

Beta Talasemi Majorlu Hastalarda Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF GROWTH RETARDATION IN PATIENTS WITH BETA THALASSEMIA MAJOR

Pamir GÜLEZ*, Gülten İNAN**

* Dr.,Dr.Bççet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatri Başasistanı, İZMİR

** Prof.Dr.,Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları BD, AYDIN

Özet

Bu çalışmada beta talasemi majorlu hastalardan 10 ile 16 yaş arasındaki, 5'i kız, U'i erkek, toplam onaltısında büyüme gelişimi incelendi; bazal plazma büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) değerleri ile insulin ile yapılan büyüme hormonu uyarı testleri değerlendirildi, büyüme geriliği saptananlarda bunun nedenleri araştırıldı.

Hastalarımızda büyüme geriliği %37.5 ve kemik yaşı geriliği % 37.5 olarak belirlendi. Hastalarda IGF-I ve uyarıya büyüme hormonu yanıtı tepe değerleri kontrol grubundan daha düşük bulundu. Uyarı testine yetersiz büyüme hormonu yanıtı % 50 idi. Sonuç olarak beta talasemi majorlu hastalarda büyüme geriliğine büyüme hormonu salınım, IGF-I, çinko eksikliklerinin ve doku hipoksisinin neden olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Büyüme geriliği, Beta talasemi majör

T Klin Pediatri 1999, 8:63-67

Summary

In this study, growth retardation was evaluated 16 patients, 5 girls, 11 boys, aged 10 to 16 years with beta thalassemia major. The basal plasma growth hormone (GH) and insulin like growth factor 1 (IGF-I) levels and plasma GH responses to insulin induced hypoglycemia were evaluated.

Six patients had growth retardation and six patients had delayed bone age. Plasma GH peak levels after the stimulation test and plasma basal IGF-I levels were lower than the control group. Insufficient growth hormone responses to stimulation test was found 50%. In conclusion we determined deficiencies of growth hormone, IGF-I and zinc levels and tissue hypoxia were the causes of short stature.

Key Words: Growth retardation, Beta thalassemia major

T Klin J Pediatr 1999, 8:63-67

Beta talasemi majorlu hastalarda birçok organ-da başlıca kronik demir birikimine bağlı olduğu düşünülen komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Bu fonksiyon bozukluklarının sık rastlanılanlarından birisi on ve yukarı yaşlarda belirmeye başlayan büyüme geriliğidir.

Büyüme geriliğinin nedenleri olarak vücutta biriken aşırı demir yükünün yol açtığı hipotalamo

Geliş Tarihi: 30.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Pamir GÜLEZ
1748 Sk. No:80/6
Karşıyaka, İZMİR

1 Bu çalışma Ankara'da 4-8 Haziran 1995'de XXXIX. Milli Pediatri Kongresinde, İstanbul'da 3-8 Eylül 1995'de XIII th Meeting of the International Society of Haematology (European & African Division), Ankara'da 21-23 Ekim 1996'da IX. Pediatrik Tümörler ve Tıpta Yenilikler Kongresinde sunulmuştur.

T Klin J Pediatr 1999, 8

hipofizer disfonksiyon, karaciğer disfonksiyonu, çinko eksikliği ve doku hipoksisi üzerinde durulmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Yaşları 10 ile 16 arasında değişen 5'i kız, 11'i erkek, toplam 16 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların yaşları 10 ile 16 arasında değişmekteydi. Hastalara transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) düzeyini 9-10 g/dl arasında tutmak amacıyla 3-4 hafta aralarla düzenli olarak eritrosit süspansiyonu (ES) ve şelasyon amacıyla deferoksamin (DFO) uygulanıyordu. Hastaların son bir yılda transfüze edilen ES, DFO dozları, transfüzyon öncesi Hb, serum ferritin, serum çinko ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ile hepatit göstergeleri kaydedildi. Serum ferritini RIA, çinko Wako fotometrik test, ALT (RAICHEM™ Catalog No.85308) spektrofotometrik yöntem, hepatitis B

göstergeleri (Weilcozyme * HBV Murex * VK 20/2 LVK 26/28, VK 27, VK 40), hepatitis C göstergeleri (Hepatitis C virus UBI HCV EIA) ELİZA yöntemi ile belirlendi.

Hastaların tümünün boylan ayakta dik pozisyonda ölçüldü. Alman sonuçlar 0-17 yaş Türk çocuklarının persantil büyüme eğrilerinde (1) değerlendirildi, SDS skoru (Z skora) hesaplandı. Hastaların kemik yaşlarının belirlenmesi, el bilek ve latéral dirsek grafilerinin Greulich ve Pyle atlasları yardımıyla değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi.

