan OHA hastalarının %25'inde (n:3/12) boy kısalığı vardı. Ortalama vücut kitle indeksi 20,19 kg/m<sup>2</sup> idi. Boy kısalığı olan 3 OHA hastasından 2'si erkek, 1'i kadın cinsiyetteydi. Boy kısalığı olan OHA hastalarının ortalama ferritin düzeyleri ve kötü şelasyon durumunda olma yüzdeleri boy kısalığı olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı. Bu veriler OHA hastalarında boy kısalığına demir birikiminin katkısının olabileceğini düşündürür. Boy kısalığı olan OHA hastalarında otosplenektomi gelişme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,007). Otosplenektominin endokrin komplikasyonlarla ilişkisini daha kapsamlı değerlendirecek çalışmalara gereksinim vardır.

Talasemi hastalarında boy kısalığına neden olan faktörlerden birisi hipogonadizmdir (1). Çalışmaya katılan hastalarda boy kısalığı olanlarda hipogonadizm anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,037).

Çalışmaya katılan hastaların 28'inde (%30) hipogonadizm saptandı. Hipogonadizmi olan hastaların tamamı BTM tanısı ile izlenmekteydi. BTM hastalarında hipogonadizm görülme sıklığının, BTİ ve OHA grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,002).

BTM hastalarını etkileyen en sık komplikasyonlardan birisi hipofizde, gonadlarda veya her ikisinde demir birikimine bağlı gözlenen hipogonadizmdir (34). Hipogonadizmin prevalansı çalışmalardaki yaş grubuna, transfüzyon kapsamlarına, şelasyon tedavilerine göre farklılık gösterir. 2004 yılında toplamda 3817 BTM tanılı hastanın değerlendirildiği 29 merkezin verilerinde hipogonadizm prevalansı adölesanlarda %38, erişkinlerde %43 olarak bildirilmiştir (34). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde BTM hastalarının %43'ünde hipogonadizm vardı (n:28/65).

BTİ hastalarına yönelik Karimi ve ark.'nın (25) yayınladığı çok merkezli bir çalışmada hipogonadizm prevalansı %10,1 olarak bildirilmiştir. Merkezimizde takip edilen 16 BTİ hastasında hipogonadizm saptanmadı. Bu durum BTİ tanılı vaka sayısının azlığı ile açıklanabilir.

OHA hastaları için hipogonadizme yönelik yayınlanmış veriler kısıtlıdır. Mandese ve ark.'nın (109) 52 hasta ile yaptığı çalışmada sadece 2 hastada hipogonadizm belirlenmiş ve hipogonadizmin etiyojisi net olarak anlaşılammıştır. Çalışmamıza katılan OHA tanılı hastalarda hipogonadizm saptanmadı.

Farklı ülkelerde talasemi hastalarına yönelik yapılan çalışmalarda erkek cinsiyette hipogonadizm daha fazla görülmüştür (112). Çalışmamızda BTM tanılı erkek hastalarda prevalans %48 (n:15/31), kadın hastalarda prevalans %37 (n:13/35) olarak bulundu. Hipogonadizmi olan hastalarda cinsiyet yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ancak cinsiyete göre prevalans dağılımı literatürdeki verilerle benzerlik gösterdi ve erkek cinsiyette hipogonadizm oranı daha yüksekti.

Hipogonadizm gelişimi ile splenektomi arasında anlamlı ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Bordbar ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada splenektomili talasemi hastalarında hipogonadizm daha sık görülmüştür (113). Çalışmamızda hipogonadizmi olan hastaların

%79'unda splenektomi öyküsü vardı ve hipogonadizmi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,000).

KİT sonrasında hipogonadizm gelişen hastalarda ana faktör myeloablatif kemoterapi rejimleridir ve çoğunlukla hipergonadotropik hipogonadizm gözlenir (114). Ancak çalışmamızda hipogonadizm tanısı olup KİT yapılan hastaların tamamında nakil öncesinde hipogonadizm saptanmıştı. Bu nedenle KİT durumunun hipogonadizm üzerine etkisi net değerlendirilememiştir.

Hipogonadizmi olan hastaların ortalama ferritin değerleri hipogonadizmi olmayan hastaların ortalama ferritin değerlerine göre daha yüksekti. Hipogonadizm varlığı ile ortalama ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde düşük ferritin düzeyinin hipogonadizm riskini azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur (115). Şelasyon durumu ile hipogonadizm gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda KC MRG ile saptanan demir birikimi ile hipogonadizm arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hipogonadizmi olan hastaların %63'ünde KC demir birikimi saptanmışken, hipogonadizmi olmayan hastalarda bu oran %49'du. Kanbour ve ark.'nın yaptığı çalışmada (116) karaciğer demir birikimi ile hipogonadizm arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni hastaların bütün yaşam dönemlerindeki demir birikim düzeyinin bilinmemesi ve şelasyon tedavilerinin hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini kısmen koruması olabilir. Kardiyak demir birikimi ile hipogonadizm gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak kardiyak demir birikimi olan hasta yüzdesi hipogonadizmi olan grupta daha yüksekti. Kardiyak demir birikiminin KC demir birikiminden daha sonra geliştiği düşünüldüğünde kardiyak demir birikimi olan hastaların daha uzun süre demir toksisitesine maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Uzun süreli demir toksisitesi gonad fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir.

Literatürdeki çalışmalar hipogonadotropik hipogonadizmin talasemi hastalarında daha sık olduğunu göstermiştir (117). Hipofiz bezindeki gonadotropin salgılayan hücrelerin gonadlara kıyasla demir

birikiminden daha fazla etkilendiği düşünülmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %86 oranında hipogonadotropik hipogonadizm vardı. Hipergonadotropik hipogonadizmi olan sadece 4 hasta vardı. Bu hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi, splenektomi oranları hipogonadotropik hipogonadizm grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ( $p=0,022$ ). Hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm grupları arasında ortalama serum ferritini, şelasyon durumu, KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastaların 10'unda (%11) klinik hipotiroidi, 1'inde (%1) subklinik hipotiroidi saptandı. Hipotiroidi tanısı alan hastaların tamamı BTM hastasıydı. Talasemi hastalarında demir birikimine bağlı olarak hipotiroidizm gelişebilmektedir. BTM hastalarında hipotiroidizm sıklığı farklı çalışmalarda hastaların yaş farklılığı, etnik heterojenite, şelasyon tedavi protokollerindeki çeşitliliklere bağlı olarak %4 ile %29 arasında değişmektedir (42). BTM hastalarımızda literatürle uyumlu olarak %17 (n:11/66) oranında hipotiroidizm saptandı.

OHA hastalarında endokrin komplikasyonların fizyopatolojik mekanizması net olmamasına rağmen Özen ve ark.'nın (118) 50 OHA hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların %6'sında hipotiroidizm geliştiği ifade edilmiştir. Merkezimizde takip edilen OHA tanılı hastalarda ise hipotiroidizm saptanmamıştır. Çalışmaya katılan OHA tanılı hasta sayısının az olması ile bu durum açıklanabilir.

