

Talasemi Majorlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Evaluation of Endocrine Complications in Patients with Thalassemia Major

**Birol Baytan, Halil Sağlam*,
Şahin Erdöl**,
Aysun Nedime Beyazıt**,
Taner Özgür***,
Adalet Meral Güneş , Ünsal Günay**

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji, *Çocuk Endokrinoloji
Bilim Dalı, Bursa
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
***Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve
Beslenme Bilim Dalı
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Halil Sağlam,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
Görüle, Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 295 04 24 Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: drhalil@uludag.edu.tr
Alındığı Tarih: 09.07.2008 **Kabul Tarihi:** 11.08.2008

ÖZET

Amaç: Kan transfüzyonları beta talasemi major hastalarının dokularında demir birikimine yol açarak, endokrin sistem organları da dahil olmak üzere birçok organda çeşitli derecelerde fonksiyon kayıpları oluşturur. Bu çalışmanın amacı; hastanemiz Çocuk Hematoloji Polikliniğinde beta talasemi major tanısıyla izlenen hastalardaki endokrinolojik komplikasyonları saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında Ocak 1976-Ağustos 2008 tarihleri arasında beta talasemi major tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve tiroid bezi palpasyonu ile puberte değerlendirmesini de içeren ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmıştır. Konsültasyon istenen hastalar Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 44 hastanın 20'si (%45,5) kız, 24'ü (%54,5) erkek olup hastaların ortalama kronolojik yaşı $13,54 \pm 7,32$ (2,75-35,2) yıl olarak hesaplanmıştır. "Osteoporoz" ve "büyüme hormonu eksikliği dışındaki büyüme geriliği olguları" hariç tutulduğunda toplam 12 (%27,2) olguda, dahil edildiğinde ise 40 (%90,9) olguda bir ya da birden fazla endokrin patoloji mevcuttu. Kırkdört olgunun 27'sinde (%61,3) osteoporoz, 17'sinde (%38,6) büyüme geriliği, 11'inde (%25) osteopeni, 6'sında (%13,6) hipogonadizm, 3'ünde (%6,8) hipotiroidizm, 2'sinde (%4,5) hipoparatiroidizm, 1'inde (%2,3) büyüme hormonu eksikliği ve 1'inde (2,3) tip I diabetes mellitus mevcuttu. Olguların ortalama ferritin düzeyi $1976,15 \pm 1494,75$ ng/ml, aylık ortalama transfüzyon sayısı ise $1,46 \pm 0,34$ olarak saptandı. Ferritin düzeyi ve aylık transfüzyon ihtiyacı ile endokrin komplikasyonlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı birliktelik yoktu. Farklı şelasyon tedavisi alan gruplardaki endokrin patolojiler farklılık göstermedi. Çalışmada 0-9 yaş gurubu ile 10-19 yaş gurubu arasında büyüme geriliği açısından anlamlı fark bulunmuştur (%8,3'e karşılık %30,6; $p=0,049$).

Sonuç: Talasemi majorlu hastalar endokrinolojik fonksiyon bozukluğu açısından risk altındadırlar ve kemik sağlıkları ciddi derecede bozulmuştur. On yaşından küçükler özellikle büyüme geriliği ve osteoporoz açısından, 10 yaş ve üzerinde olanlar ise hipogonadizm, büyüme geriliği ve osteoporoz başta olmak üzere tüm endokrinolojik komplikasyonlar yönünden yakın izlenmelidirler. (*Güncel Pediatri* 2008; 6: 58-65)

Anahtar kelimeler: Talasemi major, endokrinolojik komplikasyon, çocukluk çağı, ferritin, kan transfüzyonu

SUMMARY

Aim: Multiple blood transfusions in beta thalassemia patients causes iron overload in various tissues including endocrine glands thereby leading to multiple endocrine dysfunction. The aim of this study was to determine the endocrine complications seen in beta thalassemia patients followed-up in outpatient clinics of Pediatric Hematology Division of Uludag University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: The files of patients with thalassemia major followed-up in outpatient clinics of Pediatric Hematology Division of Uludag University Faculty of Medicine from January 1976 to August 2008 were retrospectively evaluated for endocrine disorders. All patients had a detailed physical examination including palpation of thyroid gland and pubertal staging. Endocrine evaluation was performed in the Division of Pediatric Endocrinology.

