

Thalassemia Majorlu Hastalarda Görülen Organ Komplikasyonları

Uz.Dr.H.Ercan TUTAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

Beta thalassemia major, Akdeniz ülkelerinden başlayarak Orta Doğu ve Uzak Doğu'ya kadar uzanan bir kuşak içinde sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin beta zincirinin sentez hızının azalması ya da olmaması sonucunda gelişen kalıtsal bir kan hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon taşıyıcı vardır ve her yıl en az 42.000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir (2). Türkiye'de hastalığın sık görüldüğü kuşak içinde yer almakta ve taşıyıcı sıklığı ülke genelinde %2-2,5 olmakla birlikte bazı bölgelerinde %10'lara ulaşmaktadır (3).

Tedavi edilmeyecek olursa hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan ve hızla ölümlü sonuçlanan bir hastalık olan thalassemia majörün tedavisinde son 30 yıl içerisinde oldukça önemli gelişmeler olmuştur. Önceleri hastalara transfüzyonlar ancak derin anemileri geliştiğinde uygulanırken 1960'lı yıllarda düzenli transfüzyonlar yapılmaya başlanmış, böylece anemi ve hipoksiye bağlı komplikasyonların önü alınmıştır. 1970'li yıllarda desferrioksamin ile şelasyon tedavisinin uygulamaya girmesi ile transfüzyontara ve barsaktan artmış demir emilimine bağlı oluşan vücuttaki demir yükünün azaltılması gündeme gelmiştir. 1980'lerde hipertansfüzyon (transfüzyon öncesi hemoglobin değerlerini 10.5-11 g/dl'nin üzerinde tutmayı amaçlayan) rejimlerinin kullanılmasıyla ineffectif eritropoezin önlenmesi mümkün olmuştur. Yine 1980'lerde uygulanmaya başlayan kemik iliği transfüzyonu uygulamalarından da seçilmiş hasta gruplarında başarılı sonuçlar alınmaktadır. 1990'lı yıllardan sonra ise belki de gen tedavisi ile hastalığın tam olarak tedavisi mümkün olabilecektir (4-10).

Hipertransfüzyon rejimleri ve etkin demir şelasyonu gibi modern tedavi yöntemlerinin tam olarak uygulandığı hastaların yaşam süreleri uzamış, adolesan ve hattâ erişkin yaşa gelmelerine olanak sağlanmıştır

(8,9,11-13). Yaşam sürelerindeki bu uzamanın başlıca sebebi yeni tedavi yaklaşımları nedeni ile kardiyak komplikasyonlara bağlı mortalitenin azalmasıdır (12,13). Ancak, sözü edilen modern tedavi uygulamaları ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde tüm hastalara etkin bir şekilde ulaştırılmamaktadır. Ayrıca, hastaların tedaviye uyumu da gelişmiş ülkelerde bile halen önemli bir sorundur (5,6,14), Sonuç olarak hastalığın gidişi sırasında başlıca kronik demir birikimine bağlı olduğu düşünülen endokrin organlar, kalp ve karaciğere ait komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Günümüzde bu komplikasyonların tanınması, koruyucu önlemlerin alınması ve tedavisi thalassemia majorlu hastaların izlemindeki en önemli sorunlardan biri olmuştur (15-20).

Thalasseminin modern tedavisinde uygulanan hipertransfüzyon rejimi, eğer yeterli dozda şelasyon yapılmazsa kronik demir birikimi ve buna bağlı bozukluklara yol açmaktadır (1).

Kronik demir birikiminin yanısıra thalassemia majorlu hastalarda morbidite ve mortaliteyi ciddi şekilde etkileyen başlıca diğer faktörler;

— Splenektomi sonrası gelişen enfeksiyonlar ve sepsis (özellikle 10 yaş altındaki hastalarda),

— Transfüzyon kaynaklı hepatitis ve ağır kronik karaciğer hastalığıdır (5,13,18,21 -23).

Daha önce de belirttiğimiz gibi kronik demir birikimi, özellikle yeterli şelasyon tedavisi uygulanmayan hastalarda halen hayatı tehdit eden komplikasyonların en sık ve en önemli sebebidir. Demir, doza bağımlı olarak karaciğer, kalp ve birçok endokrin organda hasara yol açar (5,11,13,18,21).

