T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI

# DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU ALAN BETA TALASEMİ MAJOR TANILI HASTALARDA GONAD FONKSİYON TESTLERİNİN FERRİTİN DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sevcan GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI**

# DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU ALAN BETA TALASEMİ MAJOR TANILI HASTALARDA GONAD FONKSİYON TESTLERİNİN FERRİTİN DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Sevcan GENÇ**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR**

**Yardımcı Tez Danışmanı:**

**Uzm. Dr. Öykü ARSLAN**

**Uzm. Dr. Hande PEYNİRCİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2020**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin iç hastalıkları biriminde çalışan saygıdeğer eğitim görevlileri Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Ömür TABAK ve uzman doktorlarına,

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, tecrübeleriyle yol gösteren Sn. Uzm. Dr. Öykü ARSLAN ve Uzm. Dr. Hande PEYNİRCİ'ye,

4 yıl boyunca her zaman yanımda olan, yoğun tempoyu üstesinden gelinir hale getiren arkadaşlarıma,

Bu süreçte her türlü fedakârlık ve özveri ile bugünlere ulaşmamı sağlayan sevgili annem, babam, eşime ve vakitlerinden çaldığım çocuklarım İrem, İpek, Mert'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Sevcan GENÇ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
KISALTMALAR ..... iv
TABLO LİSTESİ ..... viii
ŞEKİL LİSTESİ ..... ix
ÖZET ..... x
ABSTRACT ..... xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1 TALASEMİ TANIM VE TARİHİ ..... 3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ ..... 3
2.3 HEMOGLOBİN VE GLOBULİN ..... 6
2.4 TALASEMİ SINIFLANDIRMASI ..... 9
2.4.1. Alfa Talasemiler ..... 10
2.4.2. Beta Talasemiler ..... 11
2.5 BETA TALASEMİ MAJÖR ..... 14
2.5.1. Beta Talasemi Patofizyolojisi: ..... 15
2.5.2. Beta Talasemi Majör Tanısı ..... 17
2.5.3. Beta Talasemi Tedavisi ..... 20
2.5.3.1. Transfüzyon ..... 20
2.5.3.2 Şelasyon tedavisi ..... 20
2.5.3.3. Splenektomi ..... 25
2.5.3.4. Hematopoetik kök hücre nakli ..... 25
2.5.3.5. Diğer tedaviler ..... 26
2.5.3.6. Yeni tedavi yaklaşımları ..... 27
2.5.4. Beta Talasemi Majör Komplikasyonları ..... 28
2.5.4.1. Transfüzyon ilişkili komplikasyonlar ..... 28
2.5.4.2. Demir birikimi ..... 29
2.5.4.3. Kardiyak komplikasyonlar ..... 30
2.5.4.4. Hepatik komplikasyonlar ..... 31
2.5.4.5. Endokrin komplikasyonlar ..... 32
2.5.4.6. İskelet sistemi ..... 33
2.5.4.7. Enfeksiyonlar ..... 34
2.5.4.8. Renal komplikasyonlar ..... 35
2.5.5. Beta Talasemi Majör Takip ..... 35

2.5.6. Önleme ve Prenatal Tanı ..... 37
2.6 GONAD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ..... 37
2.6.1. Gonadların Gelişimi ..... 37
2.6.2. Gonadların Fonksiyonu: ..... 38
2.6.2.1. Erkeklerde gonadal fonksiyon ..... 38
2.6.2.2. Kadınlarda gonadal fonksiyon: ..... 41
2.6.2.3. Diğer hormonların gonad fonksiyonu üzerine etkisi ..... 46
2.6.2.4. Foliküler rezervin klinik değerlendirilmesi ..... 46
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 47
3.1 Çalışma Grupları ..... 47
3.2 Çalışmada Kullanılan İstatiksel Yöntemler ..... 48
3.3 Etik Kurul Onayı ..... 48
4. BULGULAR ..... 49
5. TARTIŞMA ..... 58
6. SONUÇLAR ..... 61
7. KAYNAKLAR ..... 63

# KISALTMALAR

**BTM:** beta talasemi major

**TI:** talasemi intermedia

**TM:** talasemi major

**FSH:** folikül stimüle edici hormon

**LH:** lüteinizan hormon

**TSH:** tiroid stimüle edici hormon

**FT4:** serbest T4

**DHEAS:** dehihroepiandrostenedion sülfat

**AMH:** antimüllerian hormon

**DHT:** dihidrotestosteron

**GnRH:** gonodotropin releasing hormon

**cAMP:** siklik adenozin monofosfat

**MAPK:** mitojenle aktive olan protein kinaz

**CREB:** cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein

**SHBG:** seks hormon bağlayıcı globulin

**hCG:** insan koryonik gonadotropini

**OMİ:** oosit maturasyon inhibitörü

**Hb:** hemoglobin

**α:** alfa

**β:** beta

**ζ:** zita

**Ψ:** psi

**θ:** teta

**ε:** epsilon

**γ:** gama

**δ:** delta

**kg:** kilogram

**gr:** gram

**mg:** miligram

**µg:** mikrogram

**pg:** pikogram

**nm:** nanometre

**L:** litre

**mL:** mililitre

**dL:** desilitre

**fL:** fentolitre

**µmol:** mikromol

**nmol:** nanomol

**kDa:** kilodalton

**U:** ünite,

**mIU:** mili uluslararası ünite

**dk:** dakika

**fe:** demir

**MCV:** ortalama eritrosit hacmi

**MCH:** ortalama eritrosit hemoglobini

**RDW**: eritrosit dağılım genişliği

**RBC:** kırmızı kan hücreleri

**WBC:** beyaz kan hücreleri

**DNA:** deoksiribonükleik asit

**HLA:** insan lökosit antijeni

**RES:** retiküloendotelyal sistem

**$O_2^-$:** superoksit

**$H_2O_2$:** hidrojen peroksit

**$OH^-$:** hidroksi

**NTBI:** transferrine bağlı olmayan serum demiri

**HHB:** hemoglobin altgrup beta

**IEF:** izoelektrik fokuslama

**HPCL:** yüksek frekanslı sıvı kromotografisi

**HBV:** hepatit B virüsü

**HCV:** hepatit C virüsü

**HIV:** insan immünyetmezlik virüsü

**HTVL:** insan T-lenfotropik virüs

**TRALI:** transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı

**ALT:** alanin aminotransferaz

**DFO:** desferoksamin

**DFP:** deferipron

**DFX:** deferasiroks

**FDA:** Amerikan gıda ve ilaç dairesi

**EMA:** Avrupa ilaç ajansı

**Süsp:** süspansiyon

**i.v.:** intravenöz

**MRG:** manyetik rezonans görüntüleme

**SQUID:** süper iletken quantum girişim cihazı

**USG:** ultrasonografi

**TDF:** testis belirleyici faktör

**DM:** diyabetes mellitus

**Ort:** ortalama

**SS:** standart sapma

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.**Ülkemizde yapılmış olan Beta Talasemi çalışmaları ..... 5
**Tablo 2.** Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri ..... 9
**Tablo 3.** Türkiye'de en sık görülen beta talasemi mutasyonları ..... 11
**Tablo 4.** Beta talasemi klinik fenotipleri ..... 12
**Tablo 5.** Talasemi İntermedia ve Talasemi Majör karşılaştırılması ..... 14
**Tablo 6.** Beta Talasemide Eritrosit İndeksleri ..... 18
**Tablo 7 .** Beta Talasemide Hemoglobin Tipleri ..... 19
**Tablo 8.** Şelasyon tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması ..... 24
**Tablo 9.**Tranfüzyonla ilişkili komplikasyonlar ..... 29
**Tablo 10.** Aşırı demir birikiminin organlar üzerine etkisi ..... 30
**Tablo 11.** Talasemide endokrin komplikasyonlar ..... 33
**Tablo 12.**Grupların cinsiyet dağılımı ..... 49
**Tablo 13.**Hastaların demografik bulguları ..... 50
**Tablo 14.**Grupların tiroid fonksiyonları ve kortizol düzeyi açısından karşılaştırılması ..... 51
**Tablo 15.**Erkeklerde gonadal fonksiyonlar ..... 52
**Tablo 16.**Kadınlarda gonadal fonksiyon ..... 53
**Tablo 17.** Kadınlarda over rezervinin ferritin ile karşılaştırılması ..... 54
**Tablo 18.**Ferritin değerine göre hasta sayıları ..... 54
**Tablo 19.**Ferritin seviyesine göre erkek gonad fonksiyonları ..... 56
**Tablo 20.** Ferritin seviyesine göre kadın gonad fonksiyonları ..... 57

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1**. Dünyada hemoglobinipatililerin dağılımı ..... 4
**Şekil 2**. Hemoglobinin yapısı ..... 6
**Şekil 3.** Hem yapısı ..... 7
**Şekil 4.** α-globulin ve β-globulin gen ailesi ..... 8
**Şekil 5.**Talasemilerin globin zincirine göre sınıflandırılması ..... 9
**Şekil 6.** Talasemi Majörün patofizyolojisi ..... 16
**Şekil 7.** Testesteron Sentezi ..... 39
**Şekil 8.** Normal kadın menstrüel siklus sırasında gonadotropin ve ovaryum hormonlarının plazma konsantrasyonlarının yaklaşık değerleri ..... 44
**Şekil 9.** Grupların cinsiyet dağılımı ..... 50
**Şekil 10.** Ferritin değerine göre grupların cinsiyet dağılımı ..... 55

# ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı beta talasemi majör hastalarında gonadal fonksiyon testlerinin taranması ve gonadal fonksiyon testleri ile ferritin arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada retrospektif olarak Erişkin Hematoloji polikliniğinde beta talasemi majör tanısı ile takip edilen, düzenli transfüzyon programında olan 60 hastanın tamamı ile 1:1 oranında karşılaştırılması düşünülerek Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğimize başvuran 60 hasta rastgele yöntemle alındı. Demografik özellikler ve laboratuvar bulguları bilgisayar sistemindeki kayıtlardan ve dosyalarından toplandı. Beta talasemi majör tanısı olan 60 hastadan verileri eksik olan kişiler çıkarıldığında 45 kişi vaka grubu olarak seçildi. Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinden rastgele seçilen 60 hasta kontrol grubu olarak planlandı. Tüm hastalarda gonadal fonksiyon testleri (folikül stimüle edici hormon, lüteinizan hormon, tiroid stimüle edici hormon, serbest T4, prolaktin, dehidroepiandrostenedion sülfat, kortizol, estradiol, total testesteron, antimüllerian hormon) ve ferritin değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 45 beta talasemi majör hastasının ve 60 beta talasemi majör olmayan kontrol hastasının kan sonuçlarında bakılmış olan gonad fonksiyon belirteçleri değerlendirilmiş olup, hasta ve kontrol grubunun tümünde tiroid stimüle edici hormon, serbest T4, kortizol değerleri normal aralıkta saptandı. Dehidroepiandrostenedion sülfat %57 hastada azalmış, erkek hastaların %14'ünde folikül stimüle edici hormon ve lüteinizan hormon azalmış, %29'unda total testesteron azalmış, kadın hastaların %12,5'inde prolaktin artmış, %20'sinde antimüllerian hormon azalmış olarak saptandı.

Gonadal fonksiyon belirteçlerinin ferritin ile ilişkisine bakıldığında, hasta ve kontrol grubunda bulunan erkek hastalarda total testesteron istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılık sınırında olarak saptandı, hasta sayısının daha fazla olduğu bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı çıkabileceği öngörüldü.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan erkek hastalarda ferritin ile ilişkisine bakıldığında dehidroepiandrostenedion sülfat açısından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan kadın hastalarda ferritin ile ilişkisine bakıldığında folikül stimüle edici hormon açısından hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Gonad fonksiyon belirteçlerinin ferritin seviyeleri ile ilişkisine bakıldığında ferritin düzeyi 2500 ng/mL altında olan ve ferritin düzeyi 2500 ng/mL üstünde olan beta talasemi majör hasta grupları arasında gonadal fonksiyon belirteçleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Beta talasemi majör hastalarında farklı düzeylerde gonadal fonksiyon bozuklukları ile karşılaşılmaktadır. Çalışmamızdaki bulgular gonad fonksiyonlardaki bozulmanın artan demir yükü ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Talasemi hastalarının etkin şelasyon tedavisi ile ferritin düzeyleri düşürülerek gonad fonksiyonlarının korunabileceğine referans olmasında rağmen daha net bir sonuç için geniş popülasyonlar üzerinde çalışılmasının faydalı olacağı öngörülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Beta talasemi major, gonad fonksiyonları, ferritin

# ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study is to analyze gonadal function tests in beta thalassemia major patients and to investigate the correlation between gonadal function tests and ferritin.

**Material and Methods:** In this study, the gonadal function tests of 60 patients who were followed up with a diagnosis of beta thalassemia major in the Adult Hematology outpatient clinic and who were on a regular transfusion program were compared with the gonadal function tests of 60 randomly selected patients who were admitted to our Adult Endocrinology and Metabolism outpatient clinic and had their gonad function tests checked before. Demographic and labarotary data was collected from medical records. 60 patients with beta thalassemia major diagnosis were planned as case group and 60 randomly selected from Endocrinology and Metabolism outpatient clinic were planned as control group. Gonadal function tests (follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, thyroid stimulating hormone, free T4, prolactin, dehydroepiandrostenedione sulfate, cortisol, estradiol, total testosterone, antimullerian hormone) and ferritin were evaluated in all patients.

**Results:** In our study, gonad function markers were evaluated in the blood results of 45 patients with beta thalassemia major and 60 control patients without beta thalassemia major, and thyroid stimulating hormone, free T4 and cortisol values were found within the normal range in all patient and control groups. It was found that dehydroepiandrostenedione sulfate decreased in 57% of patients, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone decreased in 14%, total testosterone decreased in 29% of male patients, prolactin increased in 12.5%, and antimullerian hormone decreased in 20% of female patients. When the relationship of gonadal function markers with ferritin was examined, total testosterone was found to be at the limit of significance, although it was not statistically significant in male patients in the patient and control groups, and it was predicted that it could be statistically significant in a study with more patients. When the relationship with ferritin in male patients in the patient and control groups was examined, a statistically significant decrease was found in terms of dehydroepiandrostenedione sulfate. Considering the

relationship with ferritin in female patients in the patient and control groups, follicle stimulating hormone was found to be statistically significantly lower in the patient group. Regarding the relation of gonad function markers with ferritin levels, no statistically significant difference was found between the beta thalassemia major patients with ferritin level below 2500 ng / mL and ferritin level above 2500 ng / mL in terms of gonadal function markers.

**Conclusion:** Different levels of gonadal dysfunction are encountered in patients. Findings in our study support that deterioration in gonad functions is associated with increased iron load. Although it is a reference that gonad functions can be preserved by lowering ferritin levels with effective chelation therapy of thalassemia patients, it is predicted that it would be beneficial to study large populations for a clearer result.

**Keywords:** Beta thalassemia major, gonadal function, ferritin.

# GİRİŞ

‘Talasemi’ terimi normal hemoglobin sentezinde kullanılan globin zincirlerinin sentezlenememesi ya da eksik sentezlenmesi sonucu, eritrositlerin hemoglobin içeriğinin azalması ve anemi ile sonuçlanan bir grup kan hastalıkları anlamına gelir (1). Otozomal resesif geçiş gösterir (2). Defektif genin türüne göre ve sentezi bozulan globin tipine göre alfa, beta, delta, gamma olarak sınıflandırılırlar (3). Beta talasemi majör (BTM), Cooley ve Lee tarafından anemi, kafa ve yüz kemiklerindeki genişlemelere bağlı mongoloid yüz görünümü olan transfüzyon almamış çocuklarda ilk splenomegali serisi olarak 1925’te tanımlanmıştır. Hastalık bu nedenle uzun süre ‘Cooley anemisi’ olarak adlandırılmıştır (4).

Dünya nüfusunun %3 ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya nüfüsunun %5-10’u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Türkiye’de Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde taşıyıcılık sık görülmektedir. Türkiye’de yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve yaklaşık 4000 beta talasemi hastası vardır (3).

BTM hastalarında bozulmuş beta globülin (β-globulin) biyosentezi eşlenmemiş alfa globülin (α-globulin) zincirinin birikmesine yol açar (5). Eşlenmemiş α-globulin zincir fazlalığı, eritrositlerde membran hasarı, hemoliz, kemik iliğinde inefektif eritropoez ve sonuç olarak anemiye neden olur. Anemiye bağlı eritropoetin üretiminin artmakta, bunun sonucunda ekstramedüller hematopoez gelişmektedir. Extramedüller hematopoez nedeniyle hastalarda tipik talasemik yüz görünümü olan burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü gibi iskelet-yüz değişiklikleri ve hepatosplenomegali görülmektedir (6). Tedavide tekrarlayan kan transfüzyonları kaçınılmazdır, bu da demir yüklenmesi ile kalp, karaciğer, endokrin bezler gibi birden fazla organda fonksiyon bozukluğuna neden olur (7).

BTM hastalarında en önemli ölüm sebebi kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliğidir, modern tedavi ile uzayan yaşam süreleri endokrin disfonksiyonları daha önemli hale getirmiştir (8). BTM seyri sırasında esas olarak aşırı demir

yüklenmesine bağlı çoklu endokrin bozukluklar gelişebilir (9). Hastaların çoğu iyi yapılmış demir şelasyonu tedavisine rağmen transfüzyonel hemosiderozun sonucu olan hipogonadokropik hipogonadizm'e bağlı olarak infertildir (10).

Bu çalışmadaki amaç, kliniğimizde takip edilen BTM hastalarında gonad fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve serum ferritin düzeyleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

# GENEL BİLGİLER

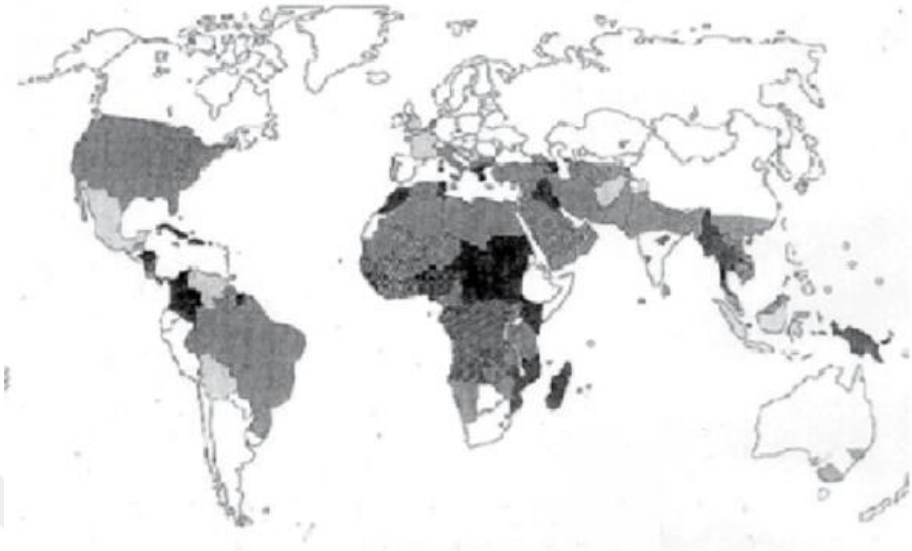
## 2.1 TALASEMİ TANIM VE TARİHİ

Talasemiler, globin zincir sentezinin azalması veya yokluğu nedeniyle hemolitik anemiye neden olan kalıtsal otozomal resesif hematolojik bozukluklar grubudur (11).

Talasemi ilk kez 1925'te Cooley ve Lee tarafından çocuklarda hipokromik bir mikrositik anemi olarak tanımlanmıştır. Cooley, çocuklarda derin anemi, dalak büyüklüğü, büyüme geriliği ve kemik deformitelerinin görüldüğü klinik tabloyu tanımlamış ve hastalık uzun yıllar Cooley Anemisi olarak anılmıştır. 1932 yılında Whipple ve Bradfard'ın vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiklerini gözlemlemişlerdir. Bunun üzerine Talasemi terimi Yunanca, talassa (deniz) ve haima'dan (kan) türetilmiştir (12).

## 2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Beta-talasemi, Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Orta Asya, Hindistan, Güney Çin ve Uzak Doğu'nun yanı sıra Afrika'nın kuzey kıyısındaki ülkelerde ve Güney Amerika'da yaygındır. En yüksek taşıyıcı sıklığı Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve Güneydoğu Asya'da bildirilmiştir. Bu bölgelerdeki beta-talaseminin yüksek gen frekansı, büyük olasılıkla Plasmodium falciparum sıtmasından kaynaklanan doğal seleksiyonla ilişkilidir. Nüfus göçü ve farklı etnik gruplar arasındaki evlilikler, talaseminin daha önce olmadığı Kuzey Avrupa da dahil olmak üzere dünyanın hemen hemen her ülkesinde görülmesine neden olmuştur (13). Dünyada alfa ve beta talasemilerin dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık %5,2' si, gebe kadınların %7'si hemoglobin bozukluklarından etkilenmektedir. Yılda 332.000 bebeğin %83'ü orak hücre bozuklukları ve %17'si talasemi olarak doğmaktadır (14).



**Şekil 1**. Dünyada hemoglobinipatililerin dağılımı (13). (Hasta yoğunluğuna göre renk koyulaştırılarak gösterilmiştir).

Küresel nüfusun yaklaşık %1,5'inin (80 ila 90 milyon kişi) beta talasemi taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir ve her yıl yaklaşık 60.000 semptomatik birey doğmakta olup, bunların büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerdedir. Semptomatik bireylerin toplam yıllık insidansının dünya genelinde 100.000'de 1 ve Avrupa Birliği'nde 10.000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (15).