Results: A total of 44 [20 female (45.5%); 24 male (54.5%); and mean chronological age 13.54 ± 7.32 (2.75-35.2) years] patients were evaluated. The ratios of patients with endocrine dysfunction were 27.2 % and 90.9%, respectively, when we exclude or include those with osteoporosis/osteopenia or growth failure other than growth hormone deficiency. Of all patients, 27 (61.3%) had osteoporosis, 17 (38.6%) had growth retardation, 11 (25%) had osteopenia, 6 (13.6%) had hypogonadism, 3 (6.8%) had hypothyroidism, 2 (4.5%) had hypoparathyroidism, 1 (2.3) had growth hormone deficiency, and 1 (2.3) had type 1 diabetes mellitus. Mean ferritin levels and monthly transfusion numbers were 1976.15 ± 1494.75 ng/ml and 1.46 ± 0.34 , respectively. There were no significant association between ferritin levels, monthly transfusion needs, and endocrine dysfunctions studied. Endocrine dysfunctions did not differ significantly amongst those having different chelating agents. The ratio of patients with growth retardations in 10 to 19-age-group was significantly higher than those in 0 to 9-age-group (30.6% vs 8.3%; $p=0.049$).

Conclusion: Patients with thalassemia major are under increased risk of various endocrine dysfunction. Bone health is significantly compromised. Those younger than 10 years should be closely followed for especially growth retardation and osteoporosis/osteopenia and those who are 10 years of age or older should be followed for all endocrine pathologies, especially for hypogonadism, growth retardation, and osteoporosis. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 58-65*)

Key words: Thalassemia major, endocrinologic complications, childhood, ferritin, blood transfusion

Giriş

Beta talasemi major hemoglobin sentezindeki bozukluk sonucu ciddi anemiye neden olan kalıtsal bir bozukluktur. Bu hastalarda uzun dönem kan transfüzyonlarına bağlı gelişen sekonder hemokromatozis sonucu değişik endokrin komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (1-7). Büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir (1-15,20-26). Hipotiroidizm ve diyabet gibi endokrin bozukluklar endokrin bezlerde demir birikimine bağlıdır (6-11). Puberte gecikmesi primer veya sekonder gonadal yetmezliğe bağlıdır (10-15). Büyüme geriliği, kronik hastalıkla birlikte bozulmuş insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve bozulmuş büyüme hormonu aktivitesine bağlıdır (16-19). Yapılan bazı çalışmalarda talasemi majörlü hastalarda %4-24 oranında glukoz toleransı bozulmuş (20-24,26) ve %0-26'sında diabetes mellitus gelişmiştir (20-28). İnsülin yetersizliği pankreas adacık hücrelerinde demir depolanmasına bağlıdır (24,29). Yaklaşık %60 hastada bir veya daha fazla endokrin bez disfonksiyonu bulunmaktadır (30). Bu komplikasyonları önlemek için değişik demir şelatörleri kullanılmaktadır. Bir derlemede deferipron ile gerçekleştirilen oral demir şelasyon tedavisi beta talasemi majörlü hastalarda endokrinopatileri önlemede subkutan demir şelasyon tedavisi kadar etkili bulunmuştur (31).

Bu çalışmanın amacı merkezimizde beta talasemi major tanısıyla izlenen hastalardaki endokrin komplikasyon sıklığını ve uygulanan şelasyon tedavileri açısından farklılık olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma verileri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde Ocak 1976-Ağustos 2008 tarihleri arasında beta talasemi major tanısıyla takip edilen 44 olgunun dosyalarından elde edilmiştir. Hastalar yaş dağılımı açısından 0-9 yaş, 10-19 yaş ve 20 yaş üstünde olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Olgular aldıkları şelasyon tedavileri açısından 4 gruba ayrılmıştır; 1) deferoksamin, 2) deferipron, 3) deferasiroks, 4) deferoksamin ve deferipronu birlikte kullananlar. Bu olgular en az bir yıldır bu tedavileri düzenli kullanmaktaydı.

Hastaların dosya kayıtlarından; adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, ağırlığı, doğum tarihi, tanı tarihi, tedavisi, aylık transfüzyon sayısı, puberte ve guatr evresi, açlık kan şekeri (AKŞ), serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP) ve demir (Fe) düzeyleri, serum demir bağlama kapasitesi (FeBK), ferritin, parathormon (PTH), TSH, TT4, ACTH, kortizol, FSH, LH, östrojen ya da testosteron düzeyleri, talasemi gen mutasyon analizi ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) (z-skorları) değerleri elde edildi. Hasta yaşları desimal yıl olarak belirtildi.

