

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKHN) YAPILAN VE YAPILMAYAN
TALASEMİ MAJORLÜ OLGULARDA ENDOKRİNOLOJİK YAN ETKİLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BAŞAK UZUNYAYLA SAYICI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ELİF İNCE

ANKARA

2019

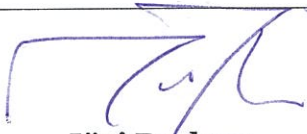
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Başak Uzunyayla Sayıcı	Sınav tarihi: 13/05/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Elif İnce	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Hematopoezde kök hücre rolü yapılan ve yapılmayan talazemi myeloid öngülerde enablenne kök ya hücrelerin karşılaştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Talia İleri


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Elif İnce
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Barış Kuşkonmaz
Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Pediatrik
Hematoloji Bilim Dalı

TEŐEKKÖR

Ankara Öniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tezimin oluşumunun her aşamasındaki sonsuz desteği ve eğitimimdeki katkıları sebebiyle tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Elif İNCE'ye, tezimin tüm aşamalarında yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Merih BERBEROğLU, Prof. Dr. Zeynep ŐIKLAR'a ve Dr. Elif ÖZSU'ya saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Kliniğimizde beraber çalıőtığım hocalarım, uzmanlar ve araştırma görevlilerine, eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan anneme, babama ve hep yanımda olan tezimin oluşmasında büyük katkıları olan Dr. Ufuk SAYICI'ya, hayatımı anlamlandıran biricik kadınım Defne'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İçindekiler	3
KISALTMALAR	5
TABLOLAR	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Talaseminin Tanımı.....	10
2.2. Talasemilerin Sınıflaması	10
2.2.1. Alfa Talasemiler	10
2.2.2. Beta Talasemiler	10
2.3. Dağılım ve Sıklık	11
2.4. Patofizyoloji.....	11
2.5. Talasemi Hastalarında Demir Yüğü	12
2.6. Klinik Özellikleri ve Laboratuar Bulguları	12
2.7. Şelasyon.....	13
2.8. Demir Şelatörlerinin istenmeyen yan etkileri; izlem ve yönetimi	13
Desferrioksamin.....	13
Deferopiron.....	13
Deferasiroks.....	13
2.9. Hematopetik kök hücre nakli	13
2.9.1. Risk Kategorileri	15
2.9.2. Transplantasyon öncesi değerlendirme	16
2.9.3. İzlem.....	16
2.10. Talasemi Majörün Komplikasyonları.....	17
Hematolojik Komplikasyonlar	17
Kardiyak Komplikasyonlar	17
Kemik Komplikasyonları	17
Hepatik Komplikasyonlar	17
Enfeksiyonlar	17
Endokrin Komplikasyonlar.....	18
3.Gereç ve Yöntem	36
3.1. İstatiksel Yöntem	40
4. BULGULAR	41
4.1. Boy kısalığı ve büyüme geriliğı	44
4.2.Hipotiroidi	51
4.3. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm:	54

4.4. Hipoparatroidi.....	56
4.5. Osteoporoz ve Kemik Metabolizması:	56
4.6. Dislipidemi:	61
4.7. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM)	69
5. Tartışma	81
5.1. Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği	82
5.2. Hipotiroidi	87
5.3. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm	89
5.4. Hipoparatroidi Osteoporoz ve Kemik Metabolizması:	91
5.5. Dislipidemi	93
5.6. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM):	97
6. SONUÇ	98
7. ÖZET	102
8. Kaynakça.....	106

KISALTMALAR

ARK : Arkadaşları

AIP: Aterojenik plazma indeksi

BH: Büyüme hormonu

BMD: Bone marrow dansity

β -TM : Beta talasemi majör

DFO: Desferrioksamin

DFX : Deferasiroks

DM: Diyabetes mellitus

FSH: Folikül stimüle edici hormon

BHE: Büyüme hormon eksikliği

GVHH:Graft versus host hastalığı

Hb : Hemoglobin

HH: Hipogonadotropik hipogonadizm

HHA: Hİpotalamus hipofiz aksı

HKHN : Kök hücre transplantasyonu

HPT: Hipoparatiroidi

IGF-I : Insulin-like growth factor 1

IGFBP3: İnsulin-like growth factor binding protein

LH: Luteinizan hormon

SD:Standart deviasyon

SDS:Standart deviasyon skoru

TG: Trigliserit

THBSDS: Tahmini hedef boy SDS'si

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve hematolojik özellikleri	42
Tablo 4.2. Pesaro sınıflandırması	42
Tablo 4.3. Hazırlama Rejimi ve GVHH Durumu	43
Tablo 4.4. HKHN yapıma yaşına gruplar	43
Tablo 4.5. Boy kısalığı ve büyüme geriliği	44
Tablo 4.6. Boy kısalığı olan hastaların dağılımı ve özellikleri	45
Tablo 4.7. HKHN öncesi ve sonrası boy SDS'lerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.8. Yaşa Göre Boy SDS İlişkisi	47
Tablo 4.9. Hazırlama rejimi ile boy parametreleri arasındaki ilişki	48
Tablo 4.10. Delta Boy SDS Karşılaştırma	49
Tablo 4.11. Şelasyon durumuna göre Boy SDS ilişkisi	50
Tablo 4.12. HKHN durumuna göre TFT karşılaştırması	51
Tablo 4.13. Hipotiroidik hastaların özellikleri	53
Tablo 4.14. Ferritin düzeyi ile HKHN sonrası 1. yıl TFT korelasyonu	53
Tablo 4.15. Şelasyon durumuna göre TFT karşılaştırmaları	54
Tablo 4.16. Hipogonadizm çeşitlerine göre sınıflandırma	56
Tablo 4.17. Kemik metabolizması değerleri	57
Tablo 4.18. HKHN öncesi ve sonrasındaki kalsiyum değerlerine göre gruplandırma	58
Tablo 4.19. HKHN öncesi ve sonrasındaki fosfor değerlerine göre gruplandırma	58
Tablo 4.20. D vitamini düzeylerine göre gruplandırma	59
Tablo 4.21. Parathormon sınırlarına göre hasta dağılımı	59
Tablo 4.22. HKHN durumu ve yaş sınırlarına göre ALP değerleri gruplandırması	60
Tablo 4.23. HKHN yapılan ve yapılmayan hastaların osteoporoz değerlendirmesi	61
Tablo 4.24. Lipid profili değerlerinin HKHN öncesi, HKHN sonrası ve HKHN olmayanlarında değerlendirilmesi	62
Tablo 4.25. Yıllara göre kolesterol değerleri	62
Tablo 4.26. Lipid parametreleri	63
Tablo 4.27. Şelasyon düzeni ile lipit profili ilişkisi	66
Tablo 4.28. Splenektomi durumu ile LDL ilişkisi	67
Tablo 4.29. HKHN öncesi lipit profili ile Pesaro sınıfı arasındaki ilişki	68
Tablo 4.30. Açlık insülin değerleri	69
Tablo 4.31. İnsülin direnci gelişen hastalar	70
Tablo 4.32. HKHN Yapılmayan Hastaların Demografik ve Hematolojik Verileri	71

Tablo 4.33. HKHN yapılmayan hastaların boy SDS ve RBMI verileri.....	72
Tablo 4.34. HKHN yapılmayan hastaların izlemdeki değerlendirmeleri	72
Tablo 4.35. HKHN yapılmayan hastaların TFT verileri	73
Tablo 4.36. HKHN yapılmayan hastaların hipotiroidi açısından uzun dönem takipleri	73
Tablo 4.37. HKHN yapılmayan hastaların puberte açısından uzun dönem takipleri	74
Tablo 4.38. HKHN yapılmayan hastaların kalsiyum, fosfor ve 25 OH D vitamini klinikleri.....	75
Tablo 4.39. HKHN yapılmayan hastaların uzun dönem osteoporoz durumları.....	75
Tablo 4.40. HKHN yapılmayan hastaların lipid profilleri.....	76
Tablo 4.41. HKHN yapılmayan hastaların uzun dönem lipid profili dağılımları.....	77
Tablo 4.42. HKHN yapılmayan hastaların dislipidemi açısından değerlendirilmesi.....	77
Tablo 4.43. HKHN yapılmayan hastaların açlık insülin değerleri.....	78
Tablo 4.44. HKHN yapılan ve yapılmayan hastaların demografik ve hematolojik verilerinin karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.45. Hastaların endokrin sorun çeşitlerine göre sınıflandırması	80

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beta talasemi majör (β -TM), hastalarda β globin zincirinin homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak eritrosit prekürsörlerde β globin zincir fazlalığı ve α/β zincir oranında dengesizliğe yol açarak inefektif eritropoez ve ağır anemi ile karakterize bir klinik tabloya neden olmaktadır (1).

β talasemideki temel problem β -globin zincirlerinin üretiminin azalması ya da olmaması ile birlikte α zincirlerinin görece aşırılığıdır. Eritrositlerde α globin zincir artışına bağlı eritrosit membranında hasarlanma, sonrasında eritrositlerde hemoliz ve kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu hemolitik anemi meydana gelmektedir (2).

B-TM'de en ağır form eritrosit süspansiyon desteği olmadan ölümle sonuçlanan Talasemi Majördür (β -TM). β -TM tanısı ile doğan bebeklerde doğumda hiçbir klinik bulgu yoktur; ancak klinik bulgular, 6-24. aylarda ağır mikrositik anemi, hafif sarılık, iştahsızlık, karaciğer ve dalak büyümesi ile kendini gösterir (3, 4). β -TM hastaları için önerilen tedavi, hemoglobin seviyesini 9-10.5 g/dl olarak sürdüren transfüzyon programı, uygun şelasyon kullanımı, vericisi olan hastalar için hematopoetik kök hücre nakli ve araştırma aşamasında olan gen tedavileridir (5).

β -TM'li hastalarda düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemakromatozis) ortaya çıkmaktadır. Demir ciltte, kalpte, karaciğerde ve endokrin organlarda birikir ve komplikasyonlara neden olur. Bunlardan en ölümcül olan kalpte demir birikimine sekonder ortaya çıkan kardiyomyopati ve aritmilerdir.

Endokrin anormallikler de β -TM en sık görülen komplikasyonlardandır. Uygun şelasyon tedavisinin erken başlanmasına rağmen, büyüme geriliği, seksüel maturasyonda gecikme ve infertilite gelişebilir. Şelasyona başlama yaşı, şelasyonun tipi ve derecesi, transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi ve iyi şelate edilmiş olgularda

yaşam süresindeki uzamanın olgular arası farklılık göstermesi prevalansının belirlenmesini zorlaştırır (6).

Talasemli hastalarda 1960'lı yıllarda düzenli transfüzyonlar yapılmaya başlanmış, 1970'li yıllarda desferoksamin ile şelasyonla vücuttaki demir yükünün azaltılması, 1980'lerde hipertransfüzyon rejimlerinin kullanılmasıyla inefektif eritropoezin önlenmesi, 1980'lerde kemik iliği naklini, 1990'larda başlayan gen tedavisi çalışmaları ve 2000'li yılların başında bulunan oral şelatörlerin kullanımı izlemiştir (7).

Talasemide hemopoetik kök hücre nakli (HKHN) β -TM'de kesin tedavisi için günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Gen tedavisi bir seçenek oluşturmaya rağmen günümüzde, kök hücre nakli halen β -TM'de uygulanabilir tek kür seçeneğidir (8). HKHN ile dünya genelinde talasemisiz sağ kalım % 62 ile % 84 oranına kadar ulaşmaktadır (9).

Bizim çalışmamızda Talasemi majör hastalarında küratif tedavi yöntemi olan HKHN sonrasında gelişen endokrin komplikasyonların HKHN olmayan hastalarla farklı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. HKHN bu hastalarda küratif yöntem olmasına karşın HKHN'ye bağlı endokrin komplikasyon gelişebileceği gibi, HKHN ile kür sağlanması nedeniyle ve demir yükü daha az olacağından endokrin komplikasyonların daha az olması beklenebilir. HKHN'nin bu hastaların endokrin komplikasyonlarına etkisinin araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talaseminin Tanımı

Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının defektif sentezi sonucu kısmi ya da tamamen normal hemoglobin sentezinin azalmasına yol açan bir grup heterojen otozomal resesif geçişli hereditör hematolojik hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere sınıflandırılır.

2.2. Talasemilerin Sınıflaması

Talasemiler, sentezi bozulan globin zincirinin ismi ile adlandırılırlar (Örneğin; α -talasemi, β -talasemi, $\delta\beta$ -talasemi, $\gamma\delta\beta$ -talasemi gibi).

2.2.1. Alfa Talasemiler

Genetik olarak etkilenen α globin gen sayısına göre klinik tablo değişmektedir(10).

2.2.2. Beta Talasemiler

Dört tür β -talasemi sendromu olabilir. Bunlar:

1 -Sessiz taşıyıcılık: Tek bir β globin geni etkilenmiştir ve etkilenen gende parsiyel ekspresyon devam etmektedir (β^+ / β).

2-Talasemi minor (trait): Tek bir β globin geni etkilenmiştir ve etkilenen gende ekspresyon durmuştur (β^0 / β).

3-Talasemi intermedia: Her iki β globin geni de etkilenmiştir ve etkilenen genlerde ekspresyon azalmış olmakla beraber devam etmektedir (β^+/β^+).

4-Talasemi majör: Her iki β globin geni de etkilenmiştir ve etkilenen genlerde ekspresyon tamamen durmuştur (β^0/β^0) (11).

2.3. Dağılım ve Sıklık

β talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren genetik hastalıklar arasında dünyada en sık görülenidir. Dünyada, hemoglobinopati ile doğan 270 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir; bunların da yaklaşık 80 milyon β -talasemi taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir (12). Son araştırmalar her yıl 300.000 ila 400.000 bebeğin ciddi bir hemoglobinopati ile doğduğunu ve bu doğumların % 90'ının düşük veya orta gelirli ülkelerde gerekleştiniğini göstermektedir (13).

β talasemi taşıyıcılığının en yüksek olduğu yerler Maldivler (%18), Kıbrıs (%14), Sardinya (%10.3) ve Güney Asya'dır (%3-5) (14). Her ne kadar β -talasemi taşıyıcılarının prevalansı Türkiye'de genel olarak % 2,1-4,3 olarak belirtilmiş olsa da (15), epidemiyolojik veriler kıyı bölgelerinde prevalansı yüksek olan bölgesel farklılıkları ortaya koymuştur (16-19). Buna uygun olarak, hastaların çoğu Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinden gelmiştir. Güneydoğu Anadolu'dan elde edilen epidemiyolojik veriler yüksek talasemi taşıyıcı prevalansı göstermemiş olmasına rağmen (16-19), bölgedeki akraba evlilikleri ve doğurganlık oranının yüksek olması homozigot formların artış göstermesine neden olmaktadır. Ülkemizde yaklaşık 5500 talasemi hastası vardır 2500 talasemi majorlü hasta vardır (20).

2.4. Patofizyoloji

Fazla üretilmiş beta zincirleriyle eşleşemeyen alfa globin zincirleri diğer globin zincirleri ile birleşemez ve znmeyen inklzyonlara dönüşür ve hem kemik iliğindeki eritroblastlarda hem de periferik kanda birikir. Bu değişiklikler sonucu eritrosit membranının stabilitesi ve devamlılığı azalır. Kemik iliğinde gelişmekte olan immatür eritroblastlarda harabiyete (inefektif eritropoez) neden olurlar (21). Inklzyon cismi taşıyan bu eritrositler olgunlaşmadan dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından ortadan kaldırılırlar; bu da hemolitik anemiye sebep olur.

Bu olaylar sonucu eritropoez süreci zarar görür ve bir savunma mekanizması olarak bağırsaklardan demir Emilimi artar. Bu durum kanda serbest demir miktarında artışa

yol açar. Normalde serbest demir vücutta transferrin tarafından taşınır ve ferritin yardımı ile depolanır. β talasemili hastalardaki transferrine bağlanmamış serbest demir, oksijen radikallerinin artmasına neden olur (22).

Anemi ve hipervolemi yüksek debili kalp yetmezliğine yol açar (23). Anormal KK'lerin dalakta tutunması ve ekstrasplaneler hematopoez sayesinde dalak ve karaciğer hızla büyür.

2.5. Talasemi Hastalarında Demir Yüğü

Vücudumuz günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Talasemi majorde 10. transfüzyondan sonra demir birikimi başlar. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1 -2 ünite eritrosit süspansiyonu alan talasemi majörlü hastalarda yılda 5-10 gr kadar demir birikimi olur. Şelasyon uygulanmazsa hayatın ilk üç dekadında 70 gr'dan fazla demir vücutta birikmiş olur (24). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman başta dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliğı, karaciğer, endokrin bezler ve miyokart olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olur.

2.6. Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Şiddetli β -talasemili çocuklar sıklıkla 6 ay-2 yaş arasında tanı alır. Bazen Hb A yokluğunda uzamış HbF sentezinin kompanse etmesi nedeni ile talasemi intermediada hastalık 3-5 yaşlarına kadar fark edilmez. Etkilenmiş bebeklerde genellikle solukluk, büyüme geriliğı, hepatosplenomegali nedeni ile abdominal genişleme gibi bulgularla kendini gösterir. Solunum güçlüğü ve tekrarlayan infeksiyon periyotları eşlik edebilir.

Homozigot β^0 talasemilerde HbA bulunmaz ve toplam hemoglobinin %92-95'ini HbF oluşturur. Homozigot β^+ ve birleşik heterozigot β^+/β^0 talasemilerde HbA seviyesi %10-30, HbF seviyesi %70-90 civarındadır. Homozigot β talasemilerde HbA2 miktarı değişkendir ve β talasemi minörde artmıştır (24).

Başvurdukları sırada hemoglobin düzeyleri 2-8 g/dl'dir. Eritrositlerde şiddetli hipokromi, şekil ve boyut farklılıkları vardır. Birçok hipokromik makrositler, şekli bozulmuş mikrositler ve fragmente eritrositler vardır. Serum demiri ciddi şekilde

yükselmiştir fakat total demir bağlama kapasitesi genellikle hafif şekilde yükselmiştir. Dolayısı ile bu da transferin saturasyonunun %80 veya daha yüksek olması ile sonuçlanır. Serum ferritini genellikle yaşa göre yükselmiştir (7).

Geç dönemde; çinko anormal değerlere kadar düşebilir. Bu bulgu ile büyüme geriliği arasında ilişki olduğu kabul edilmiş fakat kanıtlanmamıştır. Büyük yaştaki hastalarda hepatit veya demirin neden olduğu karaciğer hasarı nedeni ile koagülasyon anormallikleri görülebilir (7).

2.7. Şelasyon

Birçok çalışma serum ferritin'nin kontrol altında olması ve prognoz arasındaki ilişkiyi göstermiştir (25-28). Çalışmalar, şelasyon sonucu kardiyak hastalık ve ölüm riskinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu tanımlamıştır (28).

2.8. Demir Şelatörlerinin istenmeyen yan etkileri; izlem ve yönetimi

Desferrioksamin	Görme işitme sorunları lokalize cilt reaksiyonları, böbrek yetmezliği, intersitisyel pnömoni Büyüme geriliği Vertebral büyüme geriliği (trunkal kısalık) veya vertebral demineralizasyon vertebralarda düzleşme İskelet değişiklikleri Vertebralarda, raşitizme benzer kemik lezyonları ve genu valgum deformiteleri, oransız kısa gövde, vertebralarda demineralizasyon ve vertebra gövdelerinde düzleşme
Deferopiron	Kromatinuri, bulantı, kusma, karın ağrısı, alanin aminotransferaz düzeyinde artma, artralji ve nötropeni, artropati
Deferasiroks	İshal, karın ağrısı, bulantı, kusma, kaşıntılı, makulopapüler, yaygın, bazen avuç içi ve ayak tabanlarında da görülebilen cilt döküntüleri, kreatininde artış, transaminazlarda artış

Şelatörlerin istenmeyen yan etkileri, genelde yüksek şelator dozlarında, demir yüklenmesinin hafif olduğu ve vücut demirinin hızla azaldığı durumlarda görülür(29-31).

2.9. Hematopetik kök hücre nakli

Günümüzde kemik iliği nakli bu hastalardaki küratif tek tedavi seçeneğidir. β -TM' li hastada ilk kemik iliği nakli 1982'de yapılmıştır (32). Dünya genelinde 3000'den fazla hastaya HKHN yapılmıştır (33). Kök hücre naklinde temel amaç inefektif eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiye ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemektir (34).

Kemik iliği transplantasyonu temel olarak kemik iliği kaynağının “hastanın kendisi” veya “bir başkası” olmasına göre “otolog” veya “allojenik” olarak sınıflandırılır. Allojenik transplantasyonda en tercih edilen donör, riski en az olduğu için doku tipi tam uygun kardeşidir. Bunun dışında alternatif donörler; yani doku tipi kısmi uygun veya haploidantik aile bireyleri veya aile dışı donörler kullanılarak yapılan transplantasyonlar daha riskli olmakla birlikte günümüzde başarıyla pek çok merkezde yapılabilmektedir (34). Kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin yanında periferik kök hücre, kordon kanı ve fetal karaciğer hücreleri kullanılmaktadır. Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak HLA uygun kardeşten, yeterli sayıda çekirdekli hücrenin toplandığı ve infuze edildiği durumlarda, kemik iliği ve kordon kanının benzer başarı ile kullanılabildiği gösterilmiştir (35).

Otolog HKHN'nin gen düzeltmesi lentiviral vektörler kullanılarak başarıyla yapılmıştır ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Fetal hemoglobin üretimini arttırmak için bir gen yaklaşımı da bildirilmiştir (8, 36).

HKHN dünya çapında yaygın olarak kullanılan transfüzyona bağlı talasemi major'u tedavi etmek için şu anda mevcut olan tek yöntemdir. 14 yaş altında transplantasyon gerçekleştirildiğinde, %90–96'lık yaşam ve %83-93'lük talasemisiz sağ kalım rapor edilmiştir. 20 yıl süren çalışmalarda da benzer veriler elde edilmiştir (37).

Son yıllarda, graft versus host hastalığı için daha iyi profilaksi, sitomegalovirus enfeksiyonlarının daha etkili tedavisi, gelişmiş aseptik teknikler, daha iyi HLA tipleme

alışmaları, sistemik antibiyotik tedavilerindeki gelişmeler gibi birçok faktör, HKHN sonuçlarında belirgin iyileşmelere sebep olmuştur (33).

2.9.1. Risk Kategorileri

Seksenli yıllarda sadece desferrioksamin (DFO) kullanıldığı dönemlerde, Pesaro grubu 17 yaşından küçük hastalarda transplant sonuçlarını önceden tahmin etmek için prognostik bir şema geliştirmiştir (38, 39). Bu prognostik şema, demir yükü ile ilgili üç değişkeni kapsamaktadır.

1. Transplantasyon öncesi alınan şelasyonun yaşam boyunca kalitesi (düzenli vs düzensiz)
2. Hepatomegali (kostal sınır altında 2 cm'den fazla büyüme olarak tanımlanmıştır)
3. Karaciğer biyopsi sonucunda pre-transplant fibrozis varlığı

Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar (Klas I): Risk faktörlerinden hiçbirisi yok,
2. Grup Hastalar (Klas II): 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar (Klas III): Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Bu sınıflandırma, DFO'nin tek şelasyon seçeneği olduğu zamanlarda geliştirilmiş ve düzensiz şelasyon tedavisi klasik tedavi başarısızlığı olarak sunulmuştur. Yine de Pesaro sınıflamasından gelen önemli ve hala uygulanabilir kavram, demir yükünün hayat boyu sürekli kontrolü sağlanarak demirle ilişkili doku hasarının önlenmesinin başarılı bir transplant için kritik öneme sahip olduğudur. Son dekatta hemen tüm transplant merkezleri β -TM'de HKHN'nin risk ve yararlarını hesaplamada bu basit sınıflamayı izlemekte ve HKHN'yi demir ile ilgili komplikasyonlar gelişmeden önce hayatın ilk yıllarında yapmaktadırlar (40). Pesaro sınıflamasında yüksek sınıf olan hastalarda rejeksiyon risk ve diğer nakil ilişkili komplikasyonlar daha yüksek oranda beklenmektedir.

2.9.2. Transplantasyon öncesi değerlendirme

β -TM'li hastalarda klasik HKHN öncesi değerlendirmelere ek olarak kalp demir/fonksiyon ve karaciğer demir/fonksiyon ve karaciğerin histolojik bulguları; özellikle de fibrozisin varlığı ve derecesini bilmek (ki bunun için karaciğer biyopsisi, karaciğer elastografisine tercih edilir) gereklidir. HKHN'den önce vücuttan demirin olabildiğince uzaklaştırılması dışında özel bir şelasyon rejimi önerisi yoktur.

TM'li hastalarda ideal durum, nakil öncesi yoğunlaştırılmış demir şelasyon rejimi değil, yaşam boyu sürekli ve düzenle şelasyon tedavisi ile negatif demir dengesine ulaşılmasıdır. Nakil öncesi endokrin fonksiyon bozukluklarının HKHN sonuçları üzerine bir etkisi yoktur; ancak yine de pos- transplant uygun izlemin sağlanabilmesi için araştırılmalıdır.

2.9.3. İzlem

HKHN sonrası klinik izlemin çok büyük önemi vardır. Birinci yıl hematolojik ve engraftman parametrelerinin, enfeksiyon komplikasyonlarının ve graft versus host hastalığının (GVHH) dikkatle izleme alınması çok önemlidir. Eğer GVHH yoksa ikinci yıl gerekli aşılamanın yapılması gereklidir. Uzun süreli takiplerde, altta yatan hastalıkla ilgili multi-sistem problemlerin (demir yüklenmesi, pubertal gelişim, büyüme ve endokrin yetersizlikler) izlemine özel önem verilmelidir. Birçok yayında, demir yüklenmesi, kronik hepatit, kardiyak fonksiyon ve endokrin yetersizliklerin nakil sonrası düzeldiği, hatta bazen ağır hasar almış organların bile iyileştiğine işaret edilmektedir (41). Nakil sonrası fazla demirin uzaklaştırılması da çok önemlidir. Bu genellikle tekrarlanan flebetomi yöntemi (6 ml/kg kanın 14 gün arayla uzaklaştırılması) (42) veya şelasyon tedavisiyle gerçekleştirilir.

Bütün demir şelasyon tedavileri, graft iyice yerleştikten, hastada immunsupresif tedavi ile profilaksi sonlandırıldıktan sonra ve kronik GVHH hastalığı olmadığında başlanılmalıdır.

HKHN sonrası geç etkiler transplanttaki alıcının yaşı, hastalık durumu ve önceden mevcut komorbiditeler, transplant metodu ve kondisyon rejimi, donör kaynağı, HLA uyumluluğu, transplant sonrası komplikasyonlar ve immün durumdan etkilenir.

2.10. Talasemi Majörün Komplikasyonları

Kan transfüzyonlarının doğal bir sonucu olarak demir birikimine ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı birçok komplikasyon görülmektedir(43, 44).

Hematolojik Komplikasyonlar	Hepatosplenomegali, Hipersplenizm ve Plazma Hacmi Genişlemesi Tromboembolik sorunlar Alloimmünizasyon
Kardiyak Komplikasyonlar	Kardiyomopati, aritmiler
Kemik Komplikasyonları	Kemik iliği kavitesinin genişlemesi + kemik korteksinin incelmesi + artmış serum demirinin sinoviyumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi → el ve ayaklarda metakarp, metatars ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü, kafatasında "hair on end" işareti, maksiler sinüslerin havalanamaması ve maksillada ileri derecede genişleme, üst kesici dişlerin daha belirgin olması orbitaların ayrık olması kaba yüz görünümünü → "talasemik yüz görünümünü" verir.
Hepatik Komplikasyonlar	Karaciğerde demir birikimi, fibrozis ve siroz, transfüzyona ikincil viral hepatitler
Enfeksiyonlar	Demir şelasyon tedavisi, sık transfüzyon, splenektomi, santral venöz kateterler ve kök hücre nakli gibi diğer terapötik yaklaşımlar, morbidite ve mortalite ile sonuçlanan enfeksiyöz komplikasyonlara katkıda bulunabilir.

2.10.1. Endokrin Komplikasyonlar

Endokrin anormallikler, β -TM'de en sık görülen komplikasyonlardandır. Hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir(45). Bu endokrin komplikasyonları kısa boy, hipogonadizm, gecikmiş puberte veya sekonder amenore, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet, hipotiroidi, hipoparatiroidi veya osteopeni veya osteoporoz olarak ortaya çıkabilir (4). Bunun yanında bazı şelatör ajanlarında endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemi daha da arttırmıştır.

Endokrin komplikasyonların prevalansının belirlenmesi zordur. Bunun nedeni yaş ve hastalık durumuna ve hazırlık rejimi, donör kaynağı ve uyumluluğu, şelasyona başlama yaşı, şelasyonun tipi ve derecesi, transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi ve iyi şelate edilmiş olgularda yaşam süresindeki uzamanın olgular arası farklılık göstermesidir (46, 47).

2.10.1.1 Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği

Boy kısalığı; boyun büyüme eğrilerine göre, cins ve yaşa göre %3 persentilin veya -2 SD'nin altında olmasıdır. Düşük büyüme hızı; büyüme hızı çizelgelerine göre, büyüme hızının (cm/yıl) yaş ve cinse göre -1 SD'nin altında olmasıdır. Hastanın persentilleri normal sınırlarda olsa bile genetiğe uyumu < -1 SD olması durumunda da hastada boy kısalığından şüphe etmek gerekir (46).

β -TM hastalarında boy kısalığı yüksek oranlarda görülmektedir. Bu hastalardaki boy kısalığı genel olarak kemik yaşı geriliği ile beraberdir. Dört yaşından sonra, uzama paterni normal kontrollerin devamlı olarak gerisindedir. Kemik yaşı genellikle 6-7 yaşından sonra geri kalır (24). Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak;

kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, kronik karaciğer hastalığı, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen kalori azlığı (protein-enerji malnütrisiyonu, vitamin D, A, çinko ve karnitin eksiklikleri), artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer sistemde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği veya bozulan BH-IGF 1 aksı, hipotiroidi, puberte gecikmesi ,hipogonadizm ve şelasyona bağlı toksisite nedeni ile büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler sayılabilir (48, 49). Yoğun transfüzyonla hemoglobin düzeylerinin 10 g/dl üzerinde tutulması sonucu aneminin etkisinin azaltılması ile geçici büyüme hızlanması görölse de çoğu olguda özellikle puberte çağında büyüme geriliği belirgin hale gelmektedir.

Talasemili bireylerde kısa boy oranı % 8 ile % 75 arasında değişmektedir (50) ve çoğunlukla üst-alt segment oranında bir azalma ile orantısızdır. Kısa boylar genellikle erkeklerde beş ila altı yaş arasında ve kadınlarda beş ile sekadın yaş arasında fark edilir. Ancak iyi transfüzyon yapılan ve iyi şelasyonlu olgularda yaşamın ilk 10 yılından sonra görülebilir. Beraberinde puberte gecikmesi de varsa puberte büyüme hamlesi yapılamadığından büyüme geriliğinin şiddeti artmaktadır. Gecikmiş puberte sınırına gelmiş hastalarda dışarıdan seks steroidleri verilmesi ile pubertenin uyarılarak büyüme geriliği şiddetinde nispeten azalma sağlanabilmektedir (48). Bu popölasyonda, büyüme plağı füzyonu genellikle yaşamın ikinci on yılının sonuna kadar ertelenir.