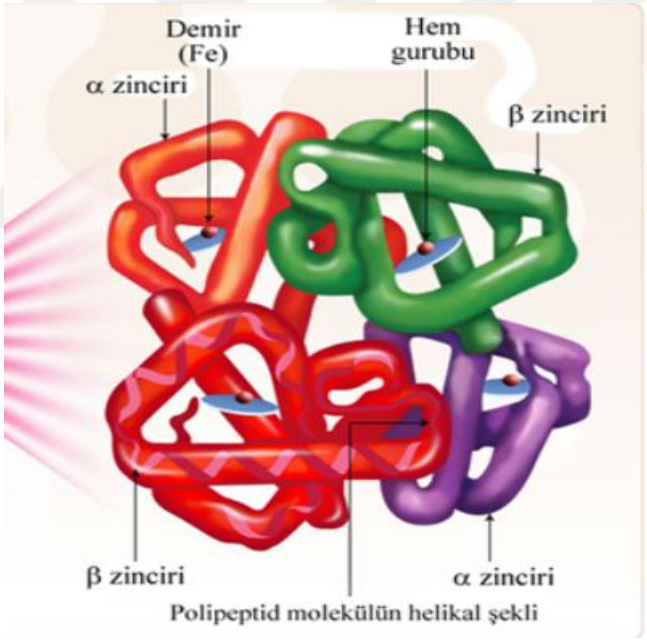
2006 yılında Gürbak M. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Türkiye'de Beta Talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,84 olarak saptanmıştır (16). Türkiye'de Beta Talasemi sıklığına ilişkin yapılmış olan çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Ülkemizde Beta Talasemi özellikle Akdeniz bölgesinde görülmekte olup en yüksek prevelans Antalya'dadır (17). 2003 yılında evlenen çiftlerin %30'u taranır iken, yıllar içerisinde giderek artırılarak 2010 yılında yüzde 85'i taranmış, hasta çocuk doğum sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 25'e düşmüştür. Türkiye'de 2014 yılında yaklaşık 5,500 kayıtlı hemoglobinopatili hasta mevcuttur (18).

**Tablo 1.**Ülkemizde yapılmış olan Beta Talasemi çalışmaları (19).

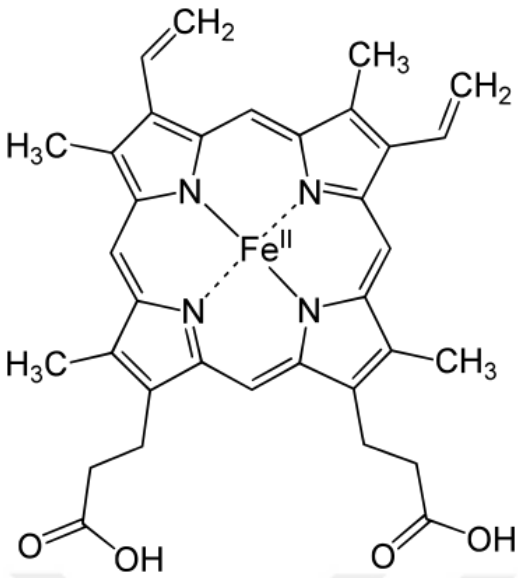
| İl | Sıklık (%) | Yazarlar |
|---|---|---|
| Adana | 3-13 | Güvenç,Yüreğir |
| Adıyaman | 1,06 | Genç |
| Antakya | 0,8-1,4 | Aksoy,Altay,Özsoylu |
| Antalya | 2-13,7 | Aksoy,Bircan,Canatan |
| Bursa | 2,6 | Akar |
| Denizli | 2,6-3,7 | Keskin,Sözmen,Turan |
| Erzurum | 0,68 | Acemoğlu |
| Gaziantep | 1,8 | Gürbak |
| Isparta | 2,5 | Tunç |
| İzmir | 2,1-4,9 | Aydınok,İrken,Uysal |
| Kahramanmaraş | 0,68-2,8 | Canatan,Güler,Yüreğir |
| Kayseri | 2,1 | Karakükçü |
| Konya | 2-3 | Güler,Turan |
| Mersin | 1,7-2,4 | Aksoy,Altay,Tosun |
| Muğla | 3,8 | Arcasoy |
| Van | 2,6 | Aksoy |
| Batı Trakya | 10,7 | Aksoy |
| Doğu Anadolu | 0,6 | Kürkçüoğlu |
| Türkiye | 2,1 | Arcasoy |

## 2.3 HEMOGLOBİN YAPISI

Hemoglobin, eritrositlerde bulunan çok özelleşmiş bir protein molekülü olup oksijen akciğerlerden dokulara hemoglobin aracılığıyla taşınır. Her bir eritrosit yaklaşık 300 milyon hemoglobin molekülü içerir (20). Konjuge bir protein olan hemoglobin yaklaşık 64.500 dalton ağırlığında, 6,4 nm çapında sferik yapıdadır. Kadınlarda 100 mL kanda ortalama 13 gr, erkeklerde ise 15 gr, yenidoğanlarda ise yaklaşık 20 gr kadar hemoglobin bulunmaktadır. İnsan hemoglobini (Hb) hem ve polipeptid yapıdaki globin zincirlerinden oluşmaktadır (şekil 2). Tüm hemoglobinlerde hem grubu aynıdır. Hem, ortasında Fe+2 bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleri ile bağlanmış dört pirol halkasından (protoporfirin IX kompleks) oluşmaktadır (şekil 3). Hem'in yapısında bulunan ferroz demir atomları oksijene (O2) bağlanır ve transportunda görev alır (21-22).



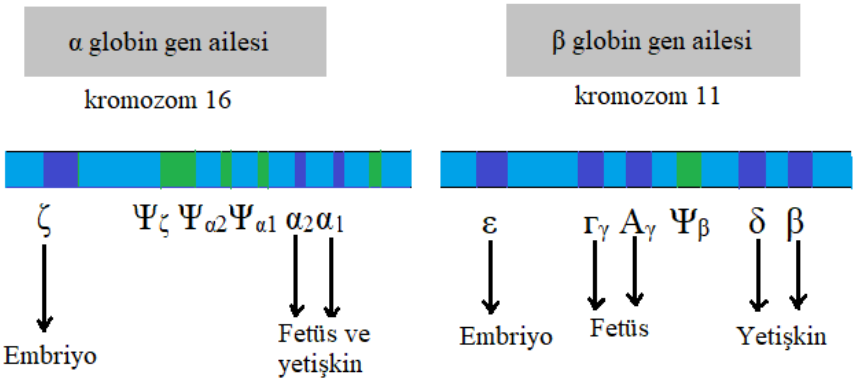

**Şekil 2**. Hemoglobinin yapısı (23).




**Şekil 3.** Hem yapısı (23).

Her bir hemoglobin molekülü iki çift eş alt birim, globin zincirlerinden oluşur. Bu zincirler Yunan alfabesindeki harflerle isimlendirilmiştir ve iki gruptur. α-globin kümesi ζ ve α- globin zincirlerinden oluşurken, β- globin kümesi ε, γ, β ve δ globin zincirlerininden oluşur.

α globin zincirleri 141 aminoasitten, β globin zincirleri ise 146'şar aminoasitten oluşmaktadır (20,24). Hemoglobinin yapısı, globin kısmındaki polipeptid zincirlerinin aminoasit dizilimleri ve sayıları açısından farklılık göstermektedir. Globin zincirlerinin bu özelleşmiş yapısı, 16. (α gen kümesi) ve 11. (β gen kümesi) kromozomların DNA'sındaki genler tarafından kodlanmaktadır (20) (Şekil 4).




**Şekil 4.** α-globulin ve β-globulin gen ailesi (25).

α ve β gen ailesinde bulunan püsödo genlerin (Ψζ-Ψα1-ψα2 ve ψβ) işlevi bilinmemektedir. Teta (θ1) geninin bozulmamış yapısı ve aktif olmayan mutasyon bulunmaması işlevsel olabileceğini düşündürmektedir (26).

Globin zincirleri gelişim süresince arka arkaya ortaya çıkar ve eşleşme sonrası 4 ana hemoglobin tipi oluşur;

- Embriyonik hemoglobinler gebeliğin 3. haftasından 10. Haftasına kadar yolk salkta, eritrositlerin içinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik hemoglobinler, α2ε2 (Hb Gower II), ζ2γ2 (Hb Portland I) ve ζ2 β2 (Hb Portland II) tetramerlerin bir araya gelmesi sonucu oluşur (20).
- Fetal Hb (Hb F) (α2γ2), gebelik süresince asıl oksijen taşıyandır ve α2 γ2 yapısındadır. Doğum sonrası yaklaşık 3. ayda HbF dominant hemoglobin olma özelliğini HbA'ya bırakır. Bu durum γ ve β globin genleri arasındaki 'switch' sonucu gerçekleşir (27).
- Erişkindeki başlıca hemoglobin olan HbA (α2β2) doğumdan kısa bir süre sonra HbF'in işlevini üstlenir.
- HbA2 (α2 δ), erişkinde minör bir hemoglobin komponentidir.

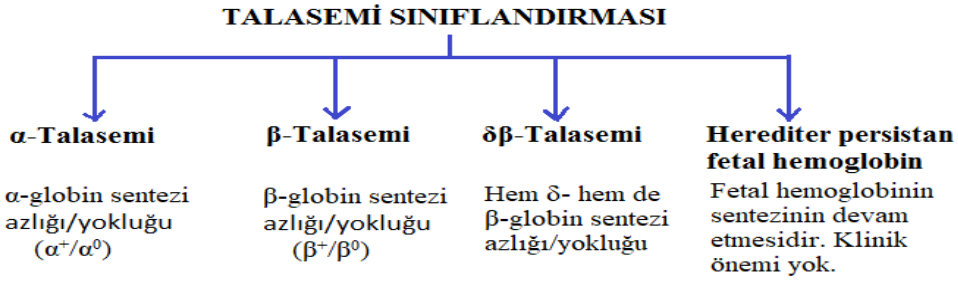
Normal durumlarda erişkinde eritrositler yaklaşık %97-98 HbA, %2-3 HbA2 ve eser miktarda HbF içerir (28). Yaşa göre hemoglobin düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri (29) ($HbA_2$: hemoglobin $A_2$, HbF: fetal hemoglobin, HbA: olgun hemoglobin).

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

## 2.4 TALASEMİ SINIFLANDIRMASI

Talasemi sınıflandırması globin zincirlerine göre yapıldığında, alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği alfa-talasemi, beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği beta-talasemi olarak adlandırılır (30). Şekil 5'te talasemi sınıflandırılması özetlenmiştir (31).




**Şekil 5.**Talasemilerin globin zincirine göre sınıflandırılması (31).

### 1.4.1. Alfa Talasemiler

Güneydoğu Asya, Güney Çin, Okyanus Adaları, Afrika, Akdeniz'i çevreleyen ülkeler ve Ortadoğu'da sıklığı artmıştır. Türkiye'de Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3,3'tür (32,33).

Homolog kromozomların her birinde ikişer tane olmak üzere toplam dört tane alfa globin geni vardır (αα/αα), defektif gen sayısına göre 4 farklı klinik tablo ortaya çıkar (34).

I.Sessiz α taşıyıcısı (-α/αα): Alfa geninin birinde mutasyon vardır. Tümüyle asemptomatiktir, Hb elektroforezi normladir (Hb A2 normal veya düşük, Hb F normal).

II. α Talasemi taşıyıcısı (--/αα) ya da (-α/-α): İki alfa geninde mutasyon vardır. Yenidoğan döneminde Hb Bart's %5-10 oranında bulunur fakat 6 aydan sonra kaybolur. Klinik olarak normaldirler, tam kan sayımında MCV ve MCH değerleri düşük, periferik yaymada; hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi görülebilir. Tanı genetik çalışmalar ile konulabilir.

III. Hemoglobin H hastalığı (HbH) (--/-α): Üç alfa geninde delesyon mevcuttur. Yenidoğan döneminde hemoglobin elektroforezinde %20-40 oranında hemoglobin Bart's tespit edilir, sonrasında yerini %5-30 oranında HbH'ye (β4) bırakır. Hemoglobin değerleri genellikle 7-11 g/dL civarındadır. Talasemi intermedia (TI)'ya benzeyen bir klinik tabloya yol açar. Bazı hastalarda hiç transfüzyon gereksinimi olmazken, bazılarında aralıklı hatta düzenli transfüzyon gerekebilir. Aynı alfa talasemi mutasyonuna sahip olan hastaların bazıları hafif, bazıları orta, hatta bazıları ağır derecede anemiye sahip iken beta talasemi mutasyonu birlikteliğinde, alfa ve beta zincirleri arasındaki dengesizlik azaldığı için klinik hafifleyebilmektedir. Hipokromi ve mikrositoz görülür.

IV. Alfa talasemi majör (--/--): Dört alfa geninde kısmi/tam delesyon veya fonksiyon kaybı mevcuttur. Ağır fetal anemi, intauterin ölüm ile sonuçlanır (35,36).

### 1.4.2. Beta Talasemiler

Beta talasemi, beta globin zincirlerinin eksik sentezinin veya hiç sentezlenmemesinin bir sonucudur ve aşırı alfa zincirler birikimine yol açar. Beta globin sentezi, kromozom 11 üzerindeki her bir gen tarafından kontrol edilir. Beta talasemi, 200'den fazla nokta mutasyonunun herhangi birinden veya (nadiren) iki genin silinmesinden meydana gelir. Beta globin zinciri üretimi normale yakın ila tamamen yok arasında değişebilir ve bu da farklı derecelerde aşırı alfa globinden beta globin zinciri üretimine yol açar (37).

Türk toplumunda otuzu aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar: IVS-I-110 (%40), bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (38) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Türkiye'de en sık görülen beta talasemi mutasyonları (38).

| **Mutasyon** | **Tip** | **Türkiye'deki genel dağılımı%** |
|---|---|---|
| IVS-I-110(G-A) | $b^+$ | 39.3 |
| IVS-I-6(T-C) | $b^+$ | 10.1 |
| FSC-8(-AA) | $b^0$ | 5 |
| IVS-I-1(G-A) | $b^0$ | 5 |
| IVS-II-745(C-G) | $b^+$ | 4.7 |
| IVS-II-1(G-A) | $b^0$ | 3.8 |
| Cd39(C-T) | $b^0$ | 3.1 |
| 30(T-A) | $b^+$ | 2.2 |
| FSC-5(-CT) | $b^0$ | 1.3 |
| FSC-8/9(+G) | $b^0$ | 1.3 |

Beta talasemi, beta globin zincirlerinin üretiminin bozulmasına yol açan beta globin gen mutasyonlarından kaynaklanır. Beta talasemi ayrıca beta globindeki azalma derecesine göre sınıflandırılır:

1. $\beta^0$ Talasemi: Beta globin üretimini tamamen ortadan kaldıran mutasyonları ifade eder. Beta $^0$ talasemi mutasyonları için homozigot veya bileşik heterozigot olan

hastalarda beta talasemi majör vardır; herhangi bir beta globin zinciri yapamazlar ve dolayısıyla normal yetişkin hemoglobini yapamazlar. Transfüzyona bağlı derin anemi ve şiddetli talaseminin diğer belirtileri vardır.

2. $\beta^+$ Talasemi: Beta globin üretiminin azalmasına (ancak yok olmamasına) neden olan mutasyonları ifade eder. $\beta^+$ talasemi mutasyonları için homozigot olan hastalar bir miktar HbA yapabilir ve genellikle $\beta^0$ talasemi mutasyonları olanlara göre daha az ciddi şekilde etkilenir, klinik olarak TI fenotipi görülür.

Beta talasemi, beta globin geninde dengesiz bir alfa-beta globin oranıyla sonuçlanan bir veya daha fazla mutasyondan kaynaklanır. Homozigot veya heterozigot beta talasemi hastalarında ek olarak α-globin geni mutasyonu da mevcut ise zincirler arası dengesizlik azalır ve klinik daha hafif seyreder (39).

Beta talasemi hastalığın klinik seyrine göre 3 tiptir, Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Beta talasemi klinik fenotipleri (11).

| **Tür** | **Kromozom 11** | **Klinik** |
|---|---|---|
| **Beta talasemi minör** | Bir gen kusurlu | Asemptomatik<br>Mikrositoz ve hafif anemi |
| **Beta talasemi ıntermedia** | İki gen kusurlu (beta globin sentezinde hafif ila orta derecede azalma) | Talasemi majör semptomlarının şiddeti değişken derecede görülebilir, ömür boyu kan nakli gerekmeyebilir |
| **Beta talasemi major** | İki gen kusurlu (beta globin sentezinde ciddi azalma) | Karın şişmesi, büyüme geriliği, sinirlilik, sarılık, solukluk, iskelet anormallikleri, splenomegali; ömür boyu kan nakli gerektirir. |

I. Talasemi Minör (Beta Talasemi Taşıyıcılığı):

Tek bir defektif β-globin genine sahip taşıyıcılardır. Beta talasemi minör, genellikle asemptomatik bir taşıyıcı durumdur. Beta talasemi minörlü bireylerde

hafif anemi olabilir; çoğu asemptomatiktir ancak demir eksikliği ile karıştırılabilecek belirgin mikrositoz sergiler. Hafif demir eksikliğinde, ortalama eritrosit hacmi (MCV) nadiren 80 fL'nin altındadır, oysa 75 fL'nin altında bir MCV talasemi minörde yaygındır. Hemoglobin elektroforezi %90'dan fazla hastada HbA2'nin %3,4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur (40).

Demir eksikliği anemisinde, HbA2 düşerek, beta talasemi taşıyıcılığını maskeleyebilir. Folik asit ya da vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde ise HbA2 yüksek bulunabilir (41).

II. Beta Talasemi İntermedia:

Beta talasemi intermedia, beta talasemi majörden daha az şiddetli fenotipe sahip bireyleri tanımlamak için kullanılır. Bu bireyler anemi olma eğilimindedir ancak çocukluk döneminde transfüzyona bağımlı değildir. Tipik başvuru yaşı 2-4 yaştır (42). Bu bireylerin çoğu, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde (örn., üçüncü ila dördüncü on yıl) transfüzyon bağımlılığı geliştirir ve / veya eritroid stres dönemlerinde (örneğin enfeksiyonlar, hamilelik vb.) transfüzyon gerektirir. Benzer şekilde, bu bireylerden bazıları ekstramedüller hematopoez ile ilişkili bulgular geliştirebilir ve bazıları geliştirmeyebilir. Rietti Greppi Micheli 1955'te Talasemi minör ve TM arasında klinik fenotipi olan talasemi hastasını, talasemi intermedia olarak tanımlamıştır (44).

Talasemi intermedialı hastaların çoğunda altta yatan moleküler defekt hafif veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya heterozigot beraberliğidir (45,46).

Talasemi intermediada hafif ila şiddetli hemolitik anemi arasında değişen geniş klinik spektrumlar göstermektedir. Hastalar kliniğe göre iki gruba ayrılabilir, ağır olgularda ilk transfüzyon yaşı 2-6 yaş olup, düzenli transfüzyon gereksinimi olmasa da aralıklı transfüzyon gereksinimi olabilir. Diğer grupta ise hafif olgular erişkin döneme kadar transfüzyon ve tanı almadan gelebilir. Talasemi intermedialı hastalarda da inefektif eritropoeze bağlı olarak splenomegali gelişmekte ve bunun sonucunda anemi ve transfüzyon gereksinimi derinleşebilmektedir (47, 48, 54).

Hastaların tam kan sayımında genellikle Hb seviyeleri 8 ila 11 g/dL arasında değişir, mikrositer-hipokromik anemi (düşük MCV ve düşük MCH) görülür ve periferik yaymalarında hafif-şiddetli mikrositoz ve hipokromi, anizopoikilositoz,

polikromazi, hedef hücre, bazofilik noktalanma ve çekirdekli RBC görülür. Hb elektroforezinde HbA %80'e kadar yüksek görülebilir, HbA2 normal veya %7'ye kadar yükselmiştir, HbF %10 üzerindedir.

Talasemi intermedialı hastaların tedavisinde ilk adım genellikle transfüzyon olmadığı için TI ve TM arasındaki ayırıcı tanı önemlidir (Tablo 5) (49).

III. Beta Talasemi Majör: Bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

**Tablo 5.** Talasemi İntermedia ve Talasemi Majör karşılaştırılması (45) (Hb: hemoglobin, HbF: fetal hemoglobin, HbA2: hemoglobin A2,).

| | **Talasemi İntermedia** | **Talasemi Majör** |
|---|---|---|
| **Klinik Bulgular** | | |
| Görülme yaşı | >2 | <2 |
| Splenomegali | Şiddetli | Şiddetli |
| **Hematolojik veriler** | | |
| Hb düzeyleri(g/dL) | 8-10 | <7 |
| HbF (%) | 10-50(%100 e kadar yüksek olabilir) | >%50 |
| HbA2(%) | >4 | <4 |
| **Genetik ve moleküler özellikler** | | |
| Ebeveynler | Biri ya da ikisi atipik beta talasemi taşıyıcısı | İkisi tipik beta talasemi taşıyıcısı |
| Mutasyon tipi | Sessiz-hafif | Ağır |

## 2.5 BETA TALASEMİ MAJÖR

Beta globin zinciri üretiminin minimal olduğu veya hiç olmadığı en şiddetli beta talasemi formunu ifade eder ve sonuç olarak HbA yok denecek kadar azdır. Bunun nedeni, $\beta^0$ talasemi mutasyonları için homozigotluk veya bileşik heterozigotluğudur (50). Nadiren beta globin zincirlerinin çok düşük üretimine sahip $\beta^+$ talasemi mutasyonları olabilir (51).