Yapılan çalışmada; KMY z-skorunun -2'nin altında olması osteoporoz, -1 ile -2 arasında olması ise osteopeni, osteoporoz veya osteopenisi olanlar kemik hastalığı olarak kabul edildi. Büyüme geriliği; aynı yaş grubundaki çocukların boy ortalamasının 2 standart sapmasının altındakiler olarak kabul edildi. Kızlardan 13, erkeklerden ise 14 yaşını doldurmasına rağmen prepubertal olan ve serum LH, FSH, östradiol veya testosteron düzeyleri hipogonadotropik veya hipergonadotropik hipogonadizm uyanlar hipogonadizm olguları olarak kabul edildi. Total T4'ü 1-3 yaş arası 4,8 mcg/dl'nin altı, 3 yaş ila puberte arasında 5,5 mcg/dl'nin altı, puberte ve erişkinde ise 4,9 mcg/dl altı ya da TSH'sı prepubertal olgular için >5,5 µlU/ml ve daha sonraki dönemler için ise >4,8 µlU/ml olan olgular hipotiroidi olarak kabul edildi. Serum kalsiyumu düşük ve fosforu yüksek iken PTH'sı düşük ya da normal olan olgular hipoparatiroidi olarak kabul edildi. Adrenal yetersizlik, sabah 08:00'de ölçülen bazal ACTH ve kortizol ölçümleriyle değerlendirildi (32).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesine göre guatr boyutlarının derecelendirilmesi (32)	
Tiroid Bezi	Derece
Palpabl değil	0
Palpabl, görülüyor	Ia
Palpabl, baş ekstansiyonda görülüyor	Ib
Baş normal pozisyonda görülüyor	II
Uzaktan görülüyor	III

Tiroid bezi boyutlarının değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü evrelemesine (Tablo 1) (32), puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine göre yapıldı (Tablo 2, 3).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 for Windows'la yapılmıştır. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) olarak alındı.

Bulgular

Talasemi major tanısıyla Çocuk Hematoloji Polikliniği-mizden izlenmekte olan 44 hastanın 20'si (%45,5) kız, 24'ü (%54,5) erkek idi. Hastaların ortalama kronolojik yaşı $13,54\pm 7,32$ (2,75-35,2) yıl, ortalama tanı yaşı ise $2,52\pm 3,25$ (0,08-15,33) yıl idi.

Talasemili hastalarımızda saptadığımız endokrinolojik bozukluklar Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. Osteoporoz ve büyüme geriliği komplikasyonları hariç tutulduğunda toplam 12 (%27,2) olguda bir ya da birden fazla diğer endokrin patolojiler vardı. Osteoporoz, osteopeni ve büyüme geriliği dahil edildiğinde 40 (%90,9) olguda endokrin pato-

Tablo 2. Kızlarda seks maturasyonu evresi sınıflandırılması		
Evre	Pubik kıllanma	Meme gelişimi
1	Prepubertal, pubik kıllar yok	Prepubertal, duktus dokusu palpe edilemez
2	Labiumlarda seyrek, düz hafif pigmente kıllanma	Minimal areolar memenin olduğu meme tomurcuğu
3	Mons pubise yayılmış daha koyu renkli, kalın, kıvrıkcıklı kıllar	Areolanın dışında meme dokusu
4	Mons pubise yayılmış daha koyu renkli, kalın, kıvrıkcıklı kıllar	Meme tepesinin üzerinde ikinci bir tepe yapan areolanın varlığı
5	Uylukların iç kısmına yayılmış erişkin dağılımında kıllar	Erişkin yapı

(Tanner JM: Growth at Adolescence, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962)

Tablo 3. Erkeklerde seks maturasyonu evresi sınıflandırılması			
Evre	Pubik kıllanma	Penis	Testis
1	Prepubertal, pubik kıllar yok	Preadolesan	Preadolesan
2	Penis kökü üzerinde seyrek, düz hafif pigmente kıllanma	Hafifçe büyümüş	Skrotal deride koyulaşmayla birlikte testis ve skrotum büyümeye başlar
3	Mons pubise yayılmış daha koyu renkli, kalın, kıvrıkcıklı kıllar	En ve boyda büyüme	Testisler büyümeye devam eder
4	Mons pubise yayılmış daha koyu renkli, kalın, kıvrıkcıklı kıllar	Genişler, glans penis ve gövdede büyüme olur	Büyüme devam eder ve skrotum koyulaşır
5	Uylukların iç kısmına yayılmış erişkin dağılımında kıllar	Erişkin boyu	Erişkin boyu

(Tanner JM: Growth at Adolescence, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962)