Talasemi majörlü geniş bir çocuk ve ergen serisinde yapılan uluslararası çok merkezli bir çalışmada, boy kısalığı erkeklerde %31.1, kadınlarda %30.5 saptanmıştır. Aynı grup içinde biyokimyasal olarak kanıtlanmış BH eksikliği prevalansı ise erkeklerde %7.9, kadınlarda %8.8'dir (6).

β -TM'li çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinde ana kaygı, büyüme ve hedef boy çerçevesindedir ve eksikliği büyüme ve matürasyon gecikmesi için bir neden olarak kabul edilmiştir (51). Yetişkinlerde, büyüme hormonu eksikliği artmış lipit profili; kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar ve azalmış kemik mineral yoğunluğu, kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, bilişsel işlev ve yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (52).

Talasemili erişkinlerde BHE (Büyüme hormonu eksikliği) veya insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-I) eksikliğinin veya her ikisinin bildirilmiş prevalansı %8 ile %44 arasında değişmektedir (53). Talasemili 94 erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada %22,3'ü şiddetli BHE'ye, 18'i (%19,1) kısmi BHE'ye sahiptir (54). Talasemili kısa çocukların % 8 ile % 50'sinde BHE olduğu tahmin edilmektedir (54). Bu popülasyonda, stimülasyon testine normal BH cevabına rağmen pulsatil BH sekresyonunun anormal olduğu BH nörosekretuar disfonksiyonu da tarif edilmiştir (55-57).

BH ve IGF-1'in somatik büyüme ve doku rejenerasyonu üzerindeki biyolojik etkileri, birbiriyle ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır (58). 20 homozigot β talasemili hastanın (yaşları 6 ile 16 arasında) dahil edildiği çalışmada hastaların bazal IGF-1 seviyelerinin, benzer yaştaki yaşıtlarından anlamlı derecede düşük olduğunu saptandı. BH pulsatil sekresyonunu sürdürme ve rekombinant BH tedavisine BH yanıtını olmasına rağmen, BH stimülasyon testlerine yanıt ve IGF-1 düzeyi anlamlı şekilde baskılı bulunmuştur (50, 59). IGF-1 ve IGF-BP3, kemik metabolizmasının belirteçleri olarak bilinir ve çalışmalar, talasemili hastalarda seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir (60). Bunun iki mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir azalmış BH rezervi sonucu IGF-I üretiminin azalması (61) veya BH reseptöründeki değişiklikler nedeniyle BH' a duyarsızlık, reseptör sonrası değişiklikler sonucu oluşabilir. Birçok hastada bazal ve provokasyon sonrası BH düzeylerinin normal, ancak IGF-I düzeylerinin olasılıkla hepatik biyosentez defekti nedeniyle düşük bulunması, büyüme geriliğinin IGF-I ile ilgili olabileceğini düşündürür. BH-IGF-1 ekseninin bozulması talasemi hastalarında büyümeyi olumsuz etkiler. Büyüme hormonu replasman tedavilerinin bu hastalarda çok faydalı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (62).

Düşük ferritin seviyeleri olan çocuklarda iyi şelasyon tedavisi uyumu ve DFO toksisitesinin neden olduğu platyspondylosis nedeniyle de trunkal kısalma gözlenmiştir. DFO toksisitesinin ciddi formunda, kısa bir gövde, orta sternum çıkıntısı, el bileği ve diz şişmesi ve değişken şiddette genu valgumu ile lineer büyümede önemli bir yavaşlama vardır (63).

HKHN sonrası boy kısalığı ve büyüme geriliği

HKHN sonrası, boy yaşı geriliği kemik yaşı geriliğinden daha belirgindir. Kısa boy, ferritin düzeyi ve Pesaro risk sınıfları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmıştır. Potansiyel mekanizmalar, demir aşırı yükü ve transplant rejiminde kullanılan sitotoksik ajanlar, greft versus host hastalığı profilaksisi ve gelişimi, kortikosteroid tedavisi ile kısa boy arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (64). Bakker ve ark. bozulmuş büyüme ile busulfan ve siklofosfamid pretransplant kemoterapi rejimi arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır (65).

HKHN zamanındaki yaş, HKHN sonrası büyümenin önemli bir belirleyicisidir fakat yine de HKHN'nin erken dönemde uygulanması hipoksi ve demir şelatörlerinin yüküne bağlı büyüme geriliğinin etkilerini önlese de, nakil prosedüründen dolayı oluşan komplikasyonları önlemez (64).

β -TM hastaları sıklıkla büyüme gecikmesi ve endokrin fonksiyon bozukluğundan muzdariptir. Kemik iliği naklinden sonra 2 yıldan fazla hayatta kalan 32 β -TM hastasının büyüme ve endokrin takibinde yapılan değerlendirmede başlangıçtaki ve HKHN'den sonraki boy SDS'si 7 yaşından büyük hastalarda daha düşük değerdeydi. İzlemede bu hastalar ≤ 7 yaştakilere göre bilinenin aksine daha iyi bir gelişim göstermelerine rağmen ≤ 7 yaşta HKHN yapılanlar hedef boylarını daha erken yakalamışlardır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde boy SDS HKHN 'den sonra kademeli olarak iyileşmiştir ve HKHN 'den 5 yıl sonra 0.59 artmıştır(66).

Allogenik HKHN yapılan 99 β talasemi majorlü hastanın değerlendirildiği çalışmada, transplantasyon sırasındaki yaş ve yüksek serum ferritin seviyeleri, nakil sonrası yüksek SD skorları ile ters orantılı saptanmıştır. Kırk dokuz hasta (%49), 12 yıllık izlem sonunda hedef boylarına ulaşmıştır (67).

Kronik hipoksi, şelatör toksisitesi, beslenme sorunları ve stres faktörlerine bağlı olarak artan katabolizma talasemi hastalarında kilo kaybına neden olabilir ve HKHN bu etkileri kaldırarak kilo alımında olumlu rol oynar. Ağırlık SDS' si HKHN sonrası

zamanla atmış ve bu kadınlarda erkeklere göre daha belirgin saptanmıştır (67). Posttransplant ağırlık SDS skorlarının, pretransplant değerlerinden daha iyi olduğu saptanmıştır (60, 68).

1992 -2003 yılları arasında HKHN yapılan 40 β -TM'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada erken yaşta HKHN nin (≤ 8 yaşın altında) büyüme için koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır (69). Başka bir çalışmada her ne kadar optimal transfüzyon ve yeterli demir şelasyon tedavisi ile büyüme ve pubertal gelişimin korunacağı düşünülse de (6), HKHN öncesi büyüme skorları normal popülasyondan anlamlı derecede düşük ve yine ≥ 7 yaş üzerinde HKHN yapılan hastalarda boy ve ağırlık SDS'lerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (9, 60).

2.10.1.2. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

Gecikmiş puberte ve hipogonadizm demir yükünün en önemli klinik bulgularındandır. Gecikmiş puberte, kadınlarda 13 yaşında, erkeklerde ise 14 yaşında puberte gelişiminin olmaması olarak tanımlanmıştır. Hipogonadizm, 16 yaşında erkeklerde testis büyümesinin olmayışı (4 ml'den küçük) ve kadınlarda meme gelişimi olmaması olarak tanımlanmıştır. Puberte duraklaması, orta ve ağır demir yükü olan β -TM olgularında daha sık görülen bir komplikasyondur ve pubertal gelişimin bir yıl ve daha uzun süre duraklamasıdır. Bu olgularda testis volümü 6-8 ml, meme boyutu ise T3 düzeyinde kalır. Yıllık büyüme hızı belirgin olarak azalmış veya tamamen yoktur(46).

De Sanctis ve ark'ın yaptığı çalışmalara göre β -TM'li hastaların % 40 ila 80'i gecikmiş puberte, gonadal yetmezlik, cinsel işlev bozukluğu ve infertiliteye sahip olduğu bildirmiştir (70, 71). Yine 2004 yılında yapılan 29 merkezli çalışmada, talasemi majörlü ergenlerde ve yetişkinlerde hipogonadizmin kadınlarda % 38, erkeklerde % 43 oranında prevalansa sahip olduğunu ortaya koymuştur (72). Türkiye' den Aydınok ve ark. gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını % 47 olarak bildirmiştir (73). Epidemiyolojik verilerdeki yaygın heterojenite, klinik özelliklerdeki farklılıklardan da kaynaklanmaktadır. β -TM'deki hipogonadizm prevalansı ve şiddeti hastaların yaşı, genotipi (74), transfüzyon sıklığı, başlangıç yaşı ve demir şelasyonunun etkinliğine bağlı olarak çalışmalar arasında değişmektedir. Yönetimi, çok sayıda ilişkili

bozukluklar (kardiyak, hepatik ve endokrin) ve temelde aşırı demir yükü ve demir toksisitesine neden olan diğer faktörler nedeniyle diğer "klasik" hipogonadizm nedenlerine göre daha karmaşıktır.

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH) biyokimyasal olarak düşük serum luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve seks steroidleri ile tanımlanır. Hipofiz gonadotropik hücrelerinde destrüksiyon β -TM'li hastalarda temel sebep demir birikimi) sonucu oluşur. Hipergonadotropik hipogonadizm ise yüksek serum luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyelerine karşın düşük östradiol ve testosteron seviyeleri ile tanımlanır. Temel defekt gonadal yetmezliktir.

Klinik spektrum, hipogonadizmden ergenliğin başlatılması ve gelişimindeki basit bir gecikmeye kadar farklılıklar gösterir. Bu hastalarda demir birikimi hem gonadları (primordial foliküllerin sayısının azalması, seminal tübüllerde demir birikmesi ve daha az olarak Leydig hücrelerinde azalma) hem de hipofizi etkileyebilse de çoğu durumda defekt hipotalamus-hipofiz aksında (HHA) olmaktadır (75). Hipofiz bozukluğunun prevalansı, gonadotropinlerin oksidatif hasara yüksek duyarlılıklarından kaynaklanmaktadır, bu da hücre nekrozuna neden olmaktadır (76).

Hastaların %80-90'ında HH bulunmakla birlikte hastaların çoğunda gonadal fonksiyonun intakt olması, fertilitenin genellikle sağlanabileceğini gösterir. Yani kadınlarda ovülasyon ve erkeklerde spermatojenez, eksojen gonadotropin tedavisiyle HHA'ı 'by-pass' edilerek indüklenebilir (77, 78). Bununla birlikte diğer endokrin hastalıklar, örneğin diyabet ve hipotiroidizm de fertilité sonucunu etkileyebilir ve standart tedavisi gerekir. Çoğu hipogonadotropik hipogonadizm hastası pulsatil olmamakla birlikte fonksiyonel gonadlara sahip olduğundan gonadotropin tedavisinden yararlanma olasılıkları vardır (79).

Ön hipofiz bezinde demir birikiminin yaşamın ilk on yılında başladığı gösterilebilir, ancak klinik bulgular genellikle ergenliğin başlangıcına kadar belirgin değildir. Erken aşamada, sağlam gonadotropin pulsasyonu varken azalmış gonadotropin rezervi gözlenmiştir. Hipogonadizm oluşmadan önce hipofizde demir birikiminin olduğu asemptomatik bir dönem olabilir. Daha sonra gonadotropin rezervi, aksın geri dönüşümsüz zarar görmesine yol açabilecek belirgin şekilde azalmış pulsatil

gonadotropin aktivitesi ile önemli ölçüde azalır. Ancak, bu sınırın kesin olarak tespit edilebilmesi için ek çalışmalara hala ihtiyaç vardır (80).

Ergenlik döneminde 2500 ng/mL'den yüksek serum ferritin düzeyleri de hipogonadizm için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (76), serum ferritin düzeyleri 1000 ng/mL'den az olan hastalarla karşılaştırıldığında 2.75 kat daha fazla hipogonadizm olma olasılığı vardır (81).

Hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi fonksiyon bozukluğunun yerine göre yapılmalıdır. Şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir. Son zamanlarda hipogonadizm geliştirme duyarlılığının genotip ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (71, 82).

Ergenlik çağından önce desferoksamin ile yapılan şelasyon tedavisi, bazı çalışmalarda normal pubertal gelişiminin elde edilmesine yardımcı oldu. Transfüzyona bağımlı talasemi majörlü 40 hastanın dahil olduğu çalışmada, 10 yaşından önce desferoksamin ile tedaviye başlayan 19 hastanın % 90'ında, 10 yaşından sonra tedavi edilenlerin sadece % 38'inde normal pubertal gelişim vardı (83). Buna karşın, başka bir çalışmada demir şelasyon tedavisine 10 yaşında veya daha erken başlandığında pubertal olgunlaşma sıklığında bir fark olmadığı bildirilmiştir (25). Son zamanlarda yapılan bir çalışma hastalarda normal ferritin seviyelerinin şelasyonla başarılmasını hedeflemiştir. Desferoksamin, deferipron ile birlikte, serum ferritin seviyeleri normal olana kadar 10-49 yaş arası elli iki talasemik hastaya oral yoldan uygulanıp; karaciğer ve kalp demirinin klirensi MRG ile gösterilmiştir. 5-7 yıllık bir süreden sonra, hipogonadal erkeklerin % 50'si normal testosteron seviyelerine ulaştı ve amenoreik kadınların % 32'si kendiliğinden veya in vitro fertilizasyon kullanarak hamile kaldı (84). Modern ilaçlar ile, demir birikimi kaynaklı hipogonadizm, yoğun demir şelasyon rejimleriyle geri dönüşümlü olabilir.

Spontan puberte ve normal menstrüel fonksiyonları bulunan, iyi transfüze edilmiş ve iyi bir şelasyon alan hastalarda spontan fertilite oluşabilmekteyse de, hastaların büyük çoğunluğu transfüzyonel hemosiderozisin sonucu hipogonadotropik hipogonadizm

(HH) nedeniyle subfertilidir (85). Spontan olarak gebel kalamayanlar yardımcı üreme tekniklerine gereksinim duyarlar.

β -TM'li kadınların çoğunda primer amenore ortaya çıkarken, sekonder amenore, özellikle şelasyon tedavisine zayıf uyum gösteren hastalarda gelişecektir. Bu kadınların yumurtalık fonksiyonu, stimülasyon tedavisinden sonra beklenen miktarda yumurta üretmesi nedeniyle normaldir. Demir birikimi nedeniyle yumurtalıkların zarar görmesi nadirdir ve bu yaştaki yumurtalıklardaki yüksek vasküler aktivite nedeniyle 25-30 yaş arasındaki kadınlarda sekonder amenore görülme olasılığı daha yüksektir (86). Kadınlarda, tedavi etinil östradiol (2,5-5 mikrogram/gün) ile erkeklerde düşük doz depo testosteron esterleri (30-50 mg) ile aylık olarak tedaviye başlanır başlangıçta 6 devam etmesi planlanır.

HKHN Sonrası Hastalarda Gecikmiş Puberte ve Gonadal Yetmezlik

HKHN yapılmayan hastalarda gonadal yetmezlik ,HKHN yapılan gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60). Benzer şekilde, Piga ve ark. kontrol grubunda gonadal yetmezlik riskinin, HKHN grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (87). Ayrıca, HKHN yapılmayanlarda gonadal yetmezlik riskinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu (60), HKHN yapılan hastalarda ise kadınlarda gonadal yetmezlik riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (66). Her ne kadar hazırlayıcı rejim toksisitesi kadınlarda gonadal yetmezlikten sorumlu olsa da, pretransplant aşırı demir yükü erkeklerde gonadal toksisitede önemli bir rol oynar (66).

Hastanın kemik iliği hücrelerini yok etmek ve immünsüpresyon sağlamak için, nakilden önce kemoterapi ile hazırlama rejimi gereklidir. Geleneksel olarak yüksek dozlarda alkilleyici ajanlar, siklofosfamid ve busulfan içeren bir miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılır. Her iki alkile edici ajan, primer gonadal disfonksiyonun bir nedeni olarak kabul edilmiştir (65). Alkilleyici ajanların neden olduğu gonadal toksisite doza bağlı görünmektedir. Daha az yoğunlaştırılmış hazırlama rejimleri, toksisiteyi en aza indirmek için daha fazla kullanılmaktadır. Geleneksel miyeloablatif rejime kıyasla daha az sayıda ve daha düşük dozda alkilleyici madde içeren düşük yoğunluklu kemoterapi rejimleri potansiyel olarak daha az gonadal toksisiteye sahip olabilir (88).

HKHN sonrası talasemik hastalarda hipergonadotropik hipogonadizme yol açan gonadal hasarının ana nedeni busulfan ve siklofosfamid ile yapılan myeloablatif kemoterapidir, demir birikimi ikinci sırada kalır (66, 67). Gonadal hasarın, miyeloablatif kemoterapi nedeniyle gonadotoksik tedavilerle arttığı bilinmektedir (64). Yüksek dozlu busulfan içeren hazırlama rejimleri postmenapozal kadınların çoğunda ve prepubertal kadınların %50 sinde amenore ve yüksek gonadotropin seviyelerini indüklediği bilinmektedir (89, 90) (89, 91). Buna karşın, erkekler busulfanın gonadal hasarından korunurlar erkek germ hücreleri kendi kendini yenileyebilirler (88), bu hasardan sonra iyileşme şansı sağlar. Hazırlama rejiminde busulfan alan akut miyeloid lösemili erkek çocukların pubertal gelişimi normaldi. Erkeklerde gonadal bozulma nedeni, HKHN'den önce endokrin organlarda demir kaynaklı hasar nedeniyle daha olasıdır(66). Düşük toksisite ve düşük yoğunluklu rejimlerin gelişimi de gonadal hasar riskini azaltabilir(92-95).

HKHN sonrası hipogonadotropik gonadal yetmezlik, genellikle postpubertal veya > 13 yaş HKHN yapılan hastalarda görülmektedir, demir birikimi sonucu hipofizin zarar görmesi ana nedeni oluşturur (66, 67).

HKHN sonrası over yetmezliği riski kadınlarda çok yüksektir ve %50 ile %100 arasındadır (60, 64, 66, 67, 96, 97). Ergenlikten önce HKHN yapılmışsa over toksisitesi daha az görülmüştür. Erkekler daha yüksek toleransa sahiptir ve HKHN sırasında pubertal olanlar normal testosteron seviyelerine sahiptir. Prepubertal dönemde HKHN, ergenliği ve testosteron düzeylerini erkeklerin % 30 ila% 40'ında etkilemiştir (97). Prepubertal erkeklerde görülen hormonal fonksiyon genellikle fertiliteden daha iyi korunur, çünkü Leydig hücreleri spermatogonial hücrelere kıyasla hazırlama rejiminde kullanılan ajanlara karşı daha az hassastır (98).

β -TM hastalarının birkaç çalışmada, HKHN'de (> 7 yaş) ileri yaş, daha sık nakil sonrası hipogonadizm ile ilişkilendirilmiştir (9, 47, 60, 69, 97). Bu gözlem, HKHN'deki hastanın yaşı arttıkça, demir birikimine pretransplant maruziyetinin artması ve daha küçük çocuklarda busulfan'a olası azalmış gonadal toksisite ile açıklanabilir. Prepubertal çocuklarda puberte öncesi gonadal durgunluk, kemoterapi alan çocuklarda gonadal koruyucudur (99).

Gonadal disfonksiyon / infertilite riskleri ve fertilitenin korunması için seçenekler HKHN öncesi değerlendirilmelidir. Postpubertal erkekler sperm dondurarak korunmaya devam edebilir. HKHN sonrası gebelik düşünen hastalar, çocuklarına hemoglobinopatinin genetik geçişi hakkında bilgilendirilmelidir. Ex vivo spermatogenez ve in vitro fertilizasyon için testiküler doku kriyoprezervasyonu deneyseleldir (100-102). Benzer şekilde, postpubertal kadınlar, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri ile hormonal baskılama yoluyla, embriyo prezervasyonu ve oosit ve ovaryan doku kriyoprezervasyonu ile yumurtalık koruma tekniklerini içeren seçenekleri takip edebilirler (103-106).

Kadınlarda, alkile edici ajanlar erken over yetmezliği ile ilişkilidir. Fakat gonad disfonksiyonu doğurganlığı engellemez. Biyokimyasal gonadal disfonksiyonu doğrudan kısırlığa yol açmayabilir (67, 93). Santarone ve ark. (107), yaptığı tek merkezli bir çalışmada HKHN sonrası hamile kalan 15 talasemili kadın üzerinde tanımlanmıştır. 20 yaş ve üzeri kadın hastaların en az üçte birinde doğurganlığın korunduğunu saptanmıştır.

Erkeklerde, sitotoksik ilaçlardan sonra kısırlık ve inatçı azoospermi, germ hücreleri alkileyici maddelere karşı daha duyarlı olduklarından hipogonadizmden daha yaygındır. Siklofosfamid ve busulfanın FSH artışı ile uzamış azoospermiye neden olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, artan FSH azospermiyi eşitlemez. Leydig hücre fonksiyonu genellikle etkilenmediğinden, normal testosteron üretimi ve sekonder cinsel özellikleri vardır (108).

2.10.1.3. Hipotiroidi

Hipotiroidizm tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından yetersiz üretildiğini gösterir ve *primer* (tiroid bezinin kendisinde anormallik) veya *sekonder* (hipotalamik veya hipofiz hastalığının bir sonucu olarak) olabilir. "*Subklinik hipotiroidi*" terimi düşük dereceli primer tiroid bezini tanımlamak için kullanılmaktadır. Normal serum serbest tiroksin (FT4) varlığında tiroid stimüle edici hormon (TSH) konsantrasyonunun hafif artması ile tanımlanır. Hipotiroidizm öncelikle klinik semptomlara ve TSH ve FT4 konsantrasyonlarının ölçülmesine dayanır. β -TM'li hastalarda tiroid hastalıklarının

patofizyolojisi sağlıklı insanlardan önemli ölçüde farklıdır. Vücut ve organ aşırı demir yükü bu popülasyondaki morbidite ve mortalitenin % 90'ından sorumludur (109).

Talasemik hastalarında primer hipotiroidizm prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (110, 111). Bildirilen primer hipotiroidi prevalansı, % 4 ile % 35 arasındadır (112-116). Türk popülasyonundaki pediatrik β TM hastalarında primer hipotiroidi prevalansı % 4.25, subklinik hipotiroidi prevalansı % 2.12 olarak bildirildi (117). Bu geniş çeşitlilik, hastanın genotipi, yaşı, etnik durumu, transfüzyon ve şelasyon protokollerinin etkinliği ve tedaviye uyumu gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır (116). Hipotiroidinin ilerlemesinde muhtemel olan diğer faktörler arasında kan transfüzyon sıklığı, demir şelasyon tedavisine zayıf uyum ve splenektomi sayılabilir (118). Erkeklerde kadınlara göre anlamlı bir prevalans farkı yoktur.

Yaşamın ikinci on yılında daha sık görülen yaygın bir endokrin komplikasyondur (112, 119, 120). Ancak, demir aşırı yüklenmesinden dolayı gelişmekte olan ülkelerde daha erken ortaya çıkabilir (121-123). Düşük demir yükü olan olgularda prevalans daha düşüktür (116). Çalışmalarda, β -TM'li hastalarda zaman içinde tiroid fonksiyonunun demir aşırı yüküne bağlı olarak kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir (112).

β -TM 'li hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu temel olarak hücrelerdeki ya da plazmadaki aşırı bağlanmamış demirin toksikliğinden dolayı, reaktif oksijen türlerinin oluşmasına, lipid peroksidasyonuna neden olur (4, 6, 109). Aşırı demir, özellikle tiroid ön segmenti için oldukça toksik olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynağıdır (124). Bunun yanı sıra, endokrin bezlerinde demir birikiminin toksisitesini artırabilen anemiden kaynaklanan kronik hipoksi organ hasarından sorumlu diğer faktörler arasında kabul edilir (125).

Primer hipotiroidizm, serum TSH konsantrasyonundaki artış ve sT4 düşüklüğü varlığında tanınır (112, 116). TSH düzeylerinin normal aralığı 0.45-4.5 mIU/L olarak kabul edilmiştir (126). Primer hipotiroidizm olan hastalarda serum serbest T4 konsantrasyonunun referans aralığının altına düşmesiyle birlikte TSH seviyesi > 10 mIU/L'dir (111, 123, 127-129). *Subklinik hipotiroidi* (SH), yüksek TSH ile normal FT4 seviyesinin bir kombinasyonudur. β -TM'li hastalarda iki tip SH bildirilmiştir: Tip A

(normal FT4, TSH 5-10 mIU/ml) ve Tip B (normal FT4, bazal TSH> 10 mIU/ml) (115). *Tersiyer hipotiroidizm*, normal TSH ve FT4 varlığında tiroropin salgılayan hormon (TRH) testine verilen TSH yanıtından oluşmaktadır (109). Serum tiroid otoantikörlerinin ölçümü, β -TM li bireylerde rutin testler için kesin olarak gerekli değildir (113, 130).

Hipotalamik defekti olan tersiyer hipotiroidizm hastaları, yüksek TSH seviyelerine sahiptir. Bu vakalarda TSH yükselmeleri genellikle subklinik veya hafif primer hipotiroidizmde bulunanlara benzer ve yanlış tanıya neden olabilir (128). Serebral hipotiroidizm prevalansı, β -TM'li hastalarda özellikle yüksektir (53, 124, 131).

Klinik belirtilerin ciddiyeti, genellikle tiroid fonksiyon bozukluğunun derecesini ve hipotiroidizm gelişim sürecini yansıtır. Subklinik hipotiroidili hastaların klinik prezentasyonu belirsiz olabilir tiroid fonksiyonunun rutin taraması sırasında tespit edilebilir. Primer hipotiroidi olan β -thal hastaları kısa boy, gecikmiş ergenlik, yorgunluk, soğuk intoleransı, kilo alımı ve kuru cilt ile ortaya çıkabilir. Ağır primer hipotiroidizm olan β -thal hastalarında kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyon bildirilmiştir (132). Tersiyer hipotiroidizimin klinik belirtileri genellikle primer hipotiroidizmde gözlenenden daha hafiftir.

β -TM olgularında hipotiroidinin klinik bulgularının saptanması semptomların genellikle nonspesifik olması ve anemiye bağlanabilmesi nedeniyle kolay değildir (133). Açık hipotiroidisi olan olgularda boy kısalığı, gecikmiş puberte, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon gösterilmiştir (46). Bu olgular ötiroid β -TM olgularına göre daha kısa boyludurlar ve kemik yaşları daha geridir.

HKHN Yapılan Hastalarda HKHN Sonrası Hipotiroidi

Talasemi hastalarında HKHN sonrası hipotiroidi sıklığı %0 ile %11 arasında değişmektedir (9, 60, 64, 69). HKHN'den sonra hipotiroidizm gelişmesi için ortalama süre 4 yıldır (134). Demir birikimini neden olarak göstern çalışmalar varsa da esas olarak hazırlama rejiminin sitotoksik etkisiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (67). Transplanttaki yaşları ve serum ferritin düzeyleri benzer olan hastalarda hipotiroidizm gelişenlerin yarısı ışınlama ya da ikinci bir nakil almıştır. Busulfan ve siklofosfamid ile tedaviden sonra hipotiroidizmin geliştiği belirtilmelidir (135, 136).

2.10.1.4. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM)

BGT ve DM uygun şelasyon yapılmayan olgularda sık görülen komplikasyonlardır. Ancak düzenli şelasyon ve transfüzyon alan olgularda da görülmesi DM gelişiminde ek faktörlerin de yer aldığını düşündürür. Bu faktörler; demir hasarına kişisel yatkınlık, kronik anemi, çinko eksikliği, demire bağımlı protokollajen prolin hidrolaz enziminin aktivitesinde artışa ikincil kollajen birikiminde artış, pankreasta mikrosirkülasyonun bozulması ve viral hepatite ikincil karaciğer fonksiyon bozukluğudur (137-139).

β -TM'deki insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet ile karşılaştırıldığında, bazı sıra dışı özelliklere sahiptir:

- Ketoasidoz nadir görülen bir semptomdur
- Renal glukoz eşiği yüksek
- Adacık hücresi antikorları negatif
- HLA haplotipleri B8-DR3, BW15 ve DR4 ile bir ilişki yoktur.

Hastalar genellikle insülin direnci nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı gösterir ve daha sonra insülin eksikliği geliştirir (46).

Desferrioksamin ile şelasyon yapılan adölesanlar ve genç erişkinlerde BGT ve insülin bağımlı DM (IDDM) prevalansı %0-17 arasında değişmektedir. DM yaşamın ilk yıllarında nadirdir ve prevalans yaşla beraber artar. BGT ikinci dekatta puberte ile paralel olarak başlayabilir. Puberte ve talaseminin insulin aktivitesi üzerindeki ortak etkileri, adölesan talasemiklerdeki insulin direncini açıklayabilir (72).

Beta Talasemi hastalarında DM patogenezi

İlk hasar insulin yapım azlığından çok, demir ile ilişkili insulin direncidir. Ancak, bunu izleyerek, demir birikiminden kaynaklanan direk toksik hasarın sonucu olarak pankreatik beta hücre hasarı gerçekleşir (46). Talasemide pankreatik beta hücre fonksiyonun bozulması aşağıdaki sıralamayı izler

- Hiperinsülinemi/insülin direnci ve normal glukoz toleransı
- BGT ile insulin direnci ve beta hücre fonksiyonunun progresif bozulması, insülin sekresyonunda azalma

- İnsüline bağımlı DM

Hem karaciğer hem pankreatik β hücrelerinde demir birikimi ve glukoz toksisitesi glukoz toleransını bozmaktadır. Karaciğer demir birikimi ve hepatit C erişkin hayatta DM'ye dönüşümü hızlandırır (140). Glukoz anormalliklerinin erken tanınması önemlidir. Oral glukoz tolerans testi 10 yaş üstü her hastada, ihtiyaç olduğunda ise daha erken yaşta yapılmalıdır. Tercihen insülin sekresyonu tayini ile birlikte 2 saatlik bir oral glukoz tolerans testi (OGTT), 10, 12, 14 ve 16 yaşında ve bundan sonra yıllık olarak yapılmalıdır. Açlık serum glüköz > 110 mg / dl ise, OGTT endikedir.(46)

Pankreatik demir, β hücre toksitesi için en önemli faktördür ve pankreatik MRG ile değerlendirilebilir (141). Ancak bu teknik henüz rutin klinik uygulamada kullanılacak kadar standardize edilmemiştir. MRG ve açlık insülin/glukoz oranı tarama testleridir ve geri dönüşümsüz pankreatik hasar için yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabilir. Ancak glüköz homeostazını değerlendirmede OGTT halen altın standart testtir. Hepatit enfeksiyonları için tarama ve düzenli şelasyon tedavisi DM gelişimini önlemede önemlidir.