De Sanctis ve ark.'nın (119) çalışmasında talasemi hastalarında tiroid disfonksiyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hipotiroidisi olan hastalarımızın %45,5'i erkek, %54,5'i kadındı ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktu.

Talasemi hastalarında dalak, transferrine bağlı olmayan demir ve serbest demiri tutan bir depo görevi görür (38). Bu nedenle splenektomi geçiren hastalarda demir toksisitesinde artışa bağlı olarak hipotiroidizm oranlarının daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (38).



Çalışmamızda hipotiroidisi olan hastaların splenektomi oranları diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,044$ ).

Talasemi hastalarında ferritin yüksekliği olduğunda hipotiroidizm gelişebileceğini öngören çalışmalar mevcuttur (120). Merkezimizde takip edilen hastalarda hipotiroidisi olanların ortalama ferritin değeri hipotiroidisi olmayanlara kıyasla literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptandı. KC MRG ve kardiyak MRG ile demir birikimi değerlendirmesinde iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hipotiroidizm ile KİT durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hipotiroidi tanısı olup KİT yapılan sadece 1 hasta vardı ve bu hasta nakil öncesinde hipotiroidi tanısı almıştı.

Hipotiroidizmin kendisi talasemi hastalarında boy kısalığına sebep olabilir (120). Boy kısalığı olan hastaların %17,1'inde hipotiroidi varken, boy kısalığı olmayan hastaların %6,7'sinde hipotiroidi mevcuttu. Ancak istatistiksel olarak hipotiroidi ile boy kısalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hipotiroidisi olan hastalarda hipogonadizm gelişimi anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,001$ ). Hipofiz bezinde demir birikimine bağlı bu iki klinik tablonun beraber görülebileceği düşünülmektedir. Hipotiroidizmi ve / veya hipogonadizmi olan hastalarda boy kısalığı anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,048$ ).

Hipotiroidisi olan grupta hastaların ortalama TSH değeri daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu durum hastaların bakılan en son tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmeye alınırken, tanı anındaki tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirmeye alınmamış olması ve tiroid hormon replasman tedavisi almaları nedeniyle ötiroid olmalarına bağlıdır.

Talasemi hastalarında pankreasta demir birikimi ve  $\beta$  hücre hasarı, karaciğerde demir birikimine bağlı disfonksiyon gibi faktörler diyabet gelişimine yol açmaktadır (47). 35 çalışmanın katıldığı bir meta-analizde BTM hastalarında diyabet prevalansı %6,5, 12 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %12,4 olarak

belirtmiştir (48). Çalışmamızda BTM hastalarının 7'sinde (%11), BTİ hastalarının 1'inde (%6) DM saptandı. BGT saptanan sadece 1 hasta vardı.

DM tanısı olan talasemi hastalarında cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmediği belirtilmekle beraber bazı çalışmalarda erkek, bazı çalışmalarda kadın cinsiyette daha sık olduğunu ifade edilmiştir (121). Çalışmamızda DM kadın ve erkek cinsiyette benzer oranlarda görülmüştür.

Bordbar ve ark.'nın (113) çalışmasında splenektominin hipogonadizm, DM ve hipoparatiroidi sıklığını arttırdığı, hızlı bir ferritin yükselmesine neden olduğu ve uzun dönemde morbiditelere yol açtığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda diyabeti olan hastaların tamamında splenektomi öyküsü vardı ve splenektomi oranı diyabeti olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,002$ ).

KİT durumu ile DM arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. KİT yapılmış olup DM tanısı olan sadece 1 hasta mevcuttu. Bu hastanın DM tanısı nakil tarihinden daha önce konmuştu.

Literatürde DM tanılı talasemi hastalarında ferritin düzeyini, KC MRG demir birikimini, kardiyak MRG demir birikimini değerlendiren ve çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Olivatto ve ark.'nın (122) çalışmasında DM hastalarının serum ferritin değerlerinin diyabeti olmayan talasemi hastalarına göre daha düşük olduğu, DM hastalarında ciddi KC demir birikimi gözlenmediği belirtilmiş. Matter ve ark.'nın (123) çalışmasında ise DM'li talasemi hastalarında daha yüksek ferritin değerleri, ciddi KC demir birikimi olduğu ifade edilmiştir. Azami ve ark.'nın (121) meta-analiz çalışmasında DM ile serum ferritini arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda diyabeti olan hastalarda ortalama ferritin değerleri daha düşük saptanmış, hem KC MRG hem de kardiyak MRG'lerinde orta-ciddi demir birikimi saptanmamıştır.

DM tanılı hastalarda hipogonadizm sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,008$ ).

BTM tanılı 1 hastada tekrarlayan hipoglisemi ataklarına yönelik tetkikler yapılırken insülinoma saptanmıştı ve pankreatektomi operasyonu geçirmişti. Literatürde insülinoma ve talasemi birlikteliği ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.

Talasemi hastalarında anemi, karaciğer disfonksiyonu, aşırı demir birikimi, oksidatif stres, eritropoezde artış, sitokin salınımı ile makrofaj sistemi aktivasyonu gibi faktörler dislipidemi tablosuna yol açmaktadır (124,125). OHA hastalarında kronik anemiye bağlı artmış eritropoetik aktivite ile plazma kolesterolünün tüketilmesi sonucu gelişen hipokolesterolemi en sık dislipidemi tablosudur (126). Çalışmaya katılan hastaların toplamda %59'unda dislipidemi saptandı. Dislipidemi varlığı yönünden BTM, BTİ ve OHA grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Talasemi hastalarının lipid profillerine yönelik yapılmış çeşitli yayınlarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (124,127,128). Çalışmaların çoğunluğunda total kolesterol, HDL ve LDL değerlerinin düşük, TG değerlerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (57,124). Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle lipid profil değerleri sağlıklı popülasyonla kıyaslanamadı. Dislipidemisi olan hastaların dislipidemisi olmayanlara kıyasla HDL, LDL ve total kolesterol değerleri daha düşük, TG değerleri daha yüksek saptandı. HDL düşüklüğünde istatistiksel anlamlılık varken ( $p=0,008$ ), LDL, total kolesterol ve TG değerlerinde istatistiksel anlamlılık yoktu.

OHA hastalarında literatür ile uyumlu olarak en sık HDL düşüklüğü ile saptanmış hipokolesterolemi mevcuttu ( $n:5/9$ , %55,5). 1 hastada ise TG yüksekliği vardı.

Literatürde BTM ve BTİ hastalarının kıyaslandığı çalışmalarda da farklı sonuçlar gözlenmiştir. Ragab ve ark. (124) BTİ hastalarında TG düzeylerinin BTM hastalarına kıyasla daha yüksek olduğunu ifade etmiştir. Haghpanah ve ark. (129) ise BTM ve BTİ hastalarının arasında lipid profilleri yönünden anlamlı fark saptamamıştır. Çalışmamızda BTM ve BTİ hastalarının dislipidemi dağılımları arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Bu durum BTİ grubundaki hasta sayısının BTM grubuna kıyasla daha az olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda dislipidemisi olan hastalarda cinsiyet ve KİT durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Deneysel bir çalışmada dalağın çıkarılması sonrasında total kolesterol, LDL düzeylerinin arttığı, HDL düzeyinin azaldığı, TG seviyelerinde değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (130). Çalışmamızda splenektomi ile dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Dislipidemisi olan hastalarda dislipidemisi olmayanlara kıyasla şelasyon durumu, ortalama ferritin, kardiyak MRG demir birikimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Dislipidemisi olan hastalarda hafif derecede KC demir birikimi oranı daha yüksekti ( $p=0,053$ ). Dislipidemisi olmayan hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı farklılık görülmemiş olabilir.