Tablo 4. Talasemili olgularımızda saptanan endokrin komplikasyonlar	
Talasemili olgularımızda saptanan endokrin komplikasyonlar	Olgu sayıları n (%)
Osteoporoz veya osteopeni	38 (%86,3)
Osteoporoz	27 (%61,3)
Büyüme geriliği*	17 (%38,6)
Osteopeni	11 (%25)
Hipogonadizm	6 (%13,6)
Hipotiroidizm	3 (%6,8)
Hipoparatiroidizm	2 (%4,5)
Büyüme hormonu eksikliği	1 (%2,3)
Tip 1 diabetes mellitus	1 (%2,3)

*Büyüme hormonu eksikliği olan bir olgu dahil

loji vardı. Endokrin komplikasyon 4 olguda saptanmadı. Olguların hiçbirinde adrenal yetmezlik yoktu.

Tüm olguların ortalama ferritin düzeyi $1976,15 \pm 1494,75$ ng/ml olarak saptandı. Olguların aylık ortalama transfüzyon sayısı $1,46 \pm 0,34$ olup; 16 (%36,4) tanesi deferoxamin, 5 (%11,4) tanesi yalnızca deferipron, 21 (%47,7) tanesi deferoxamin ve deferipron, 2 (%4,5) tanesi ise deferasiroks almaktaydı.

Yapılan çalışmada ferritin düzeyi ile endokrin komplikasyonlar arasında ilişki saptanmadı ($p=0,76$) (Tablo 6). Ayrıca aylık transfüzyon gereksinimi ile endokrin komplikasyonlar arasında ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 5. Endokrinolojik patoloji saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve endokrinolojik komplikasyonlarının dağılımı			
Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Endokrin komplikasyon
1	1,45	Erkek	Osteopeni
2	2,75	Erkek	Osteopeni
3	3,5	Kız	Osteoporoz
4	3,75	Kız	Osteoporoz
5	3,91	Kız	Osteopeni
6	5,5	Kız	Osteoporoz
7	6,25	Kız	Büyüme geriliği, osteoporoz
8	6,58	Kız	Büyüme geriliği, osteoporoz
9	6,83	Kız	Osteoporoz
10	7,75	Erkek	Büyüme geriliği, osteopeni
11	7,75	Erkek	Osteoporoz
12	8,58	Kız	Osteopeni
13	9,58	Kız	Osteoporoz
14	9,75	Kız	Osteoporoz
15	10	Erkek	Osteoporoz
16	10,66	Erkek	Osteoporoz
17	11,6	Kız	Osteoporoz
18	12,5	Erkek	Hipotiroidi
19	14	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz, hipogonadizm
20	14,16	Erkek	Osteopeni, hipotiroidi
21	14,66	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz, hipogonadizm
22	14,83	Erkek	Büyüme geriliği, osteopeni
23	15,66	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz, hipoparatiroidi
24	15,91	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz
25	16,25	Kız	Büyüme geriliği, osteoporoz
26	16,5	Erkek	Osteoporoz
27	16,5	Erkek	Osteopeni
28	16,58	Kız	Büyüme geriliği, osteoporoz, hipogonadizm
29	16,91	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz, hipoparatiroidi
30	18,16	Erkek	Büyüme geriliği
31	18,41	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz, hipogonadizm
32	20	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz
33	22	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz, büyüme hormonu eksikliği
34	22,33	Erkek	Osteoporoz, hipogonadizm
35	22,41	Kız	Osteopeni
36	22,58	Erkek	Hipotiroidi, osteopeni
37	23,6	Erkek	Büyüme geriliği, osteoporoz
38	26	Kız	Osteopeni
39	28,41	Kız	Büyüme geriliği, osteoporoz
40	35,7	Kız	Diabetes mellitus, osteoporoz, hipogonadizm

Şelasyon tedavisine göre ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,057$) (Tablo 8). Tek deferoksamın alan 16 hastanın ortalama ferritin düzeyi $1856,81\pm1102,54$ ng/ml iken tek deferipron alan 5 olgunun ortalama ferritin düzeyi $3346,00\pm958,57$ ng/ml olarak bulundu. Her iki tedaviyi beraber alan 21 hastanın ortalama ferritin düzeyi $1749,52\pm1779,22$ ng/ml iken sadece deferasiroks alan 2 hastanın ise $1884,25\pm372,64$ ng/ml saptandı (Tablo 8). Bu çalışmada tek deferipron alan ve deferoksamın ile deferipronu beraber alan 26 hasta mevcuttu. Bu hastaların tedavilerine deferipron eklenmeden önce bakılan ortalama ferritin düzeyi $4880,26\pm4237,18$ ng/ml iken; sonra bakılan ortalama ferritin düzeyi $1749,30\pm1555,24$