HKHN Yapılan Hastalarda HKHN Sonrası Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Çalışmalar HKHN yapılan hastalarda sınırlı sayıda azalmış glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus bildirdi (60, 66). Nakil sonrası β -TM hastalarında yapılan % 0-9 oranında diyabetes mellitus bulundu (64, 66, 67, 69). Diyabetes mellitus için potansiyel risk faktörleri şunlardır: demir birikimi, hazırlama rejimi uygulaması, GVHH yönetimi için kortikosteroid kullanımıdır (64). Anormal glukoz intoleransı ile transplant yaşının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69). HKHN hastalarında busulfan, siklosporin ve siklofosfamid gibi sitotoksik ajanların kullanımının HKHN hastalarında pankreas beta-hücre fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir (142).

2.10.1.5. Lipid Metabolizması ve Dislipidemi

β -TM'li çocuklar dislipidemi nedeniyle erken ateroskleroz gelişme riski altındadır (143). Lipid profilleri birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır, ancak çelişkili sonuçlara sahiptir (144-148). Çoğu, total kolesterol, LDL-C, HDL-C'nin düşük

olduğunu gösterdi (146-153). Birçok araştırmacıdan elde edilen değerler, yüksek trigliserit seviyeleri (TG) (145, 147, 148, 150, 151, 153) gösterirken, diğerleri, TG seviyelerinin kontrollerden önemli ölçüde farklı olmadığını açıkladı (146, 152).

Talasemi hastalarında dislipidemi patogenezi; anemi nedeniyle plazma dilüsyonu, makrofajlar ve retiküloendotelial sistemin histiositleri tarafından aşırı kolesterol alımını hızlandıran eritropoez ve aşırı demir yükü, makrofaj aktivasyonu ve hormonal rahatsızlık ile birlikte sitokin salınımı nedeniyle oluşan karaciğer yetmezliği, (145, 154, 155) β -TM hastalarında ekstrahepatik lipolitik aktiviteyi azaltırken artmış trigliserit düzeylerinden sorumlu olabilir (145).

β -TM hastalarında düşük LDL-C'ye rağmen erken ateroskleroz saptanmıştır, bu gözlem muhtemelen talasemi hastalarında dengesiz oksidan-antioksidan ortamının LDL-C'nin "aterojenik LDL" ye oksidatif değişmesinden kaynaklanmaktadır (156-158).

Aterojenik plazma indeksi (AIP), doğrudan ateroskleroz ile ilgili olduğundan aterojenikliğin bir belirtecidir; TG / HDL-C olarak hesaplanır. Hipertrigliseridemi, artmış koroner ateroskleroz riski ile birlikte HDL-C degradasyonu ile sonuçlanan hepatik lipaz aktivitesini artıracaktır (159). Talasemili hastalarda aterojenik indeks yüksek bulunur (153) ve ateroskleroz gelişimi için AIP'nin yüksek prediktif değerini mevcuttur (160).

2.10.1.6. Hipoparatiroidi (HPT)

Hipoparatiroidizm (HPT), β -TM'de nispeten yaygın olan bir başka endokrinopatidir. Paratiroid bezlerinde demir birikmesinin bir sonucu olarak veya kronik anemiye ikincil artan hematopoezden kaynaklanan kemik rezorpsiyonunun neden olduğu paratiroid sekresyonunun baskılanmasının HPT 'ye yol açtığı düşünülmektedir (46). Bu durum β -TM 'de anormal kemik metabolizmasına katkıda bulunan bir faktör olarak görülmektedir (161, 162). HPT, azalan veya normal paratiroid hormon seviyesi (PTH) ile birlikte azalan serum kalsiyum ve artmış serum fosfor seviyeleri ile karakterizedir. HPT diyabet gibi diğer endokrinopatiler ile eş zamanlı bir komplikasyon olarak ortaya çıkmıştır. Literatürde demir toksisitesinin, HPT'nin gelişiminde ve ilerlemesinde

önemli bir faktör olarak rolü öne sürülmüştür. Bununla birlikte, ferritin düzeyi ile HPT'nin gelişimi arasındaki ilişkiye dair tutarlılık eksikliği, çok faktörlü bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. İleri yaş, splenomegali, splenektomi ve transfüzyon başına > 500 mL kan HPT için önemli risk faktörleridir.

HPT transfüzyon bağımlı β -TM olgularında ikinci dekatta önemli bir komplikasyondur. HPT insidansı merkezden merkeze %1,2-19 arasında değişiklik gösterir. Erkeklerde kadınlara göre daha siktir (erkek/kadın oranı=1.35) (6, 163, 164). Son yıllarda, talasemi ve HPT'li hastalarda yüksek yüzde de anormal kranial BT bulgusu rapor edilmiştir (165, 166).

2.10.1.7. Osteoporoz ve Kemik Metabolizması

Osteoporoz; düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması ile kemik kırılabilirliğinde artış sonucunda kırık riski ile karakterizedir. β -TM'li hastalarda morbiditenin öne çıkan sebeplerindendir. Çocuklarda osteoporozun teşhisi sadece densitometrik kriterler temelinde yapılmamalıdır. Osteoporoz tanısı hem klinik olarak önemli bir kırık öyküsü hem de düşük kemik mineral yoğunluğu varlığını gerektirir. Z skoru -2.0'ın altındaysa “kronolojik yaş için düşük kemik yoğunluğu” gibi terminoloji kullanılabilir. DXA, BMD ölçümünde altın standarttır.

İyi tedavi edilmiş β -TM hastalarında osteoporoz insidansı yaklaşık % 40 - 50 civarındadır (167). Patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra endokrin komplikasyonlar (başlıca hipogonadizm), demir yüklenmesi, kemik iliği genişlemesi, vitamin eksiklikleri ve fiziksel aktivitenin yokluğu yer alır. Bu faktörler osteoklast fonksiyonunu arttırarak ve/veya osteoblast aktivitesini azaltarak kemik yıkımına neden olurlar (168, 169).

Hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, özellikle hipogonadizm (gecikmiş puberte ve/veya sekonder hipogonadizm) β -TM'de osteopeni/osteoporozun ana sebepleri olarak düşünülmektedir. Vitamin C, vitamin D eksikliği ve azalmış fiziksel aktivite de osteoklast fonksiyonunu arttırarak ve/veya osteoblast aktivitesini azaltarak kemik yıkımına neden olurlar (168).

Kemiklerdeki demir birikimi, osteoid maturasyonunu zayıflatıp, bölgesel mineralizasyonu inhibe ederek fokal osteomalaziye yol açar. Desferrioksamin, uygun olmayan yüksek dozlarda kullanıldığında, osteoblastların programlanmış ölümünü arttırsa da DNA sentezini, osteoblast ve fibroblast çoğalmasını, osteoblast öncülerinin farklılaşmasını ve kollajen formasyonunu inhibe eder.

HKHN Yapılan Hastalarda HKHN Sonrası Osteoporoz ve Kemik Metabolizması

Transplantasyona bağlı osteoporozun mekanizmaları çok faktörlüdür ve gonadal yetmezlik, uzamış immobilité, azalmış osteoprogenitör hücreler, hazırlama rejimleri, D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm, siklosporin, yüksek kortikosteroid kullanımı ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) dahil olmak üzere birçok faktörün etkisindedir (170). Bu faktörler, kemik oluşumunda rol oynayan çeşitli hormon ve sitokinlerin düzensizliğine neden olur (örneğin, insülin benzeri büyüme faktörü-1, transformasyon faktörü β ve kemik morfogenezik proteinleri) ve kemik rezorpsiyonunda bir artışa neden olur.

Kemik kaybı ağırlıklı olarak HKHN'den sonraki ilk 6-12 ay içinde ortaya çıkar. İlk önce lomber omurgada iyileşme görülür ve bunu femur boynunda yavaş bir BMD iyileşmesi izler. BMD, kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörlerine maruz kalmaya devam eden hastalarda bazal seviyelere geri dönemeyebilir (170).

HKHN'nin β -TM'deki iskelet üzerindeki etkisi hep yıkım üzerine değildir. Bir çalışmada ortalama osteokalsin seviyesi postransplant grubunda % 40 oranında artmış, fakat iki grup arasında kemik rezorpsiyonunda bir fark bulunmamıştır, HKHN'nin yararı artmış kemik oluşumuyla ilişkili olabilir. Diğer olası nedenler arasında kemik iliği genişlemesinin azalması ve demir şelatlama maddelerinin kesilmesi sayılabilir. Serum ferritin düzeyleri nakil sonrası hastalar arasında çok daha düşük olduğundan, demir birikmesinden kaynaklanan doğrudan toksik etkilerde bir azalma da sorumlu olabilir(171).

Kortikosteroidlerin nakil hastalarının KMY'si üzerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğunu bildirmiştir. Bazı hayvan çalışmalarında eşlik eden glukokortikoid ve siklosporin kullanımının kortikosteroidlerin kemik yıkımı üzerindeki etkisinin,

siklosporin tarafından indüklenen kemik yapımıyla maskelenebileceğini gösterir (172).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grupları klinik, labaratuvar ve mutasyon analizleri ile β TM tanısı alan hastalar tarafından oluşturulmaktadır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. "HKHN grubu"; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Nisan 2000 ile Mart 2015 tarihleri arasında HKHN olan ve en az iki yıl izlenen 82 β -TM hastasından oluşmaktadır. Benzer yaş grubunda konvansiyonel kronik tedavi ile izlenen HKHN yapılmamış β -TM' lü aynı transfüzyon öyküsü ve şelasyon tedavisi uygulanan 34 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Araştırma retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda 3 grup karşılaştırmayı amaçladık:

- β TM hastalığına sahip olup HKHN yapılmamış hastalarla, HKHN yapılan hastaların nakil sonrası endokrin değerlerini karşılaştırarak HKHN'nin endokrin sistem üzerindeki olumlu etkisini değerlendirmek
- β TM hastalığına sahip olup HKHN yapılan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası değerlerini araştırarak HKHN'nin endokrin sistem üzerine yaptığı negatif veya pozitif etkiyi incelemek
- β TM hastalığına sahip olup HKHN yapılmamış hastalarla HKHN yapılan hastaların nakil öncesi değerlerini karşılaştırarak iki grup arasındaki farkları saptamak (yaş, cinsiyet, ferritin vb. demografik ve hematolojik parametreler)

HKHN yapılan grup:

Dahil olma kriterleri;

- Transfüzyon bağımlı talasemi major hastalığı olmak,
- Myeloablatif hazırlama rejimi kullanılarak HKHN olmak,
- Engrafman olup transfüzyon bağımlılığı düzelmiş olmak,
- En az 2 yıl merkezimizde izlenmiş olmak

Dahil olmama kriterleri;

- Birden fazla kez HKHN yapılanlar,
- HKHN sonrası rejeksiyon olanlar,

- HKHN sonrası 2 yıl içinde ex olanlar

HKHN yapılmadan izlenen grup

Dahil olma kriterleri;

- Transfüzyon bağımlı talasemi majör hastalığı olmak,
- En az 2 yıl merkezimizde izlenmiş olmak

Dahil olmama kriterleri;

- HKHN yapılan ve sonucunda başarılı veya başarısız olan talasemi majör hastaları

1. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde normal dağılım gösterdiği için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı.

2. Hastaların;

- Tanı yaşı,
- Aktüel yaşı,
- Kemik yaşı,
- Takip süresi ,
- Splenektomi durumu,
- Hazırlama rejimi,
 - Busulfan + Siklofosfamid
 - Pesaro 26 (Busulfan + Siklofosfamid + Azotiopürin + Hidroksiüre + Fludarabin) + ATG
 - Busulfan + Siklofosfamid + Tiotepa
- GVHH profilaksisi
 - Siklosporin A + Metotreksat
 - Siklosporin A
- Ferritin düzeyi (HKHN yapılmayan grupta son 5 yılın en yüksek ve en düşük ferritin değerleri ve ortalaması, HKHN yapılan grupta HKHN öncesi son ferritin değerleri alınmıştır)

- HKHN öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, boy standart sapma skoru, vücut kitle indeksi= Va/boy^2 , RBMI= ve hedef boy standart sapma skoru, genetiğe uyum),
 - Kemik metabolizması parametreleri (serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, 25 Hidroksi D vitamini (25OH vit D),
 - Lüteinizan hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH), östradiol veya testosteron değerleri,
 - Tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4)
 - AKŞ, açlık insülin
 - Total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit, gibi saptanmış değerleri çalışmaya dahil edilmiştir.
3. Pesaro risk faktörlerinin kriterlerine göre (Pretransplant karaciğer biyopsisi skorları, şelasyon, hepatomegali ve fibrozis gibi) hastalar gruplandırılmıştır.
4. HKHN ve kontrol gruplarının şelasyon durumu ferritin değerlerine göre;
- Ferritin <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon",
 - Ferritin ≥ 2500 ng/mL ise "kötü şelasyon" olarak belirlenmiştir.
 - HKHN yapılmayan hastaların ferritin değerleri son 5 yılda yıllık en düşük ve en yüksek ferritin değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı.
5. Gün içi ritim göz önüne alarak sabah 08: 00-09: 00 saatleri arasında hastalardan alınan kan örnekleri değerlendirilmiştir.
6. Boy kısalığı kesitsel olarak yaşa ve cinse göre -2 SDS' nin altında bir boy SDS değerine sahip olmak ve /veya yaşa göre büyüme hızının yetersiz olması olarak tanımlanmıştır.
7. Hastaların antropometrik değerleri için;
- Boy SDS = $[hasta\ boyu(cm) - ideal\ boy\ (cm) / SDS]$,
 - Boya göre ağırlık = $[hasta\ ağırlığı\ (kg) / aynı\ boydaki\ (50\ p\ deki)\ ideal\ ağırlığı\ (kg)] \times 100$,
 - Vücut kitle indeksi = $[hasta\ ağırlığı / (hasta\ boyu)^2]$,
 - Kadınları için hedef boy = $[(anne\ boyu + baba\ boyu - 13) / 2]$,
 - Erkekler için hedef boy = $[(anne\ boyu + baba\ boyu + 13) / 2]$ (Knorr formülü),
 - Genetiğe uyum = Boy SDS – Hedef boy SDS

- Yıllar arası boy SDS farkı= Delta boy SDS = X Yılın Boy Sds-Y Yılın Boy Sds
8. D vitamini eksikliği <12 ng/mL, yetersizliği 12-20 ng/mL olarak tanımlanacak; >20 ng/mL ise D vitamini yeterli olarak sınıflandırılmıştır(173).
 9. İnsülin direncinin bir göstergesi olarak AKŞ ve açlık insülini kullanılacaktır. Eğer AKŞ 100-125 mg/dl (bozulmuş açlık glukoza) veya açlık insülini prepubertal >15 µU/mL, pubertal >30 µU/mL ise "insülin direnci" olarak kabul edilecek ve gereken olgularda OGTT ile ileri tetkik edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.
 10. Kadınlar için 13 yaş, erkeklerde 14 yaşından sonra ikincil seks karakterleri bulunmayan hastalar veya kadınlarda meme gelişmesine rağmen 5 yıl içinde menarş olmaması ve erkeklerde bir genital evrede 2 yıldan çok kalınması "Gecikmiş puberte" olarak tanımlanmıştır. Estradiol değeri <12 pg/mL olan kadınlar ve testosteron değeri <20 ng/dL olan erkekler gonadal yetersizlik açısından değerlendirilmiştir.
 11. Bazal kortizol düzeyleri düşük olan hastalar adrenal yetmezlik açısından; yaşa göre serum TSH düzeyleri yüksek (>10 mIU/L), serbest T4 düşük (<7 pmol/L) ise primer hipotiroidi, sT4 normal (7-16 pmol/L), TSH (5-10 mIU/L) hastalar subklinik hipotiroidi açısından, sT4 (<7 pmol/L) ve TSH düşük (<5 mIU/L) olan hastalar santral hipotiroidi açısından değerlendirilmiştir.
 12. Serum PTH seviyesi (10-65 ng/ml) düşük/normal (PTH direnci durumları dışında), serum kalsiyum seviyesi (8,8-10,8 mg/dl) düşük ve serum fosfor (3,4-6,2 mg/dl) konsantrasyonu yüksek ise "Hipoparatiroidizm" kabul edilip değerlendirilmiştir.
 13. Total kolesterol ≥200 mg/dL; LDL kolesterol ≥130 mg/dL; trigliserit 9 yaşında ve daha küçük hastalarda ≥100 mg/dL ,9 yaşından büyük hastalarda ≥130 mg/dL; HDL <40 mg/dL ve VLDL ≥30 mg/dL saptanan hastalar dislipidemi açısından değerlendirilmiştir (174).

Çalışmamızın etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 25.06.18 tarihli oturumunda 11-720-18 no'lu karar numarası ile alınmıştır.

3.1. İstatistiksel Yöntem

1. İstatistiksel analiz SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.
2. Kantitatif veriler, uygun olduğu zaman ortalama $\pm$ SDS veya ortanca (aralık) olarak ifade edilmiştir.
3. Parametrik varsayımlar için "Student t testi" ve parametrik olmayan varsayımlar için "Mann-Whitney-U testi" kullanılmıştır.
4. HKHN grubu verileri kendi içinde "iki özdeş test arasındaki fark" ya da "Wilcoxon testi" ile değerlendirilmiştir.
5. Kategorik verilerin karşılaştırılması için "Chisquare testi" ve "Pearson Spearman" değişkenlerinin korelasyonları kullanılmıştır.
6. İki'den fazla grubun değerlendirilmesinde "Tek Yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis" analizi kullanılmıştır.
7. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Nisan 2000 ile Mart 2015 tarihleri arasında HKHN olan, en az iki yıl izlenen 83 β -TM hastası ve HKHN yapılmamış benzer transfüzyon öyküsü ve şelasyon tedavisi uygulanan 34 β -TM hastası kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Araştırmaya dahil edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. HKHN yapılan gruptan 56, HKHN yapılmayan gruptan 27 hasta çalışmaya dahil edildi ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. HKHN grubundan 27 hasta çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların çıkarılma sebepleri 11'inin ikinci kez nakil olması, 4'ünün HKHN sonrası ex olması, birinin izlem sırasında nüks olması, 6'sının dosyasına ulaşamaması 5 hastanın verilerinin yetersiz olmasıydı. HKHN yapılmayan gruptan 5 hasta çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların dışlanma nedenleri 3'üne izlemde HKHN yapılmış olması, birinin endokrin izleminin dış merkezde yapılması ve birinin verilerinin yetersiz olmasıydı.

HKHN yapılan grupta HKHN öncesi, sonrası birinci ve ikinci yıl verileri taranıp 2018 yılına kadar süren endokrin patolojileri izlendi. HKHN yapılmayan grupta ise hastaların son yıl verileri taranıp 2018 yılına kadar olan endokrin patolojileri izlendi. Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın 27'sinin kadın (%48,21) 29'unun erkek (%51,79) olduğu saptandı. HKHN yapılan grubun HKHN öncesi yaş ortalaması $9,18 \pm 5,13$, güncel yaşları $18,06 \pm 5,68$ yaş olup polikliniğe başvurudan itibaren izlem süreleri $10,86 \pm 4,73$ yıl idi.

Hastaların HKHN öncesindeki hematolojik parametrelerinden ferritin düzeyi, şelasyon durumu, splenektomi durumu incelendi. Ferritin değerlerinin ortalaması $1789,62 \pm 1083,11$ ng/mL olan hastalar ferritin düzeyi 2500 ng/mL'ün altı ve üstü olmak üzere iki grupta incelendi. HKHN öncesi 46 hastanın (%82,1) ferritin değerinin <2500 ng/mL olduğu görüldü ve bu grup "orta-iyi şelasyon" olarak değerlendirildi. 10 hastanın (%17,9) ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/mL idi ve bu grup "kötü şelasyon" olarak belirlendi. HKHN öncesinde splenektomi yapılan hasta sayısı 9 (%16,36) saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve hematolojik özellikleri

ÖZELLİKLER		SAYI
HKHN yapılma yaşı (Ort±Std Spm)		9,18±5,13
Güncel Yaşı (Ort±Std Spm)		18,06±5,68
Cinsiyet n(%)	Kadın	27(48,21)
	Erkek	29(51,79)
Ferritin (Ort±Std Spm)		1789,62±1083,11
Şelasyon durumu n(%)	Orta-iyi şelasyon	46(82,1)
	Kötü şelasyon	10(17,9)
RBMI (Ort±Std Spm)		92,88±10,80
Boy SDS (Ort±Std Spm)		-0,33±2,88
Takip Süresi (Ort±Std Spm)		10,86±4,73
Splenektomi n(%)	Yok	46(83,64)
	Var	9(16,36)

Hastaların HKHN öncesi risk sınıflaması Pesaro sınıflandırmasına göre yapıldı ve hastaların büyük çoğunluğunun klas 3 olduğu görüldü. Hastaların Pesaro risk faktörlerinin kriterlerine göre pretransplant karaciğer biyopsisi skorları, şelasyon düzeni, hepatomegali ve karaciğer fibrozisi değerlendirilmeleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Pesaro sınıflandırması

ÖZELLİKLER		N (%)
KC Biyopsi Skoru	Yapılmamış	7(12,73)
	Grade 1 hemosideroz	6(10,91)
	Grade 2 hemosideroz	9(16,36)
	Grade 3 hemosideroz	21(38,18)
	Grade 4 hemosideroz	11(20)
	Hepatosteatoz	1(1,82)
Hepatomegali	Var (> 2 cm)	49(87,50)
	Yok (< 2 cm)	7(12,50)
Şelasyon	Düzensiz	35(62,50)
	Düzenli	20(35,71)
	Almıyor	1(1,79)
Kc Fibrozisi	Var	35(62,50)
	Yok	15(26,79)
	Değerlendirilmedi	6(10,71)
Pesaro Skoru	Class 1	5(8,93)
	Class 2	16(28,57)
	Class 3	34(60,71)
	Class 1-2	1(1,79)

Hastalar HKHN öncesinde aldıkları hazırlama rejimlerine göre 3 gruba ayrıldı. 21 hastaya busulfan ve siklofosfamid (%38,9), 32 hastaya Pesaro 26 + ATG kemoterapi rejimi (%59,3), 1 hastaya busulfan siklofosfamid ve tiotepa hazırlama rejimleri verildi. HKHN öncesi GVHH gelişimini engellemek için 53 hastaya siklosporin A + metotreksat (%98,15), 1 hastaya siklosporin A profilaksisi verildi. Buna rağmen hastaların 6'sında (%11,1) GVHH geliştiği, bu hastalardan 5'inde (%83,3) akut GVHH, 1'inde (%16,7) hem akut hem de kronik GVHH olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hazırlama Rejimi ve GVHH Durumu

ÖZELLİKLER		SAYI n(%)
Hazırlama Rejimi	BU+CYC	21(38,89)
	Pesaro 26 +ATG	32(59,26)
	BU+CYC+Tiotepa	1(1,85)
GVHH Profilaksisi	CSA	1(1,85)
	CSA+MTX3	53(98,15)
GVHH Gelişimi	Gelişmemiş	48(88,9)
	Gelişmiş	6(11,1)
GVHH Çeşidi	Akut	5(83,8)
	Kronik	1(16,7)

HKHN yapılan hastalar, HKHN yapılma yaşına göre 7 yaş altı ve üstü olarak sınıflandırıldı. 25 hastaya (%44) 7 yaş ve altında, 31 hastaya (%55) 7 yaş üzerinde HKHN yapıldığı görüldü. Bu iki grubun ferritin ortalamalarına bakıldığında 7 yaş üstü grubun ferritin değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olduğu; ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,16$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. HKHN yapılma yaşına gruplar

		Sayı(Yüzde)	Ortalama	p değeri
Ferritin	≤ 7 yaş	25(44,6)	1564,76	0,16
	> 7 yaş	31(55,4)	1970,97	

4.1. Boy kısalığı ve büyüme geriliği

HKHN yapılan hastaların boy SDS'leri incelendiğinde HKHN öncesi dönemde ortalama $-0,33 \pm 2,88$, HKHN sonrası birinci yılda ortalama $-0,67 \pm 1,13$, HKHN sonrası ikinci yılda ortalama $-0,54 \pm 1,15$ olduğu görüldü.

HKHN yapılan hastaların BMI SDS'leri incelendiğinde HKHN öncesi dönemde ortalama $-0,71 \pm 1,30$ HKHN sonrası birinci yılda ortalama $-0,38 \pm 1,16$, HKHN sonrası ikinci yılda ortalama değeri $-0,52$ ($-5,61, -2,06$) idi.

HKHN yapılan hastaların RBMI'ları incelendiğinde HKHN öncesi $92,9 \pm 10,8$, HKHN sonrası birinci yılda $96,31 \pm 12,48$, HKHN sonrası ikinci yılda $95,09 \pm 14$ olduğu görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Boy kısalığı ve büyüme geriliği

		Ortalama (Std Sapma)
BSDS	HKHN öncesi (n=56)	$-0,33 \pm 2,88$
	HKHN 1. yıl (n=56)	$-0,67 \pm 1,13$
	HKHN 2. yıl (n=55)	$-0,54 \pm 1,15$
BMI SDS	HKHN öncesi (n=55)	$-0,71 \pm 1,30$
	HKHN 1. yıl (n=56)	$-0,38 \pm 1,16$
	HKHN 2. yıl (n=55)	$-0,54$ (Min-max: $-5,61 - 2,06$)
RBMI	HKHN öncesi (n=56)	$92,88 \pm 10,80$
	HKHN 1. yıl (n=56)	$96,31 \pm 12,48$
	HKHN 2. yıl (n=55)	$95,09 \pm 14,00$

HKHN hastaları boy SDS değerlerine göre gruplandırıldığında HKHN öncesi 10 hastanın (%17,7), HKHN sonrası 1. yılda 5 hastanın (%8,9), HKHN sonrası 2. yılda 4 hastanın (%7,2) boy SDS değerlerinin <-2 SDS olduğu görüldü (Tablo 4.6). Bunlardan bir hastada SDS düşüklüğünün HKHN sonrası 2. yılda başladığı, diğerlerinde boy SDS'lerinin HKHN öncesinde <-2 olduğu görüldü. HKHN sonrası 2. yılda boy kısalığı ortaya çıkan hastada ek olarak akut GVHH geliştiği izlendi. Hastaların diğer özellikleri tablo 4.6'da özetlendi.

Tablo 4.6. Boy kısalığı olan hastaların dağılımı ve özellikleri

		HKHN öncesi	HKHN 1. yıl	HKHN 2. yıl	HKHN 2018
Boy kısalığı olan hasta sayısı		10(17,7)	5(8,9)	4(7,2)	2(3,5)
Cinsiyet	Kadın	4(40)	2(40)	1(25)	
	Erkek	6(60)	3(60)	3(75)	
HKHN yapılma yaşı	≤7 yaş	1(10)	0	1(25)	0
	>7 yaş	9(90)	5(100)	3(75)	2(100)
Ferritin	<2500	6(60)	3(60)	3(75)	2(100)
	≥2500	4(40)	2(40)	1(25)	0
Pesaro	Klas 2	2(20)	0	1(25)	0
	Klas 3	8(80)	5(100)	3(75)	2(100)
GVHH gelişimi	Akut		1(20)	1(25)	
	Kronik			1(25)	1(50)

Hastaların HKHN sonrası 2018 yılındaki son incelemelerinde sadece 2 hastada boy kısalığının devam ettiği, bu hastaların HKHN öncesi ferritin değerlerinin <2500 ng/mL, Pesaro sınıflarının klas 3 olduğu ve her ikisine de 7 yaş sonrasında HKHN yapıldığı görüldü. Bu hastalardan birine ailesel boy kısalığı tanısı konuldu. HKHN yapılma yaşı 15,8 olan ve HKHN öncesi hipogonadotropik hipogonadizm ile hipotiroidi gibi eşlik eden endokrin sorunları olan hastada akut başlayıp kronik olarak devam eden GVHH problemi mevcuttu. Diğer hastaların HKHN sonrası izlemde boyları >-2 boy SDS'sine ulaştı ve sonrasındaki izlemler de boy kısalığı ortaya çıkan hasta olmadı.

Hastaların boy SDS'leri HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yılda karşılaştırıldı. HKHN öncesi-1. yıl ve HKHN öncesi-2. yıl boy SDS karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmazken HKHN sonrası 1. yıl-2. yıl boy SDS'lerinin arasındaki fark anlamlıydı (p=0,03). HKHN sonrası ikinci yılda hastaların HKHN sonrası ilk yıla göre anlamlı boy artışı olduğu görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. HKHN öncesi ve sonrası boy SDS'lerinin karşılaştırılması

		Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
	HKHN öncesi (n=56)	-0,6904±1.36	0,87
	HKHN sonrası 1. yıl (n=56)	-0,6664±1,12	
	HKHN öncesi (n=55)	-0,6900±1,80	0,34
	HKHN sonrası 2. yıl (n=55)	-0,5431±1,15	
	HKHN sonrası 1. yıl (n=55)	-0,6800±1,13	0,03
	HKHN sonrası 2. yıl (n=55)	-0,5431±1,15	

HKHN öncesi ferritin düzeyleri ile boy SDS'leri arasındaki ilişki incelendiğinde HKHN öncesinde anlamlı bir ilişki görülmedi; ancak HKHN öncesi ferritin düzeyleri ile HKHN sonrası 1. ve 2. yıl boy SDS'leri karşılaştırıldığında negatif korelasyon gösteren (sırasıyla $r=-0,31$, $r=-0,28$) anlamlı ilişki saptandı ($p=0,02$ ve $p=0,04$). Ferritin değeri yüksek olan hastaların boy SDS değerlerinin daha düşük olduğu görüldü.

Hastalar HKHN yapılma yaşına göre sınıflandırıldığında 25 hastaya (%44) 7 yaş ve altında, 31 hastaya (%55) ise 7 yaş üzerinde HKHN yapıldı. HKHN yapılan 7 yaşından büyük hastaların HKHN öncesi boy SDS'leri ile HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl boy SDS'lerinin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,94$). Aynı grup hastaların HKHN sonrası 1. ve 2. yıl ortalama boy SDS'leri arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,15$).

HKHN yapılan 7 yaşından küçük hastaların HKHN öncesi ortalama boy SDS'leri karşılaştırıldığında ise HKHN sonrası 1. yıl boy SDS'lerinin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,79$). Aynı grup hastaların HKHN sonrası 1. ve 2. yıl ortalama boy SDS'leri arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,95$). Hastaların HKHN öncesi ile 1. yıl ve HKHN sonrası 1. yıl ile 2. yıl delta boy SDS'leri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,45$).