Hastaların uyarıya büyüme hormonu yanıtlarını incelemek için 8 saatlik açlığın ve en az 1 saatlik dinlenmenin ardından OS[^]-da bazal IGF-L büyüme hormonu (BH) ve kan şekeri (KŞ) için kan örnekleri alındı, 0.1 U/kg kristalize msülin IV puşe verildi, izleyen 30. ve 60. dakikalarda BH ve KŞ düzeyleri belirlendi. Anlamlı BH uyarısına ulaşılabildiğine KŞ değerlerinin 30. ve 60. dakikalarda bazal değerlerin %50'smin altına indiği ve/veya hipoglisemi semptomlarının belirdiğinin gözlenmesi ile karar verildi. Uyarı testi sonucunda, BH tepe değerleri için <4 ng/ml değerler yanıtsız, 4-7 ng/ml arası uygun olmayan yanıt, >7 ng/ml değerler ise tam yanıt olarak değerlendirildi. Kan şekeri glikoz oksidasyon. büyüme hormonu (EURO/DPC KGDH) ve IGF-I (Medgenix SM-C RIA CT RIA

Kit for SMC Code 3015840) ölçümleri RIA yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Kontrol grubunu aynı yaş grubundan büyümeleri normal olan, BH değerleri için 4'ü kız, 8'i erkek toplam 12; IGF-I değerleri için de 3'ü kız, 3'ü erkek toplam 6 çocuk oluşturdu.

Sonuçlar student t testi, korelasyon analizi, Mann Whitney testleri ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 16 hastanın 5'i (%31,25) kız, İli (%68.75) erkekti. Hastaların yaşları 10 ile 16 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 12,8±2.1 yıl olarak belirlendi. Kemik yaşları ise 8 ile 15 yaş arasında ve ortalama 12.5±2.3 yaş idi. Transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarı yılda ortalama 182,4±70.8 ml/kg olarak bulundu. Hastalar ortalama 20.8±10.9 mg/kg/gün dozunda, haftada 5 gün DFO kullanmaktaydılar. Olguların transfüzyon öncesi Hb değerleri ortalama 9.2±0.7 g/dl idi. Serum ferritin değerleri ortalama 3170,9±1982.3 ng/ml olarak belirlendi. Serum çinko değerleri 42,2 ile 137.1 mcg/dl arasında değişmekteydi ve 6 olguda (%37.5) serum çinko değerleri düşük bulundu. Serum ALT değerleri 5 olguda (%31.25) yüksek bulundu. Onbeş hastanın B ve/veya C hepatiti geçirdiklerine ilişkin veriler elde edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalara ait veriler (*)

Olgu no	Kronolojik yaş (yıl)	Kemik yaşı (yıl)	Tr. edilen ES (ml/kg/yıl)	DFO dozu (mg/kg/G)	Tr. öncesi Hb (g/dl)	Serum çinko (mcg/dl)	Serum ferritin (ng/ml)	ALT (U/dl)	Boy (SDS)	IGF-1 (U/ml)	BH (bazal) (ng/ml)	BH (lepe) (ng/ml)	Geçirilen hepatit infeksiyonu
1	11	10	230	26.6	9.7	51.4	5855	43	-1.41	1.36	1.0	17.7	HBV
2	13	12	242	19.6	8.3	49.1	2400	43	-3.33	1.1	2.5	8.5	HBV
3	10	10	328	1.5	7.9	114.2	2575	114	-0.63	0.3	3.3	5.3	HBV
4	10	8	236	1.5	8.2	80	6875	98	-1.5	0.94	1.3	2.9	HCV
5	10	9	273	2.8	8.6	48.8	2655	33	-0.72	1.5	2.1	32.9	(-)
6	16	15	220	26.6	9.9	74.2	3206	84	-3.73	1.7	1.2	2.8	HBV.HCV
7	14	14	74.5	1.4	9.4	88	873	50	+1.8	3.9	1.1	18.4	HBV
8	13	13	154	2.1	9.5	100.5	3550	57	-2.12	2.4	1.2	1.8	HBV
9	12	12	149	32.2	10.4	60.5	633	74	-2.54	2.3	5.6	22.1	HBV
10	15	15	167	1.3	9.3	93.7	1775	71	-1.62	1.7	1.2	2.8	HBV.HCV
11	13	13	131	29.4	9.0	137.1	5877	134	-2.18	0.9	0.9	7.3	HBV
12	14	14	101	25.2	9.8	129.1	2783	161	-0.84	1.5	2.2	4.5	HBV
13	15	14	114	25.2	9.6	42.2	1050	26	-2.65	5.1	1.2	8.6	HBV
14	15	15	101	16.8	9.7	113.7	938	41	+0.5	2.4	1.2	11.2	HBV.HCV
15	13	13	216	30.8	9.3	102.8	5950	61	-1.41	0.9	3.1	5.5	HBV.HCV
16	10	10	182	33.6	9.0	48	3290	96	+0.38	1.4	1.1	6.2	HBV