		Olgu sayısı	Ferritin düzeyi (ng/dl)	p
Hipotiroidi	Var	3	2263,66±1280,43	0,47
	Yok	41	1955,12±1520,93	
Büyüme geriliği	Var	17	2530,82±1923,66	0,20
	Yok	27	1626,92±1044,10	
Osteoporoz	Var	27	1911,37±1568,51	0,52
	Yok	17	2079,05±1410,13	
Kemik hastalığı	Var	38	2000,39±1538,62	0,96
	Yok	6	1822,66±1289,82	
Hipogonadizm	Var	6	1558,66±1141,35	0,62
	Yok	38	2042,07±1545,26	

		Olgu sayısı	Aylık transfüzyon sayısı	p
Hipotiroidi	Var	3	1,50	0,79
	Yok	41	1,45±0,36	
Büyüme geriliği	Var	17	1,58±0,40	0,065
	Yok	27	1,37±0,28	
Osteoporoz	Var	27	1,50	0,72
	Yok	17	1,39±0,28	
Hipogonadizm	Var	6	1,41±20	0,77
	Yok	38	1,46±0,36	

Tedavi	Yaş ortalaması	Ferritin	Endokrin komplikasyonlar*
Deferoksamin	6,76±3,41	1856,81±1102,54	Hipotiroidizm, hipoparatiroidi
Deferipron	17,28±4,79	3346,60±958,57	Yok
Deferoksamin ve deferipron	16,94±4,93	1749,52±1779,22	Büyüme hormonu eksikliği, hipoparatiroidi, hipotiroidi
Deferasiroks	22,64±18,46	1884,50±372,64	Hipogonadizm, diabetes mellitus

*Osteoporoz veya osteopeni, büyüme geriliği hariç

ng/ml saptandı ($p<0,001$). Deferipron kullanım süresi ortalama $30,95\pm11,25$ ay idi. Farklı şelasyon tedavisi alan gruplarla endokrin patolojiler karşılaştırıldı, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışmada 0-9 yaş gurubu ile 10-19 yaş gurubu arasında büyüme geriliği açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,049$); 0-9 yaş grubunda büyüme geriliği olan 3 (%8,3) olgu varken, 10-20 yaş gurubu arasında 11 (%30,6) olgu saptandı.

Hastaların (0-9 yaş) 14'ünde (%93,3) osteoporoz veya osteopeni, 9'unda (%60) osteoporoz, 5'inde (%33) osteopeni, 3'ünde (%20) büyüme geriliği saptanırken hiçbirinde hipotiroidi, hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik, diabetes mellitus yoktu. Daha büyük çocukların ise (10-19 yaş) 16'sında (%72,2) osteoporoz veya osteopeni, 13'ünde (%61,9) osteoporoz, 11'inde (%52,4) büyüme geriliği, 4'ünde (%19) hipogonadizm, 3'ünde (%14,3) osteopeni, 2'sinde (%9,5) hipotiroidi ve hipoparatiroidi saptandı. Bu yaş grubunda adrenal yetmezlik, diabetes mellitus saptanmadı. Yirmi yaş üzeri gruptaki 8 hastanın ise hepsinde (%100) osteoporoz veya osteopeni, 5'inde (%62,5) osteoporoz, 3'ünde (%37,5) büyüme geriliği ve osteopeni, 1 olguda (%12,5) hipotiroidi ve 1 olguda (%12,5) da diabetes mellitus saptandı. Bu yaş grubunda adrenal yetmezlik, hipoparatiroidi saptanmadı.

Büyüme geriliği, osteoporoz ve osteopeni dışında endokrin patolojisi olmayan 32 hastanın ortalama ferritin değeri $1945,18\pm1446,82$ ng/ml iken, bir ya da daha fazla sayıda endokrin patolojisi olan 12 olguda $2058,75\pm1680,00$ ng/ml saptandı ($p>0,05$). Yine, yaş grupları arasında sadece osteoporoz ($p=0,99$), osteopeniye ($p=0,28$) veya kemik hastalığına ($p=0,15$) sahip olma açısından anlamlı fark yoktu. Kemik hastalığı olan 38 olgunun yaş ortalaması $13,7\pm7,66$ yıl iken; kemik hastalığı olmayan 6 olgunun yaş ortalaması $12,5\pm7,66$ yıl idi ($p>0,05$).