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi boy SDS'leri 7 yaş altı ve üstü yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 7 yaş ve altında olan hastaların boy SDS'leri yaşı daha büyük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,01$). 7 yaş ve altındaki hastaların boy SDS'leri HKHN sonrası 1. ve 2. yılda anlamlı olarak yüksek bulundu (p değeri sırası ile $p=0,01$ ve $p=0,01$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yaşa Göre Boy SDS İlişkisi

HKHN Yapılma Yaşına göre Gruplar-7yaş		Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
HKHN öncesi Boy SDS	≤ 7 yaş (n=25)	-0,19 $\pm$ 1,01	0,01
	>7 yaş (n=31)	-1,32 $\pm$ 1,28	
HKHN 1. yıl Boy SDS	≤ 7 yaş (n=25)	-0,16 $\pm$ 0,84	0,01
	>7 yaş (n=31)	-1,08 $\pm$ 1,17	
HKHN 2. yıl Boy SDS	≤ 7 yaş (n=25)	-0,01 $\pm$ 0,98	0,01
	>7 yaş (n=30)	-0,99 $\pm$ 1,10	

Hazırlama rejimi olarak HKHN öncesi 3 farklı ilaç kombinasyonu kullanıldı. Busulfan+siklofosfamid kullanılan 21 hasta, Pesaro 26+ATG kullanılan 35 hasta, busulfan+siklofosfamid+tiotepa kullanılan 1 hasta vardı; fakat son grupta bir hasta olması sebebiyle istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı. Hazırlama rejimi çeşidine göre hastaların boy SDS, BMI SDS, RBMI değerleri karşılaştırıldı. HKHN öncesi ve HKHN sonrası 1. yıl boy SDS, BMI SDS ve RBMI değerleri ile hazırlama rejim çeşidi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken HKHN sonrası 2. yıl boy SDS değerleri ile hazırlama rejimi çeşidi arasında anlamlı ilişki görüldü ($p=0,03$). Pesaro 26+ATG hazırlama rejimi alan hastaların 2. yılda boy SDS'lerinin busulfan+siklofosfamid alanlara göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hazırlama rejimi ile boy parametreleri arasındaki ilişki

		Hazırlama Rejimi	Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
HKHN ÖNCESİ	Boy SDS	BU+CYC (n=21)	-0,55±1,01	0,61
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	-0,75±1,59	
	RBMI	BU+CYC (n=21)	94,74±9,82	0,23
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	91,32±10,26	
	BMI SDS	BU+CYC (n=21)	-0,53±1,21	0,30
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	-0,89±1,27	
HKHN 1. YIL	Boy SDS	BU+CYC (n=21)	-0,43±0,85	0,13
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	-0,87±1,26	
	RBMI	BU+CYC (n=21)	99,46±12,37	0,20
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	94,97±12,33	
	BMI SDS	BU+CYC (n=21)	-0,11±1,03	0,16
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	-0,55±1,23	
HKHN 2. YIL	Boy SDS	BU+CYC (n=21)	-0,22±1,03	0,03
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	-0,80±1,19	
	RBMI	BU+CYC (n=21)	97,46±10,08	0,37
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	94,31±15,26	
	BMI SDS	BU+CYC (n=21)	-0,12±0,98	0,10
		Pesaro 26 +ATG (n=32)	-0,67±1,45	

HKHN yapılan hastaların ferritin değerleri ile HKHN öncesi BMI SDS, RBMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,35). HKHN yapılan hastalarda HKHN

öncesi ferritin değeri ile HKHN sonrası 1. yıl BMI ($p=0,28$) ve RBMI ($p=0,53$) değeri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN yapılan hastalarda HKHN öncesi ferritin değeri ile HKHN sonrası 2. yıl BMI ($p=0,12$) ve RBMI ($p=0,84$) değeri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

HKHN yapılan hastalar içinde düzenli-düzensiz şelasyon, splenektomi durumu, GVHH gelişimi ile HKHN sonrası 1. yıl ve HKHN sonrası 2. yıl boy SDS, BMI SDS, RBMI değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

HKHN yapılan hastalar, HKHN öncesi karaciğer fibrozisi olup olmamasına göre gruplandırıldı. 35 hastada (%62,5) karaciğer fibrozisi vardı, 15 (%26,7) hastada karaciğer fibrozisi yoktu ve 6 hastaya (%10,8) yaşlarının küçük olması nedeniyle biyopsi yapılamadı. Karaciğer fibrozisi ile HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. ve 2. yıl boy SDS'leri, BMI ve RBMI değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde yalnızca HKHN öncesi RBMI değerlerinin biyopsi yapılamayan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,021$).

Hastaların HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl boy SDS'leri farkı (delta boy SDS) ve HKHN sonrası 1. ile 2. yıl delta boy SDS'leri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış saptanmadı ($p=0,48$) (Tablo 4.10). Hastaların HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl delta boy SDS'leri ($p=0,94$) ve HKHN sonrası 1. ile 2. yıl delta boy SDS'leri ile 7 yaş altı ile 7 yaş üstü yaş grupları karşılaştırıldığında delta boy SDS ortalamasında artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,83$). HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl delta boy SDS'si ve HKHN sonrası 1. ile 2. yıl delta boy SDS'si HKHN öncesi ferritin, hazırlama rejimi, Pesaro, GVHH gelişimi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.10. Delta Boy SDS Karşılaştırma

	Ortalama (Std. Deviasyon)	p değeri
KİT Öncesi ve HKHN 1. yıl DeltaBoy SDS (n=56)	0,02±1,05	0,48
HKHN 1. yıl ve 2. yıl DeltaBoy SDS (n=56)	0,13±0,45	

HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak şelasyon durumu ile HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl, 2. yıl boy SDS'leri ve delta boy SDS'leri karşılaştırıldı. Şelasyon durumu orta-iyi olarak değerlendirilenlerin HKHN sonrası 1. yıl boy SDS'leri kötü şelasyon grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.03). Ek olarak HKHN öncesi ile HKHN 1. yıl arası delta boy SDS'nin şelasyon durumu ile ilişkisi de anlamlı bulundu (p=0.03). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Şelasyon durumuna göre Boy SDS ilişkisi

	Ferritin göre şelasyon durumu		Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
HKHN öncesi Boy SDS	Orta-iyi (n=46)	Şelasyon	-0,6839±122,818	0,96
	Kötü (n=10)	Şelasyon	-0,7200±195,217	
HKHN 1. yıl Boy SDS	Orta-iyi (n=46)	Şelasyon	-0,5163±110,751	0,03
	Kötü (n=10)	Şelasyon	-1,3570±0,99996	
HKHN 2. yıl Boy SDS	Orta-iyi (n=45)	Şelasyon	-0,4287±114,384	0,13
	Kötü (n=10)	Şelasyon	-1,0580±108,551	
KİT Öncesi ve HKHN 1. yıl DeltaBoy SDS	Orta-iyi (n=46)	Şelasyon	0,1676±0,60059	0,03
	Kötü (n=10)	Şelasyon	-0,6370±208,170	
HKHN 1. yıl ve 2. yıl DeltaBoy SDS	Orta-iyi (n=46)	Şelasyon	0,0970±0,42245	0,20
	Kötü Şelasyon (n=10)		0,2990±0,54980	

4.2.Hipotiroidi

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi ortalama TSH değeri $2,32\pm1,06$ mIU/L ve ortalama sT4 değeri $13,58\pm3,10$ pmol/L olarak saptandı. HKHN yapılan hastaların HKHN sonrası 1. yıl ortalama TSH değeri $2,63\pm1,44$ mIU/L ve ortalama sT4 değeri $13,56\pm3,31$ pmol/L olarak saptandı. HKHN yapılan hastaların HKHN sonrası 2. yıl ortalama TSH değeri $3,16\pm2,05$ mIU/L ve ortalama sT4 değeri $13,44\pm3,38$ pmol/L olarak saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. HKHN durumuna göre TFT karşılaştırması

		Ortalama (Std. Deviasyon)
TSH	HKHN Öncesi (n=56)	$2,32\pm1,06$
	HKHN Sonrası 1.yıl (n=53)	$2,63\pm1,44$
	HKHN Sonrası 2.yıl (n=53)	$3,16\pm2,05$
	HKHN Olmayanlar (n=27)	$2,47\pm1,23$
st4	HKHN Öncesi (n=56)	$13,58\pm3,10$
	HKHN Sonrası 1.yıl (n=53)	$13,56\pm3,31$
	HKHN Sonrası 2.yıl (n=53)	$13,44\pm3,38$
	HKHN Olmayanlar (n=27)	$12,66\pm3,42$

HKHN yapılan hastaların 2018 yılındaki durumları incelendiğinde HKHN yapılan toplam 56 hastadan 12 hastanın (%21,4) klinik, 1 hastanın (%1,7) subklinik hipotiroidi tanısı ile izlendiği görüldü. Klinik hipotiroidi tanısı konan hastaların 5'i (%9) HKHN öncesi dönemde, 7'si (%10,7) HKHN sonrası dönemde tanı aldı. HKHN sonrası dönemde tanı alan 7 hastanın tümünün klinik hipotiroidi tablosu HKHN'nin 2. yılından sonra oluştu. Bu hastaların 3'ünde HKHN sonrası ilk 2 yıllık süreçte öncesinde subklinik hipotiroidi olup ilerleyen dönemde klinik hipotiroidiye ilerlerken diğer 4 hastada ise öncesinde herhangi bir patoloji olmayıp sonrasında klinik hipotiroidi oluşan hastalardı.

HKHN öncesi dönemde 5 hastada klinik hipotiroidi vardı; fakat subklinik hipotiroidiye rastlanmadı. Bu hastaların 3'ü (%60) kadın, 2'si (%40) erkekti. HKHN öncesi klinik hipotiroidisi olan hastaların 2'si (%40) 7 yaş ve üzerinde, kalan 3'ü (%60) 7 yaş altındaydı. 5 hastadan 2'sinin (%40) ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL, kalan 3'ünün (%60) ferritin değeri < 2500 ng/mL olduğu saptandı. 5 hastanın 3'ü (%60) Pesaro klas 3, kalan 2'si (%40) Pesaro klas 2 olarak sınıflandırıldı. Hastaların birinde (%20) akut GVHH gelişti. Bu hastada tiroit disgenezisi olması nedeniyle 1,4 yaşında hipotiroidi tanısı aldı.

HKHN sonrası 1. yılda 3 hastada subklinik hipotiroidi subklinik hipotiroidi olup bu hastalardan 1'i ileri izlemlerinde klinik hipotiroidi oluştu. Diğer 2 hastanın izlemlerinde tiroit fonksiyon testleri normale döndü. HKHN sonrası 2. yılda subklinik hipotiroidi saptanan 6 hastanın 3'ü HKHN öncesi klinik hipotiroidi tanısı alan hastalardı. Kalan 3 hastanın 2'sinde 2018 yılına kadar olan izleminde klinik hipotiroidi gelişti ve birinde de değerler normal sınırlara döndü. HKHN sonrası 1. ve 2. yılda 4'ü erkek (%67) 2'si kadın (%33) olmak üzere toplam 6 hastaya subklinik hipotiroidi tanısı kondu. Bu hastaların 5'ine (%83) ≤ 7 yaş HKHN yapıldı. HKHN sonrası subklinik hipotiroidi olan toplam 6 hastanın birinin (%17) HKHN öncesi ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL olarak saptandı. Bu hastanın izleminde klinik hipotiroidi ortaya çıkarken ferritin değeri < 2500 ng/mL olan 5 hastanın 2'sinde klinik hipotiroidinin ortaya çıktığı görüldü. Hastalardan 1 tanesi (%17) Pesaro klas 3, 3 tanesi (%50) Pesaro klas 2, 2 tanesi (%33) Pesaro klas 1 sınıfındaydı. HKHN sonrası subklinik hipotiroidi olan 6 hastanın 1'inde (%17) akut başlayıp kronik devam eden GVHH gelişti ve GVHH gelişen hastada ileride klinik hipotiroidi ortaya çıktı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hipotiroidik hastaların özellikleri

		HKHN öncesi	HKHN sonrası 1 ve 2. yıl
		Klinik Hipotiroidi n(%)	Subklinik hipotiroidi n(%)
Toplam		5 (9)	6 (10,7)
Cinsiyet	Kadın	3(60)	2(33)
	Erkek	2(40)	4(67)
HKHN yapılma yaşı	≤7 yaş	2(40)	5(83)
	>7 yaş	3(60)	1(17)
Ferritin	<2500	3(60)	5(83)
	≥2500	2(40)	1(17)
Pesaro	Klas 1	0	2(33)
	Klas 2	2(40)	3(50)
	Klas 3	3(60)	1(17)
GVHH gelişimi	Var	1(20)	1(17)
	Yok	4(80)	5(83)

Hastaların HKHN öncesi ferritin değeri ile HKHN öncesi sT4 ($p=0,34$) ve TSH ($p=0,80$) değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN sonrası 1. yıl sT4 ve TSH değerlerinin ferritin değeri ile karşılaştırılmasında ferritin ile TSH arasında 0,43 korelasyon katsayısı ile anlamlı bir şekilde ferritin değeri arttıkça 1. yıl TSH değerlerinin arttığı saptandı (Tablo 4.13). sT4 için ise anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,21$). HKHN öncesi ferritin değeri ile HKHN sonrası 2. yıl sT4 ($p=0,73$) ve TSH ($p=0,24$) değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Ferritin düzeyi ile HKHN sonrası 1. yıl TFT korelasyonu

		Ferritin	HKHN 1. yıl TSH	HKHN 1. yıl sT4
Ferritin	Korelasyon Katsayısı	1	0,432	0,175
	P değeri		0,001	0,210
	Sayı	56	53	53

HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl

ve 2. yıl ortalama sT4 ve TSH değerleriyle karşılaştırıldı. İki grup arasındaki HKHN sonrası 1. yıl TSH düzeylerine bakıldığında ise şelasyon durumu kötü olarak değerlendirilenlerin TSH düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p=0.04). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Şelasyon durumuna göre TFT karşılaştırmaları

	Ferritine göre şelasyon durumu	Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
HKHN öncesi TSH	Orta-İyi Şelasyon (n=46)	2,3274±1,08585	0,87
	Kötü Şelasyon (n=10)	2,2710±0,97769	
HKHN öncesi sT4	Orta-İyi Şelasyon (n=46)	13,6854±3,27729	0,98
	Kötü Şelasyon (n=10)	13,0920±2,20562	
HKHN 1. yıl TSH	Orta-İyi Şelasyon (n=43)	2,4326±0,99749	0,04
	Kötü Şelasyon (n=10)	3,4810±2,52115	
HKHN 1. yıl sT4	Orta-İyi Şelasyon (n=43)	13,6291±3,35847	0,75
	Kötü Şelasyon (n=10)	13,2600±3,22566	
HKHN 2. yıl TSH	Orta-İyi Şelasyon (n=43)	3,0349±1,72899	0,35
	Kötü Şelasyon (n=10)	3,7210±3,14457	
HKHN 2. yıl sT4	Orta-İyi Şelasyon (n=43)	13,3358±3,39135	0,66
	Kötü Şelasyon (n=10)	13,8800±3,47844	

GVHH gelişimi ile HKHN sonrası 1.yıl ve 2.yıl sT4 ve TSH değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

HKHN öncesi hazırlama rejimi, Pesaro sınıflaması, düzenli-düzensiz şelasyon, HKHN öncesi karaciğer fibrozisi ile HKHN sonrası 1 ve 2. yıl sT4 ve TSH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4.3. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm:

Retrospektif olarak hastaların dosyaları tarandığında HKHN yapılan hastaların puberte ile ilgili verilerin yetersiz ve yaş gruplarının heterojen olması nedeniyle HKHN öncesi

ve sonrasındaki iki yıllık dönemin verilerinin değerlendirilmesi yeterli düzeyde yapılamadı.

HKHN yapılan 56 hastanın 2018 yılına kadar olan retrospektif dosya taramasında toplam 14 hastada (%25) hipogonadizm geliştiği görüldü. Bu hastaların 3'ü (%21) erkek, 11'i (%79) kadındı. Erkeklerin hepsi HKHN öncesi hipogonadotropik hipogonadizm tanısı almıştı ve hepsinin HKHN yaşı postpubertaldi. 11 kadın hastadan ise bir tanesi HKHN sonrası dönemde, postpubertal yaş döneminde hipogonadotropik hipogonadizm tanısı aldı.

Hipogonadizm gelişen 14 hastanın (%25) 10'unda hipergonadotropik hipogonadizm tespit edildi. Bu hastaların hepsi postkıt dönemde tanı almıştı. Hastaları kadınlarda <13 yaş erkeklerde <14 yaş prepubertal olarak gruplarsak HKHN döneminde hastaların 6'sı (%60) postpubertal, 4'ü (%40) prepubertaldi. Hipogonadotropik hipogonadizm gelişen 4 hastayı incelediğimizde hepsi postpubertal yaş grubundaydı. Hastalardan 3'ü HKHN olmadan önce, 1'i HKHN sonrası izleminde tanı aldı.

HKHN öncesi hipogonadizm gelişen hastaların hepsinde hipogonadotropik hipogonadizm saptandı. Bu 3 hastanın hepsi >7 yaş HKHN yapıldı. 2 hastanın (%67) HKHN öncesi ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL, 1 hastanın (%33) <2500 ng/mL saptandı. Hepsi Pesaro sınıflamasına göre klas 3'tü ve hazırlama rejimi olarak Pesaro 26+ATG aldı. 1 hastada (%33) HKHN sonrası akut başlayıp kronik devam eden GVHH gelişti.

HKHN sonrası hipogonadizm gelişen 11 hastanın 10'unda (%90,1) hipergonadotropik hipogonadizm, 1'inde (%9,9) hipogonadotropik hipogonadizm gelişti ve hastaların hepsi kadındı. 8 hasta (%72,7) postpubertal, 3 hasta (%27,3) prepubertal yaş grubundaydı. Hastaların 2'sinin (%18,2) HKHN öncesi ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL, kalan 9 hastanın (%81,8) HKHN öncesi ferritin değeri <2500 ng/mL olarak saptandı. 11 hasta Pesaro sınıflamasına göre gruplandırıldığında klas 3 olan 9 hasta (%81,8), klas 2 olan 2 hasta (%18,2) olduğu görüldü. 2 hastada HKHN sonrası akut GVHH geliştiği görüldü (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hipogonadizm çeşitlerine göre sınıflandırma

		HKHN öncesi n(%)		HKHN sonrası n(%)	
		Hipogonadotropik hipogonadizm	Hipergonadotropik hipogonadizm	Hipogonadotropik hipogonadizm	Hipergonadotropik hipogonadizm
Toplam		3(5,3)	0	1(1,7)	10(17,8)
Cinsiyet	Erkek	3(100)		0	0
	Kadın	0		1(100)	10(100)
Puberte	Prepubertal	0		0	3(30)
	Postpubertal	3(100)		1(100)	7(70)
Ferritin	<2500	1(33)		1(100)	8(80)
	≥2500	2(67)		0	2(20)
Pesaro sınıfı	Klas 2			0	2(20)
	Klas 3	3(100)		1(100)	8(80)
Hazırlama rejimi	BU+CYC	0		0	2(20)
	Pesaro 26 +ATG	3(100)		1(100)	8(80)
GVHH gelişimi	Var	1(33)		0	2(20)
	Yok	2(67)		1(100)	8(80)

4.4. Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidisi olan 1 hasta vardı ve hastada hipotiroidi HKHN sonrası ortaya çıktı. Özelliklerine bakıldığında 18 yaşın üzerinde HKHN yapılmış, Pesaro klas 3 grubunda, ≥2500 ng/mL ferritin değeri olan GVHH gelişmemiş bir hastaydı.

4.5. Osteoporoz ve Kemik Metabolizması:

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi Ca ortalamaları $9,43 \pm 0,46$ mg/dl, P ortalamaları $5,23 \pm 0,83$ mg/dl, ALP ortalamaları $217,79 \pm 115,56$ U/L, PTH ortalamaları $23,13 \pm 10,88$ ng/ml ve 25 OH vitamin D ortalamaları $20,72 \pm 12,34$ ng/mL olarak saptandı. HKHN sonrası 1. yıl Ca ortalamaları $9,46 \pm 0,44$ mg/dl, P ortalamaları $4,69 \pm 0,72$ mg/dl, ALP ortalamaları $207,45 \pm 91,54$ U/L, PTH ortalamaları $37,67 \pm 20,34$

ng/ml ve 25 OH vitamin D ortalamaları $18,79 \pm 13,46$ ng/mL saptandı. HKHN sonrası 2. yıl Ca ortalamaları $9,53 \pm 0,46$ mg/dl, P ortalamaları $4,69 \pm 0,61$ mg/dl, ALP ortalamaları $175,87 \pm 69,23$ U/L, PTH ortalamaları $37,63 \pm 19,45$ ng/ml ve 25 OH vitamin D ortalamaları $20,92 \pm 12,33$ ng/mL olarak saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kemik metabolizması değerleri

		HKHN Öncesi	HKHN SONRASI		HKHN OLMAYANLAR
			1. YIL	2. YIL	
Ca	Ortalama	9,43	9,46	9,53	9,63
	Std Sapma	0,46	0,44	0,46	0,45
	Sayı	56	56	55	27
P	Ortalama	5,23	4,69	4,69	4,45
	Std Sapma	0,83	0,72	0,61	0,80
	Sayı	56	56	55	27
ALP	Ortalama	217,79	207,45	175,87	165,85
	Std Sapma	115,56	91,54	69,23	126,23
	Sayı	56	55	55	27
PTH	Ortalama	23,13	35,67	37,63	29,81
	Std Sapma	10,88	20,34	19,45	12,28
	Sayı	32	21	22	16
Dvit25oh	Ortalama	20,72	18,79	20,92	18,36
	Std Sapma	12,34	13,46	12,33	11,36
	Sayı	37	41	44	25

Ca sınırlarına göre HKHN öncesi dönemde hipokalsemik olan 3 hastadan birinde (%33) 25 OH vitamin D yetmezliği vardı. Ayrıca diğer bir hastada (%33) ALP yüksekliği vardı; fakat bu hastada 25 OH vitamin D'ye bakılmadı. Diğer parametreler normal sınırlardaydı. HKHN sonrası 1. yılda hipokalsemik olan 4 hastadan birinde (%25) beraberinde 25 OH vitamin D yetmezliği, birinde (%25) ALP yüksekliği vardı ve bu hastaların kalsiyum metabolizmasına ait diğer verileri normal sınırlardaydı. Kalan 2 hastanın (%50) 25 OH vitamin D ve PTH değerlerine bakılmadı. HKHN sonrası 2. yılda hipokalsemik olan 4 hastadan ikisinde (%50) beraberinde 25 OH vitamin D yetmezliği vardı. Uzun dönem izlemlerinde Ca düşüklüğü olan hastalarda 25 OH vitamin D ve parathormon tekrar bakılmadı. İzlemde hipoparatiroidi tanısı konulmuş 1 hasta vardı. Bu hastada HKHN sonrası 1. yılda parathormon düşüklüğü ortaya çıktı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. HKHN öncesi ve sonrasındaki kalsiyum değerlerine göre gruplandırma

		Sayı	Yüzde
Ca HKHN öncesi	Hipokalsemi	3	5,4%
	Normal	53	94,6%
	Hiperkalsemi	0	0,0%
Ca HKHN 1. yıl	Hipokalsemi	4	7,1%
	Normal	52	92,9%
	Hiperkalsemi	0	0,0%
Ca HKHN 2. yıl	Hipokalsemi	4	7,3%
	Normal	51	92,7%
	Hiperkalsemi	0	0,0%

Fosfor (P) sınırlarına göre HKHN öncesi dönemde 5 hastada hiperfosfatemi vardı (%8,9). 1 hastada hiperfosfatemiye hipokalsemi eşlik etmekteydi; fakat parathormon normal sınırlardaydı. HKHN sonrası 1. ve 2. yılda hiperfosfatemik hasta yoktu ve ca değerleri düşük olan hastaların hepsinin parathormonları normal sınırlardaydı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. HKHN öncesi ve sonrasındaki fosfor değerlerine göre gruplandırma

		Sayı	Yüzde
P HKHN öncesi	Hipofosfatemi	2	3,6%
	Normal	49	87,5%
	Hiperfosfatemi	5	8,9%
P HKHN 1. yıl	Hipofosfatemi	2	3,6%
	Normal	54	96,4%
	Hiperfosfatemi	0	0,0%
P HKHN 2. yıl	Hipofosfatemi	1	1,8%
	Normal	54	98,2%
	Hiperfosfatemi	0	0,0%
P HKHN 3. yıl	Hipofosfatemi	1	16,7%
	Normal	5	83,3%
	Hiperfosfatemi	0	0,0%

D vitamini sınırlarına göre hastalar değerlendirildiğinde HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl olmak üzere aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. D vitamini düzeylerine göre gruplandırma

		Sayı	Yüzde
D vit HKHN öncesi grup	Eksiklik	17	27,4%
	Yetersizlik	20	32,3%
	Normal	25	40,3%
Dvit grup HKHN 1. yıl	Eksiklik	16	39,0%
	Yetersizlik	10	24,4%
	Normal	15	36,6%
D vit HKHN 2.yıl	Eksiklik	12	27,3%
	Yetersizlik	11	25,0%
	Normal	21	47,7%

Parathormon düzeylerine bakıldığında HKHN öncesi dönemde 4 hasta (%12,5), HKHN sonrası 1. yılda 1 hasta (%4,8), HKHN sonrası 2. yılda 1 hasta (%4,5) hipoparatiroidikti. HKHN sonrası 1. yılda olan hastanın hipoparatiroidisi sebat etmiş, diğerleri normale dönmüştü (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Parathormon sınırlarına göre hasta dağılımı

		Sayı	Yüzde
PTH HKHN öncesi	Hipoparatioidi	4	12,5%
	Normal	28	87,5%
	Hiperparatioidi	0	0,0%
PTH HKHN 1. yıl	Hipoparatioidi	1	4,8%
	Normal	18	85,7%
	Hiperparatioidi	2	9,5%
PTH HKHN 2. yıl	Hipoparatioidi	1	4,5%
	Normal	19	86,4%
	Hiperparatioidi	2	9,1%

Alkalen fosfataz sınırlarına göre hastalar değerlendirildiğinde HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl olmak üzere aşağıdaki gibi gruplandırıldı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. HKHN durumu ve yaş sınırlarına göre ALP değerleri gruplandırması

			Düşük	Normal	Yüksek
0-2 yaş	ALP HKHN öncesi	Sayı	0	3	0
		Yüzde	0,0%	100,0%	0,0%
	ALP HKHN 1. Yıl	Sayı	0	3	0
		Yüzde	0,0%	100,0%	0,0%
	ALP HKHN 2. Yıl	Sayı	0	3	0
		Yüzde	0,0%	100,0%	0,0%
2-10 yaş	ALP HKHN öncesi	Sayı	0	25	5
		Yüzde	0,0%	83,3%	16,7%
	ALP HKHN 1. Yıl	Sayı	0	28	2
		Yüzde	0,0%	93,3%	6,7%
	ALP HKHN 2. yıl	Sayı	0	29	1
		Yüzde	0,0%	96,7%	3,3%
10-18 yaş	ALP HKHN öncesi	Sayı	4	15	3
		Yüzde	18,2%	68,2%	13,6%
	ALP HKHN 1. yıl	Sayı	1	17	3
		Yüzde	4,8%	81,0%	14,3%
	ALP HKHN 2. yıl	Sayı	4	18	0
		Yüzde	18,2%	81,8%	0,0%
>18 yaş	ALP HKHN öncesi	Sayı	0	1	0
		Yüzde	0,0%	100,0%	0,0%
	ALP HKHN 1. yıl	Sayı	0	1	0
		Yüzde	0,0%	100,0%	0,0%
	ALP HKHN 2. yıl	Sayı	0	0	0
		Yüzde	0,0%	0,0%	0,0%

HKHN yapılan hastalardan HKHN öncesi BMD'sine bakılan 21 hasta (%37,5) vardı. Bunların 5'inde (%23,8) osteoporoz saptandı. Tanı alan hastaların 2'si (%40) 7 yaş altında, 3'ü (%60) 7 yaş üzerindeydi. 4'ü (%80) kadın, 1'i (%20) erkekti ve hepsi (%100) pesaro klas 3 olarak sınıflandırıldı. Hastalardan birinin (%20) ferritini >2500'dü. HKHN yapıldıktan sonra ilk 2 yıl içinde 18 hastanın (%32,1) BMD'si değerlendirildi ve 3 hastada osteoporoz (%16,6) saptandı. Tanı alan hastaların 2'si (%67) erkek, 1'i (%33) kadındı. 1 hasta (%33) >7 yaş, 2 hasta (%67) ≤ 7 yaşındaydı. Tüm hastaların (%100) HKHN öncesi ferritin değerleri < 2500'dü. 1 hasta (%33,3) pesaro klas 3, 1 (%33,3) hasta klas 1, 1 hasta (%33,3) klas 2 hazırlama rejimi aldı. Sonuç olarak 2018 yılındaki izlemde 3 hastada (%5,3) osteoporoz sebat etmekteydi;

bunlardan 1 hastaya (%33) HKHN öncesi, kalan 2 hastaya (%67) HKHN sonrası tanı konuldu (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. HKHN yapılan ve yapılmayan hastaların osteoporoz değerlendirmesi

		HKHN öncesi	HKHN sonrası 1 ve 2. yıl
BMD ile Değerlendirilen Hasta Sayısı		21 (%37,5)	18 (%32,1)
Osteoporoz		5 (23,8)	3 (16,6)
Cinsiyet	Kadın	4 (80)	1 (33)
	Erkek	1 (20)	2 (67)
KIT yapılma yaşı	≤7 yaş	2 (40)	2 (67)
	>7 yaş	3 (60)	1 (33)
Ferritin	<2500	4 (80)	3 (100)
	≥2500	1 (20)	0
Pesaro	Klas 1	0	1 (33,3)
	Klas 2	0	1 (33,3)
	Klas 3	5 (100)	1 (33,3)

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi, HKHN sonrası 1.ve 2.yıl Ca, P, ALP, PTH, 25-OH vitamin D değerleri ile HKHN öncesi ferritin, şelasyon durumu (<2500 ng/mL ve ≥ 2500 ng/mL), Pesaro sınıflaması, düzenli-düzensiz şelasyon, hazırlama rejimi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN yapılan hastaların HKHN sonrası 1.yıl ve 2.yıl Ca, P, ALP, PTH, 25-OH vitamin D değerleri ile GVHH arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4.6. Dislipidemi:

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi total kolesterol ortalamaları 115 ± 22 mg/dL, HDL ortalamaları $34,24 \pm 9,34$ mg/dL, LDL ortalamaları $62,93 \pm 19,63$ mg/dL, VLDL ortalamaları $23,03 \pm 13,85$ mg/dL ve trigliserit ortalamaları $109,02 \pm 56,37$ mg/dL idi. HKHN sonrası 1. yıl total kolesterol ortalamaları $141,43 \pm 27,82$ mg/dL, HDL ortalamaları $39,97 \pm 12,65$ mg/dL, LDL ortalamaları $72,99 \pm 28,88$ mg/dL, VLDL ortalamaları $26 \pm 19,31$ mg/dL ve trigliserit ortalamaları $103,87 \pm 65$ mg/dL idi. HKHN sonrası 2. yıl total kolesterol ortalamaları $138,30 \pm 30,5$ mg/dL, HDL ortalamaları $44,56 \pm 20,5$ mg/dL, LDL ortalamaları $81,18 \pm 26,2$ mg/dL, VLDL ortalamaları $20,12 \pm 16,73$ mg/dL ve trigliserit ortalamaları $91,3 \pm 57,76$ mg/dL idi (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Lipid profili değerlerinin HKHN öncesi, HKHN sonrası ve HKHN olmayanlarında değerlendirilmesi

		HKHN Öncesi	HKHN SONRASI		HKHN OLMAYANLAR
			1. YIL	2. YIL	
Total kolesterol	Ortalama	115,82	141,43	138,30	121,00
	Std Sapma	22,04	27,82	30,50	31,08
	Sayı	55	53	50	25
HDL	Ortalama	34,24	39,97	44,56	33,92
	Std Sapma	9,34	12,65	20,55	10,16
	Sayı	55	52	50	25
LDL	Ortalama	62,93	72,99	81,18	55,76
	Std Sapma	19,63	28,88	26,20	21,10
	Sayı	55	52	50	25
VLDL	Ortalama	23,03	26,00	20,12	25,72
	Std Sapma	13,85	19,31	16,73	9,65
	Sayı	55	52	49	25
Trigliserit	Ortalama	109,02	103,87	91,30	128,40
	Std Sapma	56,37	65,03	57,76	48,62
	Sayı	55	53	50	25

HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl total kolesterol verileri incelendiğinde HKHN öncesinde kolesterol yüksekliği olan hastanın olmadığı görüldü. HKHN sonrası dönemde ise sadece 1 hastanın (%1,9) 2 yıl boyunca total kolesterol değerlerinin normal sınırın üzerinde olduğu saptandı (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Yıllara göre kolesterol değerleri

Kolesterol Değerleri		Sayı	Yüzde %
HKHN öncesi	Normal	55	100,0%
	Yüksek	0	0,0%
HKHN 1. yıl	Normal	52	98,1%
	Yüksek	1	1,9%
HKHN 2. yıl	Normal	49	98,0%
	Yüksek	1	2,0%

Hastaların LDL değerleri incelendiğinde HKHN öncesi ve sonrasındaki takiplerinde LDL yüksekliği olan HKHN öncesi 1 hasta (1,8), HKHN sonrası 2. yıl ise 2 hasta (%4) olduğu görüldü.