Beta talasemide oluşan patolojilerden temelde alfa globin zincirinin eritrositlerde fazla birikimine bağlı olarak eritrosit membranında hasarlanmaya neden olması, bunun sonucunda eritrositlerde hemoliz ve kemik iliğinde inefektif eritropoez gelişmesidir. Sonuç olarak anemi meydana gelir (52).

Belirtiler tipik olarak geç bebeklik döneminde ortaya çıkmaya başlar (yaklaşık yaş, 6-12 ay); yenidoğanlar semptomatik değildir çünkü hemoglobinleri beta zincirleri yerine gama zincirleri kullanan HbF'dir. Tedavi edilmeyen BTM, hemolizden kaynaklanan solukluk, sarılık ve koyu renkli idrar, anemiden kaynaklanan sinirlilik ve hepatosplenomegali nedeniyle abdominal şişlik ile dramatik olarak kendini gösterir. Tedavi başlanmazsa hastalığın doğal seyrinde; ağır anemi, ağır gelişme geriliği, ağır hepatosplenomegali, iskelet deformiteleri (frontal bölgede belirginleşme, maxillada genişleme ile birlikte tipik talasemik yüz gelişimi), kortikal kemiklerde incelme ve patolojik kırıklar görülmektedir. Düzenli transfüzyon almayan hastalar, ağır anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlara bağlı ilk dekadda kaybedilmektedirler (53-55).

BTM hastalarının hemogram tayinlerinde düşük hemoglobin düzeyleri yanında düşük MCV, MCH, yüksek RBC tespit edilir.

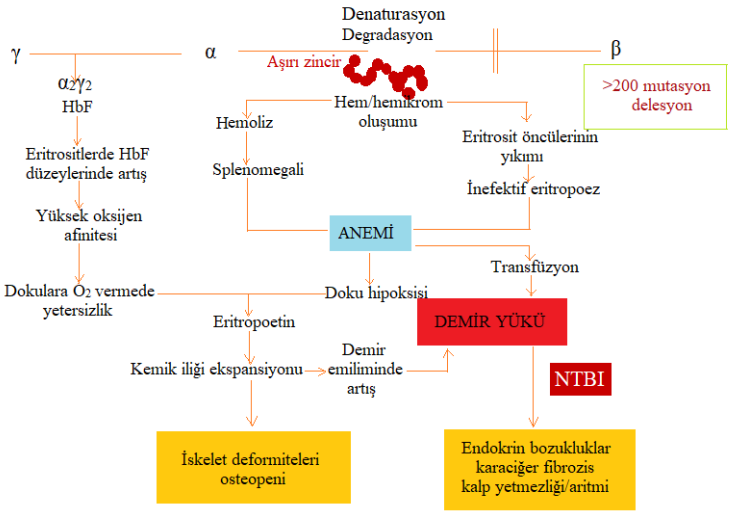
Periferik kan yaymalarında, tipik olarak belirgin hipokromi ve mikrositoz, tuhaf kırmızı kan hücresi (RBC) morfolojisi, poikilositoz, hedef hücreler, gözyaşı hücreleri görülür.

Hemoglobin türü beta globin zincir sentezine göre değişir. $\beta^0$-talasemide HbA yoktur, HbF %95-98 ve HbA2 %2-5'dir. $\beta^0$/beta bileşik heterozigotlarda veya $\beta^+$ talasemi homozigotlarda, hemoglobin türü %10-30 arasında HbA, %70-90 kadar HbF ve %2-5 HbA2'dir (56).

### 2.5.1. Beta Talasemi Patofizyolojisi:

β talasemideki temel problem β-globin zincirlerinin üretiminin azalması ya da olmaması ile birlikte α zincirlerinin görece fazlalığıdır. Alfa zinciri hücre içinde dimer oluşturur, tetramer yapmaz dolayısı ile bir hemoglobin yapısı oluşmaz. Alfa 2 inkülüzyonlarının bir kısmı hücre membranına yapışır. Hücre membranına yapışan bu partiküller oksijen radikalleri gibi hareket ederek proteinleri denatüre eder ve erken hücre ölümüne neden olur (hemolitik anemi). Kemik iliği eritroid ana

hücrelerinde de aynı şekilde inklüzyonlara bağlı olarak hücreler belirli maturasyona erişmeden erken hücre ölümü olur (diseritropoez). Periferik kan hücrelerindeki hücre içi inklüzyonlar retiküloendotelyal sistem (RES) hücreleri tarafından, özellikle eritrositler dalak sinuzoidlerinden geçerken membrandan kopartılarak alınır. Bunun sonucunda, zamanla splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Ayrıca anemiye bağlı ekstramedüller hematopoez uyarıldığından, bu da hepatosplenomegali gelişmesinde rol oynar. Hastalarda gelişen anemiyi kompanse etmek için artmış eritropoetik aktiviteye rağmen, eritropoetik öncüllerdeki kayıp sonucu hemoglobin sentezi ileri derecede azalmıştır. Buna 'inefektif eritropoez' denir. İnefektif eritropoez ve anemiye ilk yanıt eritropoetin üretiminin artarak belirgin eritroid hiperplaziye neden olmasıdır ki iskelet deformiteleri, osteoporoz, bazen ekstrameduller kitleler ve splenomegali gelişimine katkıda bulunur (20,57). Beta talasemi patofizyolojisi Şekil 6'da gösterilmiştir.




**Şekil 6.** Talasemi Majörün patofizyolojisi (50).

Beta talasemide hastalık şiddetinin ana belirleyicisi, alfa-beta globin zincirlerin oranı, spesifik beta globin mutasyonu (yani, beta globin üretiminin kısmi veya toplam kaybına yol açıp açmadığı) ve bireyin zigozitesidir (yani, bireyin bir veya iki beta talasemik mutasyonu miras alıp almadığı). α/β globin zincirlerdeki

dengesizliğin oranı mutasyon tipine göre değişir. Hastaların klinik seyrinde morbidite ve mortaliteyi etkileyen diğer bir faktör ise yoğun transfüzyon tedavilerinin sebep olduğu demir birikimi ve bunun komplikasyonlarıdır (58,59).

BTM'de hem artmış intestinal demir emilimi hem de yapılan transfüzyonlara bağlı olarak aşırı demir yükü oluşmaktadır. Demir toksisitesi başlıca demirin oldukça reaktif bir element olmasından kaynaklanır, Fe+3 ve Fe+2 formları arasında kolaylıkla değişebilir. Bu değişimler elektron kaybı veya kazancı ile sonuçlanır ve zararlı serbest radikallerin (çiftleşmemiş elektronlardan oluşan atom veya moleküller) oluşmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller lipid membranlara, organellere ve DNA'ya zarar vererek hücre ölümüne neden olur ve fibrozis gelişir. Normal şartlarda demir, transferrin benzeri proteinlere bağlanarak zararsız durumda tutulur. Ancak aşırı demir birikiminde, demir bağlama kapasitesi hem hücre içi, hem de plazmada aşılır ve serbest demir açığa çıkar (non transferin bound iron-NTBI). Karaciğer, endokrin organlar, böbrek, kalp, akciğer gibi hematopoetik olmayan dokuların NTBI'ya afinitesi mevcuttur. Yapılan çalışmalar sonucunda NTBI aracılığıyla demirin ilk olarak karaciğer ve pankreasta birikmeye başladığı saptanmıştır. Serbest demir vücutta dokulara zarar verir ve şelasyon tedavisi ile uzaklaştırılmazsa ölüm nedenidir. Serbest demir aynı zamanda enfeksiyonlar ve kanser gelişme riskini de arttırır. Özellikle kalp kasının NTBI'ya afinitesi yüksektir. Şelasyon almayan hastalarda 10-20'li yaşlar gibi erken dönemde kalp yetmezliği, kardiyomiyopati gelişebilir, bu sebeple BTM'li hastalarda demir birikimini engellemek ve şelasyon tedavisi oldukça önemlidir (60).

### 2.5.2. Beta Talasemi Majör Tanısı

6-24. aylarda başlayan sarılık, solukluk ve hepatosplenomegalisi olan hastalarda BTM düşünülmelidir. Hasta çocuklar kilo alamaz ve giderek solgunlaşır. Beslenme problemleri, huzursuzluk, araya giren enfeksiyonlar nedeniyle tekrarlayan ateş, tedavi edilmemesi veya yetersiz tedavi nedeniyle zayıf kas yapısı, genu varum, bacak ülserleri, extramedüller hematopoeze veya kemik iliği genişlemesine bağlı tipik kraniofasiyal değişimler görülebilir. Çocukta ileri tetkikler yapmadan önce anne-babada tam kan sayımı yapmak BTM tanısına yaklaşmak veya dışlamak için yeterli olabilir. BTM de hemolitik anemi olduğu için hücrelerin çoğunluğu genç

hücrelerdir. Genç hücreler büyük olacağı için tam kan sayımında mikrositoz taşıyıcılardaki kadar belirgin olmayabilir. Hb, Hct düzeyleri ve eritrosit sayısı çok düşüktür, RDW artmıştır. BTM'de, Hb<7g/dL, MCV; 50-70 fL, MCH; 12-20 pg karakteristiktir. Periferik yaymada çok sayıda normoblast görülür. HbF ve HbA2 düzeyleri altta yatan moleküler patolojiye bağımlı olarak çok değişkenlik gösterir. Hemoglobin elektroforezinde Hb F artmıştır (%30-99), HbA2 düzeyi %1-9 arasında değişiklik gösterebilir yani normal, azalmış veya artmış olabilir. HbF düzeyi çok yüksek (%92-95) olan BTM'li olgularda eğer HbA yoksa $b^0$ talasemi düşünülmelidir. $b^0$ talasemide HbA2 düzeyi çok yüksek olanlarda β gen promoter bölgesini de içine alan büyük gen delesyonu düşünülmelidir. Beta talasemide eritrosit indeksleri ve hemoglobin paternleri Tablo 6 ve 7'de verilmiştir.

**Tablo 6.** Beta Talasemide Eritrosit İndeksleri (61, 62) (MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH:ortalama eritrosit hemoglobini, Hb: hemoglobin, BTM: beta talasemi major).

| **Eritrosit indeksleri** | **Normal** | | **Hasta** | **Taşıyıcı** |
|---|---|---|---|---|
| | **Erkek** | **Kadın** | **BTM** | **Beta talasemi minör** |
| MCV (fL) | 89.1 ± 5.01 | 87.6 ± 5.5 | 50-70 | <79 |
| MCH (pg) | 30.9 ± 1.9 | 30.2 ± 2.1 | 12-20 | <27 |
| Hb (g/dL) | 15.9 ± 1.0 | 14.0 ± 0.9 | <7 | Erkekler: 11.5-15.3<br>Kadınlar: 9.1-14 |

**Tablo 7 .** Beta Talasemide Hemoglobin Tipleri (yaş>12 ay) (61,63) (HbA: olgun hemoglobin, HbF: fetal hemoglobin, HbA2: hemoglobin A2)

| **Hemoglobin tipi** | **Normal** | **Hasta** | | **Taşıyıcı** |
|---|---|---|---|---|
| | | **$\beta^0$-talasemi homozigot** | **$\beta^+$-talasemi homozigot veya $\beta^+$/ $\beta^0$bileşik heterozigot** | **β-talasemi minör** |
| HbA | %96-%98 | 0 | %10-%30 | %92-%95 |
| HbF | <%1 | %95-%98 | %70-%90 | %0,5-%4 |
| $HbA_2$ | %2-%3 | %2-%5 | %2-%5 | >%3,5 |

BTM tanısı, 12 aydan küçüklerde, çekirdekli eritrositlerin ve hipokromik mikrositer aneminin bulunduğu periferik kan yaymasına, pozitif veya şüpheli yenidoğan tarama sonucuna dayanır. $\beta^0$ talasemi tanısı, HbA eksikliğinin tespit edilmesiyle doğumda yapılabilir. Bu tekniklerle $\beta^+$ talaseminin kesin teşhisi, yenidoğan döneminde mümkün değildir, çünkü azalan miktar HbA düzeyi bebeklerin normal aralığıyla örtüşür.

Moleküler test yaklaşımları, hedefe yönelik (popülasyondaki en yaygın mutasyonlara uygun) mutasyon analizi veya tek gen analizidir. β globin genindeki mutasyonlar yaygın olarak PCR temelli metotlar ile belirlenmektedir. Soya dayalı patolojik varyasyonlar için hedefe yönelik mutasyon analizi öncelikle düşünülebilir. Hedefe yönelik mutasyon analizi mutasyonu tanımlayamazsa β globin gen dizi analizi yapılarak mutasyonlar araştırılabilmektedir. Gen dizi analizi yapıldıktan sonra, yalnızca bir patolojik varyant bulunur veya hiç patojenik varyant bulunmazsa, hemoglobin alt gruplarının gen hedefli silme/çoğaltılma analizi düşünülebilir (61).

### 2.5.3. Beta Talasemi Tedavisi

Beta talasemi majör hastalarında tedavi genel olarak: eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır (1,20).

#### 2.5.3.1. Transfüzyon

Beta talasemi hastalarının tedavisinde amaç aneminin düzeltilmesidir. Transfüzyon ile hemoglobin değeri yükseltilerek kanın oksijen taşıma kapasitesi artırılır. Doku oksijenasyonu düzelir ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasına yardımcı olur. Eritropoetin düzeyi düşerek masif eritroid hiperplazi baskılanır. Eritropoezin baskılanması ile kemik iliği hiperplazisi baskılanır, intestinal demir emilimi azalır (12,42).

İdeal bir kan transfüzyonunda hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, 14 günden fazla beklememiş, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Human İmmündeficiency Virüs (HIV) gibi viral belirteçleri çalışılmış, en az 40 gr hemoglobin içeriğine sahip, lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır.

Talasemi majör hastaları için önerilen tedavi, yaşam boyu, transfüzyondan hemen önceki hemoglobin seviyesini 9-10.5 g/dl olacak şekilde, 2-5 haftada aralarla düzenli olarak kan transfüzyonu yapılmasıdır. Bu transfüzyon rejimi, normal büyüme-gelişme ile normal fiziksel aktiviteye olanak verirken, kemik iliği aktivitesini yeterince baskılar ve transfüzyon ile ilişkili demir birikiminin en aza inmesini sağlar. Kalp hastalığı bulunan, klinik öneme sahip ekstramedüller hematopoez bulguları olan, diğer medikal sorunları olan veya daha düşük hemoglobin seviyeleri ile kemik iliği yeterince baskılanamayan hastalarda, hedef transfüzyon öncesi hemoglobin seviyelerinin 11-12 g/dl düzeyinde tutulması uygun olabilir (64).

#### 2.5.3.2 Şelasyon tedavisi

Talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Şelasyon tedavisindeki birinci hedef demir birikiminin zararlı seviyelere ulaşmasını önlemektir. Bu amaca, demir şelasyon tedavisine aşırı demir birikimi gelişmeden başlatılması ve demir dengesinin sürdürülmesi ile ulaşılabilir. Hastalarda karaciğer,

kalp başta olmak üzere demir yüklenmesi gelişir. Kardiyak demir birikimi ile ilişkili ölümler talasemi major olgularındaki en sık ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (65).

Geleneksel olarak demir şelasyon tedavisi, 10-20 kez transfüzyonu izleyerek ve/veya serum ferritin seviyeleri 1000 µg/L'ye ulaştığında başlatılır (3). Demir birikimi kaynaklı oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilmek için ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml düzeyleri arasında tutulması hedeflenmelidir (1).

Transfüzyonel demir birikiminin uzaklaştırılmasında yaygın olarak kullanılan 3 demir şelatörü vardır.

- Desferoksamin (Desferal, DFO):

1970'lerin ortalarında talasemi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Yarılanma ömrü 8-10 dakika olup, plazma klirensi çok hızlı olduğundan subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir. Hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatör olması nedeniyle oral emilimi yoktur; üriner ve feçes yoluyla atılır (66). DFO'nun haftada 5-7 gün, 50-60 mg/kg/gün taşınabilir bir pompa aracılığıyla, 8-12 saat subkutan infüzyonla uygulanmasının devam eden transfüzyonel demir birikimini uzaklaştırmada yeterli olduğu ve hastaların yaşam süre ve kalitelerini iyileştirdiği gösterilmiştir (67).

Desferoksamin iki yolla etkili olur; birinci yol demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atmak, ikinci yol serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktır (66).

DFO'nun genellikle düşük serum ferritin seviyelerinde ve (<1000µg/L) yüksek şelatör dozlarında (>50 mg/kg) lineer büyümede bozulma, ototoksisite retinopati, görme alanı kaybı, renk körlüğü) gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir bu nedenle hastaların oftalmolojik testleri düzenli yaptırılmalı, büyüme ve kemik değişikliklerini takip edilmelidir (3).

- Deferipron (Feriprox, DFP)

Deferipron, 1990 sonlarında ruhsat almıştır ve 2004 yılından itibaren ülkemizde ruhsatlı demir şelatörü olarak klinik kullanıma sunulmuştur. Deferipronun 75mg/kg/gün, 3 dozda başlanması uygundur ancak dozun yetersiz kalması halinde dozun 100 mg/kg/gün'e yükseltilebilir (68).

Lipofilik olan desferipron-demir kompleksi membrandan kolaylıkla geçer ve dokulardaki toksik demirin atılımını sağlar. Kalpteki demiri uzaklaştırmada desferoksamine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (69,70).

Deferipronun kullanımına bağlı yan etki olarak eklemlerde şişme, hareketlerde kısıtlanma ve çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi agranülositozdur ve tedavi alan hastaların %0,5-1'inde idosinkratik agranülositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (71).

Kombinasyon tedavisi: DFP'nun yüksek dozlarda etkisiz kalması halinde DFO ile kombine tedavi seçilebilir. Yapılan çalışmalarda DFP'nun DFO ile kombine kullanılması ile demir yükünün daha etkin uzaklaştırılabildiği görülmüştür (72).

- Deferasiroks (Exjade, DFX):

Kasım 2005'te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastaların demir şelasyonu tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını almıştır. Mart 2006'dan itibaren ülkemizde ruhsatlı oral demir şelatörü olarak klinik kullanımdadır (73). Deferasiroks tridentat (üç dişli) bir demir şelatörüdür. Bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 deferasiroks molekülü gerekir (66).

Oral alımı takiben plazma derişimi tepe noktasına 1-4 saat arasında ulaşır, biyoyararlılığı %70'dir ve büyük oranda feçesle atılır. Ortalama plazma yarı ömrü 8-16 saat olması nedeniyle günde bir kez alınması ile etkin şelasyon etkinliğini sağlar ve bu açıdan hasta uyumunu destekler (66). Mevcut demir yükünü korumada önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gün'dür. Negatif demir dengesini sağlamada 30/kg/gün ve şiddetli demir yükünün bulunması halinde 40/kg/gün'e kadar doz arttırılabilir (1,66,73).

En ciddi yan etki DFX kullanımının ilk aylarından itibaren ortaya çıkan serum kreatin ve AST, ALT düzeylerindeki artıştır. Bu yan etki genellikle tolere edilerek kendiliğinden başlangıç serum kreatin seviyesine düşebilmektedir ancak erişkin hastada serum kreatinin seviyelerinin başlangıç düzeyinin >33% üzerine çıkması veya pediatrik hastada normalin üst sınır değerinin üzerine çıkması doz azaltılmasına gereksinim göstermektedir. Progresif yükseliş devam ederse, şelasyon tedavisi durdurulmalıdır. Serum kreatinin normal düzeye geriledikten sonra şelasyon tedavisinin daha düşük dozlarda başlatılması uygun olacaktır. Bu nedenle DFX

kullanan hastaların Serum kreatinin, proteinüri ve karaciğer enzimlerinin aylık takip edilmesi önemlidir (3,66).

Şelatörün sık görülen diğer yan etkiler bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, ateş, öksürüktür. Dozla ilişkili olarak GİS semptomları ve ürtiker tarzı döküntüler görülebilmektedir. Hafif olgular tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın kendiliğinden geriler ancak ağır olgularda ilaç kesilip döküntü geçtikten sonra daha düşük dozlarda tedaviye tekrar başlanıp, kademeli doz artırılması önerilir. Daha az sıklıkla, lentiküler opasite, nörosensorial işitme kaybı bildirilmektedir (3,75).

Desferosirox'un diğer bir yan etkisi; hipertransaminazemidir, bu nedenle hastalara düzenli karaciğer fonksiyon testleri yapılması önemlidir ve karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmaması durumunda deferasirox dozunun 10mg/kg'a azaltılması önerilir (76,77).

Kombine tedavisi: Yapılan çalışmalarda DFX ile beraber DFO'nun haftanın 3-7 günü subkutan uygulandığı tedavi rejiminde anlamlı bir toksisite oluşturmadığı gözlemlenmiştir ve kardiyak demir yükünde hızlı bir azalma gözlenmiştir (61). Ancak DFX'in içinde bulunduğu iki oral şelatörün kombine kullanıldığı seçeneklerin avantaj ve dezavantajlarının daha geniş çalışmalarda değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (3).

Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırması Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Şelasyon tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması (78,79). (i.v.: intravenöz, dk: dakika, süsp: süspansiyon, alt: alanin aminotransferaz).

| | **Desferoksamine** | **Deferiprone** | **Deferasiroks** |
|---|---|---|---|
| **Şelatör:demir bağlama** | 01:01 | 03:01 | 02:01 |
| **Doz(mg/kg/gün)** | 25-60 | 75-100 | 20-40 |
| **Uygulama** | Subkutan, intravenöz 8-12 saat,5-7 gün/hafta | Oral (tablet-süsp.) Günde 3 doz | Oral (efervesan tablet) Günde tek doz |
| **Yarılanma ömrü** | 20-30 dk | 3-4 saat | 8-16 saat |
| **Atılım** | İdrar-dışkı | İdrar | Dışkı |
| **Karaciğer demirini azaltma etkisi** | +++ | -‘ den +++ | +++ |
| **Kalpteki demiri azaltma etkisi** | >40 mg/kg ve i.v. kullanım | 75-100 mg/kg | 30-40 mg/kg |
| **Yan etki** | Lokal reaksiyonla, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik | Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/nötropeni, artralji | Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel, artralji, agranülositoz/ nötropeni |
| **Maliyet** | Yüksek | Düşük | Düşük |
| **İzlem** | Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm | Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü | Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, total-direk bilirubin ve hemogram tayini |

#### 2.5.3.3. Splenektomi

Splenomegalinin nedeni retiküloendotelial sistemde eritrositlerin artmış yıkımıdır. Talasemi hastalarının çoğunda splenektomi gereksinimi olmaktadır. Transfüzyona bağımlı β-talasemi majorlu hastalarda splenektominin temel amacı kan yıkımını ve transfüzyon gereksinimini azaltmak ve bunun sonucunda da demir birikimini önlemeye çalışmaktır. Günümüzde mevcut transfüzyon rejimleri ile daha yüksek pretransfüzyonel hemoglobin düzeyleri sağlanması ve transfüzyonlar arasında daha doğru zaman aralıkları olması nedeniyle, TM'li hastalarda splenomegali ve splenektomi sıklığı belirgin azalmıştır. Şu durumlarda splenektomi düşünülmelidir:

- Talasemiye bağlı şiddetli anemi varlığında,
- Transfüzyon gereksiniminde ciddi bir artış olması durumunda (alloimmünizasyon, enfeksiyonlar, yetersiz transfüzyon dışlandığında, yıllık kan gereksiniminin %75 hematokritli kan replasmanına rağmen 200-220 mL/kg/yıl üzerine çıkması),
- Semptomatik splenomegali varlığında (karın ağrısı, şişkinlik, erken doyma hissi),
- Sitopenilere yol açan hipersplenizm bulguları varlığında (lökopeni, trombositopeni),
- Dalak enfarktüsü veya dalak ven trombozu olduğunda, potansiyel faydalar ameliyat riskleri, splenektomi sonrası artmış enfeksiyon, tromboz ve pulmoner hipertansiyon gibi riskler de göz önünde bulundurularak splenektomi planlanır.

Düşük hemoglobin düzeylerine sahip kan ile yetersiz transfüzyon yapıldığı dönemlerde gelişen splenomegali geri dönüşümlü olabilir. Bu durumda splenektomi kararı almadan önce hastaya birkaç ay yeterli kan transfüzyonu yapılmalı ve sonra tekrar değerlendirilmelidir. Beş yaşından küçük çocuklarda, splenektomi sonrası ölümcül sepsis riskinin artması nedeniyle splenektomiden kaçınılmalı, ertelenmelidir. (42,80,81).

#### 2.5.3.4. Hematopoetik kök hücre nakli

Allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu, talasemi için mevcut tek iyileştirici tedavidir. Amaç inefektif eritropoezi durdurmak, normal eritropoez

potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiyi ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemektir (82).

İdeal aday, düzenli transfüzyon ve şelasyon ile tedavi edilen ve HLA-özdeş kardeş donörü olan bir çocuktur; böyle bir hastanın yüzde 90'dan fazla iyileşme olasılığı ve yüzde 4 oranında transplantasyonla ilişkili ölüm riski vardır. Bununla birlikte, hasta sağlıklıysa ve prosedürü tolere edebiliyorsa hematopoietik kök hücre naklinin kullanılamayacağı mutlak bir yaş sınırı yoktur. Benzer şekilde, bir kardeş donörün yokluğu mutlak bir kontrendikasyon değildir, çünkü tam uyumlu akraba olmayan donörlerle yapılan nakillerde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bugün için Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu ve Türk Hematoloji Derneği; TM'li hastalarda hematopoetik kök hücre naklini, sadece HLA uyumlu aile içi donörden önermektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan veya kord kanı kullanılabilir (83). Çocuk hastalarda başarı oranları erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenle kemik iliği nakli; <14 yaşta, HLA uyumlu kardeşten, demir yüküne bağlı komplikasyonlar oluşmadan yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %6-8'inde gereft reddi veya greft yetmezliğine bağlı talasemi nüksü görülmektedir. Nakil yapılan hastaların bir kısmında kimerizm görülmekte, bu hastaların %30'unda iki yıl içinde doku reddi gerçekleşmektedir (84,85).

#### 2.5.3.5. Destekleyici tedaviler

Kalsiyum ve D vitamini: Talasemide D vitamini eksikliği %85-100 arasında bildirilmektedir. Hastalarda düşük kalsiyum tüketimi, hiperkalsiüri, özellikle de hipoparatiroidizm kalsiyum metabolizmasını bozar. D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunu bozarak talasemik kemik hastalığına katkıda bulunur, kas zayıflığına neden olarak kalp kasını etkiler ve kardiak demir birikimine katkıda bulunur. Bütün hastaların D vitamini ve kalsiyumu günlük 2000 IU/gün dozunda alması, ayrıca vitamin düzeyinin 6 ayda bir ölçülmesi önerilir (86).

Vitamin E: Hastalarda karaciğerde demir birikiminin serum lipidlerinde azalmaya sebep olması yağda eriyen E vitaminin eksikliğine neden olur. E vitamini desteğinin, talasemide oksidatif stresi ve eritrosit membranında lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Klinik kullanımı mevcut olsa da etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur (87).

Folik asit: Yetersiz transfüzyon uygulanan hastalarda inefektif eritropoeze bağlı olarak folik asit kullanımı artmıştır. Folik asit eksikliğine bağlı olarak anemi daha ağırlaşabilir. Bu hastalar 1mg/kg/gün folik asit desteğinden yarar görebilir. Yeterli transfüzyon uygulanan hastalarda folik asit eksikliği nadirdir.

Vitamin C: C vitamini uygulanması şelasyona uygun demirin kullanılabilirliğini artırır, böylece DFO'nun daha çok demiri uzaklaştırabilmesini sağlar. Ancak barsaklardan demir emilimini artırarak demirin neden olduğu lipit peroksidasyonunu artırır. Özellikle vitamin C uygulanmasından sonra demir yükü fazla olan hastalarda kardiyak fonksiyonların bozulduğu gözlemlenmiştir (88).

L-Karnitin: Bir bütirat türevidir. Antioksidan ve kardiyoprotektif olması sebebiyle talasemili hastalarda potansiyel fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Yapılan araştırmalarda 50 mg/kg/gün dozunda L-karnitin alımının; diyastolik işlevde düzelme egzersiz performansında artış, pulmoner arter sistolik basıncında azalma, transfüzyon aralıklarını uzatma etkilerinin olduğu gösterilmiştir (89).

Silymarin: Boğa dikeni türevi olup flavonolignan kompleksidir. Karaciğer koruyucu rolü doğrulanmış, ek olarak HCV'nin karaciğere girişini engellediği bulunmuştur. Günde 3 kez 140 mg'lık dozlarda uygulanır (90).

#### 2.5.3.6. Yeni tedavi yaklaşımları

Tek küratif tedavi yönteminin kemik iliği nakli olması ile birlikte, HbF genlerini tekrar aktif hale getirerek BTM'deki globin zincir dengesizliğini iyileştirme potansiyeli hastalar için büyük umut vaad eden bir yaklaşımdır.

5-azasitidin, desitabin ve bütirat türevlerini içeren birçok farmakolojik bileşik ile yapılan çalışmalarda etkin sonuç az sayıda çalışmalarda gösterilmiştir. Farklı HbF indükleyici ajanlarla yapılan çalışmalarda, BTM'li hasta popülasyonunun heterojenitesi ve sonlanım noktası farklılıkları nedeniyle sonuçların değerlendirilmesi zorlaşmıştır (91).

İlk klinik çalışmalar 5-azasitidin ile yapılmış olup çok güçlü HbF indüksiyonu gözlemlenmesine rağmen, yan etkiler nedeniyle çalışmalar erken sonlandırılmıştır.

Desitabine, 5-azasitidin türevi olup yan etkisi daha azdır. Şimdiye kadar desitabin ile tek çalışma yapılmış, etkin bir şekilde HbF'i indüklediği

gözlemlenmiştir, fakat tedavide kullanıma girebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (92).

HbF indükleyici kullanımına ait en fazla çalışma hidroksiüre kullanımına aittir. HbF artırıcı mekanizması tam olarak bilinmememktedir. Yapılan çalışmalarda hastalarda daha az transfüzyon gereksinimi, Hb seviyelerinde artış, inefektif eritropoez ile ilgili belirtilerde gerileme ve morbiditede azalma gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, hidroksiürenin talasemi sendromlarının tedavisindeki rolü için kontrollü ve randomize çalışmalara gerek vardır (93).

Eritropoetin veya darbopoetin alfa kullanımı toplam Hb seviyesindeki artışla ilişkilendirilmiş, hidroksiüre ile kombinasyonunda tek başına hidroksiüre kullanımına oranla daha fazla Hb düzeyi artışı sağladığı TI hastalarında gösterilmiştir. Klinik çalışmalar devam etmektedir (94).

Gen tedavisi talasemide ümit vaad eden küratif bir tedavi yöntemidir. Globin gen transferinin temel amacı hastanın kendi hematopoetik kök hücrelerinin normal hemoglobin yapısında, seviyesinde ve kapasitesinde eritrosit üretmesini sağlamaktır Hastanın tedaviden uzun süreli yarar görebilmesi için, içinde globin geni bulunan vektörün hastanın kendi hematopoetik seri hücrelerine transferi gereklidir, böylece bu tedavinin primer amacı hastayı doku uyumluluğu bakımından sub optimal olan donör kemik iliği transplantasyonundan ve risklerinden korumaktır. (95). İnsanlarda ilk başarılı transfer 2010'da Leboulch ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Halen klinik çalışmalar devam etmektedir (96).

### 2.5.4. Beta Talasemi Majör Komplikasyonları

#### 2.5.4.1. Transfüzyon ilişkili komplikasyonlar

Talaseminin birçok komplikasyonu aşırı demir yükünden kaynaklanır. Bunun nedeni, inefektif eritropoezin aşırı demir emilimini teşvik etmesidir ki bu da kronik transfüzyonlarla daha da şiddetlenebilir. Kan transfüzyonu ile ilişkili diğer komplikasyonlar Tablo 9'de özetlenmiştir (12).

**Tablo 9.**Tranfüzyonla ilişkili komplikasyonlar (HIV: insan immün yetmezlik virüsü, HCV: hepatit C virüsü, HBV: hepatit B virüsü, HTVL: insan T-lenfotropik virüs).

| | |
|---|---|
| **Demir yükü** | |
| **Enfeksiyonlar** | |
| | Sık görülen |
| | Viral (HIV,HCV,HBV,HTVL,Batı Nil Virüsü |
| | Bakteriyel |
| | Parazitik |
| | Nadir |
| | Creutzfeld-Jacob Hastalığı |
| | Yeni patojenler |
| **Hemolitik reaksiyonlar** | |
| | Akut Hemolitik Reaksiyonlar |
| | Geç Hemolitik Reaksiyonlar |
| | Otoimmün Hemolitik Anemi |
| **Hemolitik olmayan reaksiyonlar** | |
| | Alerjik ve Anafilaktik Reaksiyonlar |
| | Febril Hemolitik Olmayan Reaksiyonlar |
| | Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALİ) |
| | Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı |
| | Volüm yüklenmesi |
| | Post-Transfüzyon Purpura |

### 2.5.4.2. Demir birikimi

Aşırı demir yüklemesine bağlı komplikasyonların gelişme hızı talaseminin şiddetine ve transfüzyonların sıklığına bağlıdır. Demir depolanması ilk olarak kemik iliği ve retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde başlar. RES hücrelerinin demir depolama kapasiteleri aşılınca, demir makrofajlardan plazmaya salınır (58,97). Bunun sonucunda plazmadaki transferrinin demir taşıma kapasitesi de dolar ve NTBI oluşur. NTBI, transferrin ile taşınan demirin hücre girişini engeller ve NTBI hücre girişine devam ederek oksiradikal oluşumuna sebep olur. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi tüm hücresel komponentlere çökerek hücre ölümü ve fibrozise neden olur (1,98).

Aşırı demir yüküne bağlı doku hasarının klinik belirtileri: hipogonadizm (hastaların %35-55'i), hipotiroidizm (%9-11), hipoparatiroidizm (%4), diyabet (%6-10), karaciğer fibrozu ve kalp yetmezliği (%33)'dir (99,100). Tablo 10'da demir birikiminin organlar üzerine etkileri listelenmiştir.

**Tablo 10.** Aşırı demir birikiminin organlar üzerine etkisi (101).

| Karaciğer | Kalp | Endokrin organlar (pankreas, hipofiz, gonadlar, tiroid, paratiroid) |
|---|---|---|
| • Fibrozis<br>• Doku hasarı<br>• Siroz | • Aritmi<br>• Kardiyomegali<br>• Kalp yetmezliği<br>• Perikardit<br>• Sağ ventrikül dilatasyonu<br>• Pulmoner hipertansiyon<br>• Restriktif akciğer hastalığı | • Diyabet<br>• Osteoporozis<br>• Hipogonodotropik hipogonadizm<br>• Büyüme-gelişme geriliği<br>• Cinsel olgunlaşmada bozukluklar<br>• Primer gonadal yetmezlik |

Demir birikimi serum ferritin düzeyi ile değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü, kolay olması, invaziv bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (73). Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan enflamasyon ve enfeksiyonlar ferritin düzeyini etkileyebilir (1). Serum ferritin değeri 2500 ng/mL'nin altında tutulduğunda kardiyak komplikasyonların azaldığı saptanmıştır. Ancak talasemi hastalarında hedef; 1000 ng/mL'nin altıdır (1,65,66).

#### 2.5.4.3. Kardiyak komplikasyonlar

Talasemi majörlü hastalarda aritmi ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir (102).

Aşırı demir birikiminin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar, perikarditler, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalp, uzun süre dolaşımdaki yüksek düzeyde NTBI türlerine maruz kaldığında kardiyak demir birikimi gerçekleşir. NTBI bir kez kalbe girdiğinde, hızlıca ferritine bağlanır ve hemosiderine yıkılır. Bu tamponlama mekanizması, kardiyak demir depolarının arttığı ancak toksik labil demirin olmadığı klinik olarak sessiz bir durum yaratır ve hayati öneme sahiptir. Kalpte demir birikiminin devam etmesiyle mevcut tamponlama mekanizması yetersiz kalır. Miyosit içinde artan demir düzeyi, membranlar, demir taşıyıcı proteinler ve DNA üzerinde oksidatif hasara yol açarak, kardiyak disfonksiyon, aritmiler ve nihayetinde fibrosisi tetikler. Kalp yetmezliği sıklıkla 3. dekadda ortaya

çıkar. Ölümlerin %70'i kardiyak dekompansasyona bağlıdır (103). Aşırı demir yüklenmesine bağlı kalp yetersizliğinin ayırt edici bir özelliği, uygun şelasyon tedavisiyle kalp fonksiyonlarının tamamen düzelebilme kapasitesidir (104).

Dirençli aritmiler ile birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması bir yıl içinde semptomatik kalp yetersizliği gelişeceğinin işareti olarak kabul edilir. Aritmiler sıklıkla supraventriküler, nadiren ventrikülerdir. Ventriküler taşikardiler demir kardiyomiyopatisi için oldukça tipiktir. Talasemi hastalarında kardiyak demir birikimi olmasa bile ileri yaşlarda atriyal fibrilasyon riski yüksek, sıklığı artmıştır. BTM'de yoğun demir şelasyon tedavisi ile aritmiler azaltılır veya ortadan kaldırılabilir. Miyokardiyal demir birikimi ölçümü için biyopsi yapılması invaziv bir işlem olduğundan, bu amaçla invaziv olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler MRG T2, miyokardiyal demir ölçülmesinün yanında ejeksiyon fraksiyonundaki preklinik değişikliklerin saptanmasında sağladığı tutarlılık nedeniyle BTM'li hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (105,106).

Klinik bulgu verdikten sonra kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu için hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir (107). Bu nedenle tanının subklinik evrede konulması oldukça değerlidir ve 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda yılda bir kez elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak MRI T2 ile değerlendirme yapılmalıdır (108-110).

#### 2.5.4.4. Hepatik komplikasyonlar

Karaciğer, dolaşımda NTBI için en önemli hedef ve ana depolanma organıdır. Demir dengesinin sağlanmasında karaciğer önemlidir. Vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer alır. Karaciğerdeki demirden yola çıkarak toplam vücut demir yükü hesaplanabilir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanır ve demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve sirozla sonuçlanır. Bunun yanında transfüzyona bağlı olarak gelişen viral hepatitler de kronik karaciğer hastalığı gelişmesine katkıda bulunur. Demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliğinin azalmasıyla daha erken yaşlarda enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatoselüler kanser gelişir.

Serum ferritin düzeyi demir birikimin derecesi ve özellikle hepatosit demir konsantrasyonu ile ilişkilidir. Manyetik rezonans görüntüleme (R2 MRG); hassas ve

invaziv olmayan bir teknik olup, 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptar. Karaciğer biyopsisi hepatik demir birikiminin ölçülmesinde altın standarttır, demir yoğunluğunun kantitatif olarak saptanmasına olanak sağlar. Hedeflenen karaciğer demir yoğunluğu, 3,2 mg/g kuru karaciğer ağırlığı altında tutulmasıdır. Karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, invaziv olmayan bir teknik olan Super-conducting Quantum Interference Device (SQUID) çok pahalı ve uygulanması zor bir yöntem olması nedeniyle klinik kullanımı yaygın değildir. Günümüzde serum ferritin ve MRI verilerinin kombine kullanılması tercih edilen stratejidir (111,112).

#### 2.5.4.5. Endokrin komplikasyonlar

Endokrinopati, BTM'nin sık görülen komplikasyonlarındandır, uygun şelasyon tedavisinin erken uygulanmasına rağmen cinsel olgunlaşmada gecikme ve kısırlık gibi sorunlar gelişebilir. Kronik anemi, hipoksi ve aşırı demir yükü bu durumun sorumlusu olarak değerlendirilir (1,113). Talasemi hastalarında sık görülen endokrin komplikasyonlar boy kısalığı, büyüme geriliği, gecikmiş puberte, hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz/osteopeni gibi kemik hastalıkları, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik ve diyabettir. Gecikmiş puberte ve hipogonadizm demir aşırı yüklenmesinin en önemli klinik sonuçlarıdır (1, 114, 115) Endokrin komplikasyonlarla ilgili yapılan en geniş kapsamlı çalışmada çıkan sonuçlar Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Talasemide endokrin komplikasyonlar (116).

| | | Hasta sayısı | % |
|---|---|---|---|
| Boy kısalığı | Erkekler | 664 | 31,1 |
| | Kızlar | 513 | 30,5 |
| Primer hipotiroidi | Erkekler | 60 | 2,8 |
| | Kızlar | 64 | 3,8 |
| İnsülin bağımlı diyabetes mellitus | Erkekler | 75 | 3,5 |
| | Kızlar | 46 | 2,7 |
| Bozulmuş glukoz toleransı | Erkekler | 109 | 5,1 |
| | Kızlar | 136 | 8 |
| Hipoparatiroidizm | Erkekler | 40 | 6,5 |
| | Kızlar | 125 | 7,4 |
| Hipogonadizm | Erkekler | 353 | 43 |
| | Kızlar | 243 | 38 |
| Büyüme hormonu eksikliği | Erkekler | 53 | 7,9 |
| | Kızlar | 148 | 8,8 |

29 ülkeden toplam 3817 talasemi hastası örneklemine dayanmaktadır.

#### 2.5.4.6. İskelet sistemi komplikasyonları

BTM hastalarında ilerleyici kemik iliği genişlemesine ve inefektif hematopoeze bağlı olarak gelişen kemik bozulmasına ek olarak, kemik yıkımına neden olan bazı genetik ve edinsel faktörler vardır. Vitamin D reseptör polimorfizmi, vitamin D reseptör geninde fonksiyonel mutasyon kaybı, transforming büyüme

faktörü-β' da sıralı varyasyon, kalsitonin, östrojen ve IL6 reseptör geninin kısıtlayıcı fragmanında uzun polimorfizm varlığı TM'lü hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilendirilen genetik faktörlerdir. Edinsel faktörler olan hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, özellikle hipogonadizm TM'de osteopeni/osteoporoz ana sebepleri olarak düşünülmektedir. Düzenli transfüzyon alan hastalarda hemoglobin değerinin normale yakın düzeyde tutulabilmesi ile inefektif eritropoez baskılanarak ve kemik anormallikleri geri dönüştürülebilir (117). Ancak transfüzyona bağlı artan serum demirinin sinoviumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi sonucunda da iskelet değişiklikleri oluşabilmektedir (118). Kaburgaların ve ekstremitelerin kemiklerinin kutu gibi ve sonunda dışbükey hale gelmesiyle vücut habitusundaki belirgin değişiklikler ve epifizlerin erken füzyonu uzuvlarda, özellikle de kollarda karakteristik kısalma ile sonuçlanır. Hayatın ikinci on yılında (çocuk hayatta kalırsa) eller ve ayaklardaki değişiklikler daha az belirgin hale gelir çünkü hematopoietik olarak aktif "kırmızı" kemik iliği, yaşamın ilk on yılının sonuna doğru inaktif "sarı" kemik iliği ile değiştirilir. Aksine kafatası, pelvis ve omurga şeklindeki değişiklikler hematopoez bu bölgelerde devam ettikçe daha belirgin hale gelir. Ayrıca kaba yüz olarak tanımlanan 'talasemik yüz görünümü' maksillada ileri derecede hipertrofi, üst kesici dişlerin daha belirgin olması, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi, orbitaların ayrık olması ile karakterizedir. Talasemi majörde, bildirilen osteopeni sıklığı yüzde 45 kadar yüksektir ve osteoporoz yüzde 15 ila 50 arasında görülür. Tedavi edilmeyen osteoporoz, kırıklara (omurga deformiteleri ve sırt ağrısıyla birlikte vertebra kırıkları dahil) ve büyümede bozulmaya yol açabilir (119,120).