Tartışma

Talasemi majorda sık transfüzyonlara bağlı olarak çeşitli dokularda demir birikir ve bunun sonucunda da endokrin komplikasyonlar ortaya çıkar (5-11). Son yıllarda

talasemili olgularda tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, daha yüksek yaşam kalitesinde bir hayat sürmeleri için endokrin komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemini daha da artırmıştır. Talasemili olgularda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla büyüme geriliği, osteoporoz gibi kemik hastalığı, hipogonadizm, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus olarak sayılabilir (32-37).

Çalışmamızda endokrin komplikasyonların sıklık açısından farklı şelasyon tedavisi arasında bir farklılık bulunmadı ($p=0,05$). Ayrıca farklı şelasyon tedavileri arasında da ferritin düzeyi farklı saptanmadı ($p=0,05$). Bunun nedeni hastaların ortalama yaş grubunun yüksek olması, daha önce düzensiz şelasyon kullanmalarıdır. Ancak deferoksamin ile deferipronu beraber kullanan grup kendi içinde incelendiğinde tedaviye deferipron eklenmesinin ferritin üzerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı görülmüştür ($p<0,001$). Deferipronun etkin bir şelatör olduğu değişik çalışmalarla da kanıtlanmıştır (40-44).

Çalışmamızda büyüme geriliği dahil edildiğinde 22 (%50) hastada en az bir endokrin patoloji varken, Güler ve arkadaşlarının Kayseri’de yaptığı benzer çalışmada %73 vakada en az bir endokrin patoloji saptanmıştır (39). Bizim çalışmamızda %38 olguda büyüme geriliği, %6,8 olguda hipotiroidi, %13 vakada hipogonadizm saptamışken, Güler ve arkadaşları %34 vakada büyüme geriliği, %30 vakada tiroid fonksiyon bozukluğu, birer vakada puberte gecikmesi ve duraklaması saptamıştır. Karen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 17 olgunun tamamında en sık gonadal aksta olmak üzere (%70,58) en az bir endokrinolojik anormallik saptanmış iken (45), bizim çalışmamızda da büyüme geriliği ve osteoporozu hariç tuttuğumuzda en sık olarak gonadal yetersizlik saptanmıştır (%13,6).

Bu çalışmada endokrin patolojiler, büyüme geriliği, osteoporoz ile yaş grupları arasında istatistiksel birliktelik bulunmazken, yaşla birlikte komplikasyonların arttığı; büyüme geriliği ve osteoporoz/osteopeni dışındaki endokrin patolojilerine sahip tüm hastaların yaşlarının 12,5 yaş ve üstü olduğu gözlenmiştir (Tablo 5). Melody ve arkadaşlarının yapmış oldukları 342 hastalık çok merkezli arşiv çalışmasında; 15 yaşından önce tiroid hastalığı, hipoparatiroidi, diabetes mellitus, hipogonadizm saptanmazken, 15 yaşından sonra komplikasyonların oluştuğu ve yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (46).

Osteoporoz ve osteopeni: Çalışmamızda 27 (%61,3) olguda osteoporoz, 11 (%25) olguda osteopeni saptanmıştır. Olgularımızda 1,5 yaşında osteopeni, 3,5 yaşında osteoporoz başladığı tespit edilmiştir. Talasemili hastalarda

osteoporoz sık karşılaşılan bir sorundur. Artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelme, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), fosfor (P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemililerde osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır (47-49). Bu olgularda osteoblastlar üzerine olumlu etkileri olan IGF-1’in azalmış düzeyleri ile osteoporoz arasında güçlü ilişki bulan çalışmalar vardır (48,49). Diğer çalışmalarda osteoporoz ve osteopeni görülme sıklığı %90 oranında bildirilmiştir (49,50).

Büyüme: Çalışmamızda 17 (%38,6) olguda büyüme geriliği saptanmıştır. Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı; artmış demir yükünün endokrin hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi; puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir (36-39). Flynn ve arkadaşlarının yapmış oldukları 31 hastalık bir çalışmada 5 (%16,12) büyüme geriliği saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda büyüme geriliği 6 yaşından sonra saptanmışken, Karen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 10 yaşından sonra büyüme geriliği görülmüştür (45). Bu da büyüme geriliğinin yaşla birlikte daha çok ortaya çıktığını desteklemektedir.

Hipogonadizm: Çalışmamızda 6 olguda hipogonadizm (%13,6) saptandı. Gecikmiş puberte, talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. İtalya’da yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arası talasemi majörlü 250 adölesan arasından kızların %38’nin, erkeklerin ise %67’sinin puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmıştır (51). Flynn ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 31 hastanın üçünde (%9,67) klinik hipogonadizm (23), Melody ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %40,35 olguda hipogonadizm saptanmıştır (46).