Hastaların VLDL değerleri incelendiğinde HKHN öncesi 10 hastanın (%18,2) VLDL değeri yüksekken HKHN sonrası 1. yılda 12 hastanın (%23,1), 2. yılda 9 hastanın (%18,4) VLDL değerleri normal sınırların üzerindeydi.

Tablo 4.26. Lipid parametreleri

Lipid Parametreleri			Sayı	Yüzde %
Total Kolesterol	HKHN öncesi	Normal	55	100,0%
		Yüksek	0	0,0%
	HKHN sonrası 1. yıl	Normal	52	98,1%
		Yüksek	1	1,9%
	HKHN sonrası 2. yıl	Normal	49	98,0%
		Yüksek	1	2,0%
LDL	HKHN öncesi	Normal	54	98,2%
		Yüksek	1	1,8%
	HKHN sonrası 1. yıl	Normal	52	100,0%
	HKHN sonrası 2. yıl	Normal	48	96,0%
		Yüksek	2	4,0%
VLDL	HKHN öncesi	Normal	45	81,8%
		Yüksek	10	18,2%
	HKHN sonrası 1. yıl	Normal	40	76,9%
		Yüksek	12	23,1%
	HKHN sonrası 2. yıl	Normal	40	81,6%
		Yüksek	9	18,4%
HDL	HKHN öncesi	Düşük	40	72,7%
		Sınır	8	14,5%
		Yüksek	7	12,7%
	HKHN sonrası 1. yıl	Düşük	31	59,6%
		Sınır	6	11,5%
		Yüksek	15	28,8%
	HKHN sonrası 2. yıl	Düşük	20	40,0%
		Sınır	12	24,0%
		Yüksek	18	36,0%
Trigliserit	HKHN öncesi	Normal	19	34,5%
		Sınır	20	36,4%
		Yüksek	16	29,1%
	HKHN sonrası 1. yıl	Normal	25	48,1%
		Sınır	10	19,2%
		Yüksek	17	32,7%
	HKHN sonrası 2. yıl	Normal	28	56,0%
		Sınır	8	16,0%
		Yüksek	14	28,0%

Hastaların trigliserit değerleri incelendiğinde HKHN öncesi 16 hastanın (%29,1) trigliserit değeri yüksekken HKHN sonrası 1. yılda 17 (%32,7), 2. yılda 14 hastanın (%32,7) trigliserit değerleri yüksekti.

Hastaların HDL değerleri incelendiğinde HKHN öncesi 40 hastanın (%72,7), HKHN sonrası 1. yılda 31 (%59,6), HKHN sonrası 2.yılda 20 hastanın (%40) HDL değerleri düşüktü (Tablo 4.26).

Metabolik sendrom açısından değerlendirilen, HDL değeri düşük, LDL değeri yüksek olan HKHN öncesi ve HKHN sonrası 1 hasta olmak üzere toplamda 2 hasta vardı. Bu hastalardan birincisinde HKHN sonrası 1. yılda obezitesi ve hipertrigliseridemi tanışı kondu; fakat 2018 yılına kadar olan izleminde dislipidemi ve obezitesinin gerilediği görüldü. Diğer hastanın izleminde obezitesi olmadı.

2018 yılına kadar olan izlemde 4 hastada uzun süreli dislipidemi (hipertrigliseridemi) geliştii görüldü. Bu hastalardan 2 tanesinde HKHN öncesi dislipidemi varken diğer 2'sinde HKHN sonrası dislipidemi meydana geldi. HKNH öncesi dönemde dislipidemi olan 1 hastada HKHN sonrasında sebat eden obezite görüldü.

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi ve HKHN sonrası 2. yıl total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit değerleri ile ferritin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde anlamlı bir sonuç bulunmadı. HKHN yapılan hastaların HKHN sonrası 1. yıl total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit değerleri ile HKHN öncesi ferritin değerleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN öncesi ferritin değeri ile VLDL değeri arasında pozitif korelasyon gösteren anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,03$). Ferritin değeri arttıkça VLDL değerinin de arttığı görüldü.

HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥ 2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit değerleri karşılaştırıldı. Anlamlı fark saptanmadı.

Hazırlama rejimi ve GVHH ile nakil sonrası 1. ve 2. yıl total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık görülmedi.

Şelasyonun düzenli yapılması ile HKHN öncesi total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde şelasyonu düzensiz olan hastaların LDL, total kolesterol ve HDL düzeylerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,00$, $p=0,022$) (Tablo 4.27). Düzenli şelasyon ile total kolesterol, LDL değerleri artmasına rağmen bu artış düzeyi normal sınırları aşacak miktarda değildi. Düzenli şelasyon yapılanlarında HDL ortalaması anlamlı oranda düzensiz şelasyon grubuna göre yüksek olmasına rağmen her iki grubun da HDL ortalamaları normal sınırların altındaydı. Düzenli-düzensiz şelasyon alanlar ile HKHN sonrası 1.yılın total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit karşılaştırılmasında LDL ve VLDL değerlerinde anlamlı bir ilişki görüldü. Düzensiz şelasyon alan hastalarda LDL değeri ($p<0,01$) anlamlı derecede düşük iken VLDL değeri düzensiz şelasyon alanlarda daha yüksekti ($p<0,01$). Şelasyon durumu ile HKHN sonrası 2. yılın total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit karşılaştırılmasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Şelasyon düzeni ile lipit profili ilişkisi

		Şelasyon	Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
HKHN öncesi	Total Kolesterol	düzensiz (n=36)	109,11±15,50	0,00
		düzenli (n=18)	131,17±25,16	
	HDL	düzensiz (n=36)	32,72±9,40	0,03
		düzenli (n=18)	38,07±7,90	
	LDL	düzensiz (n=36)	56,83±12,30	0,00
		düzenli (n=18)	75,86±25,44	
	VLDL	düzensiz (n=36)	22,71±14,16	0,69
		düzenli (n=18)	24,33±13,64	
	Trigliserit	düzensiz (n=36)	103,72±49,36	0,31
		düzenli (n=18)	122,56±68,27	
HKHN 1. yıl	Total Kolesterol	düzensiz (n=33)	138,06±26,30	0,17
		düzenli (n=19)	149,26±29,02	
	HDL	düzensiz (n=33)	40,03±13,36	0,94
		düzenli (n=18)	40,31±11,86	
	LDL	düzensiz (n=33)	65,89±30,97	0,01
		düzenli (n=18)	87,64±17,91	
	VLDL	düzensiz (n=33)	31,53±22,18	0,01
		düzenli (n=18)	15,76±4,69	
	Trigliserit	düzensiz (n=33)	115,48±77,64	0,07
		düzenli (n=19)	81,68±25,49	
HKHN 2. yıl	Total Kolesterol	düzensiz (n=33)	137,67±21,94	0,87
		düzenli (n=17)	139,53±43,41	
	HDL	düzensiz (n=33)	40,82±9,23	0,19
		düzenli (n=17)	51,84±32,21	
	LDL	düzensiz (n=33)	79,02±26,95	0,41
		düzenli (n=17)	85,35±24,94	
	VLDL	düzensiz (n=33)	20,47±13,78	0,86
		düzenli (n=16)	19,41±22,13	
	Trigliserit	düzensiz (n=33)	99,61±60,78	0,13
		düzenli (n=17)	75,18±49,08	

Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarla ile HKHN öncesi total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit arasında ilişki yoktu. Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarla ile HKHN sonrası 1. yıl LDL ($p=0,033$) değeri arasında anlamlı ilişki vardı. Splenektomi yapılanlarda LDL değeri daha yüksek olmasına rağmen normal aralıktaydı. Splenektomi ile HKHN sonrası 2. yıl LDL ($p=0,00$) değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. Splenektomi yapılanların LDL değeri daha yüksek saptandı fakat normal aralıktaydı. Diğer değişkenlerle arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Splenektomi durumu ile LDL ilişkisi

		Splenektomi	Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
LDL	HKHN öncesi	yok (n=45)	62,15±21,02	0,40
		var (n=9)	66,60±12,32	
	HKHN 1. yıl	yok (n=44)	70,24±29,77	0,03
		var (n=7)	90,14±18,27	
	HKHN 2. yıl	yok (n=41)	75,77±20,60	0,00
		var (n=8)	111,12±33,71	

HKHN yapılan hastaların Pesaro sınıfları ile HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı farklılık bulunmadı. HKHN öncesi LDL değeri ile hastalar Pesaro sınıflarına göre karşılaştırıldığında Pesaro klas 3 olarak gruplandırılan hastaların daha düşük LDL değerlerine sahip olduğu saptandı ($p=0,039$). HKHN sonrası 1 ve 2. yıl LDL değerleri ile arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. HKHN öncesi lipit profili ile Pesaro sınıfı arasındaki ilişki

	Pesaro Sınıfı	Ortalama (Std. Deviasyon)	P değeri
Total kolesterol	class 1 (n=5)	129,20±22,33	0,20
	class 2 (n=15)	120,73±29,10	
	class 3 (n=34)	111,18±17,50	
	class 1-2 (n=1)	133,00	
	Total (n=55)	115,82±22,04	
HDL	class 1 (n=5)	36,64±9,00	0,83
	class 2 (n=15)	34,65±10,55	
	class 3 (n=34)	33,54±9,12	
	class 1-2 (n=1)	39,80	
	Total (n=55)	34,24±9,34	
LDL	class 1 (n=5)	84,80±34,09	0,04
	class 2 (n=15)	65,21±19,18	
	class 3 (n=34)	58,59±15,46	
	class 1-2 (n=1)	67,00	
	Total (n=55)	62,93±19,63	
VLDL	class 1 (n=5)	25,60±17,63	0,80
	class 2 (n=15)	25,36±14,85	
	class 3 (n=34)	21,54±13,29	
	class 1-2 (n=1)	26,00	
	Total (n=55)	23,03±13,85	
Trigliserit	class 1 (n=5)	128,60±88,41	0,29
	class 2 (n=15)	127,67±74,24	
	class 3 (n=34)	97,32±39,32	
	class 1-2 (n=1)	129,00	
	Total (n=55)	109,02±56,37	

HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi karaciğer fibrozisi olup olmamasına göre gruplandırılıp HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. ve 2. yıl total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Hazırlama rejimi, GVHH gelişimi, karaciğer fibrozisi, splenektomi durumu ile aterojenik indeks ilişkileri değerlendirildiğinde HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. ve 2. yıl arasında anlamlı ilişki görülmedi.

4.7. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM)

HKHN öncesi açlık insülini ortalama $10,28 \pm 6,87$ $\mu\text{U/mL}$ saptandı. HKHN sonrası 1. yıl açlık insülini $12,05 \pm 8,42$ $\mu\text{U/mL}$, HKHN sonrası 2. yıl açlık insülini $9,71 \pm 4,63$ $\mu\text{U/mL}$ saptandı (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Açlık insülin değerleri

	Ortalama (Std. Deviasyon)
HKHN Öncesi (n=50)	10,28±6,87
HKHN Sonrası 1. Yıl (n=47)	12,05±8,42
HKHN Sonrası 2. Yıl (n=51)	9,71±4,63
HKHN Olmayanlar (n=23)	7,55±3,93

56 HKHN yapılan hastada 2018 yılına kadar izlendiğinde uzun süreli insülin direnci gelişen 4'ü kadın 3'ü erkek olmak üzere toplam 7 hasta vardı. Hastaların 3'ü postpubertal 4'ü prepubertaldi. Bu 7 hastanın birinde HKHN öncesi dönemde, üçünde ise HKHN sonrası 1. yılda insülin direnci gelişti. Diğer hastalarda 2018'e kadar süren izlem sürecinde insülin direnci gelişti. 7 hastadan 3'ünde obezite ile beraber insülin direnci mevcuttu. 1 hastanın ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL olarak bulundu. Pesaro sınıflamasında 3 hasta klas 2, 2 hasta klas 1, 2 hasta klas 3 olarak sınıflandırıldı. 1 hastada HKHN sonrası GVHH gelişti (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. İnsülin direnci gelişen hastalar

		Sayı	Oran
Cinsiyet	Kadın	4	57%
	Erkek	3	43%
İnsülin direnci gelişme dönemi	HKHN Öncesi	1	14%
	1. yıl	3	43%
	2. yıl ve Sonrası	3	43%
Puberte durumu	Prepubertal	4	57%
	Postpubertal	3	43%
Pesaro sınıfı	Class 1	2	29%
	Class 2	3	42%
	Class 3	2	29%
GVHH gelişimi	Var	1	14%
	Yok	6	86%
Obezite	Var	3	43%
	Yok	4	57%

RBMI değerleri incelendiğinde HKHN öncesi 1 hastanın RBMI değeri >120, HKHN sonrası 1. yılda 3 hastanın, HKHN sonrası 2. yılda 3 hastanın RBMI değeri yüksek ve obezite ile uyumluydu. 2018 yılına kadarki izlemde bu hastalardan 2'sinde obezitenin devam ettiği, her iki hastada da insülin direnci geliştiği görüldü.

HKHN öncesi ferritin değeri ile HKHN öncesi ve HKHN sonrası 1. ve 2. yıl açlık insülinini karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl açlık insülin değerleri karşılaştırıldı. Anlamlı fark saptanmadı.

Pesaro sınıflaması, düzenli-düzensiz şelasyon, karaciğer fibrozisi ile HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl açlık insülini değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi. GVHH, hazırlama rejimi ile HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl açlık insülini arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

HKHN Yapılmayan Hastalarda Son Dönem Bulgular

Tablo 4.32. HKHN Yapılmayan Hastaların Demografik ve Hematolojik Verileri

Güncel Yaşı (Ort±Std Spm)		21,08±10,78
Ferritin (Ort±Std Spm)		2873,22±2106,38
Vücut Ağırlığı (Ort±Std Spm)		48,68±21,07
BOY (Ort±Std Spm)		149,84±26,44
Tanı Yaşı (ortanca(min-max))		0,58(0,08-7,25)
Takip Süresi (Ort±Std Spm)		14,94±12,61
Kardiyak MRI (Ortanca-(Min-Max))		28 (6,4-36)
KC MRG (Ortanca-(Min-Max))		1,40 (0-9)
Cinsiyet n(%)	Kadın	7(25,9)
	Erkek	20(74,1)
Splenektomi n(%)	Yok	15(55,56)
	Var	12(44,44)
Şelatör Alma Durumu n(%)	Desferrioksamin"desferal"	3(11,11)
	Deferasiroks"exjade"	14(51,85)
	Desferrioksamin+Deferipron	10(37,04)

HKHN olmayan β -TM li hastaların toplam 27 hastanın 7'si kadın (%25,9), çoğunluğu oluşturan 20'si ise erkekti. Güncel yaşları 21,08±10,78 olup ortalama tanı alma yaşları 0,58 (0,08-7,25) idi. Hastaların Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji kliniğinde takip edildikleri süre 14,94±12,61 yıl arasında değişmekteydi.

Hastaların ferritin değerleri geriye dönük son 5 yıl esas alınarak incelendi. Yıllık olarak en yüksek ve en düşük ferritin değerlerinin ortalaması alındı. Ortalama ferritin değerleri 2873,22±2106,38 ng/dL arasındaydı. 14 hastanın deferasiroks (%51,8), 3 hastanın desferrioksamin (%11,11), 10 hastanın deferipron + desferrioksamin (%37,04)'i son yılda şelasyon amacı ile kullandığı saptandı. Hastaların demir birikimini saptamak için yapılan karaciğer ve kardiyak MRG sonuçlarının dağılımının nonparametrik olması sebebiyle ortanca değeri kullanıldı. Karaciğer MRG ortanca değeri 1.4 (min 0- max 9). Kardiyak MRG ortanca değeri 28 (min 6,4-max 36). Hastaların 12 sine splenektomi yapıldı (%44,44).

Boy kısalığı ve büyüme geriliği:

Tablo 4.33. HKHN yapılmayan hastaların boy SDS ve RBMI verileri

	Ortalama (Std. Sapma)
RBMI (n=27)	98,34±16,34
Boy SDS (n=27)	-0,90±1,20

HKHN yapılmayan hastaların RBMI değerleri 98,34±16,34, boy SDS değerleri -0,90±1,20 saptandı. HKHN yapılmayan talasemi hastalarında izlemde 5 kişide boy kısalığı saptandı. 2018 yılındaki son verileri incelenen hastalarda ise 4 tanesinin boyu -2 SDS altında saptandı, 1 hastaya büyüme hormonu tedavisi verildi ve bununla boyu>-2 SDS'ye yükseldi. Tüm hastalar postpubertaldi. Hastaların hepsi erkek cinsiyete sahipti. Boy kısalığı gelişen 5 hastanın son 5 yıl en yüksek ve en düşük yıllık ferritin değerleri ortalaması hesaplandığında sadece 1 hastanın ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL idi. 18 yaşın üzerinde olması nedeniyle BMI SDS'si değerlendirilmedi.

4 hastada RBMI değeri >120 olarak sınıflandırılarak obeziteleri saptandı.

Tablo 4.34. HKHN yapılmayan hastaların izlemdeki değerlendirmeleri

		Sayı (Yüzde)
HKHN Yapılmayan Toplam Hasta		27
Boy SDS <-2 SDS		5(18,5)
Cinsiyet	Erkek	5(100)
	Kadın	0
Puberte	Prepubertal	0
	Postpubertal	5(100)
Ferritin	<2500	4(80)
	≥ 2500	1(20)
Büyüme Hormonu	Aldı	1(20)
	Almadı	4(80)
	≤ 120	1(20)
2018 Boy SDS	<-2 SDS	4(80)
	≥ -2 SDS	1(20)

Kc ve kardiyak MRG ile RBMI ve boy SDS'si arasında ilişki bulunmadı.

Hipotiroidi

Tablo 4.35. HKHN yapılmayan hastaların TFT verileri

	Ortalama (Std. Sapma)
TSH (n=27)	2,47±1,23
sT4 (n=27)	12,66±3,42

HKHN yapılmayan hastaların ortalama TSH değeri 2,47±1,23 mIU/L ve sT4 değerleri 12,66±3,42 pmol/L olarak saptanmıştır. 2018 yılındaki son verileri incelenen hastaların 5 tanesinde klinik hipotiroidi, 1 tanesinde subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Klinik hipotiroidi gelişen 5 hastanın son 5 yıl yıllık en yüksek ve en düşük ferritin değerleri ortalaması hesaplandığında sadece 2 hastanın ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL'dür. Hastaların 4'ü erkek, 1'i kadındır.

Tablo 4.36. HKHN yapılmayan hastaların hipotiroidi açısından uzun dönem takipleri

		Klinik Hipotiroidi n(%)	Subklinik hipotiroidi n(%)
Toplam		5	1
Cinsiyet	Kadın	1 (20)	1(100)
	Erkek	4 (80)	
Ferritin	<2500	3 (60)	1(100)
	≥ 2500	2 (40)	

Kc ve kardiyak MRG ile sT4 ve TSH arasında ilişki bulunmadı.

Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

HKHN yapılmayan hastalarda verilerine ulaşılanlar arasında 5 hastanın hipogonadotropik hipogonadizmi olduğu görüldü. Bu hastalardan 3'ü (%60) erkek, 2'si (%40) kadındır ve hastaların hepsi postpubertal yaş sınırındaydı. HKHN yapılmayan hastalarda hipergonadotropik hipogonadizmi olan hasta yoktur. Hipogonadotropik hipogonadizm gelişen 5 hastanın son 5 yıl en yüksek ve en düşük ferritin değerlerinin ortalamalarına bakıldığında 2 hastanın (%40) ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL idi.

Tablo 4.37. HKHN yapılmayan hastaların puberte açısından uzun dönem takipleri

		Sayı (Yüzde)
HKHN Yapılmayan Toplam Hasta		27
Hipergonadotropik hipogonadizm		0
Hipogonadotropik hipogonadizm		5(18,5)
Cinsiyet	Erkek	3 (60)
	Kadın	2 (40)
Puberte	Prepubertal	0
	Postpubertal	5(100)
Ferritin	<2500	3 (60)
	≥2500	2 (40)

Hipoparatroidi Osteoporoz ve Kemik Metabolizması:

Hipoparatroidisi olan hastamız yoktu.

HKHN yapılmayan hastaların son dönem ortalama ca değeri $9,63 \pm 0,45$ mg/dl, p değeri $4,45 \pm 0,80$ mg/dl, alp değeri $165 \pm 126,23$, PTH değeri $29,81 \pm 12,28$ ng/ml ve 25 oh D vitamini $18,36 \pm 11,36$ ng/mL olarak saptandı.

Son verileri alınan 27 hastadan hiçbirinin hipokalsemisi, hiperfosfatemisi yoktu. Parathormon düşüklüğü olan hastaya ratlanmamıştır. D vitamini düzeylerine bakıldığında 10 hastada (%40) D vitamini düzeyi <12 ng/mL, 3 hastada (%12) 12-20 ng/mL arasında, kalan 12 hastada (%48) >20 ng/mL olduğu görüldü.

HKHN yapılmayan hastaların son dönem ca değerlerine bakıldığında 26 hastanın ca değeri normal sınırlarda (%96,3) 1 hasta hiperkalsemik (%3,7) olarak saptandı. Son dönem p değerlerine bakıldığında 2 hastada hipofosfatemi vardı 25 hastanın p değerleri normal sınırlardaydı.

Tablo 4.38. HKHN yapılmayan hastaların kalsiyum, fosfor ve 25 OH D vitamini klinikleri

		Sayı (Yüzde)
Kalsiyum	Hipokalsemi	0
	Normal	26 (96,3)
	Hiperkalsemi	1 (3,7)
Fosfor	Hipofosfatemi	2 (7,4)
	Normal	25 (92,6)
	Hiperfosfatemi	0
25OH D vitamini	<12 ng/mL	10 (40)
	12-20 ng/mL	3 (12)
	>20 ng/mL	12 (48)
Parathormon	Hipoparatiroidi	0
	Normal	27 (100)
	Hiperparatiroidi	0

HKHN yapılmayan hastaların başvurudan 2018 yılına kadar 4 hastada (%14,8) osteoporoz saptandı; bu hastaların 2'si erkek 2'si kadındı. HKHN yapılmayan ve osteoporoz gelişen 3 hastanın ferritin değeri ≥ 2500 idi.

Tablo 4.39. HKHN yapılmayan hastaların uzun dönem osteoporoz durumları

		Sayı (Yüzde)
HKHN Yapılmayan Toplam Hasta		27
Osteoporoz		4 (14,9)
Cinsiyet	Erkek	2 (50)
	Kadın	2 (50)
Ferritin	<2500	1 (25)
	≥ 2500	3 (75)

Kc ve kardiyak MRG ile CA, P, ALP, PTH ve 25 OH vitamin D arasında ilişki bulunmadı.

Dislipidemi

Tablo 4.40. HKHN yapılmayan hastaların lipid profilleri

Total Kolesterol	Ortalama	121,00
	Std Sapma	31,08
	Sayı	25
HDL	Ortalama	33,92
	Std Sapma	10,16
	Sayı	25
LDL	Ortalama	55,76
	Std Sapma	21,10
	Sayı	25
VLDL	Ortalama	25,72
	Std Sapma	9,65
	Sayı	25
Trigliserit	Ortalama	128,40
	Std Sapma	48,62
	Sayı	25

HKHN yapılmayan hastalarda total kolesterol $121 \pm 31,08$ mg/dL, HDL $33,92 \pm 10,16$ mg/dL, LDL $55,76 \pm 21,10$ mg/dL, VLDL $25,72 \pm 9,65$ mg/dL, trigliserit $128,40 \pm 48,62$ mg/dL olarak saptandı.

HKHN yapılmayan hastaların son dönem bulguları değerlendirildiğinde sadece 1 hastanın total kolesterol değeri yüksek, 24 hastanın normal sınırlardaydı (%96). LDL sınırı normalin üstünde hasta yoktur, 10 hastanın VLDL değeri yüksek (%40), 15'inin normal sınırlardaydı (%60). 19 hastanın (%76) HDL değeri düşük, 6 hastanın (%24) normal saptanmıştır. HDL değeri düşük olan hastalardan LDL değeri yüksek olana rastlanmamıştır. 11 hastanın (%45,9) trigliserit değeri yüksek, 14'ünün (normal sınırlardaydı. 3 hasta dislipidemi açısından medikal tedavi görmesi nedeniyle son dönem bulguları normal sınırlardaydı.

Tablo 4.41. HKHN yapılmayan hastaların uzun dönem lipid profili dağılımları

		Sayı (Yüzde)
Total Kolesterol	Normal	24 (96)
	Yüksek	1 (4)
LDL	Normal	25 (100)
	Yüksek	0
HDL	Düşük	19 (76)
	Normal	6 (24)
VLDL	Normal	15 (60)
	Yüksek	10 (40)
Trigliserit	Normal	14 (56)
	Yüksek	11 (44)

Son dönem veriler incelendiğinde obezite saptanan 4 hastanın hepsinde dislipidemi (hipertrigliseridemi) vardı. Son dönem toplam 14 hastada dislipidemi vardı. 1 hastada hiperkolesterolemi geri kalan hastalarda hipertrigliseridemi saptandı. Bu hastaların 6'sında son 5 yıl en yüksek ve en düşük ferritin ortalaması ≥ 2500 ng/mL idi.

Tablo 4.42. HKHN yapılmayan hastaların dislipidemi açısından değerlendirilmesi

		Sayı (Yüzde)
HKHN Yapılmayan Toplam Hasta		27
Dislipidemi		14 (51,8)
Obezite	Var	4 (28,5)
	Yok	10 (71,5)
Dislipidemi	Hiperkolesterolemi	1 (7,1)
	Hipertrigliseridemi	13 (92,9)
Ferritin	<2500	8 (57,1)
	≥ 2500	6 (42,9)

Kc ve kardiyak MRG ile total kolesterol, HDL, LDL, arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak Kc MRG ile VLDL ve trigliserit arasında negatif korelasyon gösteren (sırasıyla $r=-0,447$ ve $r=-0,470$) anlamlı ilişki görüldü (Sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,031$) Kardiyak MRG ile VLDL ve trigliserit arasında endokrin ilişki bulunmadı.

Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM)

Tablo 4.43. HKHN yapılmayan hastaların açlık insülin değerleri

Açlık İnsülini	Ortalama	7,55
	Std Sapma	3,93
	Sayı	23

HKHN yapılmayan hastalarda açlık insülini $7,55 \pm 3,93$ $\mu\text{U/mL}$ saptandı. Son dönem veriler incelendiğinde açlık insülini tüm hastalarda normal sınırlardaydı. 2018 yılına kadarki izlemde 1 hastada ilaç tedavisi gerektirmeyen hiperinsülinizm ve 1 hastaya tip 2 DM tanısı kondu.

Kc ve kardiyak MRI ile açlık insülini arasında ilişki bulunmadı.

HKHN Yapılan Hastaların HKHN Öncesi Değerleri İle HKHN Yapılmayan Hastaların Son Yıl Verilerinin Karşılaştırılması

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi değerleri ile HKHN yapılmayan hastaların son yıl hematolojik ve demografik verileri karşılaştırıldığında hastaların güncel yaşları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. HKHN yapılmayan grubun ferritin değeri $2873,22 \pm 2106,38$ ile HKHN yapılan grubun HKHN öncesi ferritin değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,014$). HKHN yapılmayan grup ile HKHN yapılan grubun takip süreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tablo 4.44. HKHN yapılan ve yapılmayan hastaların demografik ve hematolojik verilerinin karşılaştırılması

		HKHN OLANLAR (n=56)	HKHN OLMAYANLAR (n=27)	P değeri
HKHN yapılma yaşı (Ort±Std Spm)		9,18±5,13		
Güncel Yaşı (Ort±Std Spm)		18,06±5,68	21,08±10,78	
Ferritin (Ort±Std Spm)		1789,62±1083,11	2873,22±2106,38	0,014
Takip Süresi (Ort±Std Spm)		10,86±4,73	14,94±12,61	0,711
Cinsiyet n(%)	Kadın	27(48,21)	7(25,9)	
	Erkek	29(51,79)	20(74,1)	
Splenektomi n(%)	Yok	46(83,64)	15(55,56)	
	Var	9(16,36)	12(44,44)	

HKHN Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Son Dönem Endokrin Hastalıklarının Karşılaştırılması

HKHN yapılan ve HKHN yapılmayan hastaların 2018 yılına kadar verileri tarandığında HKHN yapılan 56 hastanın 2'sinde (%3,5) boy kısalığının geliştiği, bunların ikisinin de HKHN öncesi dönemde tanı aldığı görüldü. HKHN sonrası boy kısalığı tanısı alan hasta yoktu. HKHN yapılmayan 5 hastada (%18,5) boy kısalığı saptandı. Bu 5 hastadan biri (%20) boy kısalığı nedeniyle büyüme hormonu tedavisi alırken ilerideki takiplerinde boyu > -2 SDS üzerine çıktı. Diğer 4 hastanın (%80) ise boyu -2 SDS altında devam etti.