OHA hastalarında dislipidemi ile cinsiyet ve şelasyon durumu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. OHA hastaları arasında sadece 9 tanesinin lipid profili değerlendirmesi yapılmıştı. Bu durum verilerin değerlendirilmesinde sınırlılık oluşturur.

Talasemi hastalarında özellikle ikinci dekatta hipoparatiroidi önemli bir komplikasyon olarak görülür (1). Hipoparatiroidinin sıklığı %1,2 - %19 arasında değişmektedir (1). De Sanctis ve ark.'nın 17 merkezde toplam 3023 BTM ve 739 BTİ hastasını değerlendirdiği çalışmada BTM hastalarının %6,8'inde, BTİ hastalarının %4,4'ünde hipoparatiroidizm belirtilmiş ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (131). Çalışmamızda BTM hastalarının 3'ünde (%5) hipoparatiroidizm vardı. BTİ tanılı hipoparatiroidisi bulunan hasta yoktu. BTİ grubundaki hasta popülasyonunun daha az olması nedeniyle hipoparatiroidi saptanmadığı düşünülmektedir.

Literatürde hipoparatiroidinin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (60,132). Hipoparatiroidisi olan 3 hastadan 2'si (%66,7) erkek cinsiyetteydi. Bazi ve ark. (133) ve Bordbar ve ark.'nın (113) çalışmalarında splenektomi ile hipoparatiroidizm arasında

anlamli iliŒi saptanmiŒtır. Hipoparatiroidisi olan hastalarımızın tamamında splenektomi öyküsü mevcuttu ve hiçbirisine KİT yapılmamıŒtı.

Ortalama serum ferritin düzeyleri ile hipoparatiroidi varlığı arasında anlamli farklılık saptanmadı. YapılmıŒ önceki alıŒmalarda da serum ferritini ile hipoparatiroidi arasında anlamli iliŒi saptanmamıŒtır (60,132). Hipoparatiroidisi olan 3 hastanın 2'sinde hafif KC demir birikimi varken, 1'inde ciddi kardiyak demir birikimi vardı. alıŒmamızda hipoparatiroidisi olan hasta sayımızın çok az olması gerek ortalama serum ferritini gerekse demir birikimleri yönünden sağlıklı bir değerlendirme yapılmasını mümkün kılmamaktadır.

Hipoparatiroidisi bulunan hastalarda tahmin edilebileceği üzere serum PTH ve serum Ca değerleri anlamli olarak daha düşük saptandı (p=0,038 ve p=0,000). Serum P değerleri iki grupta benzer, ALP ve 25 OH vitamin D değerleri hipoparatiroidi grubunda daha düşüktü.

Talasemi hastalarının vitamin D düzeylerine yönelik yapılan eŒitli alıŒmalara bakıldığında Shamshirsaz ve ark. (134) 220 talasemi hastasının %37,2'sinde D vitamini eksikliği, Fung ve ark. (135) 96 talasemi hastasının %30'unda D vitamini yetersizliği, %43'ünde D vitamini eksikliği, Dejkhamron ve ark. (136) 61 talasemi hastasında %50,8 oranında D vitamini eksikliği saptamıŒtır. alıŒmamıza katılan talasemi hastalarında literatürle uyumlu olarak D vitamini yetersizliği %30 (n:22/73) oranında, D vitamini eksikliği %34 (n:25/73) oranında saptandı.

OHA hastaları için 2020 yılında yayınlanan Soe ve ark.'nın meta-analizinde (137) vitamin D eksikliği prevalansı %33 ile %100 arasında bildirilmiŒtir. alıŒmamızda da benzer Œekilde OHA hastalarında D vitamini yetersizliği %25 (n:2/8) oranında, D vitamini eksikliği %37,5 (n:3/8) oranında saptandı.

Talasemi hastaları ve OHA hastaları arasında D vitamini düzeylerine göre anlamli farklılık saptanmadı.

Kemik iliği geniŒlemesi, hipogonadizm, GH ile IGF-1 aksında bozulma gibi faktörler talasemi hastalarında osteoporoza neden olmaktadır (64). Osteoporoz morbiditenin önemli sebeplerinden birisidir ve

hastaların yaklaşık %40-50'sinde bulunur (1). Çalışmamızda talasemi hastalarının %55'ünde osteoporoz, %21'inde osteopeni saptandı. Garadah ve ark.'nın (138) çalışmasında OHA hastalarında osteoporoz oranı %36, osteopeni oranı %24 olarak belirtilmiştir. Miller ve ark. (139) 32 OHA hastasının katıldığı bir çalışmada osteoporoz oranını %40,6, osteopeni oranını %31,2 olarak belirtmiştir. Merkezimizde OHA tanılı hastalarda %33 oranında osteoporoz, %8 oranında osteopeni saptandı.

Çalışmaya katılan ve osteoporoz saptanan hastaların ortalama Z skoru  $-2,94 \pm -0,96$ ' idi.

Karimi ve ark.'nın (25) BTİ hastalarında yaptığı bir çalışma osteopeni ve osteoporoz gelişimi ile kadın cinsiyet arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada splenektominin de osteoporoz gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda osteoporozu olan hastaların %51'i kadın cinsiyetteydi ve cinsiyet ile osteoporoz gelişimi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Osteoporozu olan hastaların %59'unda splenektomi öyküsü vardı ve splenektomi durumu ile osteoporoz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. KİT durumu ile osteoporoz arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hastaların ortalama ferritin değerleri ile osteoporoz varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu. Osteoporozu olan hastaların KC MRG'de hafif demir birikimi anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,034$ ). Kardiyak MRG'de demir birikimi olanların yüzdesi osteoporozu olmayan hastalara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki veriler osteoporoz gelişiminde demir birikiminin önemini göstermektedir. Yeterli demir şelasyonu kemiklerde demire bağlı gelişebilecek etkileri engelleyebilir.

Osteoporozla bağlı kemik fraktürleri oldukça yaygın görülür ve sıklığı %44'e kadar yükselebilir (62). BTM hastalarında BTİ'ye göre kırıklar daha sıklıdır (62). Fraktürler daha çok ekstremitelerde, özellikle de üst ekstremitelerde daha fazladır (63). Çalışmamızda osteoporozu olan hastalarda fraktür görülme sıklığı osteoporozu olmayanlara göre anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0,026$ ). Fraktürü olan hastalarımızın tamamı BTM tanısı

ile izleniyordu. Literatür ile uyumlu olarak kırıklar %83 (n:10/12) oranı ile en fazla ekstremitelerde görüldü. Üst ekstremitte ve alt ekstremitte kırık oranları ise eşit saptandı.