(*) Tr. Transfüzyon, ES: Eritrosit süspansiyonu, DFO: Deferoxamin, ALT: Alanin amino transferaz, IGE-E İnsülin benzeri büyüme hormonu, BH: Büyüme hormonu.

Normal değerler: Serum çinko: 64-118 mcg/dl, serum ferritini: 15-200 ng/ml, ALT: 0-45 U/dl, IGE-T 0.2-5.7 U/ml, BH: <4 ng/ml.

Tablo 2. Büyüme hormonu uyan test sonuçları

	Hastalar (Ort/SD)	Kontrol grubu (Ort/SD)	p
BH bazal değeri (ng/ml)	1.9 ± 1.2	1.7 ± 0.6	> 0.05
BH tepe değeri (ng/ml)	9.9 ± 8.7	15.3 ± 1.1	< 0.05
IGF-I bazal değeri (LVml)	1.9 ± 1.2	3.4 ± 0.6	< 0.05

Hastaların kemik yaşları (12.5±2.3) kronolojik yaşları (12.82:2.1) ile karşılaştırıldığında daha düşük bir değeri vermektedir (p>0.05). Kemik yaşı 6 hastada (%37.5) kronolojik yaşa göre geri bulundu. Hastaların 6'sının (%37.5) boylarının 2 SDS' den küçük olduğu belirlendi (Tablo 1).

İnsülin ile oluşturulan hipoglisemiye büyüme hormonu yanıtları incelendiğinde hastaların 4'ünün (%25) uyarıya yanıtsız oldukları, 4'ünün (%25) uygun olmayan yanıt. 8'inin (%50) ise uyarıya tam yanıt verdikleri saptandı. Bazal büyüme hormonu değerleri ortalama olarak hastalarda 1,9±1.2 ng/ml, kontrol grubunda 1.7-0.6 ng/ml idi ve birbirine yakın değerlerdeydi (p>0.05). İnsülin uyarısına büyüme hormonu tepe değeri hastalarda 9.9±8.7 ng/ml, kontrol grubunda 15.3±1.1 ng/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi

(p<0.05). IGF-1 değerleri hastalarda (1.9±1.2 mU/ml), kontrol grubundan (3.4±0.6 mU/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 2).

Boy kısalığı belirlenen hastalarda transfüze edilen ES miktarının daha fazla, serum ferritin ve ALT değerlerinin daha yüksek (p>0.05); transfüzyon öncesi Hb değerlerinin, DFO dozunun, serum çinko değerlerinin, uyarıya BH yanıt tepe değerlerinin daha düşük (p>0.05) olduğu saptandı. IGF-1 değerleri birbirine yakın değerlerde bulundu (Tablo 3). Kemik yaşı genliği bulunan hastaların transfüze edilen ES miktarının daha fazla (p<0.05), serum çinko değerlerinin daha düşük (p<0.05), serum ferritin değerlerinin daha yüksek (p>0.05), transfüzyon öncesi Hb değerlerinin ve DFO dozlarının daha düşük (p>0.05) oldukları saptandı (Tablo 4).

Ayrıca hastalarda serum ferritini arttıkça, BH bazal ve uyarıya yanıt tepe değeri ile IGF-I değerinin düştüğü (p<0.05); transfüzyon öncesi Hb değeri yükseldikçe, IGF-I ve BH uyarıya yanıt tepe değerlerinin yükseldiği (p<0.05); DFO dozu arttıkça, serum çinko değerlerinin düştüğü (p<0.05); SGPT değeri ve transfüze edilen ES miktarı arttıkça, IGF-I değerinin düştüğü (p<0.05) saptandı.