HKHN yapılan hastaların 2018 yılına kadar olan izleminde 12 hastaya (%21,4) klinik hipotiroidi, 1 hastaya (%1,7) subklinik hipotiroidi tanısı kondu. Klinik hipotiroidi tanısı konan 12 hastadan hastaların 5'i (%42) HKHN öncesi dönemde, 7'si (%58) HKHN sonrası dönemde tanı aldı. HKHN yapılmayan 27 hastanın 5'inde (%18,5) klinik hipotiroidi, 1'inde (%3,7) subklinik hipotiroidi saptandı.

HKHN yapılanların 14'ünde (%25) hipogonadizm gelişti. Bu hastaların 3'ü erkek (%21,4), 11'i (%78,6) kadındı. Erkeklerin hepsi HKHN öncesi hipogonadotropik hipogonadizm tanısı almıştı ve hepsinin HKHN yaşı postpubertaldi. 11 kadın hastadan sadece 1'inde hipogonadotropik hipogonadizm ortaya çıktı, bu hasta da postpubertal yaş grubuna aitti; fakat bu tablosu HKHN sonrası ortaya çıktı. HKHN yapılmayan 5 hastanın hipogonadotropik hipogonadizmi olduğu görüldü. Bu hastalardan 3'ü erkek 2'si kadındı ve hastaların hepsi postpubertal yaş sınırındaydı.

HKHN yapılan hastalardan HKHN öncesi BMD'sine bakılan 21 hasta (%37,5) vardı. Bunların 5'inde (%23,8) osteoporoz saptandı. Tanı alan hastaların 2'si (%40) 7 yaş altında, 3'ü (%60) 7 yaş üzerindeydi. 4'ü (%80) kadın, 1'i (%20) erkekti ve hepsi (%100) pesaro klas 3 olarak sınıflandırıldı. Hastalardan birinin (%20) ferritini >2500'dü. HKHN yapıldıktan sonra ilk 2 yıl içinde 18 hastanın (%32,1) BMD'si değerlendirildi ve 3 hastada osteoporoz (%16,6) saptandı. Sonuç olarak 2018 yılındaki izlemde 3 hastada (%5,3) osteoporoz sebat etmekteydi; bunlardan 1 hastaya (%33) HKHN öncesi, kalan 2 hastaya (%67) HKHN sonrası tanı konuldu.

HKHN yapılmayan hastaların başvurdan 2018 yılına kadar 4 hastada (%14,9) osteoporoz saptandı. Bu hastalardan 2'si erkek 2'si kadındı. HKHN yapılmayan ve osteoporoz gelişen 3 hastanın ferritin değeri ≥ 2500 idi. HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası ortaya çıkan hipoparatiroidisi olan 1 hasta (%1,7) vardı. HKHN yapılmayan hastalarda hipoparatiroidisi olan yoktu.

HKHN yapılan hastaların 4'ünde (%7,1) uzun süreli dislipidemi (hipertrigliseridemi) geliştiği saptandı; bu hastalardan 2'sinde (%50) HKHN öncesi dislipidemi varken diğer 2'sinde (%50) HKHN sonrası dislipidemi görüldü. HKHN yapılmayan hastalarda son dönem toplam 14 hastada (%51,8) dislipidemi vardı. 1 hastada hiperkolesterolemi, geri kalan hastalarda hipertrigliseridemi saptandı. HKHN yapılan hastalarda HKHN öncesi 1 hastada, HKHN sonrası 3 hastada, HKHN yapılmayan 4 hastada RBMI değeri >120 olarak sınıflandırılarak obeziterleri saptandı.

HKHN yapılan hastaların biri HKHN öncesi dönem, 6'sı HKHN sonrası dönem olmak üzere toplam 7'sinde (%12,5) insülin direnci gelişti. 1 hastada ise GVHH'ye sekonder DM gelişti. HKHN yapılmayan hastalarda 2018 yılına kadarki izlemde 1 hastada ilaç tedavisi gerektirmeyen hiperinsülinizm saptanırken 1 hastaya tip 2 DM tanısı kondu.

Tablo 4.45. Hastaların endokrin sorun çeşitlerine göre sınıflandırması

	HKHN YAPILANLAR			HKHN YAPILMAYANLAR
Endokrin Patolojiler	PREKİT n (%)	POSTKİT n (%)	TOPLAM n (%)	n (%)
Boy kısalığı	2(100)	0	2(3,5)	5(18,5)
Hipotiroidi				
Klinik Hipotiroidi	5(42)	7(58)	12(21,4)	4(14,8)
Subklinik hipotiroidi	0	1(100)	1(1,7)	1(3,7)
Hipogonadizm				
Hipogonadotropik hipogonadizm	3(75)	1(25)	4(7,1)	5(18,5)
Hipergonadotropik hipogonadizm	0	10(100)	10(17,8)	0
Osteoporoz	5(62,5)	3(37,5)	8(25)	4(14,8)
Hipoparatiroidi	0	1(100)	1(1,7)	0
Dislipidemi	2(50)	2(50)	4(7,1)	14(51,8)
Obezite	1(25)	3(75)	4(7,1)	4(14,8)
Hiperinsülinizm	1(14,3)	6(85,7)	7(12,5)	1(3,7)
-Sekonder DM	0	1(100)	1(1,7)	1(3,7)

5. TARTIŞMA

Beta talasemi majör (β -TM), hastalarda β globin zincirinin homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak ağır anemi ve inefektif eritropoez ile karakterize bir klinik tabloya neden olmaktadır (1). Klinik bulguların 6 ile 12 ay arasında başladığı hastalıkta eritrosit transfüzyonu yaşamsaldır. Düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemakromatozis) bu hastalarda organ yetmezliklerine yol açmaktadır. Endokrin anormallikler β -TM’de en sık görülen komplikasyonlardandır (6). Bu endokrin komplikasyonlar kısa boy, hipogonadizm, gecikmiş puberte veya sekonder amenore, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet, hipotiroidi, hipoparatiroidi veya osteopeni veya osteoporoz olarak ortaya çıkabilir (4). HKHN β -TM’de hala uygulanabilir tek kür seçeneğidir (8). HKHN ile dünya genelinde talasemisiz sağ kalım % 62 ile % 84 oranına kadar ulaşmaktadır (9).

Çalışmamızda Talasemi majör hastalarında küratif tedavi yöntemi olan HKHN sonrasında gelişen endokrin komplikasyonların HKHN olmayan hastalarla farklı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. HKHN bu hastalarda küratif yöntem olmasına karşın HKHN’ye bağlı endokrin komplikasyon gelişebileceği gibi, HKHN ile kür sağlanması nedeniyle ve demir yükü daha az olacağından endokrin komplikasyonların daha az olması beklenebilir. HKHN’nin bu hastaların endokrin komplikasyonlarına etkisinin araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi’nde Nisan 2000 ile Mart 2015 tarihleri arasında HKHN yapılan gruptan 56, HKHN yapılmayan gruptan 27 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. HKHN yapılan grupta HKHN öncesi, HKHN sonrası birinci ve ikinci yıl verileri taranmış ve 2018 yılına kadar süren endokrin patolojileri izlenmiştir. HKHN yapılmayan hastaların son yıl verileri taranarak 2018 yılına kadar olan endokrin patolojileri izlenmiştir.

Endokrin komplikasyonların prevalansının belirlenmesi zordur. Bunun nedeni şelasyona başlama yaşı, ferritin durumu, şelasyonun tipi, düzeli-düzensiz şelasyon,

splenektomi, karaciğer fibrozisi, HKHN yapılan hastalarda GVHH gelişimi, hazırlama rejimi gibi parametrelerin olgularda farklılık göstermesidir (46, 47).

5.1. Boy Kısallığı ve Büyüme Geriliği

β -TM'li hastalarda büyüme geriliğinin nedenleri olarak kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, kronik karaciğer hastalığı, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen kalori azlığı (protein-enerji malnütrisyonu, vitamin D, A, çinko ve karnitin eksiklikleri), artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer sistemde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği veya bozulan BH-IGF 1 aksı, hipotiroidi, puberte gecikmesi ,hipogonadizm ve şelasyona bağlı toksisite nedeni ile büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler sayılabilir (48, 49).

Talasemili bireylerde kısa boy oranı % 8 ile % 75 arasında değişmektedir (50) ve çoğunlukla üst-alt segment oranında bir azalma ile orantısızdır. Kısa boylar genellikle erkeklerde beş ile altı yaş arasında ve kadınlarda beş ile sekiz yaş arasında fark edilir. Bizim çalışmamızda hastalar boy SDS'lerine göre gruplandırıldığında HKHN öncesi 10 hastanın (%17,8), HKHN sonrası 1. yılda 5 hastanın (%9), HKHN sonrası 2. yılda 4 hastanın (%7) boy SDS'si < -2 SDS bulundu. Bu hastaların 2018 yılına kadar yapılan izlemlerinde 2 hasta dışında diğer hastaların boy SDS'leri zamanla normale döndü. Bu iki hastadan biri ailesel boy kısallığı tanısı almış olup diğer hasta boy kısallığının yanında hipotiroidi ve hipogonadotropik hipogonadizm, akut başlayıp kronik devam eden GVHH gibi ek patolojilere sahipti. Bu sonuçlar GVHH için kullanılan steroidler, hipotiroidi ve hipogonadizimin kümülatif etkisi nedeniyle hastaların yeterli boy uzamasını gerçekleştirememiş olabileceğini düşündürdü.

HKHN yapılmayan talasemili hastalar incelendiğinde 4'ünün (%14,8) boyu -2 SDS altında saptandı. HKHN yapılmayan talasemi hastalarının 5'inin (%18,5) 2018 yılına kadar olan izleminde boy kısallığı saptandı. Bu hastaların 1'ine büyüme hormonu tedavisi verildi ve bu tedavi ile hastanın boyu > -2 SDS'ye yükseldi. Tüm hastalar postpubertal erkeklerdi. Boy kısallığı gelişen 5 hastadan birinde ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL, diğerlerinde <2500 idi. Talasemili hastalarda kronik anemi, kronik eritropoez

ve demir birikiminin boy kısalığına neden olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. HKHN yapılan grupla karşılaştırıldığında yapılmayan grubun daha fazla boy kısalığı oranına sahip olduğu görülmektedir. Hastaların hepsinin postpubertal olması nedeniyle büyüme dönemlerindeki demir yükü önem kazanmaktadır. Yaşları büyük olması nedeniyle incelediğimiz dönem ile büyüme dönemi örtüşmemektedir. Ayrıca çalışmaya alınan ferritin değerlerinin son 5 yıla ait olması nedeniyle sonuçlar büyüme dönemini yansıtmayabilir. HKHN yapılmayan hastalardaki ferritin değerleri ile boy kısalığı arasında ilişki olmaması buna bağlanabilir. HKHN yapılmayan grupta boy kısalığı olanların hepsinin erkek olmasında HKHN yapılmayan grubun cinsiyet açısından heterojen olması ve erkek cinsiyetin daha fazla olması bir etken olabilir. Ancak literatürde bu çalışmaya benzer olarak HKHN yapılmayan talasemili hastalarda boy kısalığının erkeklerde (%48,7) kadınlara (%40,4) göre daha sık olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (175, 176).

Çalışmamızda HKHN öncesi ile sonrası 1. ve 2.yıl boy SDS'leri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. HKHN öncesi ve sonrası boy SDS'leri arasında artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam yaratacak bir fark bulunulmadı. Fakat HKHN sonrası 1. ve 2. yıl boy SDS'leri kendi aralarında karşılaştırıldığında hastaların ikinci yıl boy SDS'lerinde ilk yıla göre anlamlı artış olduğu bulundu ($p=0,03$). Bu durum, hastaların 1. ve 2. yılları arasında anlamlı bir büyümelerinin olduğunu göstermektedir. Bunun farklı nedenleri olabilir. HKHN sonrası ilk 1 yılda hazırlama rejimleri, nakil sonrası akut ve kronik komplikasyonlar, kullanılan ilaçlar ve iyileşme süreci olması nedeniyle büyümede yavaşlama olabileceği düşünülebilir. Bu büyüme paterninin talasemi hastalarına özgü olup olmadığını bu çalışmadan söylemek mümkün değildir. Çünkü çalışmamızda β -TM olmayan; fakat HKHT olan diğer hasta grupları dahil edilmemiştir. Ancak bu çalışmadaki bulgular detaylı olarak incelendiğinde HKHN öncesi ferritin ile HKHN sonrası 1. yıl ve HKHN sonrası 2. yıl boy SDS'lerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı; ferritin değerleri artarken boy SDS'lerinin azalması HKHN sonrası 1. ($p=0,02$) ve 2. yılda ($p=0,038$) anlamlı bulundu. Ayrıca HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥ 2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl boy SDS'leri, delta boy SDS'leri karşılaştırıldığında

şelasyon durumu orta-iyi olarak değerlendirilenlerin HKHN sonrası 1. yıl boy SDS'leri kötü şelasyon grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.03$). Ferritin değeri düşük olan hastaların HKHN sonrası 1. yılda kontrollerine göre daha uzun boylu oldukları görüldü. İlk yılda görülen bu etkinin HKHN sonrası 2. yılda devam etmediği görüldü. Benzer şekilde HKHN öncesi ile HKHN 1. yıl arası delta boy SDS'si ve şelasyon durumu arasında da anlamlı ilişki bulundu ($p=0.03$). Şelasyon durumu kötü olarak değerlendirilenlerin ilk yılda daha az bir uzama hızına sahip oldukları görüldü. Bu sonuç da aynı şekilde ferritin birikimi HKHN öncesi fazla olanların daha kötü bir uzama hızına sahip olduğunu göstermektedir. HKHN sonrası 2. yılda bu etkinin olmaması demir birikiminin azalması ve transplantasyon sonrası sorunların (enfeksiyon, GVHH vb.) yarattığı katabolik sürecin gerilemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi boy SDS'lerini yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda 7 yaş ve altında olan hastaların boy SDS'leri yaşı daha büyük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p= 0,01$). Bu da bize demir birikiminin yıllar içinde boy uzamasını etkileyerek boy SDS'sini azalttığını düşündürdü. HKHN sonrası 1. ve 2. yıla bakıldığında da aynı şekilde 7 yaş ve altındaki hastaların boy SDS'leri, yaşı büyük olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p değeri sırası ile $p=0,01$ ve $p=0,01$). 7 yaş altındaki hastalarda büyük yaş grubuna göre daha az demir birikimi olması ve hastaların daha az şelatör yan etkisine maruz kalması sonucu boy SDS'lerinin 7 yaş üzerindekiyle göre daha iyi olmasını sağladığı düşünüldü. Bu bulgular, hastalarımızdaki büyüme paterninde demir yükünün ve kullanılan şelatörlerin belirgin etkisinin olduğunu düşündürdü. Bunlara ek olarak 1. ve 2. yıl arasında büyümenin anlamlı olarak daha iyi olmasında hastaların HKHT sonrasında 6 ay-1 yıl arasında tekrar şelatör kullanarak demir yüklerini azaltmaya başlamalarının rolünün olabileceği de düşünüldü. Dr. Aynur Kazıмова'nın 2018 tarihli tezinde bizimde çalışmamıza alınmış olan aynı grup hastanın HKHT sonrası yıllar içindeki şelasyon kullanımı ve ferritindeki değişim çalışılmış ve bizimde hipotezimizi destekler şekilde sonuçlar bulunmuştur. Hastalara HKHT sonrasında ortalama 9. ayda şelasyon tekrar başlanmış ve hastaların ferritin değerleri HKHN sonrası 1. yılda ortalama 1810 ± 925 ng/dl, ortalama $1558(898-5264)$ ng/dl, 2. yılda ise ortalama 1118 ± 705 ng/dl, ortalama $990(511-3421)$ ng/dl bulunmuş olup aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bütün bu bulgularla β -TM hastalarında HKHT sonrasında büyümenin HKHN yaşı, HKHT öncesi demir yükü ve HKHT sonrası demir yükü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (177).

Literatürdeki çalışmalar da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Allogenik HKHN yapılan 99 β talasemi majorlü hastanın değerlendirildiği çalışmada, transplantasyon sırasındaki yaş ve yüksek serum ferritin seviyeleri, nakil sonrası boy SDS skorları ile ters orantılı saptanmıştır (67).

Yapılan bir başka çalışmada HKHN'den sonra 32 β -TM hastasında HKHN'den sonraki boy SDS'si 7 yaşından büyük hastalarda daha düşük değerdeydi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde boy SDS'leri HKHN'den sonra kademeli olarak iyileşmişti (66). Benzer şekilde 1992-2003 yılları arasında HKHN yapılan 40 β -TM'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada erken yaşta HKHN'nin (≤ 8 yaş) büyüme için koruyucu bir faktör olduğu saptandı (69). Başka bir çalışmada her ne kadar optimal transfüzyon ve yeterli demir şelasyon tedavisi ile büyüme ve pubertal gelişimin korunacağı düşünülse de (6) HKHN öncesi büyüme skorları normal popülasyondan anlamlı derecede düşük ve yine ≥ 7 yaş HKHN yapılan hastalarda boy ve ağırlık SDS'lerinin daha düşük olduğu saptandı (9, 60). HKHN zamanındaki yaş, HKHN sonrası büyümenin önemli bir belirleyicisidir (65).

HKHN öncesi hazırlama rejimi ile HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl boy SDS, BMI SDS ve RBMI'ları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. HKHN öncesi hazırlama rejimi ile HKHN sonrası 2. yıl BMI SDS ve RBMI'ları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. HKHN öncesi hazırlama rejimi ile HKHN sonrası 2. yıl boy SDS arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,03$). Pesaro 26+ATG hazırlama rejimi alan hastaların 2. yılda boy SDS'si busulfan+siklofosfamid alanlara göre daha kötüdür. Pesaro 26+ATG alan hastalar klas 3 grubu olup düzensiz şelasyona sahip karaciğer fibrozisi geliştiren fazla demir yüküne bağlı daha fazla komplikasyonu olan hastalar olması bu hastaların daha düşük boy SDS'sine sahip olması bu nedenlere bağlı olabilir. HKHN sonrası 1. yılda bu etkinin olmaması HKHN sonrası ilk yıldaki HKHN sonrası oluşan enfeksiyon, GVHH gibi HKHN sonrası komplikasyonlarının yarattığı faktörlerden kaynaklı düşük ferritine sahip grubun yetersiz büyüme sıçramasına sahip olmasıyla

açıklandı. Literatürde de HKHN zamanındaki yaş, HKHN sonrası büyümenin önemli bir belirleyicisidir; bunun yanında bozulmuş büyüme ile busulfan ve siklofosfamid pretransplant kemoterapi rejimi arasında da bir ilişki olduğunu destekleyen bir çalışmada HKHN yapılan ve öncesinde busulfan ve siklofosfamid içeren hazırlama rejimi alan çocukların %35’inde büyüme yetersizliği edildi (65).

Hastaların HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl delta boy SDS’lerini HKHN sonrası 1.ile 2. yıl delta boy SDS’leri ile karşılaştırdığımızda korelasyon yoktu ve anlamlı bir artış saptanmadı ($p=0,48$). Benzer şekilde hastaların HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl delta boy SDS’lerini HKHN sonrası 1. ile 2. yıl delta boy SDS’leriyle 7 yaş altı ile 7 yaş üstü yaş grupları karşılaştırdığımızda artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,83$). HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl delta boy SDS’sini ve HKHN sonrası 1. ile 2. yıl delta boy SDS’sini HKHN öncesi ferritin, hazırlama rejimi, Pesaro sınıflaması, GVHH gelişimi ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu veri bize izlem süresinin kısa olması nedeniyle boy uzama hızının yeterli değerlendirilemediğini, daha uzun izlem sürelerine ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

HKHN yapılan hastalarda RBMI değerleri incelendiğinde HKHN öncesi 1 hastanın RBMI değeri >120 , HKHN sonrası 1. yılda 3 hastanın, HKHN sonrası 2. yılda 3 hastanın RBMI değeri yüksek ve obezite ile uyumludur. 2018 yılındaki izlemde bu hastalardan 2’sinde obezitenin devam ettiği görüldü. HKHN yapılmayan hastaların ise 4’ünde RBMI değeri >120 olup obezite ile uyumluydu. Fazla kilolu olmak, HKHN sonrası sık görülen komplikasyon olmasına rağmen çalışmamızda benzer bir bulguya rastlanmamıştır (67).

BMI SDS’leri incelendiğinde HKHN öncesi dönemde ortalama $-0,71\pm1,30$, HKHN sonrası birinci yılda ortalama $-0,38\pm1,16$, HKHN sonrası ikinci yılda ortalama değeri $-0,52$ ($-5,61,-2,06$) idi. Yapılan çalışmalarda posttransplant BMI SDS skorlarının, pretransplant değerlerinden daha iyi olduğu saptanmıştır (60, 68). Çalışmamızda ise bunun aksine HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yılda hastaların BMI SDS ve RBMI değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl BMI SDS ve RBMI

değerleri ile ferritin, Pesaro, GVHH, düzenli düzensiz şelasyon ile arasında ilişki bulunamadı.

HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi karaciğer fibrozisi olup olmamasına göre gruplandırıldı. 6 hastaya yaşlarının küçük olması nedeniyle biyopsi yapılamadı. HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. ve 2. yıl boy SDS'si, BMI değerleri ile karaciğer fibrozisi olma durumu karşılaştırıldı; ancak bunlar arasında anlamlı fark bulunamadı. Sadece HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi RBMI değerleri, biyopsi yapılamayan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,021$). Bu sonucun hastaların çok küçük yaşta olup ferritin birikiminin henüz az olması, bu sebeple daha az yan etkiye maruz kalınması olduğu düşünüldü. HKHN sonrası 1 ve 2. yılda RBMI ile karaciğer fibrozisi durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmalarda kısa boy ile greft versus host hastalığı profilaksisi ve gelişimi ve Pesaro risk sınıfları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmıştır (64). Fakat bizim çalışmamızda 1 hasta dışında tüm hastalara benzer GVHH profilaksisi kullanıldı. GVHH gelişimi ve Pesaro sınıflaması ile boy SDS'si, RBMI ve BMI SDS'si arasında ilişki saptanmadı. GVHH olan hastaların sayısının azlığının ve Pesaro sınıflamasındaki grupların benzer sayıda olmamasının buna neden olabileceği düşünüldü.

5.2. Hipotiroidi

β -TM'li hastalarda tiroid hastalıklarının patofizyolojisi, sağlıklı insanlardan önemli ölçüde farklıdır. Vücut ve organ aşırı demir yükü bu popülasyondaki morbidite ve mortalitenin %90'ından sorumludur (109). Talasemi hastalarında primer hipotiroidizm prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (110, 111). Bildirilen primer hipotiroidi prevalansı, %4 ile %35 arasındadır (112-116). Bu geniş çeşitlilik, hastanın genotipi, yaşı, etnik durumu, transfüzyon ve şelasyon protokollerinin etkinliği ve tedaviye uyumu gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır(116).

HKHN yapılan hastaların 2018 yılına kadar olan izleminde 12 (%21,4) hastaya klinik hipotiroidi tanısı konmuş, 1 (%1,7) hastaya subklinik hipotiroidi tanısı konmuştur.

Klinik hipotiroidi tanısı konan hastaların 5'i (%41,7) HKHN öncesi dönemde, 7'si (%58,3) HKHN sonrası dönemde tanı almıştır. HKHN yapılmayan hastalardan 5 (%18,5) tanesinde klinik hipotiroidi, 1 tanesinde subklinik hipotiroidi saptandı. HKHN yapılan hastalarda HKHN sonrası klinik hipotiroidi oluşma oranı (%12,5) iken HKHN yapılmayan hastalardaki klinik hipotiroidi oluşma oranı (%18) bulunmuştur. Hipotiroidinin yaşamın ikinci on yılında daha sık görülen yaygın bir endokrin komplikasyonu olduğu bilinmektedir (112, 119, 120). Düşük demir yükü olan olgularda prevelans daha düşüktür (116). Çalışmalarda, β -TM'li hastalarda zaman içinde tiroid fonksiyonunun demir aşırı yüküne bağlı olarak kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir (112). Çalışmamızda HKHN yapılan grupta yapılmayanlara oranla daha düşük hipotiroidi oranı bulunmasına karşın HKHN yapılanmayan gruptaki hastaların çok belirgin şekilde yaşlarının ileri olduğu ve demir yüklerinin daha fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda HKHN'nin hipotiroidiye etkisinin yaştan ve hastalıklı yaşamın uzunluğundan bağımsız değerlendirilmesi mümkün değildir.

HKHN yapılan grupta hastaların HKHN öncesi ferritin değeri ile HKHN öncesi sT4 ve TSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN sonrası 1. yıl sT4 ve TSH değerlerinin ferritin değeri ile karşılaştırılmasında ferritin ile TSH arasında anlamlı bir ilişki görüldü ($p < 0,05$). Ferritin değeri arttıkça 1. yıl TSH değerinin arttığı saptandı. sT4 için ise anlamlı bir ilişki yoktu. HKHN öncesi ferritin değeri ile HKHN sonrası 2. yıl sT4 ve TSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmeydi. Benzer şekilde HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; < 2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥ 2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl ortalama sT4 ve TSH değerleriyle karşılaştırıldı. İki grup arasındaki HKHN sonrası 1. yıl TSH düzeylerine bakıldığında ise şelasyon durumu kötü olarak değerlendirilenlerin TSH düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p = 0.037$).

HKHN sonrası 1. yılda olan bu TSH yüksekliğinin HKHN öncesi ferritin birikiminin yanı sıra HKHN öncesi hazırlama rejimi, enfeksiyonlar, GVHH, kullanılan steroidler gibi etkenlerin oluşturduğu kümülatif birikim nedeniyle artan katabolik duruma bağlı olabileceği düşünüldü. HKHN sonrası 2. yılda ise öncelikle transfüzyon ihtiyacı

kalmamasına bağılı olarak ferritin birikimin azalması, HKHN için kullanılan hazırlama rejimindeki ilaçların etkisinin ortadan kalkması, enfeksiyonlar, GVHH, kullanılan steroidler gibi etkenlerin etkisinin azalması nedeniyle ferritin ve TSH arasında anlamlı ilişkinin olmadığı düşünöldü.

Talasemi hastalarında HKHN sonrası hipotiroidi sıklığı %0 ile %11 arasında değişmektedir (9, 60, 64, 69, 108) ve bu da bizim çalışmamız ile uyumludur. HKHN'den sonra hipotiroidizm gelişmesi için ortalama süre 4 yıldır (134). Demir birikimini neden olarak göstern çalışmalar(64) varsa da esas olarak hazırlama rejiminin sitotoksik etkisiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67, 135, 136). Bizim çalışmamızda HKHN öncesi hazırlama rejimi ile HKHN sonrası 1 ve 2. yıl sT4 ve TSH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Pesaro 26 + ATG rejimi alanların TSH değeri HKHN sonrası 1. ve 2. yılda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. İzlem süremizin kısalığının buna sebep olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

5.3. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

56 hastada 2018 yılına kadar yaptığımız retrospektif dosya taramasında HKHN yapılan toplam 14 hastada (%25) hipogonadizm gelişirken HKHN yapılmayan ise 5 hastada (%12,5) hipogonadizm gelişmiştir. Literatürde HKHN yapılmayan hastalarda gonadal yetmezlik, HKHN yapılan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60). Piga ve ark. kontrol grubunda gonadal yetmezlik riskinin, HKHN grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (87). Her ne kadar çalışmamızda HKHN yapılanlarda hipogonadizm yüzdesi daha fazla görölse de (%25'e karşın %12,5) yaş gruplarının farklı olmasına bağılı olarak karşılaştırılamaması nedeniyle farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamız için HKHN yapılmayan gruptaki hasta sayısı azlığı bir dezavantaj oluşturmuş olabilir.

HKHN yapılmayan grupta hipogonadotropik hipogonadizm gelişen hastaların 3'ü erkek, 1'i kadındı ve hastaların hepsi postpubertal yaş sınırındaydı. Hipogonadotropik gonadal yetmezliği, genellikle postpubertal veya >13 yaş HKHN yapılan hastalarda

görülmekte, demir birikimi sonucu hipofizin zarar görmesi ana nedeni oluşturmaktadır (82, 83). HKHN yapılmayanlarda gonadal yetmezlik riskinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu (60), HKHN yapılan hastalarda ise kadınlarda gonadal yetmezlik riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (66). Çalışmamızda da benzer şekilde HKHN yapılmayan hastaların çoğu erkek ve hepsi postpubertal yaş sınırındaydı. 2 hastanın HKHN öncesi ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL, 3 hastanın < 2500 ng/mL saptandı. Hastaların hepsinin postpubertal olması nedeniyle puberte dönemlerindeki demir yükü önem kazanmaktadır. Demir birikimi ile hipogonadizm arasında ilişki görülmesi puberte döneminde demir birikimi ile ilişkili olabileceğini düşündürdü; ancak çalışmamızda hastaların bütün yaşam dönemlerindeki demir birikim düzeyleri bilinmediğinden daha net bir sonuca varılamamıştır.

HKHN yapılan hastalardan 3'ü (%21,4) HKHN olmadan önce tanı almış, 11'i (%78,4) HKHN sonrası izleminde tanı aldı. Hastaları kadınlarda < 13 yaş, erkeklerde < 14 yaş prepubertal olarak gruplandırıldığında HKHN öncesi tanı alan 3 hastanın hepsi hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan postpubertal erkeklerdi. 2 hastanın HKHN öncesi ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL, 1 hastanın < 2500 ng/mL saptandı. Hepsi Pesaro sınıflamasına göre klas 3'tü ve hazırlama rejimi olarak Pesaro 26+ATG aldı. Her ne kadar hazırlayıcı rejim toksisitesi kadınlarda gonadal yetmezlikten sorumlu olsa da pretransplant aşırı demir yükünün erkeklerde gonadal toksisitede önemli bir rol oynadığı literatürde bildirilmiştir (66). Hastaların HKHN öncesi son ferritin değerinin alınması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır ve hastaların HKHN öncesi durumunu yeterince yansıtmayabilir. Pesaro sınıflamasının hastaların HKHN öncesi demir birikimi daha objektif yansıttığı düşünüldüğünde hepsinin klas 3 olması HKHN öncesi bakımlarının kötü olduğu ve demir birikimlerinin fazla olduğunu gösterdi. Uzun süre demir birikimi ve hipoksik ortamda kalan hastaların gonadal yetmezlik geliştirdiği, bunun erkeklerin pubertal gelişimde daha olumsuz etkisi olduğu görüldü. Kadınlar ise erkeklere göre demir birikiminin etkisinden çalışmalarla benzer şekilde daha fazla korunmaktaydı.