Osteoporozu olan hastaların D vitamini düzeyleri osteoporozu olmayan hastalara kıyasla daha düşüktü ( $p=0,052$ ). Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermedi. Fraktürü olan hastaların D vitamini değerleri fraktürü olmayanlara kıyasla daha düşük saptandı. Dede ve ark.'nın 2016 yılında yayınladığı bir derlemede (63) kalsiyum ve D vitamininin talasemi ilişkili osteoporoz üzerindeki etkileri hakkında net bir veri olmadığı belirtilmiştir. Ancak Uluslararası Talasemi Federasyonu'nun 2014 yılında transfüzyon bağımlı talasemi hastaları için yayınladığı rehberde (1) iskelet gelişimi sırasında yeterli kalsiyum alımının kemik kitlesini arttırdığı, buna düşük doz D vitamini eklenmesinin kemik kaybı ve fraktürlerini azaltabileceği belirtilmiştir. Bu çelişkili yayınlara rağmen çalışmamızda osteoporozlu ve fraktürü olan hastaların D vitamini değerlerinin daha düşük çıkması D vitamini desteğinin önemini işaret etmektedir.

Talasemi ilişkili osteoporozda hipogonadizm önemli bir risk faktörüdür (64). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak osteoporozu olan hastalarda hipogonadizm anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,001$ ).

Talasemi hastalarında adrenal yetmezliğin prevalansının %0 ile %45 arasında değiştiği ancak adrenal kriz tablosunun nadir olduğu belirtilir (1). Poggi ve ark.'nın (140) çalışmasında talasemi hastalarında adrenal yetmezlik oranı %13,7 saptanmış ancak bu hastalarda replasman tedavi almasalar dahi adrenal kriz tablosu gelişmediği ifade edilmiştir. Çalışmamızda sadece 1 BTM hastasında (%1) adrenal yetmezlik saptanmıştır. Bu hastada rutin poliklinik kontrolleri sırasında tetkik edilirken adrenal yetmezlik saptanmış ve adrenal kriz gelişmemiştir. Literatürde daha yüksek prevalansta adrenal yetmezlik bildirildiği halde çalışmamızda prevalansın düşük saptanması, adrenal yetmezliğin BTM hastalarındaki sessiz seyrine ve klinik şüphe olmaması nedeniyle adrenal yetmezliğe yönelik hastaların yeterince tetkik edilmemesine bağlanabilir.

BTİ hastalarında endokrin komplikasyonların prevalansı BTM hastalarına kıyasla daha düşük olsa da endokrin komplikasyonlar halen önemli morbidite sebeplerindedir (16). Çalışmamızda BTM hastaları ile BTİ hastaları arasında en az bir endokrin komplikasyon görülme yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak BTM hastalarında endokrin komplikasyon görülme oranı BTİ hastalarına göre daha yüksekti (%83 - %75). Endokrin komplikasyon görülme oranı BTM hastalarında OHA hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,032$ ). Literatürde OHA hastaları için yapılan çalışmalar genellikle tek bir endokrin komplikasyonu değerlendirmiştir. Çalışmamızın tek merkezden yapıldığı ve OHA grubundaki örneklem sayısının az olduğu düşünülürse OHA hastalarında gelişen endokrinolojik yan etkilerin kümülatif olarak değerlendirilebilmesi zordur ve bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endokrin komplikasyonu saptanan hastaların güncel yaş medyan değeri 24,72 yıl iken komplikasyonu olmayan hastaların 8,01 yıl olarak saptandı. Endokrin komplikasyonu olan hastaların güncel yaşı ve ortalama ferritin değerleri anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,000$  ve  $p=0,036$ ).



## SONUÇLAR

Çalışmaya Ocak 2016 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bilimdalında BTM, BTİ ve OHA tanıları ile izlenmiş ve tedavi almış toplam 96 hasta alındı. Verilerin yetersizliği nedeniyle iki hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 94 hastanın verileri incelendi.

1. Talasemi hastalarının ortalama ferritin değeri, OHA hastalarının ortalama ferritin değerlerine kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p=0,006$ ).

2. BTM hastalarının serum ferritin medyan değeri, BTİ hastalarının serum ferritini medyan değerine kıyasla daha yüksekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

3. KC MRG'de ciddi demir birikimi olan hastaların ortalama ferritin değerleri, demir birikimi olmayan gruba göre ve hafif demir birikimi olan gruba göre anlamlı olarak yüksek görüldü ( $p=0,04$  ve  $p=0,028$ )

4. Kardiyak MRG'de saptanan demir birikimi ile ortalama ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kardiyak MRG'de ciddi demir birikimi olan hastaların ortalama ferritin değeri, demir birikimi saptanmayan hastaların ortalama ferritin değerine kıyasla daha yüksekti.

5. Çalışmaya katılan hastaların %37'sinde, talasemi hastalarının %39'unda boy kısalığı tespit edildi.

6. BTM, BTİ ve OHA grupları arasında boy kısalığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

7. Boy kısalığı olan talasemi hastalarında kadın cinsiyet oranı daha yüksek olmakla beraber boy kısalığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

8. Boy kısalığı olan talasemi hastalarının büyük çoğunluğu (%97) 10 yaş ve üzerindedir.

9. Talasemi hastalarında boy kısalığı ile splenektomi durumu, KİT durumu, ortalama ferritin, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi, şelasyon durumu arasında anlamlı ilişki yoktu.

10. Talasemi hastalarının sadece %2'sinde obezite mevcuttu.

11. OHA hastalarının %25'inde boy kısalığı tespit edildi.

12. Boy kısalığı olan OHA hastalarında ortalama ferritin değeri, boy kısalığı olmayanlara kıyasla daha yüksekti.

13. Boy kısalığı olan OHA hastalarında otosplenektomi gelişme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,007$ ).

14. OHA hastalarında boy kısalığı ile cinsiyet, şelasyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

15. Boy kısalığı olan hastalarda hipogonadizm görülme oranı, boy kısalığı olmayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p=0,037$ ).

16. Çalışmaya katılan hastaların %30'unda hipogonadizm saptandı. Hipogonadizm görülen hastalarının tamamı BTM hastasıydı.

17. BTM hastalarının %43'ünde hipogonadizm geliştiği görüldü. BTM grubunda hipogonadizm oranı, BTİ ve OHA grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,002$ ).

18. BTM tanılı erkek hastalarda hipogonadizm görülme yüzdesi, kadın hastalara kıyasla daha fazlaydı.

19. Hipogonadizm gelişimi ile splenektomi geçirme arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0,000$ ).

20. Hipogonadizm ile KİT durumu, şelasyon durumu arasında ilişki saptanmadı.

21. Hipogonadizmi olan hastaların ortalama ferritin değerleri, hipogonadizmi olmayanlara kıyasla daha yüksekti.

22. Hipogonadizmi olanlarda KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi oranları yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

23. Hipogonadizmi olanların %86'sında hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttu.

24. Hipergonadotropik hipogonadizm grubunda kadın cinsiyet oranı, hipogonadotropik hipogonadizm hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,035$ ).