#### 2.5.4.7. Enfeksiyonlar

Transfüzyona bağımlı talasemilerde eritrosit süspansiyonu transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonların geçiş riski için doğrudan ve aşırı demir birikimi için dolaylı riskleri içeren önemli bir yük oluşturmaktadır. Hastalığın inefektif eritropoez, hemoliz ve anemi gibi altta yatan patofizyolojik mekanizmaları da immun sistem üzerine olumsuz etkilerde bulunarak enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir. Ayrıca demir şelasyon tedavisi, splenektomi, santral venöz kateterler ve kök hücre nakli gibi diğer terapötik yaklaşımlar, morbidite ve mortalite ile sonuçlanan enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir (121). En ciddi enfeksiyonlar pnömoni, perikardit,

streptokok infeksiyonları, menenjit, peritonit ve osteomiyelittir. Splenektomi sonrası koruyucu penisilin ve aşılama pnömokok, meningokok, ve hemofilus influenza görülme sıklığını azaltmıştır. Transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir. Endemik bölgelerdeki kan vericilerinde kronik sıtma sıklığı yüksektir. Endemik bölgede yaşayan hastalarda sıtma belirtileri görüldüğü zaman periferik kanda parazit açısından inceleme yapılması önerilir (122,123).

### 2.5.5 Beta Talasemi Majör Takip

Talasemi majör'lü kişilerde, transfüzyon rejiminin ve şelasyon tedavisinin etkinliğinin ve yan etkilerinin izlemi aşağıdakileri gibidir:

- ✓ Etkilenen bireye ve hastalığa hakim bir klinisyen tarafından aylık fizik muayene,
- ✓ İki ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin kontrolü (alanin transaminazın serum konsantrasyonu),
- ✓ Üç ayda bir serum ferritin ölçümü,
- ✓ Altı ayda bir büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi (pediatrik hastalar için),
- ✓ Yıllık değerlendirmeler
  - o Oftalmolojik ve odyometrik muayene,
  - o Tiroid, endokrin pankreas, paratiroid, adrenal ve hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi (genellikle 10. yıldan sonra)
  - o Hepatokarsinomanın erken tespiti için, karaciğer ultrasonu ve alfa fetoprotein ölçümü,
  - o Erişkinlerde osteoporozu değerlendirmek için kemik dansitometri

Karaciğer ve kalbin MR ile değerlendirilmesi, 10 yaşından sonra önerilmeli ve aşırı demir yüklemesi, transfüzyon ve şelasyon rejimlerinin şiddetine göre tekrarlanmalıdır (124).

### 2.5.6. Yaşam Tarzı ve Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sağlık; bedensel, zihinsel ve sosyal olarak tam bir iyilik halidir; yalnızca hasta olmamak veya sağlıklı olmak değildir. "Normal" bir yaşam sürmek, hastaların sıkça vurguladıkları bir önceliktir. Hastalık ve tedavisinin

neden olduğu dışlanma, hatta bazı toplumlarda damgalanmaya rağmen, hasta insanlarla bağ kurmayı, etkileşime girmeyi ve topluma katılmayı öncelikleri olarak görebilir. Güncel tedavi ile sağ kalım uzatıldıkça ve komplikasyonlar azaldıkça, bu sorunlar ve iyi bir yaşam kalitesi kavramı daha da öne çıkacaktır (125). Bedensel etkinlikler ve eğlendirici etkinlikler desteklenmelidir. Çünkü bunlar bir sosyal kaynaşma yöntemi olmalarının yanında, sağlıklı bir yaşamın önemli bir parçasıdır. Genel olarak, eğer kabul edilmiş standartlara uygun olarak tedavi ediliyorlarsa, ergenlik öncesi (pre-adölesan) çocukların kısıtlamalar olmaksızın egzersiz yapmalarına izin verilir. Ancak düşük hemoglobin düzeyleriyle izleniyorlarsa, dikkatli bir kardiyorespiratuar değerlendirme gereklidir.

Hastaların eğitim görme yeterlilikleri kuşkusuz ki mevcuttur. Hastaların belirttikleri başlıca kısıtlayıcı etken, çoğunlukla çalışma saatlerine denk gelen, klinik ve transfüzyon randevularına uymak için eğitim toplantılarına ara vermelerinin gerekmesi olmuştur. Klinisyenler tedaviyi düzenlerken bu geribildirimi göz önünde bulundurmalıdır (126).

Yeterli psikososyal destek alamayan birçok hastanın özgüveni hala düşük seyretmekte ve "sağlıklarının kötü" olduğunu hissetmeleri, iş hayatına atılmalarına engellemektedir. Bununla birlikte işverenlerin ön yargıları, dünyanın birçok bölümünde hala bir sorundur. Birleşmiş Milletler Konvansiyonu engelli ayrımını yasaklar; güvenli ve sağlıklı çalışma koşulları kadar, eşit işe eşit ücreti de güvenceye alır. Buna dayanarak talasemi bakım ekibinin, genel olarak toplumu ve özel olarak potansiyel işverenleri eğitmek gibi bir görevi vardır.

Genel olarak evlenmek, bir insanın yaşamında başlıca amaçlardan biri olarak kabul edilir. Bu bağlamda klinisyenin rolü, erken yaşlardan başlayarak hastaların bir endokrinolog tarafından görülmesini sağlamak, hipogonadizmin önüne geçmek veya tedavisini erken başlatmak, böylece cinsel gelişimin gecikmesini veya hiç olmamasını engellemektir.

Talasemi hastalarında alkol alımı engellenmelidir. Alkol demirin oksidatif hasarını artırabilir, HBV ve HCV'nin etkisini şiddetlendirebilir, siroz ve hepatoselüler karsinoma gidişi hızlandırabilir. Ayrıca ilaç etkileşimi görülebilir. Osteoporoza katkısı ve kalp üzerine olumsuz etkileri olduğu bilindiğinden tütün ürünlerini kullanımları da engellenmelidir.

Gündelik besin ihtiyacı, hastaların sağlığını etkileyebileceği için, genellikle hastalar ve anne babaları tarafından sıkça sorulur. Yapılan çalışmalarda, talasemili çocuklarda gözlenen gelişme geriliğinin kısmen yetersiz beslenmeye bağlı olduğu saptanmıştır. Gelişme döneminde yüksek kalori alımını önermek gerekir; alım ve harcama arasındaki fark daha fazla olduğundan, özellikle küçük çocuklarda bu daha önemlidir (127).

### 2.5.7. Önleme ve Prenatal Tanı

Talasami majorün eradikasyonunda dünyada kullanılan ve önerilen en etkin yöntem prenatal tanıdır. Prenatal tanı, hemoglobinopati yönünden riskli olan bölgelerde talasemili bebek doğumunu önlemek amacıyla taşıyıcı olan ebeveynlerin saptanması için önemli ve gerekli bir tarama şeklidir. En uygun olan ebeveynlerden ikisine de tarama testi yapılmasıdır ancak maliyet yükü düşünüldüğünde bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle eşlerden birinin (tercihen erkek) taranması uygun olacaktır. Tarama yapılan eşin taşıyıcı çıkması halinde diğer eşe de test yapılmalıdır (128).

## 2.6 GONAD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### 2.6.1. Gonadların Gelişimi

Gonadlar 3 farklı yapıdan oluşmaktadır:

- Mezodermal sölom epiteli (mezotel)
- Mezenkim
- Primordial germ hücreleri

Gonadal gelişme mezonefrozun medial kenarındaki sölom epitelinin çoğalarak kalınlaşması ile başlar, böylelikle mezonefroz ve dorsal mezenter arasında, orta çizginin her bir kenarında, longitudinal bir çift kabartı oluşur ki bunlara gonadal (genital) kabartılar denir. Çoğalan genital kabartı sölom epiteli, mezenşim içine doğru primordial germ kordonlarını oluşturur ve bunların içine yerleşir. Böylelikle oluşan farklılaşmamış gonad da bir korteks ve bir medulla ayırt edilir. Gonadal seks,

Y kromozomundaki Testis Determing (Belirleyen) Faktör (TDF) tarafından belirlenir. TDF testiküler farklılaşmayı yönlendirir.

Y kromozomu ihtiva etmeyen embriyoda gelişme oldukça yavaş olur ve farklılaşmamış gonaddan gelişimin 10. Haftasında belirgin bir ovaryum gelişir (129,130).

### 2.6.2. Gonadların Fonksiyonu:

Gonadların iki ana rolü vardır; seks hormonlarının (testosteron ve östrojenler) ve germ hücrelerinin (yumurta ve sperm) üretilmesi, bunların her ikisi de hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin normal işlevine bağlıdır (131).

#### 2.6.2.1. Erkeklerde gonadal fonksiyon

Erkeklerde; testislerin başlıca endokrin uyarıcıları, hipofiz tarafından yapılan ve sistemik dolaşıma salgılanan luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormondur (FSH). LH, testosteronun ve onun iki ana aktif metabolitinin, estradiol ve 5-alfa-dihidrotestosteronun (DHT) testiküler sentezini uyarır. LH, yaklaşık olarak her 90 ila 120 dakikada bir piklerle pulsatil bir modelde salgılanır; FSH, daha ince bir pulsatilite modeline sahiptir. LH ve FSH salgılanması, hipotalamustaki nöronlardan gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) pulsatil salımı ile uyarılır; GnRH, bir portal vasküler sistem yoluyla ön hipofizin gonadotrof hücrelerine ulaşır (132). GnRH, LH ve FSH salınımını uyarmak için hipofiz gonadotropları üzerindeki hücre yüzeyi G proteinine bağlı reseptörlere bağlanır. Hipofiz gonadotropları, GnRH'nin pulsatil zirveleri tarafından uyarıldığında LH ve FSH üretir ve salgılar (133). LH, Leydig hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak adenil siklazı ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu ve salınmasını uyarır. cAMP, ana steroid ürünü olan testosteron dahil olmak üzere Leydig hücresi steroid hormon üretimini uyaran testiküler protein kinaz A'yı aktive eder ve günde ortalama 5 ila 7 mg testesteron üretilir (134).

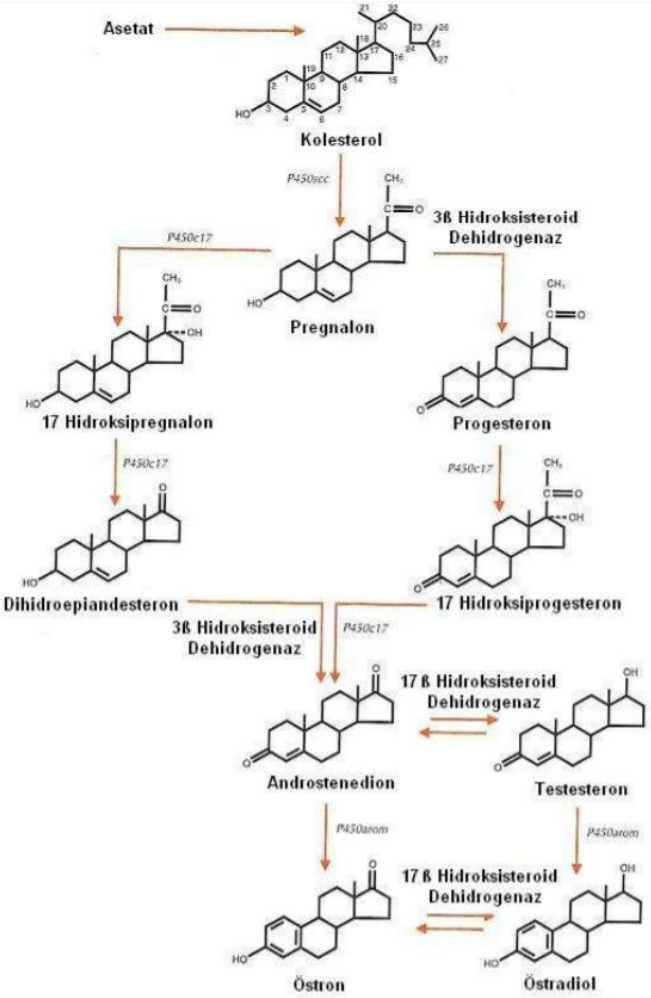
FSH, cAMP oluşumunu uyarmak ve protein kinaz A'yı ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi diğer sinyal iletim proteinlerini etkinleştirmek için Sertoli hücre zarının bazal yönündeki reseptörlere bağlanır. Aktive protein kinaz A, sırayla gen ekspresyonunu ve spermatogenezi destekleyen proteinlerin üretimini düzenleyen cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB) dahil olmak üzere bir dizi Sertoli hücre proteinini aktive eder (135).

Testisler iki anatomik bölme içerir:

●İnterstisyel bölme, testosteron, peritübüler miyoid hücreler, fibroblastlar, nörovasküler hücreler ve makrofajlar üreten ve salgılayan Leydig hücrelerinden oluşur.

●Seminifer tübül bölmesi (testis hacminin yüzde 80 ila 90'ı), spermatogenezin çeşitli aşamalarında inhibin B ve germ hücreleri üreten Sertoli hücrelerinden oluşur (136).

Testesteron sentezi, luteinize edici hormon (LH) tarafından düzenlenir; Normal yetişkin testosteron üretimi için LH gereklidir. LH tarafından uyarılan testosteron sentezinde rol oynayan birkaç protein vardır (şekil 7) (137).




**Şekil 7.** Testesteron Sentezi (137).

LH'nin kontrolü altında eş zamansız pulsatil bir tarzda günde yaklaşık 5 ila 7 mg testosteron salgılanır (138). Normal genç erkeklerde, uyku kaynaklı testosteron artışları, testosteron konsantrasyonlarının sabahın erken saatlerinde zirveye çıkmasına neden olur (139).

Testislerde, küçük bir testosteron yüzdesi (aromataz ile) estradiole aromatize edilir veya (5-alfa redüktaz ile) dihidrotestesteron (DHT)'ye indirgenir (şekil 6). Dolaşımdaki estradiolün yaklaşık yüzde 20'si testislerde sentezlenir ve geri kalanı ise testosteronun aromatizasyonu ile yağ, beyin, deri ve kemik dokusunda üretilir (140). Yağ dokusu, normal erkeklerde estradiol oluşumunun en önemli bölgesidir. LH aromatazı uyarır ve ayrıca LH reseptörüne bağlanan artmış serum LH konsantrasyonu veya insan koryonik gonadotropini (hCG), testisler tarafından estradiol salgılanmasını uyarır. Dolaşımdaki ve lokal olarak üretilen estradiol erkeklerde vücut yağında, cinsel işlevde, kemik büyümesini düzenlemede, kemik yoğunluğunu optimize etmede ve sonuçta ergenlik sırasında epifiz büyüme plakalarının kapanmasına aracılık etmede önemli bir rol oynar (140,141).

Testosteronun fizyolojik etkileri testosteron artı aktif metabolitleri, östradiol ve DHT'nin birleşik etkilerinin sonucudur. Erkeklerde androjenlerin başlıca işlevleri şunları içerir:

- Embriyogenez sırasında fetal erkek fenotipinin normal gelişimi
- Hipotalamik-hipofiz sistemi tarafından gonadotropin sekresyonunun düzenlenmesi
- Ergenlikte cinsel olgunlaşmanın uyarılması ve yetişkinlikte idame
- Normal libido, erektil işlev ve cinsel tatmin dahil normal cinsel işlev
- Ergenlikte kas kütlesini ve kemik kütlesini artırmak ve yetişkinlikte bakım
- Uzun kemikli epifizlerin kapatılması ergenlik çağında büyümenin durmasına neden olur
- Daha düşük yağ kütlesinin idamesi (kadınlar ve hipogonadal erkeklerle karşılaştırıldığında)
- Spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi
- Eritropoez ve hematokritin arttırılması ve sürdürülmesi (142).

Testis işlevi, erkek cinsel yaşamının dört farklı evresine sahiptir: fetal, neonatal, pubertal ve yetişkin. Fetal fazda testisler tarafından testosteron üretimi gebeliğin yedinci haftasında başlar ve serum toplam testosteron konsantrasyonları 300 ila 400 ng / dL'ye (10,4 ila 13,9 nmol / L) yükselir ve ikinci trimesterde bu konsantrasyonlarda kalır. Doğumda çok düşük konsantrasyonlara düşer. Doğumda erkekler ve dişiler benzer serum testosteron konsantrasyonlarına sahiptir.

Yenidoğan döneminde, erkeklerde serum testosteronu tekrar yükselir ve bir yaşına kadar düşük konsantrasyonlara düşmeden önce üç ila altı ay boyunca yetişkin normal aralığının hemen altında kalır. Testosteron salgılanmasındaki neonatal artış, serum LH konsantrasyonlarındaki ("mini ergenlik" olarak adlandırılır) bir artıştan kaynaklanır. Serum testosteron konsantrasyonu ergenliğe kadar, serum gonadotropin ve testosteron konsantrasyonları yükselene ve serum testosteronu yaklaşık 17 yaşında normal yetişkin konsantrasyonlarına ulaşana kadar (265 ila 900 ng / dL [9,2 ila 31,2 nmol / L]) çok düşük kalır (143).

Serbest ve toplam testosteronun serum konsantrasyonları, yılda yaklaşık yüzde 0,5 ila 1 oranında düşmeye başladıklarında beşinci on yıla kadar sabit kalır. Cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonları yaşlanma ile artma eğiliminde olduğundan, serbest testosteron konsantrasyonları toplam testosteron konsantrasyonlarından daha hızlı düşer (144,145)

Artmış testosteron üretiminin fetal ve pubertal aşamalarının fizyolojik ve patolojik önemi açıktır. Erkek fenotipik cinsiyet farklılaşması fetal faz sırasında gerçekleşir ve normal erkek neonatal fenotipi için daha yüksek testosteron konsantrasyonları gereklidir. Serum gonadotropinleri ve testosterondaki ergenlik artışı, normal yetişkin erkek fenotipinin ve cinsel olgunlaşmanın (spermatogenez dahil) tamamlanması için gereklidir. Öte yandan, testosterondaki neonatal artış ve yaşlı erkeklerde ortaya çıkan testosteron ve sperm üretimindeki düşüşün fizyolojik önemi bilinmemektedir (145).

#### 2.6.2.2. Kadınlarda gonadal fonksiyon:

Y kromozomu ihtiva etmeyen embriyoda gelişme oldukça yavaş olur ve farklılaşmamış gonaddan gelişimin 10. Haftasında belirgin bir ovaryum gelişir. Bu

ovaryum primordial germ hücrelerini içerir, primordial germ hücrelerinden oogoniumlar, kortikal germ kordonlarından da tek tabakalı yassı folikül hücreleri oluşur. Böylelikle primordial folikül oluşur. Oogoniumlar fetal yaşam sürecince devamlı mitozlarla çoğalırlar. 3. Ayda bir kısmı 1. Mayoz bölünmeye girerek primer oosit oluşur. Primer oositler doğuma yakın 1. Mayoz bölünmenin profazını bitirirler, metafaza gireceklerine istirahat durumuna (dikotene) geçerler. 1. Mayoz bölünmeyi puberteden az önce bitirirler. Primordial folikül hücreleri oosit olgunlaşmasını baskılayıcı bir madde (oosit maturation inhibitör-OMİ) salgılayarak primer oositlerin 1. Mayoz bölünmeyi puberteden önce bitirmesini engellerler. Doğumda primer oositlerin tüm sayısı 700000-2000000 arasındadır. Puberteye gelindiğinde çoğu atretik olur ve sayı 40000'e düşer (129,130).