HKHN sonrası tanı alan 11 hastanın 10'unda (%90) hipergonadotropik hipogonadizm tespit edildi. Hipergonadotropik hipogonadizm gelişen hastaların 7'si (%70) postpubertal, 3'ü (%30) prepubertal kadınlardı. Çalışmalarda, HKHN'de ileri yaş, daha

sık nakil sonrası hipogonadizm ile ilişkilendirilmiştir (9, 47, 60, 69, 97). HKHN öncesi ferritin değeri 2(%20) hastanın ≥ 2500 ng/mL, kalan 8(%80) hastanın HKHN öncesi ferritin değeri < 2500 ng/mL olarak saptandı. Pesaro sınıflamasına göre gruplandırıldığında klas 3 olan 8 hasta, klas 2 olan 2 hasta olduğu görüldü. Literatürde de β -TM hastalarında HKHN sonrası hipergonadotropik hipogonadizme yol açan gonadal hasarın ana nedeni myeloablatif kemoterapi olduğu, demir birikimi birikiminin ise ikinci sırada rol oynadığı gösterilmiştir (66, 67). Gonadal hasarın, özellikle bizim hastalarımıza da uygulanmış olduğu şekilde miyeloablatif kemoterapi rejimlerle arttığı bildirilmiştir (64). HKHN sonrası over yetmezliği riski kadınlarda çok yüksek ve %50 ile %100 arasında olduğu bilinmektedir (60, 64, 66, 67, 96, 97). Ergenlikten önce HKHN yapılmışsa over toksisitesi daha az görülmektedir. Erkekler HKHN sonrası hipogonadizm açısından daha yüksek toleransa sahiptir (66, 88). Çalışmamızda da HKHN sonrası hipogonadizm gelişenlerin bütün hastalar kadındı ve öncelikle miyeloablatif kemoterapiye bağlı çoğunda hipergonadotropik hipogonadizm geliştiği düşünüldü. HKHN yapılan hastaların çoğunluğunun HKHN öncesi demir birikimi fazla bakımı düzensiz olan hastalar olduğu saptandı. HKHN sonrası gelişen hipogonadizmde myeloablatif kemoterapi ana rolü oynamaktaysa da HKHN öncesi izlemi düzensiz olan ve fazla demir yükünün önemli kolaylaştırıcı bir faktör olduğu düşünüldü. HKHN sonrası 1 hastada hipergonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Bu hasta da yine postpubertal yaş grubunda ferritin değeri < 2500 ng/mL olan ve Pesaro klas 3 grubunda sınıflandırılan bir kadın hastaydı. HKHN sonrası hipergonadotropik hipogonadizm gelişen 2 postpubertal kadın hastada HKHN sonrası akut GVHH gelişmiş olduğunun görülmesi GVHH'in kendisinin ve/veya tedavisi için kullanılan ilaçların bunda rolü olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

5.4. Hipoparatiroidi Osteoporoz ve Kemik Metabolizması:

Hipoparatiroidizm (HPT), β -TM'de nispeten yaygın olan bir başka endokrinopatidir. Hastalarımız arasında 1 hastaya HKHN sonrası 1. yılda hipoparatiroidi tanısı konulmuştur ve uzun dönemde sebat etmiştir. Hasta Pesaro klas 3 grubunda sınıflandırılmış ve ferritin değeri ≥ 2500 ng/mL olduğu görülmüştür; fakat hipoparatiroidisi olan hasta sayımız oldukça az olması nedeniyle istatistiksel bir anlam

ortaya çıkarmak mümkün değildir. Kalsiyum değeri <8 mg/dl olan $P>7$ mg/dl olan PTH <8 ng/ml olan 1 hasta (%1,7) dışında hastamız yoktu. Literatürde de PTH sıklığı HKHN sonrasında % 2 olarak bildirilmiştir ve nadir görülen bir komplikasyondur (178). Bizim çalışmamızda da benzer bir oran söz konusudur. HKHN yapılmayan hastalarda hipoparatiroidisi olan hasta yoktu.

Osteoporoz, iyi tedavi edilmemiş β -TM hastalarında osteoporoz insidansı çalışmalarda yaklaşık % 40 - 50 civarındadır (167). Patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra endokrin komplikasyonlar (Hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, özellikle hipogonadizm), demir yüklenmesi, kemik iliği genişlemesi, vitamin eksiklikleri ve fiziksel aktivitenin yokluğu yer alır. Bu faktörler osteoklast fonksiyonunu arttırarak ve/veya osteoblast aktivitesini azaltarak kemik yıkımına neden olurlar (168, 169). HKHN yapılan hastalardan HKHN öncesi BMD'sine bakılan 21 hasta vardı. 5 hastada osteoporoz (%23,8) saptandı. Bu hastaların hepsi pesaro klas 3 olarak sınıflandırılmıştı. HKHN yapıldıktan sonra ilk 2 yıl içinde 18 hastanın BMD'si değerlendirildi ve 3 hastada osteoporoz (%16,6) saptandı. Sonuç olarak 2018 yılındaki izlemde içinde 3 hastada (%5,3) osteoporoz sebat etmekteydi. 1 hastaya HKHN öncesi, kalan 2 hastaya HKHN sonrası tanı konuldu.

HKHN yapılmayan hastaların başvurudan 2018 yılına kadar 4 hastada (%14,8) osteoporoz saptandı. HKHN sonrası osteoporoz tanısı konan hastaların eşlik eden hiperinsülinizm, hipotiroidi, dislipidemi ve hipogonadizmi gibi endokrin problemlerden bir veya ikisinin eşlik ettiği görüldü. HKHN yapılmayan hastalarda ise sadece semptom veya labaratuvar bulgularında problem olursa BMD çekilmesi nedeniyle HKHN öncesi dönemde osteoporozun daha sık görülmesinin nedeninin HKHN öncesi klinik olmadan yapılan incelemeler olduğu düşünüldü. İzlem ve verilerin yetersiz olması sebebiyle bu konuda takipte eksiklikler olduğu tespit edilmiş ve daha iyi takipler açısından programa yapılması planlanmıştır.

Çalışmamızda HKHN yapılan ve yapılmayan hastaları incelediğimizde ferritin ve pesaro sınıflaması ile osteoporoz arasında çalışmalardaki kadar güçlü bir ilişki bulunulamadı fakat hastaların eşlik eden endokrin yan etkileri incelendiğinde

osteoporoz tanısı konan her hastanın eşlik eden insülin direnci, DM, hipogonadizm, hipotiroidi gibi hastalıklardan en az bir tanesine sahip olduğu görüldü.

5.5. Dislipidemi

Talasemi hastalarında dislipidemi patogenezi; anemi nedeniyle plazma dilüsyonu, makrofajlar ve retiküloendotelial sistemin histiositleri tarafından aşırı kolesterol alımını hızlandıran eritropoez ve aşırı demir yükü, makrofaj aktivasyonu ve hormonal rahatsızlık ile birlikte sitokin salınımı nedeniyle oluşan karaciğer yetmeziği oluşturur (145, 154, 155).

HKHN yapılan hastalarda 4 hastada (%7,1) uzun süreli dislipidemi (hipertrigliseridemi) geliştiği saptanmış, bu hastaların 2'sinde (%50) HKHN öncesi dislipidemi varken diğer 2'sinde (%50) HKHN sonrası dislipidemi başlamıştır. Bu hastalardan 3'ü (%75) pesaro klas 3 olup demir birimi daha çok olan ve bu nedenle daha çok organ hasarı olan hastalardı. HKHN yapılmayan hastalarda son dönem toplam 14 hastada (%51,8) dislipidemi vardı. 1 hastada (%7,1) hiperkolesterolemi, diğer 13 hastada (%92,9) hipertrigliseridemi saptandı. Bu aradaki oldukça yüksek fark HKHN'nin dislipidemi açısından koruyucu olduğunu düşündürdü. Bu nedenle ferritin birikiminin β -TM'li hastalarda dislipidemi etyolojisinde ciddi bir risk faktörü olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi ve HKHN sonrası 1. yıl total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit değerleri ile HKHN öncesi ferritin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sadece HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi ferritin değerleri ile yapılan korelasyonda HKHN sonrası 1. yıl VLDL değeri arasında pozitif korelasyon katsayısı ile anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,027$). Ferritin değeri arttıkça HKHN sonrasında VLDL nin de artış gösterdiğini saptadık. HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi ferritin değerleri ile HKHN sonrası 2. yıl total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit değerleri arasında yapılan korelasyonda anlamlı bir ilişki saptanmadı. HKHN sonrası yaşanan bu artış başlıca nedenin demir birikiminin olduğunun düşünüldü bunun yanısıra hazırlama rejiminde kullanılan kematerapotiklerin, HKHN sonrası özellikle ilk bir yılda gelişen enfeksiyonların, GVHH'nin sonucu oluşan ilk bir yıldaki katabolik duruma bağlı olabilir. 2. yılda bu ilişkinin kurulamaması ise varolan

ferritin birikiminin ve katabolik sürecin azalması sebebiyle olduğu düşünüldü. Talasemideki ana dislipidemi mekanizmasının ağır demir yüklenmesi ve oksidatif stres olduğu görülmektedir ve asıl mekanizmada eritropoez ve kolesterol tüketimi bu nedenle artmıştır (151, 154). Organlarda demir birikiminden kaynaklı düşük bir ekstrahepatik lipolitik aktivite, dolaşımdaki trigliseritte ve VLDL'de artışa neden olabilir (179). Lipid profilleri birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır, ancak çelişkili sonuçlara sahiptir (144-148). Çoğu, total kolesterol, LDL-C, HDL-C'nin düşük olduğunu gösterdi (146-153). Birçok araştırmacıdan elde edilen değerler, yüksek trigliserit seviyeleri (TG) (145, 147, 148, 150, 151, 153) ve VLDL seviyeleri gösterirken (151, 180), diğerleri TG seviyelerinin kontrollerden önemli ölçüde farklı olmadığını bildirdi (146, 152).

HKHN yapılan hastalarda HKHN sonrası GVHH gelişimi, hazırlama rejimi ile HKHN sonrası 1.yıl ve 2.yıl total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Düzenli-düzensiz şelasyon yapılan hastalarla HKHN öncesi total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit değerleri karşılaştırıldığında total kolesterol ($p<0,01$), HDL ($p=0,022$), LDL ($p=0,001$) ile düzenli şelasyonun arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Düzenli şelasyon ile total kolesterol, HDL, LDL değerleri artış gösterdiği görüldü. Bunun nedeninin HKHN öncesi ferritin birikimi ve artan oksidatif stres nedeni ile artan eritropoez ile eş zamanlı olan kolesterol tüketiminin artışı olduğu düşünüldü. Düzenli-düzensiz şelasyon alanlar ile HKHN sonrası 1. yılın total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit karşılaştırılmasında LDL ve VLDL değerlerinde anlamlı bir ilişki görüldü. Düzensiz şelasyon alan hastalarda LDL değeri ($p<0,01$) anlamlı derecede düşük iken VLDL değeri düzensiz şelasyon alanlarda daha yüksektir ($p<0,01$). HKHN yapılan hastalar HKHN sonrası ilk bir yılda halen GVHH, engraftman yetersizliği, enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar ile uğraşmaktadır ve varolan demir birikimleri ilk yılda ivmeli bir düşüş gösteremez bu nedenle dokulardaki demir birikimi sonucu düşük ekstrahepatik lipolitik aktivite nedeniyle VLDL düzeylerinde artış görüldüğü düşünüldü. Süregelen eritropoezin bir miktar devam etmesi nedeniyle kolesterol tüketimi olduğundan LDL düzeyinin çalışmalarla benzer şekilde düşük olduğu

saptandı. Düzenli-düzensiz şelasyon alanlar ile HKHN sonrası 2. yıl total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak 2. yılda ferritinin düşüşü ve HKHN'ye bağlı oluşan komplikasyonların azalmasıyla bunların lipit profili üzerinde yarattığı etkinin hafiflemesi sonucu olduğu düşünüldü.

Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarla ile HKHN öncesi total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit arasında ilişki yoktu. Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarla ile HKHN sonrası 1. yıl LDL ($p=0,03$) değeri arasında anlamlı ilişki vardı. Splenektomi yapılanlarda LDL değeri daha yüksek olmasına rağmen normal aralıktaydı. Splenektomi ile HKHN sonrası 2. yıl LDL ($p=0,02$) değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. Splenektomi yapılanların LDL değeri daha yüksek saptandı fakat normal aralıktaydı. Diğer değişkenlerle arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu veri dalağın lipit metabolizmasında önemli rol oynadığını önceki çalışmalarla benzer şekilde düşündürür. Splenektomi özellikle yüksek LDL ile birlikte, lipid değerlerini değiştirebilir. Splenektomi ile ateroskleroz ilişkisi de yüksek oranda saptanmıştır (181). Deneysel olarak, çalışmaların çoğu dalağın yokluğunda artan trigliserit, total kolesterol, LDL ve azalmış HDL konsantrasyonlarının kanıtlarını sağlamıştır (182, 183). TG veya VLDL fraksiyonlarında değişiklik olmadığı iddia edilen bazı istisnalar vardır (182, 184). Bazı araştırmacılar, dalağın çıkarılmasından sonra tüm lipid parametrelerinin yükselmesine dikkat çekti (182, 184). Buna karşın, bazıları diğer lipit fraksiyonlarındaki artışa bakılmaksızın LDL'de anormallik göstermediler (183). Klinik olarak, splenektomi, lipid değerlerini değiştirme kabiliyeti, özellikle de yüksek LDL ile eşittir(185). Çalışmamızda da benzer sonuçlar saptanmıştır splenektomi yapılan hastaların HKHN sonrasında LDL değerlerinde hem 1. yıl hem de 2. yılda artış saptanmıştır. HKHN öncesi böyle bir ilişkinin olmaması bu süreci HKHN'nin provake ettiğini düşündürmektedir.

HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi Pesaro sınıflamasına göre gruplandırılıp HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit değerleri ile arasında anlamlı farklılık bulunamadı. HKHN öncesi LDL değeri ile hastalar Pesaro sınıflarına göre karşılaştırıldığında Pesaro klas 3 olarak gruplandırılanlar düzensiz

şelasyon alan daha fazla demir yükü olan ve daha çok karaciğer fibrozisine sahip olan hastalardı bu hastaların varolan demir yüküne sekonder oluşan daha düşük LDL değerlerine sahip olduğu saptandı ($p=0,039$). HKHN sonrası 1 ve 2. yıl LDL değerleri ile Pesaro sınıflandırması arasında ilişki saptanmadı.

HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi karaciğer fibrozisi olup olmaması ve yapılamamasına göre gruplandırılıp HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. ve 2. yıl total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserid değerleri ile karşılaştırıldı anlamlı fark bulunamadı.

β Beta talasemili çocuklar dislipidemi ve splenektomi nedeniyle erken ateroskleroz gelişme riski altındadır (143). Çalışmamızda aterosklerotik bir bulguya sahip olan hastaya rastlanmamıştır.

Aterojenik plazma indeksi (AIP), TG / HDL-C olarak hesaplanır. Hipertrigliseridemi, artmış koroner ateroskleroz riski ile birlikte HDL-C degradasyonu ile sonuçlanan hepatik lipaz aktivitesini artıracaktır (159). Talasemili hastalarda aterojenik indeks yüksek bulunur (153) ve Ateroskleroz gelişimi için AİP'nin yüksek prediktif değerini mevcuttur (160). HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi hazırlama rejimi, GVHH, splenektomi ile HKHN sonrası 1. ve 2. yıl aterojenik indeks değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

HKHN yapılan hastalar HKHN öncesi karaciğer fibrozisi durumuna göre HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. ve 2. yıl aterojenik indeks değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

HKHN yapılmayan hastalarda Kc ve kardiyak MRG ile total kolesterol, HDL, LDL, arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kc MRG ile VLDL ve trigliserit arasında negatif bir korelasyon bulundu. Karaciğer MRG değeri arttıkça VLDL ($p=0,042$) ve trigliserit ($p=0,031$) değeri düşmüştür. Kardiyak MRG ile VLDL ve trigliserit arasında endokrin ilişki bulunmadı. Karaciğer MRG'de sürenin artması demir birikiminin daha fazla

olduğunu gösterir. Demir birikimi arttıkça da ekstresek lipolitik aktivitenin azalması nedeniyle trigliserit ve VLDL birikimi olduğunu düşüldü.

5.6. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM):

Çalışmalar HKHN yapılan hastalarda sınırlı sayıda azalmış glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus bildirir (104, 114). Nakil sonrası β -TM hastalarında %0-9 oranında diyabetes mellitus görülebilir (111, 114, 115, 117). Diyabetes mellitus için potansiyel risk faktörleri şunlardır: demir birikimi, hazırlama rejimi uygulaması, GVHH yönetimi için kortikosteroid kullanımıdır (111). Anormal glukoz intoleransı ile transplant yaşının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (117). HKHN hastalarında busulfan, siklosporin ve siklofosfamid gibi sitotoksik ajanların kullanımının HKHN hastalarında pankreas beta-hücre fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir.

HKHN yapılan hastalarda 7 hastanın (%12,5) birinde (%14,2) HKHN öncesi dönemde, 6'sında (%85,8) ise HKHN sonrası dönemde insülin direnci gelişti. HKHN yapılan hastaların 1'inde (%1,7) GVHH'ye sekonder DM gelişti. HKHN yapılmayan hastaların 2018 yılına kadar olan izleminde 1 hastada (%3,7) ilaç tedavisi gerektirmeyen hiperinsülinizm, 1 hastada (%3,7) tip 2 DM gelişti. Bu bize izlediğimiz küçük hasta popülasyonunda HKHN yapılmasının insülin direnci üzerine etkisi olduğunu düşündürdü. Bunun nedenini HKHN hastalarında busulfan, siklosporin ve siklofosfamid gibi sitotoksik ajanların kullanımına bağlandı. Hazırlama rejimi, şelasyon durumu, yaş, GVHH gelişimi ile arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

HKHN öncesi ferritin değeri, ferritine göre şelasyon durumu ile HKHN öncesi ve HKHN sonrası 1. ve 2. yıl açlık insülinini karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Pesaro sınıflaması, düzenli-düzensiz şelasyon, karaciğer fibrozisi ile HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl açlık insülini değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi. GVHH, hazırlama rejimi ile HKHN sonrası 1. yıl ve 2.yıl açlık insülini arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Nisan 2000 ile Mart 2015 tarihleri arasında HKHN olan, en az iki yıl izlenen 56 β -TM hastası ve HKHN yapılmamış benzer transfüzyon öyküsü ve şelasyon tedavisi uygulanan 27 β -TM hastası kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Sonuç olarak çalışma kapsamında 83 hastanın dosyası incelendi.

1. Hastaların HKHN sonrası 2018 yılına kadar yapılan takiplerinde sadece 2 hastada boy kısalığının devam ettiği, bu hastaların HKHN öncesi ferritin değerlerinin <2500 ng/mL, Pesaro sınıflarının klas 3 olduğu ve her ikisine de 7 yaş sonrasında HKHN yapıldığı görüldü. HKHN yapılmayan talasemi hastalarında izlemde 5 kişide boy kısalığı saptandı.
2. HKHN sonrası 1. ve 2. yıl boy SDS'leri arasında anlamlı farklılık bulundu. Hastaların ikinci yıldaki boy SDS'lerinde ilk yıla göre artış olduğu saptandı.
3. HKHN öncesi ferritin ile HKHN sonrası 1. yıl ve HKHN sonrası 2. yıl boy SDS'lerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı, ferritin değerleri artarken boy SDS'lerinin azalması HKHN sonrası 1. ve 2. yılda anlamlı bulundu.
4. HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi boy sdslerini yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda 7 yaş ve altında olan hastaların boy SDS'leri yaşı daha büyük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. 7 yaş ve altındaki hastaların boy sdsleri yaşı büyük olan gruba göre HKHN sonrası 1. ve 2. yılda anlamlı olarak yüksek bulundu (p değeri sırası ile $p=0,01$ ve $p=0,01$).
5. HKHN yapılan hastalar ferritin değerleri; <2500 ng/mL "orta-iyi şelasyon", ≥ 2500 ng/mL "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl boy SDS'leri, delta boy SDS'leri karşılaştırdığımızda şelasyon durumu orta-iyi olarak değerlendirilenlerin HKHN sonrası 1. yıl boy SDS'leri kötü şelasyon grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ferritin değeri düşük olan hastaların HKHN sonrası 1. yılda kontrollerine göre daha uzun boylu oldukları görüldü.

6. HKHN yapılan hastalarda HKHN öncesi ile HKHN sonrası 1. yıl arası delta boy SDS'nin şelasyon durumu ile ilişkisi de anlamlı bulundu. Şelasyon durumu kötü olarak değerlendirilenlerin ilk yılda daha az bir uzama hızına sahip oldukları görüldü.
7. HKHN öncesi hazırlama rejimi ile, HKHN sonrası 2. yıl boy SDS arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Pesaro 26+ATG hazırlama rejimi alan hastaların 2. yılda boy SDS'si busulfan+siklofosfamid alanlara göre daha kötü olduğu saptandı.
8. HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi RBMI değerleri biyopsi yapılamayan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu.
9. HKHN yapılan hastaların 2018 yılına kadar olan izleminde 12 hastaya (%21,4) klinik hipotiroidi, 1 hastaya (%1,7) subklinik hipotiroidi tanısı konuldu. Klinik hipotiroidi tanısı konan 12 hastadan hastaların 5'i (%42) HKHN öncesi dönemde, 7'si (%58) HKHN sonrası dönemde tanı aldı. HKHN yapılmayan 27 hastanın 5'inde (%18,5) klinik hipotiroidi, 1'inde (%3,7) subklinik hipotiroidi saptandı.
10. HKHN sonrası 1. yıl sT4 ve TSH değerlerinin ferritin değeri ile karşılaştırılmasında ferritin ile TSH arasında anlamlı bir ilişki görüldü; ferritin değeri arttıkça 1. yıl TSH değerinin arttığı saptandı.
11. HKHN yapılan hastalar ferritin değerine göre "orta-iyi şelasyon", "kötü şelasyon" olarak iki gruba ayrılarak HKHN öncesi, HKHN sonrası 1. yıl ve 2. yıl ortalama sT4 ve TSH değerleriyle karşılaştırıldı. İki grup arasındaki HKHN sonrası 1. yıl TSH düzeylerine bakıldığında ise şelasyon durumu kötü olarak değerlendirilenlerin TSH düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.
12. HKHN yapılan toplam 14 hastada (%25), HKHN yapılmayan 5 hastada (%18,5) hipogonadizm gelişti.
13. HKHN yapılan hastaların 3'ü (%5,3) HKHN öncesi, 11'i (%19,5) HKHN sonrası izleminde hipogonadizm tanısı aldı. HKHN öncesi tanı alan 3 hastanın hepsi hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan postpubertal erkeklerdi ve hepsi Pesaro sınıflamasına göre klas 3 olarak sınıflandırıldı. HKHN sonrası tanı alan 11 hastanın 10'unda hipergonadotropik hipogonadizm tespit edildi. Hastaların 7'si (%70) postpubertal 3'ü %30) prepubertal kadınlardı. Pesaro

sınıflamasına göre gruplandırıldığında klas 3 olan 8 hasta (%80), klas 2 olan 2 hasta (%20) olduğu görüldü.

14. HKHN yapılmayan ve hipogonadizm tanısı alan 5 hastanın (%18,5) hepsinde hipogonadotropik hipogonadizm gelişti. Hepsine postpubertal yaşta HKHN yapıldı ve hastaların 3'ü (%60) erkek, 2'si (%40) kadındı.
15. HKHN yapılan hastalardan HKHN öncesi BMD'sine bakılan 21 hasta (%37,5) vardı. Bunların 5'inde (%23,8) osteoporoz saptandı. HKHN yapıldıktan sonra ilk 2 yıl içinde 18 hastanın (%32,1) BMD'si değerlendirildi ve 3 hastada osteoporoz (%16,6) saptandı. Sonuç olarak 2018 yılındaki izlemde 3 hastada (%5,3) osteoporoz sebat etmekteydi.
16. HKHN yapılmayan hastaların başvurdan 2018 yılına kadar 4 hastada (%14,8) osteoporoz saptandı. HKHN sonrası osteoporoz tanısı konan hastaların eşlik eden hiperinsülinizm, hipotiroidi, dislipidemi ve hipogonadizmi gibi endokrin problemlerden bir veya ikisinin olduğu görüldü.
17. HKHN yapılan 4 hastada (%7,1) uzun süreli dislipidemi (hipertrigliseridemi) geliştiği saptandı ve bu hastaların 2'sinde (%50) HKHN öncesi dislipidemi varken diğer 2'sinde (%50) dislipidemi HKHN sonrası başladı. HKHN yapılmayan hastalarda son dönemde dislipidemi olan toplam 14 hasta (%51,8) vardı. 1 hastada hiperkolesterolemi, geri kalan hastalarda hipertrigliseridemi saptanmıştır.
18. HKHN yapılan hastaların HKHN öncesi ferritin değerleri ile yapılan karşılaştırmada HKHN sonrası 1. yıl VLDL değeri arasında pozitif korelasyon katsayısı ile anlamlı bir ilişki saptandı. Ferritin değeri arttıkça HKHN sonrasında VLDL'nin de artış gösterdiğini saptandı.
19. Düzenli-düzensiz şelasyon yapılan hastalarla HKHN öncesi total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserit değerleri karşılaştırıldığında total kolesterol ($p=0$), HDL ($p=0,022$), LDL ($p=0,001$) ile düzenli şelasyonun arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Düzenli şelasyon ile total kolesterol, HDL, LDL değerleri artış gösterdiği saptandı.
20. Düzenli-düzensiz şelasyon alanlar ile HKHN sonrası 1.yılın total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit karşılaştırılmasında LDL ve VLDL değerlerinde anlamlı bir ilişki görüldü. Düzensiz şelasyon alan hastalarda LDL değeri

anlamli derecede düşük iken VLDL değeri dzensiz Şelasyon alanlarda daha yksek saptandı.

21. Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarla ile HKHN sonrası 1. yıl LDL değeri arasında anlamli ilişki vardı. Splenektomi yapılanlarda LDL değeri daha yksek olmasına rağmen normal aralıktaydı. Splenektomi ile HKHN sonrası 2. yıl LDL değerleri arasında anlamli ilişki vardı. Splenektomi yapılanların LDL değeri daha yksek saptandı.
22. HKHN öncesi LDL değeri ile hastalar Pesaro sınıflarına göre karşılaştırıldığında Pesaro klas 3 olarak gruplandırılanların daha düşük LDL değerlerine sahip olduğu saptandı.
23. HKHN yapılmayan Kc MRG ile VLDL ve trigliserit arasında negatif bir korelasyon bulundu. Karaciğer MRG değeri arttıkça VLDL ve trigliserit değerinin azaldığı saptandı.
24. HKHN yapılan hastalarda 7 hastanın (%12,5) birinde HKHN öncesi dönemde, 6'sında ise HKHN sonrası dönemde insülin direnci gelişti. 1 hastada ise GVHH'ye sekonder DM gelişti. HKHN yapılmayan hastalarda 2018 yılına kadarki izlemde 1 hastada ilaç tedavisi gerektirmeyen hiperinsülinizm saptandı. HKHN yapılmayan 1 hastaya tip 2 DM tanısı konuldu.

7. ÖZET

AMAÇ: Talasemi majör hastalarında küratif tedavi yöntemi olan HKHN sonrasında gelişen endokrin komplikasyonların HKHN olmayan hastalarla farklı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. HKHN bu hastalarda küratif yöntem olmasına karşın HKHN'ye bağlı endokrin komplikasyon gelişebileceği gibi, HKHN ile kür sağlanması nedeniyle ve demir yükü daha az olacağından endokrin komplikasyonların daha az olması beklenebilir. HKHN'nin bu hastaların endokrin komplikasyonlarına etkisinin araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Nisan 2000 ile Mart 2015 tarihleri arasında HKHN olan ve en az iki yıl izlenen 56 β -TM hastası ile konvansiyonel kronik tedavi ile izlenen HKHN yapılmamış β -TM' lü benzer transfüzyon öyküsü alan ve şelasyon tedavisi uygulanan 27 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. HKHN yapılan grupta HKHN öncesi, sonrası birinci ve ikinci yıl verileri taranıp 2018 yılına kadar süren endokrin patolojileri izlendi. HKHN yapılmayan grupta ise hastaların son yıl verileri taranıp 2018 yılına kadar olan endokrin patolojileri izlendi.

BULGULAR: Hastaların HKHN sonrası 2018 yılına kadar yapılan takiplerinde sadece 2 hastada (%3,5), HKHN yapılmayan talasemi hastalarında izlemde 5 hastada (%18,5) boy kısalığı saptandı. HKHN yapılan hastaların HKHN sonrası ikinci yıldaki boy SDS'lerinde ilk yıla göre artış olduğu saptandı. HKHN öncesi ferritin değerleri artarken hastaların HKHN sonrası 1. ve 2. yılda boy SDS'lerinin azaldığı görüldü. HKHN yapılan hastalardan 12 (%21,4) hastaya klinik hipotiroidi, 1 (%1,7) hastaya subklinik hipotiroidi tanısı konuldu. HKHN yapılmayan hastalardan 5 (%18,5) tanesinde klinik hipotiroidi, 1 (%3,7) tanesinde subklinik hipotiroidi saptandı. HKHN öncesi ferritin değeri arttıkça 1. yıl TSH değerinin arttığı saptandı. HKHN yapılan toplam 14 (%25) hastada, HKHN yapılmayan ise 5 (%18,5) hastada hipogonadizm gelişti. HKHN öncesi tanı alan 3 (%5,3) hastanın hepsi hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan postpubertal erkeklerdi. HKHN sonrası hipogonadizm tanısı alan 11 (%19,6) kadın hastanın 10'unda hipergonadotropik hipogonadizm tespit edildi.

HKHN yapılmayıp hipogonadizm tanısı alan 5 (%18,5) hastanın hepsi postpubertaldi ve hepsinde hipogonadotropik hipogonadizm gelişti. HKHN yapılan 4 (%7,1) hastada, HKHN yapılmayan 14 (%51,8) hastada uzun süreli takibinde dislipidemi (hipertrigliseridemi) gelişti. HKHN öncesi ferritin değeri arttıkça HKHN sonrasında 1. yıl VLDL arttığı ve HKHN öncesi düzensiz şelasyon alan hastaların 1. yıl LDL değerinin düşük, VLDL değerinin yüksek olduğu saptandı. Düzenli şelasyon yapılanların HKHN öncesi total kolesterol, HDL, LDL değerlerinin düzensiz şelasyon yapılan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı. HKHN öncesi splenektomi yapılanlarda HKHN sonrası 1. yıl LDL değeri daha yüksek saptandı. HKHN yapılmayan hastalarda Karaciğer MRG değeri arttıkça VLDL ve trigliserit değerinin azaldığı saptandı. HKHN yapılan 7 (%12,5) hastanın birinde (%1,7) HKHN öncesi dönemde, 6'sında (%10,7) ise HKHN sonrası dönemde insülin direnci gelişti. HKHN sonrası 1 hastada GVHH'ye sekonder DM gelişti. HKHN yapılmayan 1 hastada tip 2 DM saptandı.