25. Hipogonadotropik hipogonadizm gelişen hastalarda splenektomi oranı, hipergonadotropik hipogonadizm gelişenlere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p=0,022$ ).

26. Hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm grupları arasında ortalama ferritin, şelasyon durumu, KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi bakımından anlamlı ilişki saptanmadı.

27. Hastaların %11'inde klinik hipotiroidi saptandı. Hipotiroidi saptanan hastaların tamamı BTM grubundandı.

28. BTM hastalarının %17'sinde hipotiroidi saptandı.

29. Hipotiroidi ile cinsiyet, KİT durumu arasında ilişki saptanmadı.

30. Hipotiroidisi olan hastaların splenektomi geçirme oranları anlamlı ölçüde yüksekti ( $p=0,044$ ).

31. Hipotiroidisi olan hastaların ortalama ferritin düzeyi, hipotiroidisi olmayan gruba kıyasla daha yüksekti. Hipotiroidisi olan hastalarda kötü şelasyon durumu daha yüksek oranda saptandı.

32. Hipotiroidi ile KC demir birikimi ve kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

33. Hipotiroidisi olan hastalarda hipogonadizm varlığı anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p=0,001$ ).

34. Hipotiroidizmi ve / veya hipogonadizmi olan hastalarda boy kısalığı anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,048$ ).

35. Hipotiroidisi olan hastaların tiroid fonksiyon testleri ile hipotiroidisi olmayan hastaların tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

36. BTM hastalarında %11 oranında, BTİ hastalarında %6 oranında DM tespit edildi.

37. DM ile cinsiyet durumu, KİT durumu arasında ilişki gözlenmedi.

38. DM tanılı hastalarda splenektomi geçirme oranı anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p=0,002$ ).

39. DM tanısı olan hastalar ve DM tanısı olmayan hastalar arasında şelasyon durumu, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla beraber DM tanılı hastaların ortalama serum ferritin düzeyleri daha düşüktü, hem KC MRG hem de kardiyak MRG'de orta - ciddi demir birikimi yoktu.

40. BTM tanılı 1 hastada insülinoma mevcuttu.

41. Dislipidemi çalışmaya katılan hastaların %59'unda tespit edildi.

42. BTM, BTİ ve OHA grupları arasında dislipidemi gelişimi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

43. Dislipidemi tanılı hastaların HDL değerleri, dislipidemisi olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,008$ ). LDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri yönünden anlamlı farklılık gözlenmedi.

44. BTM ve BTİ hastalarında dislipidemi dağılımı değerlendirildiğinde en sık HDL düşüklüğü gözlemlendi.

45. Dislipidemi ile ortalama ferritin, şelasyon durumu, kardiyak demir birikimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Dislipidemisi olan hastalarda hafif KC demir birikimi oranı daha yüksekti ( $p=0,053$ ).

46. OHA hastalarında dislipidemi dağılımına bakıldığında en sık HDL düşüklüğü görüldü.

47. BTM hastalarının %5'inde hipoparatiroidizm tespit edildi. BTİ ve OHA grubunda hipoparatiroidizm gelişen hasta yoktu.

48. Hipoparatiroidizm olan hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti gözlemlendi.

49. Hipoparatiroidizm gelişen hastaların tamamında splenektomi geçirme öyküsü mevcuttu.

50. Hipoparatiroidizm varlığı ile ortalama ferritin, şelasyon durumu, KC demir birikimi, kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

51. Hipoparatiroidisi olan hastalarda serum PTH düzeyleri ve serum Ca düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,038$  ve  $p=0,000$ ).

52. Talasemi hastalarının %30'unda D vitamini yetersizliği, %34'ünde D vitamini eksikliği vardı.

53. OHA hastalarının %25'inde D vitamini yetersizliği, %37,5'inde D vitamini eksikliği vardı.

54. Talasemi hastalarının %55'inde, OHA hastalarının %33'ünde osteoporoz saptandı.

55. Talasemi hastalarının %21'inde, OHA hastalarının %8'inde osteopeni saptandı.

56. Osteoporoz varlığı ile cinsiyet, splenektomi durumu ve KİT durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

57. Osteoporoz tanılı hastalarda hafif KC demir birikimi, osteoporozu olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,034$ ).

58. Osteoporoz varlığı ile ortalama ferritin, şelasyon durumu ve kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

59. Osteoporozu olan hastalarda fraktür geçirme öyküsü anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,026$ ).

60. Fraktürlerin çoğunun (%83) ekstremitelerde geliştiği gözlemlendi.

61. Osteoporozu olan hastalarda D vitamini düzeyleri, osteoporozu olmayanlara kıyasla daha düşük saptandı ( $p=0,052$ ).

62. Fraktür gelişen hastaların D vitamini düzeyleri, fraktürü olmayanlara kıyasla daha düşüktü.

63. Osteoporozu olan hastalarda hipogonadizm varlığı anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,001$ ).

64. BTM hastalarının 1'inde adrenal yetmezlik geliştiği tespit edildi.

65. BTM grubunda %83 hastada, BTİ grubunda %75 hastada, OHA grubunda %50 hastada en az 1 endokrin komplikasyon gözlemlendi. BTM grubunda en az 1 endokrin komplikasyon görülme oranı OHA grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,032$ ).

66. En az 1 endokrin komplikasyonu olan hastaların güncel yaşı ve ortalama ferritin değerleri anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p=0,000$  ve  $p=0,036$ )

## KAYNAKLAR

1. Cappelline MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd Edition. 2014.
2. Tamary H, Dgany O. Alpha-Thalassemia Summary Genetic counseling. *Gene Rev.* 2020;2–3.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(11):1–6.
4. Sanctis V De, Kattamis C, Canatan D, et al.  $\beta$ -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9:1–11.
5. Canatan D. Thalassemias and Hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin Int J hemoglobin Res.* 2014;38(5):305–7.
6. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, et al. A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. *Turkish J Hematol.* 2018;35(1):12–8.
7. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia. *Genet Med.* 2017;19(6):609–19.
8. Kwiatkowski JL. Hemoglobinopathies. In: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 6th Edition. 2016. p. 166–96.
9. Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI. Iron Chelation for Iron Overload in Thalassemia. In: *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic.* 2019. p. 49–86.
10. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017;(1):265–71.
11. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand A V, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Hematol.* 2000;110(4):971–7.
12. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2\* Magnetic Resonance for Prediction of Cardiac Complications in Thalassemia Major. *Circulation.* 2009;120(20):1961–8.
13. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, Wangworatrakul W, Wood JC. Serum ferritin in the diagnosis of cardiac and liver iron overload in thalassaemia patients real-world practice: a multicentre study. *Br J Hematol.* 2018;182(2):301–5.
14. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 2012;120(18):3657–69.
15. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):317–28.
16. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent (NTDT) 2nd Edition. 2017. 1–3 p.
17. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, et al. Beta-thalassemia:

- renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematol (United Kingdom)*. 2019;24(1):426–38.
18. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368(1):56–64.
  19. Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, Abdel Aziz HEA, Massoud WA. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: Relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol*. 2013;12(1):54–61.
  20. Finianos A, Matar CF, Taher A. Hepatocellular Carcinoma in  $\beta$ -Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):1–13.
  21. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with  $\beta$  thalassemia major. *Bone*. 2011;48(3):425–32.
  22. Wanachiwanawin W. Infections in E- $\beta$  Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(6):581–7.
  23. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J.  $\beta$ -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol*. 2018;108(1):5–21.
  24. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with  $\beta$ -thalassemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed*. 2018;89(4):481–9.
  25. Karimi M, Zarei T, Haghpanah S, et al. Evaluation of endocrine complications in beta-thalassemia intermedia ( $\beta$ -TI): a cross-sectional multicenter study. *Endocrine*. 2020;69(1):220–7.
  26. Bundak R. Boy Kısaliğı. *Turkish J Pediatr Dis*. 2008;2(2):58–64.
  27. Malkoç İ. Boy Kısallıkları. *Van Tıp Derg*. 2006;13(2):67–70.
  28. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(1):61–8.
  29. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2004;2(2):249–55.
  30. Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA. Endocrine and Bone Complications in  $\beta$ -Thalassemia Intermedia: Current Understanding and Treatment. *Biomed Res Int*. 2015:1–9.
  31. De Boer H, Blok G-J, Van Der Veen EA. Clinical Aspects of Growth Hormone Deficiency in Adults. *Endocr Rev*. 1995;16(1):63–86.
  32. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Yassin M. Insulin-like growth factor-1 and factors affecting it in thalassemia major. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(2):245–51.
  33. Howard SR, Dunkel L. Delayed Puberty - Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1285–317.
  34. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in



- thalassemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;5:42–5.
35. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, et al. Endocrine Complications in Patients with  $\beta$ -thalassemia Major. *J Trop Pediatr*. 2002;48(1):50–4.
  36. Sanctis V De, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Acquired Hypogonadotropic Hypogonadism (AHH) in Thalassaemia Major Patients: An Underdiagnosed Condition? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):1–9.
  37. Castaldi MA, Cobellis L. Thalassemia and infertility. *Hum Fertil*. 2016;19(2):90–6.
  38. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AMA, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with  $\beta$  thalassemia major. *Ann Hematol*. 2012;91(7):1107–14.
  39. Bronsiegel-Weintrob N, Oliveri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of Age at the Start of Iron Chelation Therapy on Gonadal Function in  $\beta$ -Thalassemia Major. *N Engl J Med*. 1990;323(11):713–9.
  40. 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(10):1187–93.
  41. Mariotti S, Pigliaru F, Cocco MC, Spiga A, Vaquer S, Lai ME.  $\beta$ -thalassemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity? *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2011 Mar;8:307–9.
  42. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. Thyroid Disorders in Homozygous  $\beta$ -Thalassemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):1–13.
  43. Isik P, Yarali N, Tavit B, et al. Endocrinopathies in Turkish Children with Beta Thalassemia Major: Results from a Single Center Study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(7):607–15.
  44. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(6):1090–5.
  45. Rindang K. C, Batubara JRL, Amalia P, Satari H. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patients with severe iron overload. *Paediatr Indones*. 2011;51(2):66–72.
  46. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):8–16.
  47. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(4):401–8.
  48. He L-N, Chen W, Yang Y, et al. Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with  $\beta$  -Thalassemia Major: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019:1–13.
  49. De Sanctis V, Soliman A, Elsedfy H, 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;17(1):8–18.
50. Li M-J, Peng SS-F, Lu M-Y, et al. Diabetes Mellitus in Patients With Thalassemia Major. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:20–4.
  51. Gursel O, Kurekci AE, Tascilar E, et al. Premature Atherosclerosis in Children With  $\beta$ -Thalassemia Major. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(8):630–4.
  52. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Distribution of serum lipids and lipoproteins in patients with beta thalassaemia major; an epidemiological study in young adults from Greece. *Lipids Health Dis.* 2004;3(3):1–8.
  53. Maioli M, Vigna GB, Tonolo G, et al. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein(a) concentration and isoforms in  $\beta$ -thalassemia. *Atherosclerosis.* 1997;131(1):127–33.
  54. Khubchandani A, Solanki V, Parmar V, Solanki M, Patel J, Gangwani S. Estimation of serum lipid profiles in patients with Beta thalassemia major. *Int J Res Med Sci.* 2014;3(2):65–7.
  55. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, et al. Hypocholesterolemia in adult patients with thalassemia: a link with the severity of genotype in thalassemia intermedia patients. *Eur J Haematol.* 2009;82(3):219–22.
  56. Hartman C, Tamary H, Tamir A, et al. Hypocholesterolemia in children and adolescents with  $\beta$ -thalassemia intermedia. *J Pediatr.* 2002;141(4):543–7.
  57. Sherief LM, Dawood O, Ali A, et al. Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia major: New diagnostic marker. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1–8.
  58. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):532–6.
  59. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(5):546–56.
  60. Sleem GAAM, Al-Zakwani IS, Almuslahi M. Hypoparathyroidism in Adult Patients with Beta-Thalassemia Major. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2007;7(3):215–8.
  61. Şen Y. Çocuklardaki Osteopenik Hastalıklarda Medikal Tedavi. *TOTBİD Derg.* 2016;15(4):317–20.
  62. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1368(1):73–81.
  63. Dede AD, Trovas G, Chronopoulos E, et al. Thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3409–25.
  64. Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco A. Pathogenesis of Thalassemia Major-associated Osteoporosis: A Review with Insights from Clinical Experience. *J Clin Res Pediatr*

- Endocrinol. 2019;11(2):110–7.
65. Mahdi NE, Garadah TS, Hassan Z, Jaradat AA, Nagalla DS. The Prevalence of Adrenal, Parathyroid and Cardiac Dysfunction in Patients with Beta Thalassemia Major. *Int J Clin Med*. 2013;4(7):325–30.
  66. Elsedfy H, Kholly M, Tarif R, Hamed A, Elafy MS. Adrenal function in thalassemia major adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2011;8:295–9.
  67. Söylemez-Gökyer D, Kayaaltı Z. Distribution of sickle cell anemia in Turkey, pathophysiology and iron toxicity. *Marmara Pharm J*. 2016;20(2):92–9.
  68. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311–23.
  69. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561–73.
  70. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *Hematolog*. 2014;4(1):11–22.
  71. Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, et al. Sickle cell disease: Clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev*. 2019;37.
  72. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:263–92.
  73. Inati-Khoriaty A. Sickle Cell Disease. 2008. 9–27.
  74. Singh PJ, Shrivastava AC, Shrikhande A V. Prenatal Diagnosis of Sickle Cell Disease by the Technique of PCR. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31(2):233–41.
  75. Charlot K, Romana M, Moeckesch B, et al. Which side of the balance determines the frequency of vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia: Blood viscosity or microvascular dysfunction? *Blood Cells, Mol Dis*. 2016;56(1):41–5.
  76. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. In: 30 Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2003. p. 93–100.
  77. Farooq S, Abu Omar M, Salzman GA. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Hosp Pract*. 2018;46(3):144–51.
  78. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016;149(4):1082–93.
  79. Hirtz D, Kirkham FJ. Sickle Cell Disease and Stroke. *Pediatr Neurol*. 2019;95:34–41.
  80. El Hoss S, Brousse V. Considering the spleen in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(7):563–73.
  81. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol*. 2012;156(5):643–8.
  82. Conrad ME, Studdard H, Anderson LJ. Case Report: Aplastic Crisis in Sickle Cell Disorders: Bone Marrow Necrosis and Human Parvovirus Infection. *Am J Med Sci*. 1988;295(3):212–5.
  83. Regaya F, Oussaief L, Bejaoui M, Karoui M, Zili M, Khelifa R. Parvovirus B19 infection in Tunisian patients with sickle-cell anemia