Kadın hormonal sistemi, erkekte olduğu gibi, bir diğerini yöneten üç ayrı hormondan oluşur. Bunlar:

- Hipotolamus kaynaklı serbestleştirici hormon, gonodotropin serbestleştirici hormon (GnRH)

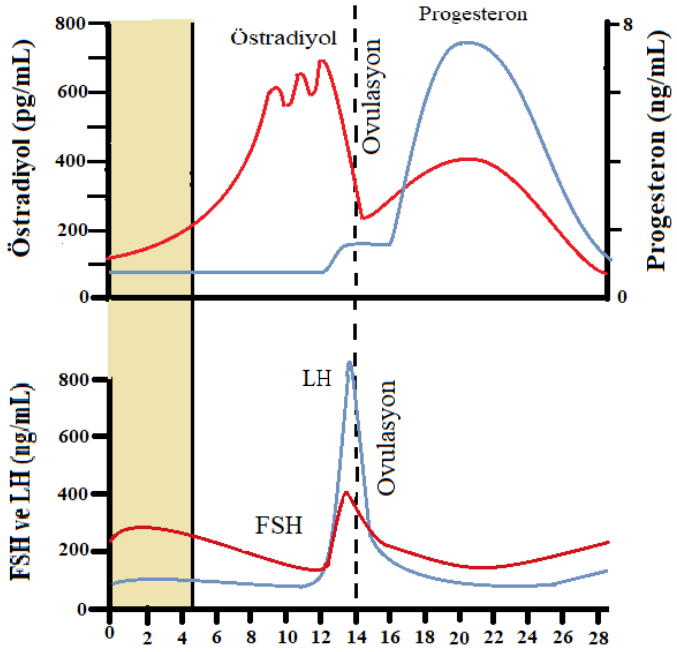
- Ön hipofiz hormonlarından folikül-uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH). Bu hormonların her ikisi de hipotolamusta sentezlenen GnRH hormonuna yanıt olarak salgılanır.

- Yumurtalık hormonları, östrogen ve progesteron. Bu hormonlar ön hipofiz bezinden salgılanan iki hormona yanıt olarak, yumurtalıklar tarafından salgılanırlar (146).

Over, insan dokuları içinde yapısında ve fonksiyonunda en fazla değişiklik oluşan dinamik bir organdır. Folikül, overin ana endokrin ve üreme ile ilgili bölümünü oluşturur ve üreme potansiyeli ve üreme yaşam süresi başlangıçta tanımlanmış, yerine konulamayan bir yapıya sahiptir. Foliküler bölüm hücreleri, üreme sistemini konsepsiyona hazırlayan seks steroidlerinin salgılanması, foliküler matürasyonun yönetilmesi için hipofiz cevabının yönetilmesi, foliküler maturasyon tamamlandığında ovulatuar luteinize edici hormon (LH) piki ve korpus luteumun devamı için oldukça entegre bir şekilde çalışırlar. Buna rağmen gelişmeye başlayan foliküllerden çok azı (%1'den az) ovulasyona kadar gidebilmektedir (147).

Overler, over yüzey epiteli, over stroması, teka hücreleri ve gronüloza hücrelerinde oluşur (147). Over yüzey epiteli, düzden küboidale mezoderm kaynaklı epitel katıdır (148,149). Gelişim sırasında over yüzey epiteli, aynı kaynaktan geldiği rete ovariye ek olarak granüloza hücre kaynağı olarak çalışır. Over yüzey epiteli, peritoneal kavite ile madde transportu ve ovulasyondan oluşan yüzey defektinin onarılmasında önemli rol oynar (150). Over stroması belirgin steroidojenik atvitesi olmayan fibroblastik hücrelerden oluşur. Stromal hücreler overin yalıtkanlıkları olarak görev yaparlar, biyokimyasal ve fiziksel olarak çevre yapılardan folikül ve korpus luteumu ayırırlar. Büyüme faktörleri ve büyüme faktörleri bağlayıcı proteinleri üretirler ki belki de yalıtkan rolü için anahtar olmaktadırlar (151). Teka ve interstisyel hücreler stromal kompartmanın mezenkimal hücrelerinden gelişir. Morfolojik olarak Leydig hücrelerine benzeyen primer interstisyel hücreler, fetal overin medullar bölümünde bulunur. 12. Gebelik hastasında ortaya çıkar ve 20. Gebelik haftasında kaybolurlar. Primer interstisyel olarak fonksiyonel olarak sınırlıdırlar. Sirküle steroidojenik öncülleri kullanarak androjen üretirler. Teka-interstisyel hücreler overin ana androjen üreten hücreleridir (152). Granüloza hücreleri, ovarian yüzey epitel mezotelinden veya rete ovariden orijin alırlar (153). Granüloza hücreleri direk kan akımına sahip değildir, vaskülarize teka internadan bir bazal lamina ile ayrılmışlardır. Bu relatif bir kan folikül bariyeri oluşturarak lökosit ve büyük moleküler ağırlıklı maddelerin (100-850 kDa dan büyük, mesela LDL) foliküle girmesine engel olur (154).

Kadının normal üretkenlik yıllarında, cinsel hormonların salgı hızındaki aylık ritmik değişimlere uygun olarak, overler ve cinsel organlarda da değişimler görülür. Bu ritmik kalıba ‘menstrüel döngü’ adı verilir. Menstrüel döngü sürecinde ovaryumdaki değişiklikler tamamen, ön hipofiz bezinden salgılanan gonodotropik hormonlar, FSH ve LH’ a bağlıdır. Gonodotropik hormonlarla uyarılmayan yumurtalıklar inaktif durumdadır (çocukluk dönemi). 9-12 yaşlarında hipofiz giderek daha çok FSH ve LH salgılamaya başlar, 11-15 yaşlar arasında aylık cinsel döngünün başlamasıyla en yüksek düzeye ulaşır. Kadında aylık menstrüel döngü sürecinde, FSH ve LH Şekil 8’de gösterildiği gibi, artar ve azalır (146).




**Şekil 8.** Normal kadın menstrüel siklus sırasında gonadotropin ve ovaryum hormonlarının plazma konsantrasyonlarının yaklaşık değerleri (146). (FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: lüteinizan hormon).

Yeni bir menstrüel siklus başlangıcında foliküler maturasyon, FSH seviyelerinde artış ve geç luteal faz sonunda progesteron, östradiol ve inhibin A seviyelerinde düşüş ile başlatılır. Preantral foliküller, büyümelerinin desteklenmesi için belirli bir FSH seviyesine ihtiyaç gösterirler ki bu seviyeye geç luteal fazda erişilir. FSH, foliküler büyümeyi 17 mm'lik preovulatuar boyuta kadar LH yokluğunda bile sağlamaktadır. FSH granüloza hücre bölünmesini indirekt bir mekanizma ile yönetir. Bu fonksiyon, oosit veya somatik hücreler tarafında üretilen büyüme faktörleri ile sağlanır. FSH'ın ana fonksiyonlarından biri, granüloza hücrelerinde aromatozu uyarmasıdır. Böylelikle, aromatize olabilecek androjen öncüllerine sahip olsalar bile FSH, dominant olmayan granüloza hücrelerinde çok az üretilir veya hiç üretilmez. FSH, preovulatuar foliküldeki granüloza hücrelerinde LH reseptörü yapımını indükler. Haliyle, foliküler maturasyonun geç evrelerinde, LH foliküler matürasyonun ilerletilmesinde FSH fonksiyonunu destekler (155).

Over siklusunun foliküler fazında, LH teka hücrelerini steroidogenezis için uyarır, onlarda granüloza hücreleri için gerekli olan androjen substratları sağlarlar. Normal bir menstrüel siklusta preovulatuar granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin FSH ile uyarılma durumunu, folüküler maturasyonun terminal döneminde LH'ın FSH fonksiyonuna baskınlık kazanması izler. Bu reseptörler sayesinde granüloza hücreleri, LH artışına cevap olarak mayozisin devamı, ovülasyon ve bunu takip eden granüloza ve teka hücrelerinin luteinizasyonu başlayacaktır. Bundan sonraki olay yalnızca belirli bir LH seviyesi var ise mümkündür ve daha önce olması mümkün değildir (156). Dominant folikülün gelişiminin stimülasyonu için uygun LH seviyeleri, daha küçük foliküllerin büyümesini durdurur ve aromataz aktivitelerini baskılar (157).

İnsan overinde prolaktin reseptörü bulunmasına rağmen, fizyolojik sınırlar içerisinde over fonksiyonlarına minimal etkisi olduğu görülmüştür (158). İn vitro olarak yüksek prolaktin konsantrasyonları luteinize granüloza hücrelerinden tropik hormonla stimüle edilen pregestin üretimin inhibe eder. Hiperprolaktinemi reprodüktif aksın çeşitli basamaklarında farklı etkilere neden olur. Çoğu çalışmada hiperprolaktineminin, gerek salınım amplitüdünü, gerekse salınım frekansını suprese ederek pulsatil LH sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (159).

Fetal testisle kıyaslandığında, insan fetal overi genelde steroidojenik açısından sessizdir ve kolesterol yan zincir klivaj aktivitesi ile 17 α-hidroksilaz/17,20-desmolaz aktiviteleri tespit edilmiştir. Fetal ve infant overinde foliküller olmasına rağmen, steroidojenik kapasite ancak pubertede belirginlik kazanır. Östrojen biyosentezi için granüloza hücreleri ve komşusu olan teka hücreleri arası yardımlaşma gerekir. LH ile stimüle edilen tekal androjen üretimi granüloza hücrelerini FSH bağımlı aromataz için substrat sağlamaktadır.

İzole granüloza hücreleri ile yapılan çalışmalar, LH değil ama FSH ile, aromatize olabilen substrat sağlandığında hücrelerin östrojen üretiminin stimüle edildiğini göstermiştir, bunun aksine, izole insan teka hücreleri, önemli miktarda östrojen üretmemekle birlikte, adenilat siklaz aktivitesi uyarıldığında dehidroepiandrosteron, androstenedion ve az miktarda testesteron sekrete ederler (160).

AMH, küçük foliküllerin granüloza hücreleri tarafında üretilir ve yine AMH tarafından artırılan tip-2 reseptörlere bağlanır. Dişi AMH eksikliği olan fareler, hızlanmış folikül tüketimi gösterirler (161). Bu etki primordial foliküllerin gelişim havuzuna girişinin AMH ile inhibisyonunun ve büyüyen foliküllerin FSH'a cevabının AMH tarafından inhibe edilmesinin bir yansımasıdır. Yani, invitro olarak FSH ile uyarılan preantral folikül büyümesi AMH varlığında baskılanır (162).

#### 2.6.2.3. Diğer hormonların gonad fonksiyonu üzerine etkisi

Tiroid hormonlarının seksüel fonksiyonlara etkisi hem gonadlar üzerine direkt etkiyle hem de seksüel işlevleri kontrol eden ön hipofiz üzerinden olur. Erkeklerde eksikliği, libido kaybı fazlalığı, impotans, kadınlarda eksikliği menoraji (aşırı kanama), polimenore (sık menstruasyon), libido kaybı, fazlalığı, oligomenore, amenoreye sebep olur (163).

Kortizol fazlalığı hipofiz-gonadal fonksiyonu ve büyüme hormonu sekresyonunu inhibe eder, buna bağlı olarak hipotalamus-hipofiz-gonadal aks bozulacağından gonodotropin sentezini azaltarak kadında oligomenore, amenore, erkekte testesteron düşüşüne bağlı libido kaybı ve erektil disfonksiyona neden olabilir (164).

#### 2.6.2.4. Foliküler rezervin klinik değerlendirilmesi

Siklusun 3. Gününde FSH ve östradiol seviyelerinin artması daha önceden azalan over rezervleri konusunda fikir verir (165). Sıklıkla normal over rezervi için kabul edilen; siklusun 3. Gününde FSH <10 U/ml, östradiol değerinin <80 pg/ml olmasıdır. Artmış FSH değeri esasen yumurta miktarını ve siklusun uyarılabilirliğini gösterir. Yumurta sayısı ile direk ilişkili değildir (166).

AMH, over yaşlanmasında kullanılan yeni bir markerdir. Bu madde granüloza hücrelerindeki küçük foliküllerden salınır ve siklus boyunca büyük fluktuasyon göstermez. AMH yaşla birlikte azalan bir eğilim gösterir. USG ile tespit edilen antral folikül sayısı ile yüksek oranda korelasyon gösterir (167).

# GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1 Çalışma Grupları

Bu çalışmada hasta grubu 1 Ocak 2015- 1 Ocak 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji polikliniğinde BTM tanısı ile takipli olan hastalardan, kontrol grubu ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine herhangi bir şikayetle başvuran hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmada hasta ve kontrol grubuna ait bilgiler takip dosyaları, epikrizler ve hastanemizin kullanmış olduğu hasta bilgi kayıt sistemi üzerinden çalışmaya uygunluk açısından geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya; periferik yayma bulguları, anne baba hemogram parametreleri, hemoglobin elektroforezi ve bazı olgularda moleküler genetik analiz ile BTM tanısı almış olan transfüzyon bağımlı 45 hasta, kontrol grubuna ise Erişkin Endokrin ve Metabolizma Polikliniğine başvuran ve hormon profili bakılmış 60 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna herhangi bir onkolojik malignite tanısı olanlar, herediter hemakromatozis tanısı olanlar ve 18 yaş altında olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık bilgisi, ek ilaç bilgisi, serum FSH, LH, TSH, FT4, Kortizol, Ferritin, Prolaktin, Dehidroepiandrostenedion, Total Testesteron, Estradiol, AMH değerleri kaydedildi.

Bazı çalışmalarda ferritin değerinin 2500 ng/ml üzerinde daha fazla kardiyak yetmezlik görüldüğü gözlemlenmiş (168). Bu bağlamda gonadal yetmezlik açısından da aynı durum söz konusu olabileceği ön görülerek hasta grubu kendi içinde serum ferritin değeri 2500 ng/ml üstü ve altı olacak şekilde iki gruba ayrılarak incelendi.

Hasta ve kontrol grubundaki kadınlardan hormon profilinin erken foliküler dönemde alındığı gözlemlendi

## 3.2 Çalışmada Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatiksel analizler için SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Student T dağılım testi kullanıldı. Ölçümler normal dağılmadığı durumlarda parametrik olmayan yöntemler (Mann Whitney U testi) tercih edildi.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup karşılaştırmalarında Ki Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## 3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.06.2020 tarihinde yapılan toplantısında değerlendirilmiş ve KAEK/2020.06.61 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

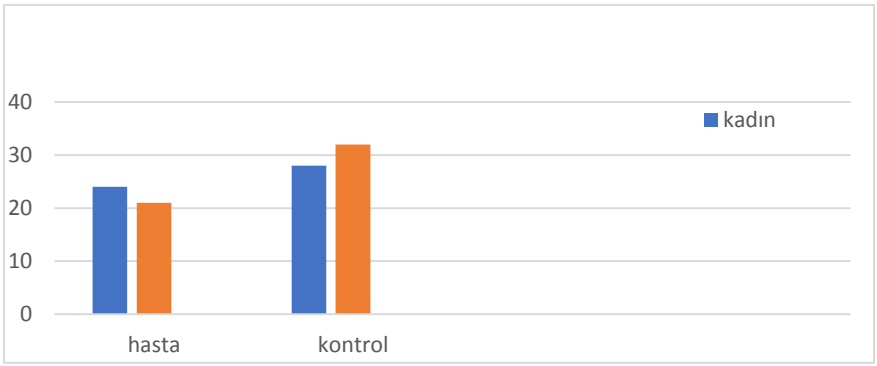
# BULGULAR

Çalışmamıza hasta grubuna İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji polikliniği'nde BTM tanısıyla takip edilmekte olan, düzenli kan transfüzyonu programında izlenen toplam 45 hasta, kontrol grubuna ise İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvurmuş ve hormon profili bakılmış 60 hasta alınmıştır.

Çalışma grubundaki hasta grubunun 24'ü (%53,3) kadın, 21'i (%46,7) erkek, kontrol grubunun 28'i (%46,7) kadın, 32'si (%53,3) erkektir. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($x^2$=0.457, p=0.499>0.05). Toplam kadın sayısı 52 olup 24'ü (%46,2) hasta, 28'i (%53,8) kontrol, erkeklerin toplam sayısı 53 olup 21'i (%39,6) hasta, 32'si (%60,4) kontrol grubundadır.

**Tablo 12.**Grupların cinsiyet dağılımı. (N: evren).

| | | HASTA GRUBU | | KONTROL GRUBU | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | % | N | % | |
| CİNSİYET | KADIN | 24 | 46.2 | 28 | 53.8 | $X^2$=0.457 P=0.499 |
| | ERKEK | 21 | 39.6 | 32 | 60.4 | |




**Şekil 9.** Grupların cinsiyet dağılımı.

Hasta grubunun yaş dağılımı 20-49 yaş arasında olup kadın popülasyonun yaş ort ± SS değeri 25,63±4,03, erkek popülasyonun yaş ort ± SS değeri 28,19±7,10, kontrol grubunun yaş dağılımı 20-41 yaş arasında olup kadın popülasyonun yaş ort±SS değeri 31,04±6,32, erkek popülasyonun yaş ort ± SS değeri 25,31±4,88 olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastalardan kadın popülasyonda 2 hastada (%2) ve erkek popülasyonda 2 hastada (%2) DM, kadın popülasyonun 5'inde (%5), erkek popülasyonun 6'sında (%6), hasta grubunda kadın popülasyonun 4'ünde (%4), erkek popülasyonun 1'inde (%1) hormon replasman tedavisi aldığı görüldü. Hasta grubunda DM saptanmadı.

**Tablo 13.**Hastaların demografik bulguları (Ort: ortalama, SS: standart sapma, DM: diyabetes mellitus).

| | | Yaş | Hormon Tedavisi | | DM | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort±SS | Var (%) | Yok (%) | Var (%) | Yok (%) |
| Kadın Popülasyon | Kontrol Grubu | 31,04 (6,32) | 5 (4,76) | 26(24,76) | 2 (1,90) | 23(21,90) |
| | Hasta Grubu | 25,63 (4,03) | 4 (3,81) | 24(22,86) | 0 (0) | 20 (19,05) |
| Erkek Popülasyon | Kontrol Grubu | 25,31 (4,88) | 6 (5,71) | 30(28,57) | 2 (1,90) | 26 (24,76) |
| | Hasta Grubu | 28,19 (7,10) | 1 (0,95) | 21(20,00) | 0 (0) | 20 (19,05) |

Hastaların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ferritin değişkeni açısından kıyaslandığında, serum TSH düzeyleri ortalaması hasta grubunda 2,57±0,21 µIU/mL, kontrol grubunda 2,45±0,17 µIU/mL, fT4 düzeyleri hasta grubunda 1,28±0,03 ng/dL, kontrol grubunda 1,25±0,03 ng/dL olarak saptandı. Hastaların TSH ve fT4 düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Serum kortizol düzeyleri ortalaması hasta grubunda 13,52±0,68 µg/dL, kontrol grubunda 12,16±0,8 µg/dL olarak saptandı. Hastaların kortizol düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

**Tablo 14.**Grupların tiroid fonksiyonları ve kortizol düzeyi açısından karşılaştırılması (Ort: ortalama, SS: standart sapma, GA: güven aralığı, TSH: tiroid stimüle edici hormon, FT4: serbest T4, *p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,01 düzeyinde anlamlı).

| Tüm Popülasyon | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Kontrol Grubu Ort±SS | Hasta Grubu Ort±SS | Ortalama Farkı (%95 GA) | P |
| TSH | 2,45±0,17 | 2,57±0,21 | -0,12 (-0,65- 0,42) | 0,668 |
| FT4 | 1,25±0,03 | 1,28±0,03 | -0,03 (-0,12- 0,05) | 0,460 |
| Ferritin | 65,78±11,06 | 3072,61±431,63 | -3006,83 (-3876,97- -2136,69) | <0,001** |
| Kortizol | 12,16±0,8 | 13,52±0,68 | -1,37 (-3,54- 0,81) | 0,216 |

Erkek popülasyonda gonad fonksiyonları açısından gruplar arası karşılaştırmada FSH ortalaması hasta grubunda 3,86±2,69 mIU/mL, kontrol grubunda 7,43±13,91 mIU/mL olarak saptandı. Erkek hastaların FSH düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05)

Erkek hastaların LH düzeyleri kontrol ve hasta ortalaması hasta grubunda 5,33±3,13 mIU/mL, kontrol grubunda 7,27±8,04 mIU/mL olarak saptandı. Erkek

hastaların LH düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Erkek hastaların total testesteron düzeyleri ortalaması hasta grubunda 6,29±0,89 ng/mL, kontrol grubunda 4,38±0,51 ng/mL olarak saptandı. Erkek hastaların total testesteron düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sınıra çok yakın olduğu görüldü (p=0.05).

Erkek hastaların DHEAS düzeyleri ortalaması hasta grubunda 2,52±0,27 µmol/L, kontrol grubunda 3,78±0,46 µmol/L olarak saptandı. Erkek hastaların DHEAS düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0,045).

**Tablo 15.**Erkeklerde gonadal fonksiyonlar (FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: lüteinizan hormon, T.Testesteron: total testesteron, DHEAS: dehidroepiandrostenedion

| Erkek Popülasyon | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Kontrol Grubu Ort±SS | Hasta Grubu Ort±SS | Ortalama Farkı (%95 GA) | P |
| FSH | 7,43±13,91 | 3,86±2,69 | 3,56(-1,58- 8,71) | 0,168 |
| LH | 7,27±8,04 | 5,33±3,13 | 1,94(-1,77- 5,65) | 0,298 |
| T.Testesteron | 4,38±0,51 | 6,29±0,89 | -1,91(3,82-0,01) | 0,050 |
| DHEAS | 3,78±0,46 | 2,52±0,27 | 1,25(0,03-2,47) | 0,045* |
| Ferritin | 96,8±106,68 | 3353,77±3880,56 | -3256,97(-5023,7- -1490,23) | 0,001** |

sülfat, Ort: ortalama, SS: standart sapma, GA: güven aralığı, *p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,0

Kadın hastaların FSH düzeyleri ortalaması hasta grubunda 5,38±3,38 mIU/mL, kontrol grubunda 8,98±7,63 mIU/mL olarak saptandı. Kadın hastaların

FSH düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı düşük olduğu görüldü (p=0,030).