SONUÇ: HKHN, β -TM'nin tek kesin tedavisi olarak bilinmesine rağmen, primer hastalıkla ilişkili endokrinolojik hastalıkların tüm potansiyel risklerini ortadan kaldıramaz. Ancak, HKHN'nin özellikle yedi yaşından önce büyüme hızı üzerine etkisi olumlu etkisi olduğu saptandı. HKHN sonrası azalan demir yükünün büyüme, hipotiroidi ve dislipidemi insidansını azaltabileceği görüldü. Bu nedenle nakil sonrası olabildiğince erken şelasyonun bu komplikasyonların sıklığı ve şiddetini azaltabileceğini düşünmekteyiz. β -TM hastalarında gonadal disfonksiyon insidansının HKHN ile kematerapotiklerin toksik etkileri nedeniyle artabileceği görüldü. Talasemi hastalarında yapılan splenektominin LDL artışına sebep olduğu bulundu. Bu sonuçlar bize HKHN yapılan veya yapılmayan tüm talasemili hastaların takibinde çocuk endokrinolog ile sıkı iş birliğinde olunması gerektiğini gösterdi.

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim was to assess whether the resultant endocrine complications in patients with Thalassemia major after having HSCT, a curative treatment method, are different than those without HSCT. Even though HSCT is a curative method in these patients, endocrine complications due to HSCT may develop. However, since HSCT provides cure and the amount of iron given is less, it may be expected to observe endocrine complications less. This study is planned to investigate the effects of HSCT on endocrine complications in these patients.

MATERIALS AND METHODS: 56 Beta Thalassemia (β -TM) patients who stayed in the Pediatric Stem Cell Transplantation Unit of Faculty of Medicine of Ankara University between April 2000 and March 2015, and had been treated with HSCT and followed-up at least for 2 years, and as the control group, 27 β -TM patients followed-up with conventional chronic treatment, having no HSCT and with similar transfusion history, treated with chelation were included in our study. In the group having HSCT, data before HSCT and data of the first and second year after HSCT were analysed and endocrine pathologies that lasted until 2018 were examined. In the group having no HSCT, the data of the last year were analysed and endocrine pathologies that lasted until 2018 were examined.

RESULTS: In the post-HSCT follow-ups until 2018, short stature was detected in only 2 patients (3.5%), and in 5 non-HSCT thalassemia patients (18.5%). An increase was observed in height SDSs of the patients second year following HSCT compared to first year. It was seen that pre-HSCT ferritin levels were increased while height SDSs were decreased in first and second year following HSCT in HSCT patients. Out of HSCT patients, 12 (21.4%) of them were diagnosed with clinical hypothyroidism and 1 (1.7%) of them was diagnosed with subclinical hypothyroidism. Out of those having no HSCT, 5 (18.5%) of them were diagnosed with clinical hypothyroidism and 1 (3.7%) of them was diagnosed with subclinical hypothyroidism. It was determined that as ferritin level pre-HSCT had increased, first year TSH level increased. Hypogonadism developed in 14 (25%) HSCT patients and in 5 (18.5%) non-HSCT patients. 3(5.3%) patients diagnosed pre-HSCT were all postpubertal males diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism. Out of 11 (19.6%) female patients diagnosed

with hypogonadism post-HSCT, hypergonadotropic hypogonadism was detected in 10 (17.8%) of them. Hypogonadotropic hypogonadism developed in 5 (18.5%) non-HSCT patients and they all were postpubertal. Long-term dyslipidemia (hypertriglyceridemia) developed in 4 (7.1%) HSCT patients. In the last period, 14 (51.8%) of non-HSCT patients had dyslipidemia. As the level of ferritin pre-HSCT increased, it was observed that the first year VLDL post-HSCT increased. First year LDL and VLDL levels were detected low and high, respectively, in patients treated with irregular chelation pre-HSCT. In the presence of regular chelation treatment pre-HSCT, it was seen that levels of total cholesterol, HDL and LDL increased. Level of LDL in first year post-HSCT was detected to be higher in those undergone splenectomy pre-HSCT. VLDL and triglyceride values were found to be decreased as the liver MRI value of patients in non-HSCT patients increased. Out of 7 (12.5%) HSCT patients, insulin resistance developed in 1 (1.7%) patient pre-HSCT and in 6 (10.7%) post-HSCT. In post-HSCT, DM developed secondary to GVHD in 1 patient. Type 2 DM was detected in 1 non-HSCT patient.

CONCLUSION: HSCT, although known as the single definitive treatment of β -TM, cannot eliminate all possible risks of endocrinological diseases related to primer diseases. However, it is determined that HSCT has positive effects on growth rate especially under the age of seven. It was seen that decreased load of iron in the patients post-HSCT may lower the incidence of hypothyroidism and dyslipidemia. Hence, it is thought that chelation post-transplant as early as possible may decrease the frequency and severity of these complications. It was seen that the incidence of gonadal dysfunction in β -t patients may increase due to HSCT and toxic effects of chemotherapeutics. It was found that splenectomy performed on thalassemia patients caused increase in LDL levels. These results showed that a close cooperation with child endocrinologist should be maintained in the follow-ups of all thalassemia patients either treated with HSCT or not.

9. KAYNAKÇA

1. Higgs D, Thein S, Woods W. The molecular pathology of the thalassaemias. The thalassaemia syndromes 4th ed Oxford, England: Blackwell Science. 2001:133-91.
2. Origa R, Galanello R. Pathophysiology of beta thalassaemia. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2011;8:263-70.
3. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118(13):3479-88.
4. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2007;5(2):642.
5. Cazzola M, Stefano PD, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessì C, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in β -thalassaemia major. *British journal of haematology*. 1995;89(3):473-8.
6. De VS, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2004;2:249-55.
7. Stuart H. Orkin M, David E. Fisher M, PhD, David Ginsburg M, A. Thomas Look M, Samuel E. Lux M, David G. Nathan M. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 2015.
8. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *haematologica*. 2014;99(5):811-20.
9. Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, Ma M, Viqaruddin M, Parikh S, et al. A Multicenter Retrospective Analysis Stressing the Importance of Long-Term Follow-Up after Hematopoietic Cell Transplantation for β -Thalassemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1695-700.
10. Kazazian JH, editor The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Seminars in hematology*; 1990.
11. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5(1):11.
12. Galanello R, Origa R. Beta-Thalassemia Orphanet. *Journal of Rare Diseases*. 2010;5(11):1172-75.
13. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, et al. β -thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2017;9(1).
14. Weatherall D. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *British journal of haematology*. 2008;141(3):276-86.
15. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of β -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta haematologica*. 1971;45(5):312-8.
16. Koçak R, Alparslan ZN, Ağrıdağ G, Başlamışlı F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *European journal of epidemiology*. 1995;11(2):181-4.
17. Dinçol G, Aksoy M, Erdem S. Beta-thalassaemia with increased haemoglobin A2 in Turkey. *Human heredity*. 1979;29(5):272-8.

18. Bircan I, Şişli S, Güven A, Çali Ş, Yeğin O, Ertuğ H, et al. Hemoglobinopathies in the district of Antalya, Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 1993;10(3):289-91.
19. Aydinok Y, Oztop S, Nişli G, Kavakli K. Prevalence of beta-thalassaemia trait in 1124 students from Aegean region of Turkey. *Journal of tropical pediatrics*. 1997;43(3):184-5.
20. Canatan D. Thalassemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*. 2014;38(5):305-7.
21. Scott MD, Van den Berg J, Repka T, Rouyer-Fessard P, Hebbel RP, Beuzard Y, et al. Effect of excess alpha-hemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in model beta-thalassemic erythrocytes. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(4):1706-12.
22. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management: Cambridge University Press; 2009.
23. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Network TCR. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-9.
24. Cappellini M, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]: Thalassaemia International Federation TIF; 2008.; 2014.
25. 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. *haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
26. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004;104(1):263-9.
27. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta haematologica*. 1996;95(1):26-36.
28. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(9):574-8.
29. Sharma R, Anand R, Chandra J, Seth A, Pemde H, Singh V. Distal ulnar changes in children with thalassemia and deferiprone related arthropathy. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(12):1957-62.
30. CAPPELLINI M, BEJAOU M, AGAOGLU L. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011; 118 (1): 884-893. *Blood*. 2011;118(18).
31. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
32. Thomas ED, Sanders JE, Buckner CD, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *The Lancet*. 1982;320(8292):227-9.
33. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *ASH Education Program Book*. 2010;2010(1):456-62.
34. Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood reviews*. 2008;22(2):53-63.

35. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*. 2013;122(6):1072-8.
36. Srivastava A, Shaji RV. Cure for thalassemia major—from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *haematologica*. 2017;102(2):214-23.
37. Galambrun C, Pondarré C, Bertrand Y, Loundou A, Bordigoni P, Frange P, et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta-thalassemia major: lessons and future directions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(1):62-8.
38. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Marrow Transplantation in Patients with Thalassemia Responsive to Iron Chelation Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(12):840-4.
39. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone Marrow Transplantation in Patients with Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(7):417-21.
40. Baronciani D, Pilo F, Lyon-Caen S, Poetschger U, Dini G, Peters C. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia Major. Report from the EBMT Hemoglobinopathy Registry. *Blood*. 2011;118(21):905-.
41. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Annals of internal medicine*. 2002;136(9):667-72.
42. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood*. 1997;90(3):994-8.
43. Tyler P, Madani G, Chaudhuri R, Wilson L, Dick E. The radiological appearances of thalassaemia. *Clinical Radiology*. 2006;61(1):40-52.
44. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta haematologica*. 1995;93(1):20-4.
45. Belhouli KM, Bakir ML, Saned M-S, Kadhim AMA, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Annals of Hematology*. 2012;91(7):1107-14.
46. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):8.
47. Shenoy S, Gaziev J, Angelucci E, King A, Bhatia M, Smith A, et al. Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation (HCT) for hemoglobinopathy: consensus statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(7):1313-21.
48. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(1):61-8.
49. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *American journal of hematology*. 2012;87(2):167-71.

50. Ngim CF, Lai NM, Hong JY, Tan SL, Ramadas A, Muthukumarasamy P, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(9).
51. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Yassin M. Insulin-like growth factor-I and factors affecting it in thalassemia major. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(2):245.
52. de Boer H, Blok G-J, van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine reviews*. 1995;16(1):63-86.
53. Soliman A, De Sanctis V, Elsedfy H, Yassin M, Skordis N, Karimi M, et al. Growth hormone deficiency in adults with thalassemia: an overview and the I-CET recommendations. *Georgian Med News*. 2013(222):79-88.
54. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, Valassi E, Giraldi FP, Argento C, et al. Growth hormone deficiency (GHD) in adult thalassaemic patients. *Clinical endocrinology*. 2007;67(5):790-5.
55. Chatterjee R, Katz M, Cox T, Bantock H. Evaluation of growth hormone in thalassaemic boys with failed puberty: Spontaneous versus provocative test. *European Journal of Pediatrics*. 1993;152(9):721-6.
56. Katzos G, Harsoulis F, Papadopoulou M, Athanasiou M, Sava K. Circadian growth hormone secretion in short multitransfused prepubertal children with thalassaemia major. *European journal of pediatrics*. 1995;154(6):445-9.
57. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jarry H, Eber S, Lakomek M, et al. Short stature and failure of pubertal development in thalassaemia major: evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *European Journal of Pediatrics*. 1997;156(10):777-83.
58. Woelfle J, Chia DJ, Rotwein P. Mechanisms of growth hormone (GH) action identification of conserved STAT5 binding sites that mediate GH-induced insulin-like growth factor-i gene activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(51):51261-6.
59. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moyssakis I, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in β -thalassemia. *Annals of hematology*. 2005;84(6):353-7.
60. Aldemir-Kocabaş B, Tezcan-Karasu G, Bircan İ, Bircan O, Aktaş-Samur A, Yeşilipek MA. Evaluating the patients with thalassemia major for long-term endocrinological complications after bone marrow transplantation. *Pediatric hematology and oncology*. 2014;31(7):616-23.
61. Chrysis DC, Alexandrides TK, Koromantzou E, Georgopoulos N, Vassilakos P, Kiess W, et al. Novel application of IGF - I and IGFBP - 3 generation tests in the diagnosis of growth hormone axis disturbances in children with β - thalassaemia. *Clinical endocrinology*. 2001;54(2):253-9.
62. Geffner ME, Karlsson H. Use of recombinant human growth hormone in children with thalassemia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;71(Suppl. 1):46-50.
63. Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009;33(sup1):S116-S26.
64. Khalil A, Zaidman I, Elhasid R, Peretz-Nahum M, Futerman B, Ben-Arush M. Factors Influencing Outcome and Incidence of Late Complications in Children who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hemoglobinopathy. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;29(8):694-703.

65. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp M, Vossen J, Wit J. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone marrow transplantation*. 2004;33(10):1049.
66. Li CK, Chik KW, Wong GWK, Cheng PS, Lee V, Shing MMK. Growth and endocrine function following bone marrow transplantation for thalassemia major. *Pediatric hematology and oncology*. 2004;21(5):411-9.
67. Rahal I, Galambrun C, Bertrand Y, Garnier N, Paillard C, Frange P, et al. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation for β -thalassemia major: the French national experience. *haematologica*. 2018;103(7):1143-9.
68. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood reviews*. 2002;16(2):81-5.
69. See W-sQ, Tung JY-l, Cheuk DK-l, Hwang Y-y, Ip J-K, Cheung P-t, et al. Endocrine complications in patients with transfusion-dependent thalassaemia after haemopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2018;53(3):356.
70. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, Elhakim IZ, Pepe A, Kattamis C, et al. Acquired hypogonadotropic hypogonadism (AHH) in thalassaemia major patients: an underdiagnosed condition? *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2016;8(1).
71. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Di Maio S, Canatan D, Soliman N, et al. Gonadal dysfunction in adult male patients with thalassemia major: an update for clinicians caring for thalassemia. *Expert review of hematology*. 2017;10(12):1095-106.
72. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT): Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus; 2014.
73. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nişli G, Çoker M, et al. Endocrine Complications in Patients with β - thalassemia Major. *Journal of tropical pediatrics*. 2002;48(1):50-4.
74. Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, Ioannou Y, Rousounides A, Kleanthous M, et al. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major. *European journal of haematology*. 2006;77(2):150-6.
75. Raiola G, Galati M, De VS, Caruso MN, Pintor C, De MS, et al. Growth and puberty in thalassemia major. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2003;16:259-66.
76. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *European journal of haematology*. 2005;74(2):93-100.
77. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Tanas R, Bagni B. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. *Journal of clinical pathology*. 1988;41(2):133-7.
78. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Nannetti C, Bagni B. Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertility and sterility*. 1988;50(6):969-75.
79. Skordis N, Petrikos L, Toumba M, Hadjigavriel M, Sitarou M, Kolnakou A, et al. Update on fertility in thalassaemia major. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2004;2:296-302.
80. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2016;5:42-5.

81. Belhoul KM, Bakir ML, Saned M-S, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Annals of hematology*. 2012;91(7):1107-14.
82. Al-Akhras A, Badr M, El-Safy U, Kohne E, Hassan T, Abdelrahman H, et al. Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients. *Biomedical reports*. 2016;4(6):728-36.
83. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in β -thalassemia major. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(11):713-9.
84. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *British journal of haematology*. 2010;148(3):466-75.
85. Skordis N, Christou S, Koliou M, Pavlides N, Angastiniotis M. Fertility in female patients with thalassemia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 1998;11:935-43.
86. Toumba M, Kanaris C, Simamonian K, Skordis N. Outcome and management of pregnancy in women with thalassaemia in Cyprus. 2008.
87. Piga A, Longo F, Voi V, Facello S, Miniero R, Dresow B. Late effects of bone marrow transplantation for thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850(1):294-9.
88. Poomthavorn P, Chawalitdamrong P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, Pakakasama S, Khlairit P, et al. Gonadal function of beta-thalassemics following stem cell transplantation conditioned with myeloablative and reduced intensity regimens. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2013;26(9-10):925-32.
89. Cho W-K, Lee J-W, Chung NG, Jung MH, Cho B, Suh B-K, et al. Primary ovarian dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation during childhood: busulfan-based conditioning is a major concern. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011;24(11-12):1031-5.
90. Allewelt H, El-Khorazaty J, Mendizabal A, Taskindoust M, Martin PL, Prasad V, et al. Late effects after umbilical cord blood transplantation in very young children after busulfan-based, myeloablative conditioning. *Biology of Blood and Marrow transplantation*. 2016;22(9):1627-35.
91. Bresters D, Emons JA, Nuri N, Ball LM, Kollen WJ, Hannema SE, et al. Ovarian insufficiency and pubertal development after hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(11):2048-53.
92. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ, et al. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *American journal of hematology*. 2015;90(12):1093-8.
93. Madden LM, Hayashi RJ, Chan KW, Pulsipher MA, Douglas D, Hale GA, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1467-72.
94. Anurathapan U, Pakakasama S, Mekjaruskul P, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-

toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(12):2066-71.

95. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood*. 2012;120(2):473-6.

96. De VS. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Hormone research*. 2002;58:72-9.

97. Vlachopapadopoulou E, Kitra V, Peristeri J, Goussetis E, Karachaliou F, Petropoulos D, et al. Gonadal Function of Young Patients with Beta-Thalassemia Following Bone Marrow Transplantation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2005. p. 477.

98. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, Devalck C, Azzi N, Ferster A. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2007;29(7):445-50.

99. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *Jama*. 1988;259(14):2123-5.

100. Wu X, Goodyear SM, Abramowitz LK, Bartolomei MS, Tobias JW, Avarbock MR, et al. Fertile offspring derived from mouse spermatogonial stem cells cryopreserved for more than 14 years. *Human reproduction*. 2012;27(5):1249-59.

101. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y, et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell stem cell*. 2012;11(5):715-26.

102. Sadri-Ardekani H, McLean TW, Kogan S, Sirintrapun J, Crowell K, Yousif MQ, et al. Experimental testicular tissue banking to generate spermatogenesis in the future: a multidisciplinary team approach. *Methods*. 2016;99:120-7.

103. Phelan R, Mann E, Napurski C, DeFor TE, Petryk A, Miller WP, et al. Ovarian function after hematopoietic cell transplantation: a descriptive study following the use of GnRH agonists for myeloablative conditioning and observation only for reduced-intensity conditioning. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(10):1369.

104. Ovarian TO. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. 2014.

105. Dovey S, Krishnamurti L, Sanfilippo J, Gunawardena S, Mclendon P, Campbell M, et al. Oocyte cryopreservation in a patient with sickle cell disease prior to hematopoietic stem cell transplantation: first report. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(3):265-9.

106. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Human reproduction*. 2015;30(9):2107-9.

107. Di Bartolomeo P, Santarone S, Di Bartolomeo E, Oliosio P, Bavaro P, Papalinetti G, et al. Long - term results of survival in patients with thalassemia major treated with bone marrow transplantation. *American journal of hematology*. 2008;83(7):528-30.

108. See W-sQ, Tung JY-l, Cheuk DK-l, Hwang Y-y, Ip J-K, Cheung P-t, et al. Endocrine complications in patients with transfusion-dependent thalassaemia after haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(3):356-60.

109. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, Yassin MA, Daar S, Elsedfy H, et al. How to screen, evaluate and treat hypothyroidism in homozygous β -thalassemia (β -thal) patients. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza*-Volume. 2019;17(1).
110. Gamberini M, De VS, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:158-69.
111. Malik SA, Syed S, Ahmed N. Frequency of hypothyroidism in patients of β -thalassemia. *J Pak Med Assoc*. 2010;60:17-21.
112. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(6):1090.
113. Mariotti S, Pigliaru F, Cocco M, Spiga A, Vaquer S, Lai M. β -thalassemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity? *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2011;8:307-9.
114. Kurtoglu AU, Kurtoglu E, Temizkan AK. Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(4):260-3.
115. De VS, De ES, Ricchieri P, Gubellini E, Gilli G, Gamberini M. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:174-80.
116. De Sanctis V, Soliman A, Campisi S, Yassin M. Thyroid disorders in thalassaemia: An update. *Current Trends in Endocrinology*. 2012;6.
117. Isik P, Yarali N, Tavit B, Demirel F, Karacam GB, Sac RU, et al. Endocrinopathies in Turkish children with Beta thalassemia major: results from a single center study. *Pediatric hematology and oncology*. 2014;31(7):607-15.
118. Bazi A, Harati H, Khosravi-Bonjar A, Rakhshani E, Delaramnasab M. Hypothyroidism and Hypoparathyroidism in Thalassemia Major Patients: A Study in Sistan and Baluchestan Province, Iran. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2018;16(2).
119. Alexandrides T, Georgopoulos N, Yarmenitis S, Vagenakis A. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with beta-thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2000;143(3):319-25.
120. Eshragi P, Tamaddoni A, Zarifi K, Mohammadhasani A, Aminzadeh M. Thyroid function in major thalassemia patients: Is it related to height and chelation therapy? *Caspian journal of internal medicine*. 2011;2(1):189.
121. Upadya SH, Rukmini M, Sundararajan S, Baliga BS, Kamath N. Thyroid Function in Chronically Transfused Children with Beta Thalassemia Major: A Cross-Sectional Hospital Based Study. *International journal of pediatrics*. 2018;2018.
122. Rindang C, Batubara JR, Amalia P, Satari H. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patients with severe iron overload. *Paediatrica Indonesiana*. 2011;51(2):66-72.

123. Pirinçcioğlu AG, Deniz T, Gökalp D, Beyazit N, Haspolat K, Söker M. Assessment of thyroid function in children aged 1-13 years with Beta-thalassemia major. *Iranian journal of pediatrics*. 2011;21(1):77.
124. De Sanctis V, Soliman A, Candini G, Campisi S, Anastasi S, Iassin M. High prevalence of central hypothyroidism in adult patients with β -thalassemia major. *Georgian Med News*. 2013(222):88-94.
125. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2017;88(1):119-27.
126. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NCd, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57(4):265-91.
127. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Annals of internal medicine*. 2010;153(3):194-9.
128. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *European thyroid journal*. 2018;7(5):225-37.
129. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine*. 2000;160(11):1573-5.
130. Benli AR, Yildiz SS, Cikrikcioglu MA. An evaluation of thyroid autoimmunity in patients with beta thalassemia minor: A case-control study. *Pakistan journal of medical sciences*. 2017;33(5):1106.
131. Delaporta P, Karantza M, Boiu S, Stokidis K, Petropoulou T, Papasotiriou I, et al. Thyroid function in Greek patients with thalassemia Major. *Am Soc Hematology*; 2012.
132. De VS, Govoni M, Sprocati M, Marsella M, Conti E. Cardiomyopathy and pericardial effusion in a 7 year-old boy with beta-thalassaemia major, severe primary hypothyroidism and hypoparathyroidism due to iron overload. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:181-4.
133. Sabato A, De Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Archives of disease in childhood*. 1983;58(2):120-7.
134. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(11):3002-9.
135. Michel G, Socie G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier J, et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2238-46.
136. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*. 2009;113(2):306-8.
137. Sanctis VD, Soliman A, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: an overview. *Current diabetes reviews*. 2013;9(4):332-41.

138. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88(5):489-96.
139. Iancu TC, Ward RJ, Peters TJ. Ultrastructural changes in the pancreas of carbonyl iron-fed rats. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1990;10(1):95-101.
140. Mathews V, George B, Deotare U, Lakshmi KM, Viswabandya A, Daniel D, et al. A New Stratification Strategy That Identifies a Subset of Class III Patients with an Adverse Prognosis among Children with β Thalassemia Major Undergoing a Matched Related Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(8):889-94.
141. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*. 2009;114(19):4021-6.
142. Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long - term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2002;95(5):1076-84.
143. Cheung Y, Chow P, Chan G, Ha S. Carotid intima - media thickness is increased and related to arterial stiffening in patients with beta - thalassaemia major. *British journal of haematology*. 2006;135(5):732-4.
144. Morris CR, Kim HY, Klings ES, Wood J, Porter JB, Trachtenberg F, et al. Dysregulated arginine metabolism and cardiopulmonary dysfunction in patients with thalassaemia. *British journal of haematology*. 2015;169(6):887-98.
145. Paganga G, Rice-Evans C, Rule R, Leake D. The interaction between ruptured erythrocytes and low-density lipoproteins. *FEBS letters*. 1992;303(2-3):154-8.
146. Khubchandani A, Solanki V, Solanki M. Estimation of serum lipid profiles in patients with beta thalassemia major. *Int J Res Med*. 2014;3(2):65-7.
147. Al-Quobaili FA, Asali IEA. Serum levels of lipids and lipoproteins in Syrian patients with beta-thalassemia major. *Saudi medical journal*. 2004;25(7):871-5.
148. Haghpanah S, Davani M, Samadi B, Ashrafi A, Karimi M. Serum lipid profiles in patients with beta-thalassemia major and intermedia in southern Iran. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2010;15(3):150.
149. Ragab SM, Safan MA, Sherif AS. Lipid profiles in β thalassemic children. *Menoufia Medical Journal*. 2014;27(1):66.
150. Shams S, Ashtiani MTH, Monajemzadeh M, Koochakzadeh L, Irani H, Jafari F, et al. Evaluation of serum insulin, glucose, lipid profile, and liver function in β -thalassemia major patients and their correlation with iron overload. *Laboratory medicine*. 2010;41(8):486-9.
151. Hartman C, Tamary H, Tamir A, Shabad E, Levine C, Koren A, et al. Hypcholesterolemia in children and adolescents with β -thalassemia intermedia. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(4):543-7.
152. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, Costantini S, Di Matola T, Cinque P, et al. Hypcholesterolemia in adult patients with thalassemia: a link with the severity of genotype in thalassemia intermedia patients. *European journal of haematology*. 2009;82(3):219-22.
153. Sherief LM, Dawood O, Ali A, Sherbiny HS, Kamal NM, Elshanshory M, et al. Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia major: New diagnostic marker. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):69.

154. Amendola G, Danise P, Todisco N, D'urzo G, Di Palma A, Di Concilio R. Lipid profile in β - thalassemia intermedia patients: correlation with erythroid bone marrow activity. *International journal of laboratory hematology*. 2007;29(3):172-6.
155. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypcholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *American journal of hematology*. 2007;82(3):199-202.
156. Tselepis AD, Hahalis G, Tellis CC, Papavasiliou EC, Mylona PT, Kourakli A, et al. Plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 are increased in patients with β -thalassemia. *Journal of lipid research*. 2010;51(11):3331-41.
157. Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kosma K, Barbetseas J, Karagiorga M, et al. Distribution of serum lipids and lipoproteins in patients with beta thalassaemia major; an epidemiological study in young adults from Greece. *Lipids in health and disease*. 2004;3(1):3.
158. Livrea M, Tesoriere L, Pintaudi A, Calabrese A, Maggio A, Freisleben H, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood*. 1996;88(9):3608-14.
159. Susanti E, Donosepoetro M, Patellongi I, Arif M. Differences between several atherogenic parameters in patients with controlled and uncontrolled type 2 Diabetes Mellitus. *Medical Journal of Indonesia*. 2010;19(2):103-8.
160. Njajou OT, Kanaya AM, Holvoet P, Connelly S, Strotmeyer ES, Harris TB, et al. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population - based cohort, the Health, Aging and Body Composition Study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009;25(8):733-9.
161. Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:86-93.
162. Shetty B, Shenoy U. Prevalence of hypoparathyroidism (HPT) in beta thalassemia major. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(2):24.
163. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British journal of haematology*. 2009;146(5):546-56.
164. Sleem GAA, Al-Zakwani IS, Almuslahi M. Hypoparathyroidism in adult patients with beta-thalassemia major. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2007;7(3):215.
165. Karimi M, Rasekhi A, Rasekh M, Nabavizadeh S, Assadsangabi R, Amirhakimi G. Hypoparathyroidism and intracerebral calcification in patients with beta-thalassemia major. *European journal of radiology*. 2009;70(3):481-4.
166. Soliman A, Adel A, Bedair E, Wagdy M. An adolescent boy with thalassemia major presenting with bone pain, numbness, tetanic contractions and growth and pubertal delay: panhypopituitarism and combined vitamin D and parathyroid defects. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:155-7.
167. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta - thalassaemia. *British journal of haematology*. 2003;123(4):730-7.
168. Skordis N, Ioannou Y, Kyriakou A, Savva S, Efstathiou E, Savvides I, et al. Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:144-8.

169. Voskaridou E, Kyrtsionis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *British journal of haematology*. 2001;112(1):36-41.
170. Hamidieh AA, Mohajeri-Tehrani MR, Behfar M, Vaghari-Meher N, Alimoghaddam K, Mohseni F, et al. Comparison of bone mineral density changes in pediatric thalassemic patients with and without hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(2):173-8.
171. Leung TF, Hung ECW, Lam CWK, Li CK, Chu Y, Chik KW, et al. Bone mineral density in children with thalassaemia major: determining factors and effects of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;36:331.
172. Hamidieh AA, Hamidi Z, Nedaeifard L, Heshmat R, Alimoghaddam K, Larijani B, et al. Changes of Bone Density in Pediatric Patients with [Beta]-thalassemia Major after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(2):88.
173. Spiro A, Buttriss J. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition bulletin*. 2014;39(4):322-50.
174. FOR EPOIG, CHILDREN RRI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213.
175. Badfar G, Parizad Nasirkandy M, Shohani M, Mansouri A, Shabani E, Rahmati S, et al. Prevalence of Short Stature, Underweight and Delayed Puberty in Iranian Patients with Thalassemia Major: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;7(4):245-59.
176. Kyriakou A, Skordis N. Thalassaemia and aberrations of growth and puberty. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2009;1(1).
177. A K. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılmış "Talasemi Major" Hastalarında Nakil Öncesi Ve Sonrası Demir Yükünün Belirlenmesi Ve Nakil Sonrasında Uygulanan Demir Şelasyon Tedavi Yöntemlerine Uyumun Ve Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi. 2018.
178. Wu HP, Lin CL, Chang YC, Wu KH, Lei RL, Peng CT, et al. Survival and complication rates in patients with thalassemia major in Taiwan. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(1):135-8.
179. Al Quobaili F, Imad E. AbouAsali. Serum levels of lipid and lipoprotein in Syrian patients with B-thalssemia major. *Saudi Med J*. 2004;25.
180. Sengsuk C, Tangvarasittichai O, Chantanaskulwong P, Pimanprom A, Wantaneeyawong S, Choowet A, et al. Association of iron overload with oxidative stress, hepatic damage and dyslipidemia in transfusion-dependent β -thalassemia/HbE patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2014;29(3):298-305.
181. Ai X-M, Ho L-C, Han L-L, Lu J-J, Yue X, Yang N-Y. The role of splenectomy in lipid metabolism and atherosclerosis (AS). *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):186.
182. Petroianu A, Veloso DF, Alberti LR, de Souza Vasconcellos L. Plasma lipid alterations after total splenectomy, subtotal splenectomy and splenic auto - implants in rats. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(7pt2):e221-e4.
183. Simões FC, Marques RG, Diestel CF, Caetano CER, Dinis APG, Horst NL, et al. Lipidic profile among rats submitted to total splenectomy isolated or combined with splenic autotransplant. *Acta cirurgica brasileira*. 2007;22:46-51.

184. Petroianu A, Veloso DFM, Costa GR, Alberti LR. Effects of splenic surgeries on lipidogram of rats. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2006;52(1):56-9.
185. Paulo DN, Paulo IC, Moraes AA, Kalil M, Guerra AJ, Colnago GL, et al. Is splenectomy a dyslipidemic intervention? Experimental response of serum lipids to different diets and operations. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 2009;29(2):154-60.