- and acute erythroblastopenia. *BMC Infect Dis.* 2007;7(123).
84. Alperin JB. Folic Acid Deficiency Complicating Sickle Cell Anemia. *Arch Intern Med.* 1967;120(3):298–306.
  85. Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9).
  86. Arduini GAO, Marqui ABT De. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease. *Hemoglobin.* 2018;42(2):73–7.
  87. Luban NL, Leikin SL, August GA. Growth and development in sickle cell anemia. Preliminary report. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1982;4(1):61–5.
  88. Nagalapuram V, Kulkarni V, Leach J, et al. Effect of Sickle Cell Anemia Therapies on the Natural History of Growth and Puberty Patterns. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(8):606–11.
  89. Astadicko I, Dresse MF, Seghaye MC. Cardiac complications of sickle cell disease in children. *Rev Med Liege.* 2018;73(11):550–6.
  90. Bakeer N, James J, Roy S, et al. Sickle cell anemia mice develop a unique cardiomyopathy with restrictive physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(35):5182–91.
  91. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, Aoun Bahous S. Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(6):1075–83.
  92. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: Renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):161–71.
  93. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(3):108–16.
  94. Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016;149(5):1313–24.
  95. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(3):94–101.
  96. Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Pognard A. Septic Arthritis in Adults with Sickle Cell Disease Often is Associated with Osteomyelitis or Osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(6):1676–81.
  97. Odey F, Okomo U, Oyo-lta A. Vaccines for preventing invasive salmonella infections in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12.
  98. Do BK, Rodger DC. Sickle cell disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(6):623–8.
  99. AlRyalat SA, Nawaiseh M, Aladwan B, Roto A, Alessa Z, Al-Omar A. Ocular Manifestations of Sickle Cell Disease: Signs, Symptoms and Complications. *Ophthalmic Epidemiol.* 2020;27(4):259–64.
  100. Sarac ET, Boke B, Okuyucu S. Evaluation of Hearing and Balance Functions of Patients with Sickle Cell Anemia. *Audiol Neurotol.* 2018;23(2):122–5.
  101. Orak Hücre Anemisi Tanı ve tedavi Klavuzu. In: *Türk Hematoloji*

- Derneği Ulusal Tedavi Klavuzu. 2011. p. 53–63.
102. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;14(11):1749–58.
  103. Kassim AA, Sharma D. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(4):259–66.
  104. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
  105. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(5):213–56.
  106. Fortin PM, Fisher SA, Madgwick K V., et al. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(5):5–7.
  107. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial Iron Loading in Patients With Thalassaemia Major in Turkey and the Potential Role of Splenectomy in Myocardial Siderosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(5):374–8.
  108. Mousa AA, Ghonem M, Elhadidy E hadidy M, et al. Iron overload detection using pituitary and hepatic MRI in thalassaemic patients having short stature and hypogonadism. *Endocr Res.* 2016;41(2):81–8.
  109. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1–9.
  110. Ngim CF, Lai NM, Hong JYH, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9):6–12.
  111. Vlychou M, Alexiou E, Thriskos P, Fezoulidis I, Vassiou K. Body Composition in Adult Patients with Thalassaemia Major. *Int J Endocrinol.* 2016;1–3.
  112. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassaemia major patients: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Acta Biomed.* 2018;89(2):6–15.
  113. Bordbar M, Bozorgi H, Saki F, et al. Prevalence of endocrine disorders and their associated factors in transfusion-dependent thalassaemia patients: a historical cohort study in Southern Iran. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(12):1467–76.
  114. Li CK, Chik KW, Wong GWK, Cheng PS, Lee V, Shing MMK. Growth and Endocrine Function Following Bone Marrow Transplantation for Thalassaemia Major. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(5):411–9.
  115. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89(10):1187–93.

116. Kanbour I, Chandra P, Soliman A, et al. Severe Liver Iron Concentrations (LIC) in 24 patients with  $\beta$ -Thalassemia Major: Correlations with Serum Ferritin, Liver Enzymes and Endocrine Complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):1–8.
117. Sanctis V De, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Clinical and Biochemical Data of Adult Thalassemia Major patients (TM) with Multiple Endocrine Complications (MEC) versus TM Patients with Normal Endocrine Functions: A long-term Retrospective Study (40 years) in a Tertiary Care Center in Italy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):1–11.
118. Özen S, Ünal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and Risk Factors of Endocrine Complications in Turkish Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia. *Turkish J Hematol*. 2013;30(1):25–31.
119. 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. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6(1):174–80.
120. Baghersalimi A, Rad AH, Koohmanae S, et al. The Cutoff of Ferritin for Evaluation of Hypothyroidism in Patients With Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(7):515–8.
121. Azami M, Sharifi A, Norozi S, Mansouri A, Sayehmiri K. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in patients with thalassemia major in Iran: A meta-analysis study. *Casp J Intern Med*. 2017;8(1):1–15.
122. Olivatto GM, Teixeira CR de S, Sisdelli MG, Zanetti ML, Silveira RC de CP, Gonçalves CV. Characterization of thalassemia major and diabetes mellitus patients at a reference center in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(2):139–44.
123. Matter RM, Allam KE, Sadony AM. Gradient-echo magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in young Egyptian beta-thalassemia major patients and effect of splenectomy. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2(23):1–9.
124. Ragab SM, Safan MA, Sherif AS. Lipid profiles in  $\beta$  thalassemic children. *Menoufia Med J*. 2014;27:66–72.
125. Amendola G, Danise P, Todisco N, D'urzo G, Di Palma A, Di Concilio R. Lipid profile in  $\beta$ -thalassemia intermedia patients: correlation with erythroid bone marrow activity. *Int J Lab Hematol*. 2007;29:172–6.
126. Yalcinkaya A, Unal S, Oztas Y. Altered HDL particle in sickle cell disease: Decreased cholesterol content is associated with hemolysis, whereas decreased Apolipoprotein A1 is linked to inflammation. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–7.
127. Al-Quobaili FA, Abou Asali IE. Serum levels of lipids and lipoproteins in Syrian patients with beta-thalassemia major. *Saudi Med J*. 2004;25(7):871–5.
128. Morris CR, Kim H-Y, Klings ES, et al. Dysregulated arginine metabolism and cardiopulmonary dysfunction in patients with