Tablo 3. Boy kısalığı gösteren olgularda sonuçlar

	Boy kısalığı saptanan hastalar (n=6)	Diğer hastalar (n=10)	p
Transfüze edilen ES miktarı (ml/kg/yıl)	196.8±72.3	168.0±70.8	>0.05
Serum ferritini (ng/ml)	3270.8±2171.1	3014.9±1977.7	>0.05
ALT (U/dl)	78.8±36.4	69.5±42.1	>0.05
Transfüzyon öncesi Hb (g/dl)	9.1±0.9	9.4±0.4	>0.05
DFO dozu (mg/kg/gün)	19.6±11.9	22.1±10.7	>0.05
Serum çinko (mcg/dl)	82.2±32.9	84.4±31.6	>0.05
Uyarıya BH tepe değeri (ng/ml)	7.4±6.5	12.4±10.2	>0.05
IGF-I (U/ml)	1.8±1.5	1.8±0.9	>0.05

Tablo 4. Kemik yaşı geriliği gösteren olgularda sonuçlar

	Kemik yaşı geri olan hastalar (n=6)	Diğer hastalar (n=10)	p
Transfüze edilen ES miktarı (ml/kg/yıl)	224.6±66.3	140.2±47.5	<0.05
Serum çinko (mcg/dl)	70.1±26.7	96.6±31.1	<0.05
Serum ferritin (ng/ml)	3520.8±1920.0	2764.9±2156.3	>0.05
Transfüzyon öncesi Hb (g/dl)	8.9±0.8	9.5±0.5	>0.05
DFO dozu (mg/kg/gün)	18.8±11.0	22.9±11.3	>0.05

Tartışma ve Sonuç

Beta talasemi majörün patofizyolojisinde yer alan ineffektif eritropoez ve ciddi hemoliz nedeniyle hastalara yaşam boyu aralıklarla kan transfüzyonları uygulanması gerekmektedir. Transfüzyonlarla vücuda giren aşırı ve kronik demir yükü, DFO gibi demir şelatörlerinin kullanımına karşın tam olarak ortadan kaldınamamaktadır. Bunun sonucunda sekonder olarak gelişen, semptomatik veya ancak provokatif testler ile ortaya çıkarılabildi endokrin bozukluklar görülmektedir (2-5). Bunlardan birisi olan büyüme geriliği, hayatın ikinci 10 yılında ve yeterli transfüzyon alan hastaların ancak yarısından daha azında görülür (3,4). Bu çalışmada boy kısalığı %37.5 olarak saptadık. Büyüme geriliği olan hastalar beraberinde genellikle orta derecede bir kemik yaşı geriliği de göstermektedir. Kemik yaşının 11-12 yaş civarında kronolojik yaşın gerisine düştüğü gözlenmiştir (2-4). Bu çalışmada 6 hastada (%37.5) kemik yaşının, kronolojik yaşın gerisinde olduğunu saptadık.

Yapılan çalışmalarla beta talasemi majorlu hastalarda gelişme geriliğinden bazı faktörlerin sorumlu olduklarını düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Yetersiz transfüzyon alan hastalarda doku hipoksisi ve ineffektif eritropoez sonucu kemik iliği genişlemesine bağlı olarak erken yaşlarda boy uzamasının durduğu gösterilmiştir (3,4). Bu hastalarda pubertal yetmezlik nedeniyle pubertede beklenen boy uzaması sağlanamadığı için 14 yaş üzerinde fizik gelişme geriliğinin çok daha belirgin olduğu saptanmıştır (6). Beta talasemi majorlu hastalarda yetersiz veya geç başlanan şelasyon tedavisinin fizik gelişmeyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (3,4). Vücutta yeterli demir birikimi olmadan erken yaşlarda başlanan DFO tedavisinin direkt toksik etki veya demirin yanısıra diğer minerallerle de şelasyon oluşturması sonucu kemiklerde mineralizasyon defektine yol açarak büyümeyi geri bıraktığı öne sürülmektedir (7). Beta talasemi majorlu hastalarda hiperzinküri, artmış metabolizma, diyet ile çinkonun az alınması gibi sebeplerle kronik çinko eksikliği söz konusudur. Ayrıca çinkonun IGF-I'in karaciğerdeki biyosentezinde gerekli bir eser element olduğu ve büyümeye direkt etkisinin de var olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle çinko eksikliğinin gelişme geriliği nedenlerinden birisi olduğu bildirilmektedir (9,10).