Hipotiroidizm: Olgularımızda hipotiroidizm 12,5 yaşından sonra 3 (%6,8) vakada saptandı. Hipotiroidi genelde ikinci dekatta ortaya çıkmaktadır. Tiroid bezinde demir birikimine sekonder ortaya çıkan primer hipotiroidi sekonder hipotroididen daha sık görülmektedir. Talasemili olgularda hipotiroidi görülme sıklığı %6-16 arasında bildirilmiştir (52,53). Türkiye’de yapılmış bir çalışmada hipotiroidi en erken 10 yaşında saptanmıştır (38).

Hipoparatiroidi: Bizim çalışmamızda 15,5 yaşından sonra 2 (%4,5) olguda hipoparatiroidi saptanmıştır. Tala-

semili hastalarda oluşabilen hipoparatiroidi ilk kez 1971 yılında bildirilmiş ve değişik yayınlarda sıklığı %3,6 ile %22,5 arasında rapor edilmiştir (23,54-57).

Diabetes mellitus: Çalışmamızda 44 olgunun bir tanesinde diabetes mellitus saptanmıştır. Ellis ve arkadaşları (58) yaptıkları bir çalışmada 4 olgunun postmortem pankreas incelemesinde ileri derecede fibrozis saptamışken, bunların yalnızca bir tanesinde yaşarken diabetes mellitus tanısı konmuştur. Talasemi majorun bilinen bir komplikasyonu olmakla birlikte daha az sıklıkta ve ileri yaşta ortaya çıkan bir komplikasyondur. Bu nedenle 10 yaşından büyük olgulara en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üzerinde ise mutlaka oral glukoz yükleme testi yapılmalıdır.

Adrenal yetmezlik: Adrenal yetmezlik talasemilerde oluştuğunda hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Bizim çalışmamızda adrenal yetmezlik saptanmamışken literatürde de çok nadir bildirilmektedir (39,45,59).

Sonuç olarak bu çalışmada talasemi majorlül olgular da yaşla birlikte endokrin komplikasyonların arttığı gösterilmiştir. Bu hastalar 10 yaşından önce büyüme geriliği ve osteoporoz, 10 yaşında sonra ise hipogonadizm başta olmak üzere diğer endokrin komplikasyonlar yönünden yakın izlenmelidir.

Kaynaklar

- Nathan DG. Pioneers and modern ideas: prospective on thalassemia. *Pediatrics* 1998; 102: 281-3.
- Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
- Porter JB. A risk-benefit assessment of iron-chelation therapy. *Drug Saf* 1997; 17: 407-21.
- Pld JM, Olivieri NF, Thein SL. Management and prognosis. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *The Thalassemia Syndromes*. London: Blackwell Science 2001; 630-85.
- Propper RD, Cooper B, Rufo RR, et al. Continuous subcutaneous administration of desferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med* 1977; 297: 418-23.
- Cavallo L, Licci D, Acquafredda A, et al. Endocrine involvement in children with beta-thalassemia major. Transverse and longitudinal functions. I. Pituitary-thyroidal axis function and its correlation with serum ferritin levels. *Acta Endocrinol* 1984; 107: 49-53.
- Phenekos C, Karamerou A, Pipis P, et al. Thyroid function in patients with homozygous beta-thalassemia. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 445-50.
- Livadas DP, Sofroniadou K, Souvatzoglou A, Boukis M, Sifaka L, Koutras D. Functional insufficiency of thyroid and pituitary gland in beta-homozygous thalassemia with hemosiderosis. *Acta Endocrinol* 1984; 265S: 43-4.
- Spitz IM, Hirsch HJ, Landau H, Zylber-Haran E, Gross V, Rachmilewitz EA. TSH secretion in thalassemia. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 495-9.
- Masala A, Meioni T, Gallisai D, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
- Livadas DP, Sofroniadou K, Souvatzoglou A, Boukis M, Sifaka L, Koutras D. Pituitary and thyroid insufficiency in thalassemic hemosiderosis. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 435-43.
- De Sanctis V, Katz M, Wonke B, Tanas R, Bagni B. Gonadal function in patients with beta-thalassemia major. *J Clin Pathol* 1988; 41:133-7.
- Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985;106: 150-5.
- Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz MI. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2341-6.
- Pintor C, Loche S, Faedda A, et al. 1984 Sexual maturation and adrenal function in girls with thalassemia. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 181-4.
- Saenger P, Schwartz E, Markenson AL, et al. Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *J Pediatr* 1980; 6: 214- 8.
- Pintor C, Cella SG, Manso P, et al. Impaired growth hormone response to GH-releasing hormone in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 263-7.
- Li A, Cheng M, Low W. Growth and development in patients with homozygous beta-thalassemia in Hong Kong. *Birth Defects* 1987; 23: 441-8.
- Tolis G, Politis C, Kontopoulou I, et al. Pituitary somatotrophic and corticotrophic function in patients with beta-thalassemia on iron chelation therapy. *Birth Defects* 1987; 23: 449-52.
- Torres FA, Bonduel M, Sciuccati G, et al. Beta thalassemia major in Argentina. *Medicina* 2002; 62: 124-34.
- El-Hazmi M A, Al-Swailem A, Al-Fawaz I, Warsey A S, Al-Swailem A. Diabetes mellitus in children suffering from beta-thalassaemia. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 26.
- Khalifa A S, Salem M, Mounir E, et al. Abnormal glucose tolerance in Egyptian Beta thalassemic patients: Possible association in genotyping. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 126-32.
- Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal changes in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51: 828-36.
- Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary hemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 139-46.
- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-86.
- Chern J P S, Lin Kai-Hsin, Lu Meng-Yao, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Transfusion- Dependent β -Thalassemic Patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 850-4.
- Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3: 863-6.
- Rodriguez GC, Ortega AJJ, Alonso JL, et al. Evaluation of the efficacy of chelation therapy with desferoxamine in patients with thalassemia major. *Med Clin* 1994; 102: 721-4.
- Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809-14.

30. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, et al. Endocrine complications in patients with beta thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 50-4.
31. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5: 642-8.
32. Firdevs B, Günöz H. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. Kurtoğlu S. *Pediatrik Endokrinoloji*. 1. Basım. Akyseri. *Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*; 2003 p.747-807.
33. Update On Growth, Reproductive And Endocrine Complications In Thalassemia. Proceeding Of The 9th International Conference On Thalassemia And Hemoglobinopathies, Terrasini (Palermoi Italy), 2003, *Pediatric Endocrinology Review*, 2004; 2: 242-322.
34. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 249-55.
35. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 175-84.
36. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G. Growth and puberty in thalassemia major *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8: 181-6.
37. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 50-4.
38. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 957-64
39. Güler E, Patroğlu T and et al. Endocrinologic Complications of Thalassemia Major. *Turkish Arcives of Pediatrics* 1999; 34: 174-81.
40. S. Daar. A. V. Pathare. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol*.2006; 85: 315-9
41. R. Origa et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005; 90: 1309-14.
42. Peng CT, Wu KH, Wu SF, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassemia major: a case study in Taiwan. *Hemoglobin* 2006; 30: 125-30.
43. Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *Hematol J*. 2004; 5: 475-9.
44. Miranda Athanassiou-Metaxa et al. Combined chelation therapy with deferiprone and desferrioxamine in ironoverloaded thalassemia patients. *Haematologica*. 2004; 89: 55-6.
45. Karen O, Gerdine K and et al. Multiple Hormone Deficiencies in Children with Hemochromatosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 357-61.
46. Melody C, Eric M, et al. Complications of Beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104: 34-9.
47. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. *Calcif Tissue Int*. 1999; 64: 481-4.
48. Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M, ElZalabani MM, Ansari BM. Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 1998; 47: 541-8.
49. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111: 902-7.
50. Brändle M, Galeazzi RL, Morant R, Oesterle M. Osteopenia in beta-thalassemia major. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996; 126: 1867-74.
51. Borgna-Pignatti C, De Stefano p, Zonta L et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr*. 1985; 106: 150-55.
52. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid* 2002; 12: 151-4.
53. Zaino, E. C., Kuo, B., and Roginsky, M. S. Growth retardation in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1969; 165.
54. Canale VC, Steinherz, P, New M, and Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences* 232-3.
55. Lassman MN, Genel M, Wise JK, Hendler R, and Felig P. Carbohydrate homeostasis and pancreatic islet cell function in thalassemia. *Annals of Internal Medicine* 80, 65.
56. Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassemia. *South Med J*. 1971; 64: 115-6.
57. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 291-3.
58. Ellis, J. T., Schulman, I., and Smith, C. H. Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in Cooley's (Mediterranean) anemia with observations on the pathogenesis of the siderosis and fibrosis. *American Journal of Pathology* 1954; 30, 287.
59. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 651-6.