Kadın hastaların LH düzeyleri ortalaması hasta grubunda 6,44±5,74 mIU/mL, kontrol grubunda 8,80±6,19 mIU/mL olarak saptandı. Kadın hastaların LH düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Kadın hastaların estradiol düzeyleri ortalaması hasta grubunda 95,04±21,26 pg/mL, kontrol grubunda 58,38±7,68 pg/mL olarak saptandı. Kadın hastaların estradiol düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Kadın hastaların DHEAS düzeyleri ortalaması hasta grubunda 1,83±0,24 µmol/L, kontrol grubunda 4,69±0,40 µmol/L olarak saptandı. Erkek hastaların DHEAS düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=<0,001).

**Tablo 16.**Kadınlarda gonadal fonksiyon (FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: lüteinizan hormon, DHEAS: dehidroepiandrostenedion sülfat, Ort: ortalama, SS: standart sapma, GA: güven aralığı, *p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,01 düzeyinde anlamlı).

| Kadın Popülasyon | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Kontrol Grubu Ort±SS | Hasta Grubu Ort±SS | Ortalama Farkı (%95 GA) | P |
| FSH | 8,98±7,63 | 5,38±3,38 | 3,60 (0,36- 6,85) | 0,030* |
| LH | 8,8±6,19 | 6,44±5,74 | 2,36 (-1,03- 5,75) | 0,169 |
| Estradiol | 58,38±7,68 | 95,04±21,26 | -36,67(-83,00- 9,66) | 0,116 |
| DHEAS | 4,69±0,40 | 1,83±0,2 | 2,86(1,91-3,80) | <0,001** |
| Ferritin | 30,33±22,74 | 2826,59±1675,77 | -2796,26 (-3503,92- -2088,6) | <0,001** |

Kadın hastaların AMH düzeyleri ortalaması hasta grubunda 2,59±2,41 µg/L, kontrol grubunda 7,50±20,80 µg/L olarak saptandı. Kadın hastaların AMH düzeyleri kontrol ve hasta grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

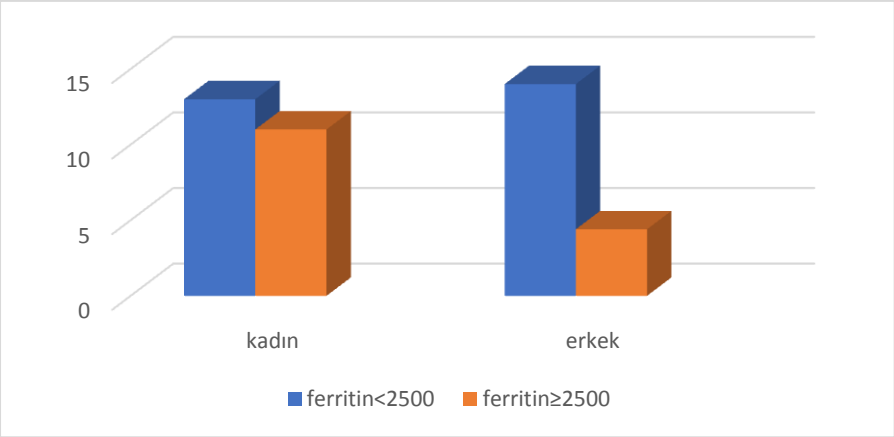
**Tablo 17.** Kadınlarda over rezervinin ferritin ile karşılaştırılması. (AMH: antimüllerian hormon, Ort: ortalama, SS: standart sapma, *p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,01 düzeyinde anlamlı).

| Kadın Popülasyon | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Kontrol Grubu Ort±SS | Hasta Grubu Ort±SS | Ortalama Farkı | P |
| AMH | 7,50±20,80 | 2,59±2,41 | 4,91 | 0,717 |
| Ferritin | 30,33±22,74 | 2826,59±1675,77 | 2796,26 | <0,001** |

Hasta grubu ferritin <2500 ng/mL ve ≥2500 olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Ferritin düzeyi <2500 olan hastaların 13'ü (%28,9) kadın, 14'ü (%31,1) erkek, ferritin düzeyi ≥2500 olan hastaların 11'i (%24,4) kadın, 7'si (%15,6) erkektir.

**Tablo 18.**Ferritin değerine göre hasta sayıları. (N: evren).

| | | Ferritin<2500 | | Ferritin ≥2500 | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | % | N | % | |
| Cinsiyet | Kadın | 13 | 28,9 | 11 | 24,4 | $X^2$=0,729 P=0,393 |
| | Erkek | 14 | 31,1 | 7 | 15,6 | |




**Şekil 10.** Ferritin değerine göre grupların cinsiyet dağılımı.

Erkek hastaların total testesteron düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 5,06±3,27 ng/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 5,58±4,91 ng/mL olarak saptandı. Erkek hastaların total testesteron düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Erkek hastaların FSH düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 6,34±11,86 mIU/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 4,23±3,58 mIU/mL olarak saptandı. Erkek hastaların FSH düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Erkek hastaların LH düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 6,54±6,86 mIU/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 6,17±4,32 mIU/mL olarak saptandı. Erkek hastaların LH düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 19.**Ferritin seviyesine göre erkek gonad fonksiyonları. (T.Testesteron: total testesteron, FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: lüteinizan hormon, Ort: ortalama, SS: standart sapma, GA: güven aralığı, *p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,01 düzeyinde anlamlı)

| Erkek Popülasyon | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ferritin <2500 Ort±SS | Ferritin ≥2500 Ort±SS | Ortalama Farkı (%95 GA) | P |
| T.Testesteron | 5,06±3,27 | 5,58±4,91 | -0,53 (-3,55- 2,50) | 0,728 |
| FSH | 6,34±11,86 | 4,23±3,58 | 2,12 (-7,02- 11,25) | 0,644 |
| LH | 6,4±6,86 | 6,17±4,32 | 0,36 (-5,03- 5,75) | 0,893 |

Kadın hastaların FSH düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 8,11±6,69 mIU/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 4,35±2,92 mIU/mL olarak saptandı. Kadın hastaların FSH düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Kadın hastaların LH düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 8,23±5,79 mIU/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 5,63±6,80 mIU/mL olarak saptandı. Kadın hastaların LH düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Kadın hastaların AMH düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 5,91±17,29 µg/L, ferritin ≥2500 olan grupta 2,73±3,01 µg/L olarak saptandı. Kadın hastaların AMH düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Kadın hastaların estradiol düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 79,34±79,75 pg/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 58,82±62,19 pg/mL olarak saptandı. Kadın hastaların estradiol düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 20.** Ferritin seviyesine göre kadın gonad fonksiyonları. ( AMH: antimüllerian hormon, FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: lüteinizan hormon, Ort: ortalama, SS: standart sapma, GA: güven aralığı, *p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,01 düzeyinde anlamlı).

| Kadın Popülasyon | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ferritin <2500<br>Ort±SS | Ferritin ≥2500<br>Ort±SS | Ortalama Farkı<br>(%95 GA) | P |
| AMH | 5,91±17,29 | 2,73±3,01 | 3,17 (-7,96- 14,31) | 0,569 |
| FSH | 8,11±6,69 | 4,25±2,92 | 3,86 (-0,51- 8,24) | 0,082 |
| LH | 8,32±5,79 | 5,63±6,80 | 2,69 (-1,42- 6,80) | 0,195 |
| Estradiol | 79,34±79,75 | 58,82±62,19 | 20,52 (-31,82- 72,85) | 0,435 |

# TARTIŞMA

Talasemiler globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının üretiminin olmaması ya da azalması sonucu oluşan otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal anemilerdir. Bütün talasemilerdeki ana problem globin zincirlerinin sentezindeki dengesizliktir. Beta talasemiler, α-globin zinciri ile birlikte yetişkin hemoglobin (α2β2) üretiminde yer alan β-globin zincirlerinin yetersiz üretiminden kaynaklanmaktadır, bu da alfa globin zincirlerinin görece fazlalığı ile sonuçlanır. Alfa globin zinciri artışının derecesi ve beta globin gen defekti, beta talasemi kliniğinin ağırlığını belirleyen iki önemli faktördür. Fazla alfa zincirleri, eritroid prekürsör hücrelerde çökerek diseritropoeze, olgun eritrositlerde membran hasarına ve hemolize neden olur. Eritropoezdeki bu birincil değişiklikler uzun vadeli organ hasarına yol açan tüm ikincil değişikliklere (anemi, splenomegali, kemik iliği genişlemesi ve kemik şekil bozuklukları, hipermetabolik durum ve demir birikimi) neden olur (13,29,58).

BTM'li hastaların çoğunda yaşamın erken dönemlerinde, hayatta kalabilmek için düzenli kan transfüzyonu gerektiren ciddi anemi bulunmaktadır. Tekrarlanan kan transfüzyonları kaçınılmaz olarak, kalp, karaciğer ve endokrin bezler gibi birden fazla doku ve organda fonksiyon bozukluğuna neden olan demir birikimi ile sonuçlanır (7).

BTM hastalarının bakımı, özellikle de demir yükünü ve bunun sonuçlarını azaltabilen etkin şelasyon tedavilerinin ortaya çıkışı ile ilgili ilerlemeler, hastaların sağ kalımını artırmasına rağmen, bu başarı, endokrin problemlerde dahil olmak üzere daha önce fark edilmemiş komplikasyonların ortaya çıkmasına izin vermiştir (169). Transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında komplikasyonların araştırıldığı bir çalışmada gonadal disfonksiyon sıklığı %46,8 (287/613 hasta) olarak bulunmuştur (127). Kronik anemi, demir yükü ve bazı demir şelatörlerinin kullanımı beta talasemi hastalarının gonad fonksiyonları ile bağlantılıdır (124).

BTM'li hastaların çoğunda, esas olarak aşırı demir yüküne bağlı olarak çoklu endokrin bozukluklar gelişir, en yaygın anormallik, birincil amenore, gecikmiş ergenlik veya ikincil amenore ile ortaya çıkan hipogonadotropik hipogonadizmdir.

Bu sadece hipotalamus, hipofiz ve kadın üreme sistemi gibi çeşitli endokrin organlarda demir birikimi ve demire bağlı oksidatif stres yoluyla değil, aynı zamanda karaciğer ve pankreas gibi diğer organlar üzerindeki dolaylı etkisi de katkıda bulunur (170).

Bu çalışmada hastaların %53,3'ü kadın, %46,7'si erkektir.

Bu çalışmada hastaların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ferritin değişkeni açısından kıyaslandığında, serum TSH düzeyleri ortalaması hasta grubunda 2,57±0,21 µIU/mL, kontrol grubunda 2,45±0,17 µIU/mL, fT4 düzeyleri hasta grubunda 1,28±0,03 ng/dL, kontrol grubunda 1,25±0,03 ng/dL olarak saptandı. Hastaların TSH ve fT4 düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Yıldırım G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotroidisi olan ve olmayan talasemi major hastaları ferritin değerleri açısından kıyaslanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (171).

Serum kortizol düzeyleri ortalaması hasta grubunda 13.52±0,68 µg/dL, kontrol grubunda 12,16±0,8 µg/dL olarak saptandı. Hastaların kortizol düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Kanbour I ve arkadaşlarının çalışmasında kortizol düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (172). Bu çalışmadaki bulgular literatür ile uyumludur.

Bu çalışmada tüm hastaların kortizol ve LH, erkek hastaların FSH ve testosteron düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. El-hazmi M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LH, FSH, testosteron ve kortizol seviyeleri ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (173). Bu bağlamda literatür ile uyumludur. Kadın hastaların FSH düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuş, estradiol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Elwafa HA. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FSH düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur (174). Sinharay M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FSH ve estradiol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (175). Bu sonuçlar kadınlarda ferritin düzeylerinin yüksek olmasının kadınlarda gonadal fonksiyonları etkilediğini gösterebilir.

Kadın hastaların estradiol düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 79,34±79,75 pg/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 58,82±62,19 pg/mL olarak saptandı.

Kadın hastaların estradiol düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Elwafa HA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ferritin >2500 olan hastalarda estradiol düzeyi düşük, ferritin <2500 olan hastalarda estradiol düzeyi normal bulunmuştur (174).

Erkek hastaların total testesteron düzeyleri ortalaması hasta grubunda 6,29±0,89 ng/mL, kontrol grubunda 4,38±0,51 ng/mL olarak saptandı. Erkek hastaların total testesteron düzeyleri grup ortalamaları arasında ferritin değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sınıra çok yakın olduğu görüldü. Fica s. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda testesteron düzeyi düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar erkek hastalarda ferritin düzeyinin yüksek olmasının erkeklerde gonadal fonksiyonu etkilediğini gösterebilir (176).

Erkek hastaların total testesteron düzeyleri ortalaması ferritin <2500 olan grupta 5,06±3,27 ng/mL, ferritin ≥2500 olan grupta 5,58±4,91 ng/mL olarak saptandı. Erkek hastaların total testesteron düzeyleri grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Elwafa HA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ferritin >3000 olan hastalarda testosteron düzeyi düşük, ferritin <3000 olan hastalarda testosteron düzeyi normal bulunmuştur (174).

# SONUÇLAR

Çalışmamızda 45 BTM hastasının ve 60 BTM olmayan kontrol hastasının kan sonuçlarında bakılmış olan gonad fonksiyon belirteçleri değerlendirilmiş olup, hasta ve kontrol grubunun tümünde TSH, fT4, kortizol değerleri normal aralıkta saptandı. DHEAS %57 hastada azalmış, erkek hastaların %14'ünde FSH ve LH azalmış, %29'unda total testesteron azalmış, kadın hastaların %12,5 'inde prolaktin artmış, %20'sinde AMH azalmış olarak saptandı.

Gonadal fonksiyon belirteçlerinin ferritin ile ilişkisine bakıldığında, hasta ve kontrol grubunda bulunan erkek hastalarda total testesteron istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olarak saptandı, hasta sayısının daha fazla olduğu bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı çıkabileceği öngörüldü.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan erkek hastalarda ferritin ile ilişkisine bakıldığında DHEAS açısından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan kadın hastalarda FSH değerlendirildiğinde hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Gonad fonksiyon belirteçlerinin ferritin seviyeleri ile ilişkisine bakıldığında ferritin düzeyi 2500 ng/mL altında olan ve ferritin düzeyi 2500 ng/mL üstünde olan BTM hasta grupları arasında gonadal fonksiyon belirteçleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışmanın sonuçları sınırlamaları ışığında yorumlanmalıdır. Çalışmamız düzenli olarak transfüze edilen nispeten az sayıda BTM hastası (N=45) ile yapılmıştır, bu nedenle bu örneklem daha büyük popülasyonu temsil etmeyebilir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup serum total testesteron, kortizol vb. diğer parametrelerin tek bir ölçümü uzun vadeli bir durumu yansıtmayabilir. Ayrıca çalışmamızda over rezervini değerlendirmede trans vajinal usg ile antral folikül sayımı gibi '' altın standart'' bir ölçüm kullanılmamıştır. Farklı çalışmalarla bu değerlendirilmelerin de yapılması BTM hastalarının üreme sağlığı konusunda bilgilendirici olacaktır.

BTM hastalarında artan demir yükü ile ilişkili olarak gonad fonksiyonlarında azalma sıklığının artabileceği, bu nedenle BTM hastalarının gonad fonksiyonlarının yakın takip edilmesi gerekmektedir. Serum ferritini klinikte aşırı demir yükünün en yaygın kullanılan ölçüsüdür, fakat çalışmamızdaki bulgulara dayanarak ferritinin gonadlardaki demir yüküne bağlı etkilenmeyi öngörmek amacıyla kullanılmak için zayıf bir belirteç olabileceği ve gonadlardaki demir yükünü tam olarak yansıtmayabilecektir.

Talasemi tedavisindeki son gelişmelerle ve komplikasyonlarının daha iyi yönetilmesiyle hastaların yaşam kaliteleri ve süreleri artmıştır. Hastaların erişkinlik dönemlerindeki yaşam kalitelerinin yükselmesi ile birlikte ebeveyn olma ve aile kurma isteği artmıştır. Her bireyin üreme hakkı vardır. Bu tezde talasemi hastalarının artmış ferritin düzeylerinin gonadal fonksiyonlarını etkileyebileceği sonuçları elde edilmiştir. Etkin şelasyon tedavisi ile ferritin düzeyleri düşürülerek gonad fonksiyonlarının da etkilenimden korunması konusunda ipuçları vermektedir. Daha net bir sonuç için geniş popülasyonlar üzerinde çalışılmasının faydalı olacağı öngörülmüştür.

# KAYNAKLAR


1. Cappellini M-d, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia[Internet]. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation; 2008 [cited 2017 Aug 30]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308075.
2. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. Hemolitik Anemiler. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2012. ss, 206.
3. Türk hematoloji derneği beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu. Avaible from:www.thd.org.tr.
4. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med[Internet]. 1994;331(9):574-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8047081.
5. Mastrangelo F, Lopez T, Rİzzelli S, Manisco G, Corlinó C, Alfonso L. Function of the kidney in adult patients with Cooley's disease. A preliminary report. Nephron [Internet]. 1975 [cited 2017 Aug 30];13(3-4):229-36. Avaible from: http//www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1128749.
6. Martin A, Thompsen AA. Thalassemias. Vol. 60, Pediatric Clinics of North America. 2013. p. 1383-91.
7. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia majör. N Engl J Med[Internet]. 1994 Sep 1 [cited 2017 Aug 30];331(9):567-73. Available from: http//www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199409013310902.
8. Aydınok Y. (2002). Endocrine Complications in patients with thalassemia majör. Journel of Topical Pediatrics, 48(1), 50-54 Available from: doi:10.1093/trapej/48.1.50.
9. Al-Rimawi, HS, Jallad, MF, Amarin, ZO ve Obeidat, BR (2005), Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with beta thalassemia majör. İnternational Journal of Gynecology&obstetrics, 90(1),44-47, Available from: doi: 10.1016/j.ijgo.2005.03.024.
10. Castaldi M.A., & Cobellis L, (2016). Thalassemia and Infertility. Human Fertility, 19(2), 90-96 Available from: doi:10.1080/14647273.2016.1190869.
11. Herbert L. Muncıe, JR., MD, and James S. Campbell, MD, Alpha and beta thalassemia Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana Am Fam Physician. 2009 Aug 15;80(4):339-344.
12. Galanello R, origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2010 May 21 [cited 2018 Jan 13];5(1):11. Available from: http//ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-11.

13. Erences 1. Flint J, Harding Rm, Boyce AJ, Clegg JB: The Population Genetics Of The Hemoglobinopathies. Bailliere's Clinical Hematology 1998, 11:1-50.
14. Modell B, Darlison M. Global epidemiyoloji of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulltein of the World Health Organization 2008; 86: 480-7.
15. Vichinsky EP: Changing patterns of thalassemia worldwide. Ann N Y Acad Sci 2005, 1054:18-24.
16. Gürbak M, Sivaslı E, Çoskun Y, Bozkurt AI, Ergin A. Prevalence and hematological characteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23:419-425.
17. Güler E, Karacan M. Prevalance of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(11):783-5.
18. Canatan D. 121 Hemoglobinopathy prevention program in Turkey. Reprod Biomed Online [Internet]. 2013 May 1 [cited 2018 Jan 14];26: S8. Available from: http//linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648313600279.
19. Canatan Ulusal Hemoglobinopati Konseyi ve Talasemi Federasyonu Kurucu Başkanı Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı-Hemoglobinopati Tanı Merkezi Başkanı D, Sözcükler Epidemiyoloji A. Hematolog Türk Hematoloji Derneği. [cited 2018 Jan 14]; Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/Books/925/turkiye-de-hemoglobinopatilerin-epidemiyolojisi.pdf.
20. Capellini MD, Cohen MD, et al. Guidelines fort he Clinical Management of Thalassaemia, Haemoglobin Types. Cyprus: Team up Creations; 2008. 14-19 p.
21. Haemoglobinopathy Diagnoses, Barbara J. Bain, Blackwell Publishing, 2006.
22. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory invesrigation of hemoglobinopathies and thalassemias: Rewiew and update. In: Clinical Chemistry. 200. p. 1284-90.
23. Berg JM (Jeremy M, TYmoczko JL, Stryer L. Biochemistry [Internet]. New York N. Y: W.H. Freeman; 2012. 196 p. Available from: http://www.worldcat.org/title/biochemistry/oclc/731385766.
24. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disea se: Lessons from the thalassaemias. Vol. 2, Nature Reviews Genetics. 2001. p. 245-55.
25. Campbell N, Reece J. Genoms and Their Evolution. In: Biology. 8th ed. San Francisco: Benjamin-Cummings; 2008.
26. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. Weatherall D.J. The Thalassemias: Disorders of Globin Synthesis. In: Williams Hematology. 8th ed. New York; 2010. p. 675-707.
27. Salomon-Andonie J, Miasnikova G, Sergueeva A, Polyakova LA, Niu X, Nekhai S, et al. Effect of congenital upregulation of hypoxia inducible factors on percentage of fetal hemoglobin in the blood. Blood (Internet). 2013 Oct 24 (cited 2017 Dec 30];122(17):3088-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159170.