Demir, canlı hücreler için esansiyel bir element olmasına karşın, depo proteinleri olan apoferritin ve hemosiderin ve taşıyıcı protein olan transferrinin bağlama kapasitesinin üzerinde ise serbest demir şekilde toksik etki gösterir. Modern transfüzyon tedavisi uygulanan thalassemia majorlu hastalarda ineffectif eritropoez bas-kılanacağı için barsaktan demir emilimi normale oldukça yakın düzeydedir. Ancak, her ünite eritrosit süspan-siyonu 200-250mg demir içerir. Thalassemia majorlu

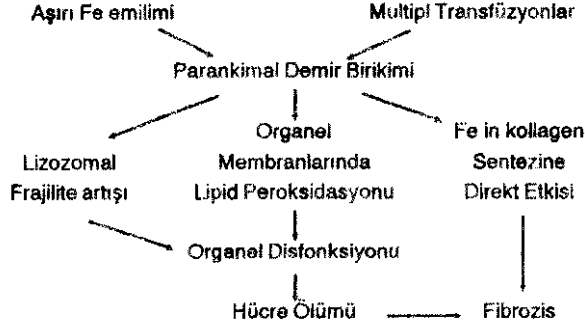
Geliş Tarihi: 13 11.1992

Kabul Tarihi: 26.11.1992

Yazışma Adresi: Uz.Dr.H.Ercan TUTAR

Büklüm sok. 20/8

06660 Kavaklıdere. ANKARA



Şekil. Demir toksisitesinin patofizyolojisi

hastaların çoğunun yıllık transfüzyon gereksiniminin 200-300 ml/kg olduğu düşünülürse transfüzyonlar günlük 0.25-0.40 mg/kg demir yükü getirecektir (21). Birikmeye başlayan demir öncelikle retikuloendotelial sistemin makrofajları tarafından tutulur, fazlası ise parankimal depolanma ile doku hasarına neden olur. Talassemia majorda vücutta biriken demir miktarının 500-750 mg/kg olması toksisiteye ait klinik bulguların başladığı değer olarak kabul edilir (5,21). Toksik olan demir komponenti depo ya da taşıyıcı proteinlere bağlı olmayan hücre içi ya da kanda dolaşan "serbest" demirdir.

Demirin organlarda yaptığı hasarın mekanizması, başlıca karaciğer üzerinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla ancak yakın zaman önce ortaya konabilmektedir. Demir birikimine ikincil fibrozis ve siroz oluşumunda birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte en çok benimsenen demirin hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açan reaktif oksijen radikallerini indüklediği görüşüdür (Şekil) (1,21).

Tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle hastaların daha uzun yaşatılmalarının mümkün olması ve sonuçta ileri yaşlara ulaşan hasta sayısındaki artışla birlikte komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Öyle ki, Gabutti ve arkadaşları tarafından İtalya'dan bildirilen 183 hastalık bir seride 20 yaş üzerindeki hastaların ancak %40'ı yaşamlarını komplikasyonsuz olarak sürdürürken, %60'ında birden fazla komplikasyon söz konusudur (18).

Kardiyak Hemosiderozis: Kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritim bozuklukları ve tedaviye direngen kalp yetmezliği talassemia majorlu hastalarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (11-13). Otopsielerde yapılan patolojik incelemelerde 100 ünitenin üzerinde transfüzyon alanlarda kalpte ciddi miktarlarda demir birikimi olduğu gösterilmiştir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Kardiyak tutulumun derecesi lif başına biriken demir miktarına ve tutulan lif sayısına bağlıdır. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, dilatasyona ve miyokardiyal fibroze yol açmaktadır. Genellikle diğer

organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır (24,25). Klinik bulgu verdikten sonra ise kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu için hastalar kısa sürede kaybedilmektedir. Sonuç olarak, tanının subklinik evrede konulması oldukça değerli olacaktır. Bu nedenle 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik EKG monitorizasyonu ve ekzersiz radyonüklid sineanjiografi ile kardiyak durum değerlendirilmelidir. Bunların içinde en duyarlı olanı ekzersiz radyonüklid sineanjiografidir. Fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda daha yoğun şelasyon tedavisi ile kalp fonksiyonlarında düzelme sağanabilecektir (15, 19, 20, 26, 27). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 10 yaş üzerindeki talassemia majorlu 19 hastanın kalp fonksiyonları telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve 14 hastada (%73.6) değişik derecelerde kardiyak fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (28).

Kronik Karaciğer Hastalığı ve Siroz: Hepatotoksite, kronik demir birikiminin değişmez bir bulgusudur. Demirin karaciğer parankim hücrelerinde aşırı miktarlarda toplanması öncelikle fibroze ve sonuçta siroza yol açmaktadır. Demir karaciğer için toksik olan birikme sınırına ulaşmadan önce (10.000 ug/g karaciğer yaş ağırlığı) uzun süre hemosiderin ve ferritin olarak depolanır (21,29). Ancak, talassemia majorlu hastalarda sık görülen transfüzyon kaynaklı hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları demirin yaptığı toksik hasarı hızlandırarak kronik karaciğer hastalığı ve siroz, oluşumunu kolaylaştırmaktadır (22,23,30-32). Kronik karaciğer hastalığı ve siroz 15 yaş üzerindeki hastalarda kalp yetmezliğinden sonra ikinci sıklıkta görülen ölüm sebebidir (13). Karaciğerdeki demir birikimi şelasyon tedavisine oldukça duyarlıdır ve hızla azaltılabilmektedir. Bunun yanısıra transfüze edilecek eritrosit süspansiyonlarının hepatit B ve hepatit C virusları açısından taranması, tanı anında hastaların hepatit B'ye karşı aşılınmaları prognoz açısından çok önem taşımaktadır (23).

ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Kronik demir birikimine ikincil endokrin bozukluklar, özellikle hemoglobin miktarlarını 10.5-11 g/dl üzerinde tutmaya yönelik düzenli transfüzyonların uygulandığı, ancak beraberinde etkili dozda şelasyon yapılmayan olgularda sık olarak görülmeye başlanmıştır. Genellikle hastalar 10 yaşını geçtikten sonra ortaya çıkmaktadırlar (17,33-40). Talassemialı hastaların otopsi incelemelerinde hipofiz, tiroid, paratiroidler, sürrenal ve gonadlarda demir birikimi ve fibrozis ile karşılaşılmaktadır (41). Talassemiada multipl endokrin bozukluklar gösteren ilk olgu raporu Bannerman ve arkadaşları tarafından 1967 yılında bildirilmiştir (42). Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı talassemia majorlu hastalarda endokrin bozukluklarla sık olarak karşılaştığını raporlamışlardır (17,33-40).

Thalassemia majorlu hastalarda karşılaşılan endokrin bozukluklar:

1. Fizik gelişme geriliği
2. Pubertal yetmezlik
3. Glukoz intoleransı ve insülin bağımlı diabetes
4. Hipotiroidi
5. Hipoparatiroidi
6. Hafif, kompanse adrenal yetmezlik şeklinde sıralanabilir.

Fizik **Gelişme Geriliği**: iyi tedavi edilmeyen thalassemia majorlu hastalarda fizik gelişme geriliği ve kemik yaşı geriliği değişmez bir bulgudur. Günümüzde uygulanan modern tedavi yöntemleri ile hastaların normal büyüme eğrilerinden sapmaları 9-10 yaşından sonra başlamakta ve pubertal yaşlara gelindiğinde iyice belirginleşmektedir (43,44). Fizik gelişme geriliğinin patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen faktörler şunlardır:

1. Ağır klinik tabloya yol açan moleküler patolojilerde gelişme geriliği daha belirgindir (p° fenotipine neden olan mutasyonlarda, p* ya neden olanlara göre daha belirgindir) (44).
2. Yetersiz transfüzyon alan hastalarda (ortalama Hb < 8 g/dl) doku hipoksisi ve inefektif eritropoez sonucunda gelişen kemik iliği genişlemesine bağlı olarak erken yaşlarda büyüme duraklamaktadır (45,46).
3. Pubertal yetmezlik nedeniyle pubertede beklenen boy uzamasını sağlayamadıkları için 14 yaş üzerindeki hastalarda fizik gelişme geriliği çok daha belirgin olmaktadır. Borgna-Pignatti tarafından bildirilen 250 hastalık seride 15 yaş üzerindeki erkeklerin %62'sinde, kızların %35'inde boy gelişimi — 2 SD'un altında bulunmuştur (43).
4. Yetersiz ya da geç başlanan şelasyon tedavisi fizik gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (47).
5. Bazı araştırmacılar vücutta yeterli demir birikimi olmadan, erken yaşlarda (özellikle 2 yaş altı) başlanan Desferrioksamın (DF) tedavisinin kemiklerde mineralizasyon defektine yol açarak büyümeyi geri bıraktığını öne sürmektedirler (48,49).
6. Thalassemia majorlu hastalarda somatomedin-C (IGF-1) eksikliğinin varlığı gösterilmiştir (50,51).
7. Bu hastalarda hiperzinküri, artmış metabolizma, diyet ile çinkonun az alınması gibi sebeplerle kronik çinko eksikliği söz konusudur ve bu eksikliğin gelişme geriliği nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (52,53).
8. Thalassemia majorlu hastalarda büyüme hormonu salınımının bozuk olabileceği düşünülmüş ancak yapılan ilk çalışmalarda gerek bazal, gerekse uyarılara büyüme hormonu yanıtının normal ya da artmış olduğu gözlenmiştir (33,37,38). Fakat son yıllarda özellikle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda giderek artan sayıda büyüme hormonu eksikliği raporlanmaktadır (54-56).