Son yıllarda gerek bazal, gerekse uyanlara BH yanıtında eksiklik tanımlanmaktadır (3-5,11-14). Bu hastalarda BH yanıtındaki eksiklik doğrudan hipofizer bir lezyona veya hipotalamik bir disfonksiyondan dolayı sekonder hipofizer yanıt eksikliğine bağlı olabilir (8,11,14-16). Birçok hastada bazal ve provokasyon sonrası BH düzeylerinin normal, ancak BH yanıt olarak karaciğerden salgılanan ve kıkırdak büyümeyi hızlandıran IGF-I düzeylerinin olasılıkla hepatik biyosentez defekti nedeniyle düşük bulunması, büyüme geriliğinin IGF-I ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (8,9,16,17).

Bu çalışmada elde edilen veriler ile boy kısalığına; artmış transfüzyon yükü ile vücutta biriken demirin yarattığı hipotalamo hipofizer disfonksiyon sonucu büyüme hormonu salınımındaki yetersizliğin, vücuda giren aşırı demirin ve kan transfüzyonları ile bulaşan viral ajanların neden olduğu karaciğer hasarı sonucu, IGF-I biyosentez bozukluğunun yol açtığı IGF-I eksikliğinin, çinko eksikliğinin, düşük transfüzyon öncesi Hb değerlerinin işaret ettiği doku hipoksisinin neden olduğunu belirledik. Literatür gözden geçirildiğinde Danesi çalışmasında boy kısalığının nedeninin hipotalamo hipofizer disfonksiyon olduğunu saptamıştır (11). Leger (8), Danesi (11), Pintor (13) ve Shehadeh (14) boy kısalığının nedenini düşük IGF-I seviyelerine bağlamışlardır. Arcasoy'un çalışmasında ise çinko eksikliğinin önemine değinilmiştir (10).

Hastalarımızda boy kısalığı ile puberte gecikmesi arasında korelasyon kuramadık. Benzer şekilde Pignotti de çalışmasında anlamlı ilişki kuramamıştı (6).

Sonuç olarak; yeterli dozlarda uygulanan kan transfüzyonlarıyla doku hipoksisinin önlenmesinin, uygun dozlarda ve düzenli uygulanan DFO tedavisiyle vücutta aşın demir birikiminin önüne geçilmesinin, DFO tedavisine paralel olarak düzenli çinko kullanılmasının boy kısalığını önleyebileceği veya geciktirebileceğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Neyzi O. Büyüme ve Gelişme. Pediatri. Neyzi O. Ertuğrul T eds. İstanbul: Nobel Kitapevi, 1989: 57-88.
2. Eroğlu Y. Beta talasemide klinik ve laboratuvar bulguları. İzmir Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni 1991; 4:283-8.

3. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GR, BitHELL TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN eds. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lea Febiger, 1993: 1102-45.
4. Me Donagh K, Nienhuis AW. The thalassemias. In: Nathan DO, Oski FA eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 783-880.
5. Tutar E. Talasemi majorlu hastalarda görülen organ komplikasyonları. *Anatolian J Pediatr* 1992; 3:128-34.
6. Pignotti C, De Stefano P, Zonta L. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106(1): 150-5.
7. De Virgiliis S, Congia M, Frau F. Deferroxamine induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113(4): 661-9.
8. Leger J, Girot R, Crosnier H. Normal growth hormone response to GH releasing hormone in children with thalassemia major before puberty: A possible age-related effect. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(2):453-6.
9. Akar N, Berberoglu M, Arcasoy A. Effects of zinc supplementation on somatomedin-c in beta thalassemia. *Am J Hematol* 1992; 41(2); 142-3.
10. Arcasoy A, Çavdar A, Cin S. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta thalassemia major (a new approach). *Am J Hematol* 1987; 24(2): 127-36.
11. Danesi L, Scacchi M, De Martin M. Evaluation of hypothalamic pituitary function in patients with thalassemia major. *J Endocrinol Invest* 1992; 15(3): 177-84.
12. De Sanctis V, Vullo C, Katz M. Endocrine complications in thalassemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:77-83.
13. Pintor C, Cella SG, Manso P. Impaired growth hormone response to GH releasing hormone in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(2):263-7.
14. Shehadeh N, Hazani A, Rudolph MJC. Neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion in thalassemia major. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79(8-9):790-5.
15. Leheup BP, Cisternino M, Bozzola M. Growth hormone response following growth hormone releasing hormone injection in thalassemia major; influence of pubertal development. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(1):37-40.
16. Masala A, Meloni T, Gallisai D. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:667-70.
17. Saglamer L, Ulukutlu L, Ercan O. Evaluation of growth hormone secretion and insulin like growth factor-I in prepubertal children with thalassemia. *Turk J Pediatr* 1992; 34(2):63-9.