- thalassaemia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):887–98.
129. Haghpanah S, Davani M, Samadi B, Ashrafi A, Karimi M. Serum lipid profiles in patients with beta-thalassemia major and intermedia in southern Iran. *J Res Med Sci*. 2010;15(3):150–4.
  130. Petroianu A, Veloso DF, Alberti LR, de Souza Vasconcellos L. Plasma lipid alterations after total splenectomy, subtotal splenectomy and splenic auto-implants in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(7):221–4.
  131. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET- A survey on hypoparathyroidism in patients with thalassaemia major and intermedia: A preliminary report. *Acta Biomed*. 2017;88(4):435–44.
  132. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with  $\beta$ -thalassaemia. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(2):138–45.
  133. Bazi A, Harati H, Khosravi-Bonjar A, Rakhshani E, Delaramnasab M. Hypothyroidism and hypoparathyroidism in thalassaemia major patients: A study in Sistan and Baluchestan Province, Iran. *Int J Endocrinol Metab*. 2018;16(2):1–6.
  134. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord*. 2003;12;3(1):2–6.
  135. Fung EB, Aguilar C, Micaily I, Haines D, Lal A. Treatment of vitamin D deficiency in transfusion-dependent thalassaemia. *Am J Hematol*. 2011;86(10):871–3.
  136. Dejkhamron P, Wejaphikul K, Mahatumarat T, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with cardiac iron and function in patients with transfusion-dependent thalassaemia at Chiang Mai University Hospital. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35(1):52–9.
  137. Soe HHK, Abas ABL, Than NN, et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(5):3–8.
  138. Garadah TS, Hassan AB, Jaradat AA, et al. Predictors of Abnormal Bone Mass Density in Adult Patients with Homozygous Sickle-Cell Disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2015;8:35–40.
  139. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, et al. High Prevalence and Correlates of Low Bone Mineral Density in Young Adults With Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2006;81(4):236–41.
  140. Poggi M, Samperi I, Mattia L, et al. New Insights and Methods in the Approach to Thalassaemia Major: The Lesson From the Case of Adrenal Insufficiency. *Front Mol Biosci*. 2020;6(162):1–5.

## EKLER

### EK-1 Kısaltmalar

<b>ACA</b>	: Anterior Serebral Arter
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>API</b>	: Aterojenik Plazma İndeksi
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>BTİ</b>	: Beta Talasemi İntermedia
<b>BTM</b>	: Beta Talasemi Major
<b>DEXA</b>	: Dual Energy X-ray Absorptiometry
<b>DFO</b>	: Deferoksamin
<b>DFP</b>	: Deferipron
<b>DFX</b>	: Deferasiroks
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>FSH</b>	: Folikül Stimulan Hormon
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>HPLC</b>	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
<b>ICA</b>	: İnternal Karotid Arter
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>KİT</b>	: Kemik İliği Transplantasyonu
<b>KMD</b>	: Kemik Mineral Dansitesi
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>LIC</b>	: Liver Iron Concentration
<b>MCA</b>	: Middle Serebral Arter
<b>MRG</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme



**OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi  
**OHA** : Orak Hücre Anemisi  
**PCR** : Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
**PTH** : Parathormon  
**sT4** : Serbest Tiroksin  
**TG** : Trigliserid  
**TSH** : Tiroid Stimülan Hormon

## **EK-2 Tablolar Dizini**

**Tablo-1:** Hastaların demografik özellikleri

**Tablo-2:** Talasemi hastalarında ve OHA hastalarında ferritin düzeyleri

**Tablo-3:** Hastaların kullandıkları şelasyon tedavilerinin dağılımı

**Tablo-4:** Hastaların KC MRG yöntemi ile demir birikimi dağılımı

**Tablo-5:** Hastaların Kardiyak MRG yöntemi ile demir birikimi dağılımı

**Tablo-6:** Şelasyon durumuna göre hastaların dağılımı, ferritin ve MRG T2 değerleri

**Tablo-7:** Hastaların boy kısalığı yönünden dağılımı

**Tablo-8:** Boy kısalığı olan hastalarının özellikleri

**Tablo-9:** Boy kısalığı olan talasemi hastalarının özellikleri

**Tablo-10:** Boy kısalığı olan OHA hastalarının özellikleri

**Tablo-11:** Çalışmaya katılan tüm hastalarda boy kısalığı ile hipogonadizm ilişkisi

**Tablo-12:** Hastalıklara göre hipogonadizm dağılımı

**Tablo-13:** Hipogonadizmi olan hastalarının özellikleri

**Tablo-14:** Hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm hastalarının demir birikimi değerlendirmesi

**Tablo-15:** Hipogonadizm tanılı hastaların aldığı tedaviler

**Tablo-16:** Hipotiroidisi olan hastalarının özellikleri

**Tablo-17:** Hipotiroidizm ile boy kısalığı, hipogonadizm ilişkisi ve hastaların tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirmesi

**Tablo-18:** DM olan hastalarının özellikleri

**Tablo-19:** Dislipidemisi olan hastaların dağılımı ve lipid profili değerlendirmesi

**Tablo-20:** Dislipidemisi olan hastalarının özellikleri

**Tablo-21:** Hipoparatiroidisi olan hastalarının özellikleri

**Tablo-22:** Hipoparatiroidizimli talasemi hastalarının Ca, P, ALP, D vitamini, PTH değerleri

**Tablo-23:** Hastaların D vitamini düzeylerine göre dağılımı

**Tablo-24:** Hastaların kemik mineral dansitometrelerine göre dağılımı

**Tablo-25:** Osteoporoz tanılı hastalarının değerlendirmesi

**Tablo-26:** Osteoporozlu hastaların Ca, P, ALP, 25 OH D vitamini, PTH, fraktür varlığı ve hipogonadizm varlığı yönünden değerlendirmesi

**Tablo-27:** Endokrinolojik komplikasyonu olanlar ve olmayanların karşılaştırması

**Tablo-28:** Endokrinolojik komplikasyonu olanların ve olmayanların yaş, ferritin, şelasyon durumu, demir birikimi değerlendirmesi

**Tablo-29:** Endokrinolojik komplikasyonların dağılımı

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında bilgisini, tecrubesini ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Adalet Meral GÜneş'e,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan baŐta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı sayın Prof. Dr. Fatma Nilgün Köksal olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Zorlu çalışma Őartlarında birbirimize yardımcı olduğumuz baŐta eş kıdemli arkadaşlarıma ve tüm çalıŐtıęım asistan, intern, hemŐire, personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde ve yetiŐmemde büyük katkısı olan anneme, babama, ablama, hayatımın her aŐamasında yanımda olan ve daima desteğini hissettiğim biricik eŐim Münevver'e, asistanlığımın son yılında aramıza katılan canım oğlum Doruk Kemal'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

03/01/1992 yılında Konya'da doğdum. İlköğretimi 2005 yılında Mümtaz Kuru İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi 2009 yılında Konya Meram Fen Lisesi'nde tamamladım. Tıp fakültesi eğitimine 2009 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'nde başladım. 2015 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2016 yılı temmuz ayına kadar Ceylanpınar/Şanlıurfa'da pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2016 yılı ağustos ayında Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım ve halen bu görevi devam ettirmekteyim. Evli ve 1 çocuk babasıyım.