28. Kutlar A, Kutlar F. Laboratory Diagnosis of the Hemoglobinopathies, UpToDate, Wolters Kluwer Health, 2011. (Updated yearly – 2013).
29. Forget B. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstain LE, editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 485-509.
30. Arcasoy A. CD. Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve hemoglobinopatiler. Arcasoy A, Canatan D, Kose M UM, editör. Hemoglobinopati ve Talasemi. Onlem-Tanı-Tedavi. Antalya: Siyah Grafik Matbaacılık; 2002. 13-17 p.
31. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A, Majerus P, editors. Molecular basis of blood diseases. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders; 1994. p. 157.
32. Lau YL, Chan LC, Chan YY. prevalence and genotypes of alpha abd beta thalassemia carriers in Hong Kong- implications for population screening. N Engl J Med 1997; 336: 1298-301.
33. Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. Türkiye Klin Pediatr Bilim Derg [Internet]. 2007 [cited 2018 Jan 14];3(10):17-23. Available from: http://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-cukurova-alfa-talasemi-genotipleri-ve-hb-h-hastaliği-50332.html.
34. Harteveld CL, Higgs DR. Alfa-thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5: 13-32.
35. Viprakasit V. Alpha-thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2013; 7: 329-338.
36. Fucharoen S, Vipraksit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;26-34.
37. Olivieri NF. The beta-thalassemias [published correction appears in *N Engl J Med*. 1999;341(18):1407]. *N Engl J Med*. 1999;341(2):99–109.
38. Basak AN, Tuzman S. Genetic Predisposition to β-Thalassemia and Sickle Cell Anemia in Turkey: A Molecular Diagnostic Approach. In: Methods in molecular biology (Clifton, NJ) [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 14]. p. 291-307. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21204041.
39. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E.Hb E / beta-talasemi: yaygın ve klinik olarak çeşitli bir bozukluk. Indian J Med Res 2011; 134: 522.
40. A Premawardhena, M Arambepola, N Katugaha, D J Weatherall. Is The Beta Thalassaemia Trait of Clinical İmportance? 2008 May;141(3):407-10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1831640.
41. Harthoorn-Lasthuizen E J, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Infuluence of iron deficiency anemia on haemoglobin A2 levels: possible consequences for beta-thalassaemia screening. Scand Clin Lab Invest. [Internet]. 1999 Feb(1):65-70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10206099.

42. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood. [Internet]. 2011 Sep 29;118(13):3479-99. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813448.
43. Musallam KM, Rivella S, Vickinsky E, Rachmilewitz EA. Haematologica. [Internet]. 2013 Jun;98(6):833-44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729725.
44. Taher AT, Musallam Km, Cappellini MD, Weatferall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. Br J Haematol [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jan 16];152(5):512-23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250971.
45. Gumruk F. Talasemi tanı tedavi. Talasemi intermedia. Talasemi Federasyonu Yayınları. S 247-253.
46. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: Revisited. Blood Cells, Mol Dis [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Jan 16];37(1):12-20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737833.
47. Weatferall D. The molecular basis for phenotypic variability of the common thalasseamias. Vol. 1, Molecular Medicine Today. 1995. p. 15-20.
48. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassemia intermedia. Vol. 80, Haematologica. 1995. p. 58- 68.
49. Weatherall DJ. Thalassemia intermedia: cellular and molecular aspects. Hematology. 2001;86: 186-8.
50. Olivieri NF. The beta thalassemias. [Internet]. N Engl J Med. 1999 Jul 8;341(2):99-109. Available from: http//www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395635.
51. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for Diagnosis and Management of Beta-Thalasssemia Intermedia. Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2018 Jan 16];31(7):583-96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247665.
52. Kazazian HH, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JG. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. Blood [Internet]. 1992;79(11):3014-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1586746.
53. Rund D, Rachmilewitz E. B-Thalassemia. N Engl J Med [Internet]. 2005;353: 1135-46. Available from: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NRJMra050436.
54. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. Lancet (London, England) [Internet]. 1973 Apr 21 [cited 2018 Jan 16];1(7808):882. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4123424.
55. Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. [Internet]. Br J Haematol. 2006 Jun;133(6):667-74. Available from: http://www.ncbi.nln.nih.gov/pubmed/16704445.
56. Safaya s, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HH, Adams JG. Homozygous beta-thalassemia without anemia. Blood [Internet]. 1989 Jan [cited 2018 Jan 16];73(1):324-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462940.

57. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med [Internet]. 2010 Feb 21 [cited 2018 Jan 16];12(2):61-76. Abailable from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20098328.
58. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. Hb E/beta thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. [Internet]. Indian J Med Res. 2011 oct; 134(4): 522-31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089616
59. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. Blood 2009; 114: 4632-8.
60. Fucharoen S, Viprakasit V. HbH disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:26-34
61. Origa R. Beta-Thalassemia [Internet]. GeneReviews. University of Washington, Seattle;1993 [cited 2018 Jan 18. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301599.
62. Galanello R, Melis MA, Ruggeri R, Addis M, Scalas MT, Maccioni L, et al. Beta 0 thalassemia trait in Sardinia. Hemoglobin [Internet]. 1979 [cited 2018 Feb 1];3(1):33-46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/457422.
63. Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. Transfusion 2010; 52: 2220-4.
64. Aydınok Y, Üniversitesi E, Fakültesi T, Pediatrik İ, Bd H, Federasyonu T, et al. Talasemi ve Hemoblobinopatiler Talasemide Demir Yükü ve Şelasyon. [cited 2018 Jan 20]; available from: http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf.
65. Pennell DJ. T2 magnetic resonance and myokardial iron in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 378-8.
66. Özbolat G, Tuli A. Chelation therapy and Chelating Ligand fır Iron Overload. Archives Medical Reviev Fournal. [Internet]. 2019; 28(1): 66-81. Available from: http://www.dergipak.org.tr/download/article-file/697139.
67. Porter JB. Practical management of iron overload. Vol. 115, British Journal of Haematology. 2001. p. 239-52.
68. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorgo M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta thalassemia majör patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood 2006; 107(9): 3738-44.
69. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia majör. Blood [Internet]. 2006 May 1 [cited 2017 Aug 30];107(9):3733-7. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2012.01819.x.
70. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparativa effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia majör: a retrospective analysis. Haematologica. 2003:88(5):489-96.

71. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia majör: A systemic rewiew with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. Blood Cells, Mol Dis. 2011:47(3):166-75.
72. Peng CT, Wu KH, Wu SF, Liang DC, Yang CP, Jang RC, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta thalassemia majör: a case study in Taiwan. Haemoglobin 2006; 30(1): 125-30.
73. Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasiroks (ICL670), a once Daily oral iron chelator, in patients with beta thalassemia. Blood 2006; 107: 3455-62.
74. Baum M. Renal Fanconi syndrome secondary to deferasirox: Where there is smoke there is fire. Vol. 32, Journal of Pediatric Hematology/oncology. 2010. p. 525-6.
75. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia majör: Impact of total body iron stores. Blood. 2010;116(4):537-43.
76. Sheth S. Iron chelation: An update. Vol. 21, Current Opinion in Hematology. 2014. p. 179-85.
77. Quinn CT, Jhonson VL, Kim H-Y, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL, et al. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. Br J Haematol [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Aug 29];153(1):111-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332704.
78. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Talasemi-_26_04_2011%5B1%5D%5B1%5D.pdf.
79. Antonio Piga, Simona Roggero, Filomena Longo, Olivier Ernst CR. Evaluation and treatment of secondary iron overload. In: ESH Handbook on Disorders of Iron Metabolism. 2009. p. 595.
80. Cohen A, Markenson AL, Schwart E. Transfusion requirements and splenectomy in thalassemia majör. J Pediatr [Internet]. 1980 Jul [cited 2018 Jan 20];97(1):100-2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7381628.
81. Piga A, Serra M, Longo F, Forni G, et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. Am J Hematol 2011; 86: 808-10.
82. Angelucci E, Baronciani D. Allogenic stem cell transplantation for thalassemia major. Haematologica. 2008;93(12):1780-4.
83. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. [cited 2018 Jan 21]; available from: https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_PrimePagine.pdf.
84. King A, Shenoy S. Evidence-besed facused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. Blood. [Internet]. 2014 May 15; 123 (20): 3089-94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511087.

85. Baronciani D, Angelucci E, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassaemia: a report from the Europen Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant. [Internet]. 2016 Apr;51(4): 536-41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752139.
86. Fung EB, Aguilar C, Micaily I, et al. Treatment of vitamin. D deficiency in transfusion-dependent thalassemia. Am J Hematol 2011; 86: 871-3.
87. Pfeifer WP, Degasperi GR, Almeida MT, et al. Vitamin E supplementation reduces oxidative stress in beta thalassaemia intermedia. Acta Haematol 2008; 120: 225- 31.
88. Robınson MG, Watson BJ. Megaloblastic anemia complicating thalassemia major. Am J Dis Child [Internet]. 1963 Mar [cited 2018 Jan 21];105: 275-80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13974461.
89. Beshlawy AE, Abd El Dayem SM, Mougy FE, et al. Screening of growth hormone deficiency in short thalassaemic patients and effect of L-carnitine treatment. Arch Med Sci 2010; 6: 90-5.
90. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol 2013; 5: 109-113.
91. Fucharoen S, Inati A, Siritanaratku N, et al. A randomized phase I/II trial of HQK-1001, an oral fetal globin gene inducer, in beta-thalassaemia intermedia and HbE/beta-thalassaemia. Br J Haematol 2013; 161: 587-93.
92. Ley TJ, DeSimone J, Anagnou NP, Keller GH, et al. 5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta+ thalassemia. N Engl J Med 1982; 307: 1469-75.
93. Bradai M, Abad MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L, De Montalembert M. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe β-thalassemia. Blood. 2003;102(4):1529-30.
94. Singer ST, Vichinsky EP, Sweeters N, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta- thalassaemia intermedia syndromes. Br J Haematol 2011; 154: 281-4.
95. Boulad F, Wang X, Qu J, et al. Safe mobilization of CD34+ cells in adults with beta-thalassaemia and validation of effective globin gene transfer for clinical investigation. Blood 2014; 123:1483-6.
96. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negro O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β-thalassemia. Natüre. 2010;467(7313):318-22.
97. Gabutti V, Piga A. Results of Long-Term Iron-Chelating Therapy. Açta Haematol. 1996;95(1):26-36.
98. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, et al. Endocrinopathies in patients with transfision-dependent β-thalassemia. Pediatr Hematol Oncol. 2008;25(3):187-94.

99. Cunningham MJ, Macklin E a, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. Blood. 2004;104(1):34-9.
100. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Hametologica. 2004;89(10):1187-93.
101. Lambing A, Kachalsky E, Mueller ML. The dangers of iron overload: Bring in the Iron Police. J Am Acad Nurse Pract. 2012;24(4):175-83.
102. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1998 Jun 30 [cited 2018 Jan 21];850: 227-31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9668544.
103. Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Ynag W, et al. How early can myocardial iron overload ocur in beta thalassemia major? PLoS One. 2014;9(1).
104. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, et al. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9: 515-25.
105. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. Circulation 2011; 123: 1519- 28.
106. Borgne-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, et al. Myocardial iron overload in thalassemia major. Hoe early to check? Br J Haematol. 2014;164(4):579-85.
107. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasino A, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassemia major: A large historical multicentre study. Br J Haematol. 2013;163(4):520-7.
108. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, et al. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. Blood 2004; 104: 263-69.
109. Origa R, Danjou F, Cossa S, Matta G, Bina P, Dessi C, et al. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. Br J Haematol. 2013;163(3):400-3.
110. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. Am J Med [Internet]. 2001;111(5):349-54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583636.
111. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. In: Annals of the New York Academy of Sciences. 2005. p. 379-85.
112. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, etal. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med [Internet]. 2000;343(22):327-31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106726%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm

ed/10922422%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/odf/10.1056/NEJM200008033230503%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11184989%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200011303432217.

113. De Sanctis V, Soliman AT, 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 2013a; 17: 8-18.
114. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief rewiew. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2003;16(7):957-64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513870.
115. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nişli G, Çoker M, et al. Endocrine complications in patients with β-thalassemia major. J Trop Pediatr. 2002;48(1):50-4.
116. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassenia major: A multicentrer study by the Thalassemia International Federation (TIF). In: Pediatric Endocrinology Reviews. 2004. p. 249-55.
117. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. Calcif Tissue Int. 1992;50(5):397-9.
118. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiolagical appearances of thalassaemia. Vol. 61, Clinical Radiology. 2006. p. 40-52.
119. Sanctis DV, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Osteoporosis in thalassemia majör: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and threatment. [Internet]. Pediatr Endocrinol Rev. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575552.
120. Gilfillan CP, Strauss BJS, Rodda CP, Bowden DK, Kean AM, Obaid M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thlassemia-associated osteopenia. Calcif Tissue Int. 2006;79(3):138-44.
121. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004; 89: 1187-93.
122. Bloch EM, Vermeulen M, Murphy E. Blood Transfusion Safety in Africa: A Literature Review of Infectious Disease and Organizational Challenges. Transfus Med Rev 2012; 26: 164-180.
123. Dodd RY. Current viral risks of blood and blood products. Ann Med [Internet]. 2000;32(7):469-74.
Available from: http://imp-primo.hosted.exlibrisgroup.com(openurl/44IMP/44IMP_services_page?sid=OVID&isbn=&issn=07853890&volume=32&issue=7&date=2000&title=Annals+of+Medicine&atitle=Current+viral+risks+of+blood+and+blood+products&aulast=Dodd+R.Y.&spage=469.

124. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, Coates TD, Galanello R. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. Haemotologica. 2008;93(6):917-20.
125. Caocci G, Efficace F, Ciotti F, et al. Health related quality of life in Middle East children with beta-thalasaemia. BMC Blood Disord 2012; 12: 6.
126. Chomienne C, Guenova M, Hagenbeek A, et al. Quality of Life in hematology: European Hematology Association theme of the year ... and years to come. Haematologica 2013; 98: 2-3.
127. Clarke SA, Skinner R, Guest J, et al. Health-related quality of life and financial impact of caring for a child with Thalassaemia Major in the UK. Child Care Health Dev 2010; 36: 118-22.
128. Özgür ÖZYÜNCÜ U, BEKSAÇ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ms. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Prenatal Tanı. [cited 2018 Jan ‘’]; available from: http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-9pdf.pdf.
129. Seçkin İ, Koyutüek M. Genitoüriner sistem, Ürogenital sistemin gelişimi, Erkek üreme sistemi, Dişi üremem sistemi, editör. Kültür Sanat Basımevi, İstanbul. 2016. ss. 1-217.
130. Seçkin İ, Ertürkoğlu Ş, Taşyürekli M, Arda O, Alkan F, Oktar H, Ürogenital sistemin gelişimi, gözün gelişimi, editör. İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi, İstanbul, 2008. ss. 215-274.
131. Lee SJ, Schaver LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, vd. American Klinik Onkoloji Derneği Knaser Hastalarında Doğurganlığın Korunmasına İlişkin Tavsiyeleri. J Clin Oncol. 2006;24: 2917-31.
132. Huleilel M, Abuelhija M, Lurenfeld E. In Vitro Culture of Testicular Germ Cells: regulatory factors and limitations. Growth Factors 2007;25: 236.
133. Blumenfeld Z. Investigational and exprimental GnRH analogs and associated neurotransmitters. Expert Opin Investig Drugs 2017;26: 661.
134. Winters SJ. Troen P. Testesterone and estradiol are co-secreted episodicolly by the humans testis. J Clin Invest 1986;78: 870.
135. Ruwanpuro SM, McLachlan RI, Meachew SJ. Hormonal regulation of male germ cell development. J Endocrinol 2010;205: 117.
136. Franca LR, Hess RA, Dufour JM, et al. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. Andrology 2016;4: 189.
137. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2017;165: 18.
138. Choi J, Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonodotropin: origins of difference. Mol Cell Endocrinol 2014;383: 203.
139. Axelsson J. Ingre M. Akerstedt T. Holmback U. Effects of acutely displaced sleep on testesterone. J Clin Endocrinol Metab 2005;90: 4530.
140. Finkelstein JS, Lee H, Burrett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body. Composition, strenght, and sexual function in men. N Engl J Med. 2013;369: 1011.

141. Cooke PS, Nanjeppa MK, Ko C, et al. Estragens in Male Physiology. Physiol Rev 2017;97: 995.
142. Smith LB, Walker WH. The regulation of spermatogenesis by androgens. Semin Cell Dev Biol 2014;30: 2.
143. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, et al. Hormonized Referance Ranges for Circulating Testesterone Levels in Men of Four Cohert Studies in the Unites States and Europe. J Clin Endocrinol Metab 2017;102: 1161.
144. Handelsman DJ, Yeap B, Flicker L, et al. Age-specific population centiles for androgen status in men. Eur J Endocrinol 2015;173: 809.
145. Yeap BB. Hormones and health outcomes in aging men. Exp Genental 2013;48: 677.
146. Guyton AC, Hall JE, Tıbbi Fizyoloji. Çağlayan Yeğen B, Çavuşoğlu H, editör. Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları. İstanbul: Nobel Matbaacılık;2007. ss. 1011-1012.
147. Barbieri RL, Straus III JF, Yen ve Jaffe. Üreme Endokrinolojisi. Günalp S, editör. Over Yaşam Siklusu. Ankara. Öncü Basımevi; 2006: ss. 213.
148. Auersperg N, Wang AS, Choi KC, et al. Ovarian Surface Epithelium: Biology, endocrinology, and pathology. Endocr Rev 22:255-288,2001.
149. Murdoch WJ, McDonnel AC. Roles of the overian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. Reproduction 123:743-750,2002.
150. Parr EL. Histological examination of rat overian follicle Wall prior to ovulation. Biol Reprod. 11:483-503,1974.
151. Jabero S, Christenson LK, Wang CY, et al. Stromal cells of the human postmenarj pausel ovary display a distinctive biochemical and molecular phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 88:484-492,2003.
152. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofe ditz C. The overian andhips. Endocr Rev 6:371-399, 1985.
153. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. Physiol Rev 66:71-117, 1986
154. Jureja SC, Barr KJ, Enders GC, Kidder GM. Defects in the germ line and gonads of mice lacking connexin-43. Biol Reprod 60:1263-1270, 1999.
155. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL. Ovulation: New dimonsions and new regulators of the Inflammatory-lile response. Annu Rev. Physiol 64:69-92, 2002.
156. Shoham Z. The clinical therapeutic Windows for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 77:1170-1177, 2002.
157. Filicari M, Cognini GE, Tabarelli C, et al. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women. J Clin Endocrinol Metab 87:1156-1161, 2002.
158. Richardson DW, Goldsmith LT, Pohl CR, et al. The role of prolactin in the regulation of the primote corpus luteum. J Clin Endocrinol Metab 60:501-504, 1985.

159. Davis JS, Rueda BR. The corpus luteum: An overian structure with maternal ,nstincts and suicidal tendencies. Frant Biasci 7: d1949d1978, 2002.
160. McNatty KP, Makris A, DeGrazia C, et al. The production of progesterone, androgens, and estrogens by granüloza cells, thecal tissue, and stromal tissue from human ovaries in vitro. J Clin Endocrinol Metab 49:687-699, 1979.
161. Durlinger AL, Kremer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-mullerian hormone in the Mouse ovary. Endocrinology 140:5789-5796, 1999.
162. McGee EA, Smith R, Spears N, et al. Mullerian inhibitory substance induces growth of rat preantral ovarian follicles. Biol Reprod 64:293-298, 2000.
163. Fauci, Brounwald, Hauser, Jameson, Kasper, Longo, Loscelzo, Harrsison's principle of internal medicine. Biberoğlu K, editör. Tiroid fonksiyonları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005.
164. Chorousas GP, Gold DW, the concepts of stress and stress system diserders. Overview of physicol and gehavioral homeostasis. JAMA 1992;267: 1244.
165. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. J Clin Endocrinol Metab 84:105-111, 1999.
166. Taner JP. Age=egg quality, FSH levels=egg quality. Fertil Steril 79:491, 2003.
167. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde Er, et al. Serum antiMullerian hormone levels: A novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod 17:3065-3071, 2002.
168. Olivieri NF, Nathan DG, McMillan JH. Survival in medically treated patients with homozygous β-thalassemia. N Engl J Med 1994:331;574-8.
169. Musallam KM, Taher AT. Mechanism of renal disease in Thalassemia. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2017 Aug 29];23(8):1299-302. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677552.
170. Maria Antonietta Castaldi & Luigi Cobelis (2016): Thalassemia and infertility, Human Fertility. Available from: doi: 10.1080/14647273.2016.1190869.
171. Demir Birikimine Bağlı Yetmezlik Gelişen Endokrin Organların T2 ve T2* Değerlerinin Belirlenmesi G Yıldırım- 2013- openaccess.hacettepe.edu.tr.
172. Severe liver iron concentrations (LIC) in 24 patients with β-thalassemia major: correlations with serum ferritin, liver enzymes and endocrine complications I Kanbour, P Chandra, A Soliman -journal of hematology, 2018- ncbi.nlm.nih.gov.
173. Iron-endocrine pattern in patients with β-thalassaemia MAF El-Hazmi, AS Warsy- Journal of tropical 1994- academic.oup.com.
174. Impact of Ferritin Load on Gonadal Reserve among Regular Transfused β-Thalassemia. HA Abo-Elwafa, SA Hamid, MM Heshmat- Open Journal of Blood, 2017- scirp.org.
175. Effect of Iron Overload on Gonadotrophins and Organ Sex Steroids in Pubertal Thalassemia Patients M Sinharay, S Mitra, A Dasgupta- Int J Cur Res Rev| Vol, 2017- ijcrr.com.
176. S Fica, A Albu, F Vladareanu, C Barb. Endocrıne Dısorders In B-Thalassemıa Major: Cross-Sectıonal Data.- Acta Endocrinologica, 2005- academia.edu.