Kliniğimizde izlenen thalassemia majorlu hastalarda da fizik gelişme geriliği önemli bir sorundur. On yaş altındaki hastalarda boy standart sapması --1.5 civarında iken, 10 yaş üzerindekielerde -2.5 civarındadır ve erkek hastalarımızda fizik gelişme anlamlı olarak daha geridir (Yayınlanmamış veriler).

Fizik gelişme geriliğinin önlenmesi başlıca transfüzyon ve şelasyon tedavilerinin iyi bir şekilde uygulanabilmesine bağlıdır (45-47). İkinci olarak pubertal yetmezliği olan hastalarda gonadotropin ve gonadotropin releasing hormonların verilmesi puberteyi uyarıp boy uzamasına katkıda bulunabilecektir (47) Ayrıca erken yaşlarda başlanacak çinko desteğinin boy uzamasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (53). Son olarak en azından bazı hastalarda büyüme hormonu tedavisi düşünülebilir.

Pubertal Yetmezlik: Seksüel matürasyon geriliği thalassemia majorlu hastalarda oldukça sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Borgna-Pignatti'nin 250 hastalık serisinde 14 yaş üzerindeki hastalarda pubertal gecikme oranı kızlarda %38, erkeklerde %67 olarak bulunmuştur (43). Kliniğimizde izlenen 14 yaş üzerindeki f) thalassemia majorlu 16 hastada ise pubertal gecikme oranı %87.5 olarak belirlenmiştir (57). Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta fizik gelişme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır.

Yeni tedavi rejimleri ile transfüzyon yapılan hastalarda seksüel matürasyon geriliği demir toksisitesinin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Seksüel matürasyon geriliği başlıca şu faktörlere bağlanmaktadır:

1. Hipotalamushipofiz-gonad aksındaki bozukluklar: Bazı hastaların GnRH'a (Gonadotropin releasing hormon) hipofizer gonadotropin yanıtları düşüktür, bazı hastalarda da gonadotropin tedavisi ile pubertal gelişme sağlanabilmektedir.
2. Gonadal fonksiyon bozukluğu: Histolojik olarak gonadlarda demir birikimi ve fibrozisin gösterilmesi, bazı hastalarda gerek bazal gerekse uyarılara testosteron ve östrojen yanıtlarının düşük olması gonadal fonksiyon bozukluğunu destekleyen bulgulardır.
3. Thalassemialı hastalarda sıkça rastlanan karaciğer patolojisi sebebiyle seks steroidlerinin aktif hale dönüşmemesi,
4. Çinko eksikliğinin gonadal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi (41,43,57-60).

Sonuç olarak, olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi disfonksiyonun yerine göre yapılmalıdır. Ancak, herşeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önce önlenmelidir, çünkü geliştikten sonra yapılan replasman tedavisi ile komplet pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarısızdır.

Bu nedenle şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir. Bunun yanısıra çinko tedavisinin erken yaşlardan başlanarak tedaviye eklenmesinin hem fiziksel gelişmeyi hem de gonadal fonksiyonları düzelteceği düşünülmektedir (41,43,57-60).

Glukoz Intoleransı ve insülin Bağımlı Diabetes Mellitus: Glukoz intoleransı ve insülin bağımlı diabetes mellitus (İBDM) 15 yaş üzerindeki hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Sıklığı iyi tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında farklılık göstermektedir. Belirgin İBDM sıklığı %6 ile %10 arasında değişen oranlarda verilmekte birlikte glukoz intoleransı gösteren prelinik olguların eklenmesiyle bu oran %50 düzeyine çıkmaktadır (17,18,61-65). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da 10 yaş üzerindeki 19 hastanın 2'sinde İBDM belirlenmiş, geri kalan 17 hastanın 11'inde de oral glukoz tolerans testi ile glukoz intoleransı saptanmıştır (66). Glukoz intoleransı ve İBDM patogenezinde rol alan olası mekanizmalar şunlardır:

1. Demir birikimine bağlı pankreatik beta hücre hasarı sonucu gelişen insülin azlığı: Otopsilerde pankreasta yoğun hemosiderozis ve fibrozis gösterilmiştir. Pankreas sonografisinde fibrozisle uyumlu artmış ekojenitenin derecesi ile glukoz intoleransı ve İBDM arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca uyarılara insülin ve C-peptid yanıtlarının düşük olması da destekleyici bir bulgudur (36,40,63-65).

2. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda glukoz intoleransı ve İBDM ile daha sık karşılaşılmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve siroza bağlı olarak insülin rezistansı gelişmekte ve bu durum kendini hiperinsülinizm şeklinde göstermektedir. Thalassemiyalı hastalarda glukoz tolerans testleri yapıp insülin ve C-peptid düzeylerine bakıldığında bazal insülin düzeyleri normal-yüksek olmakla birlikte test süresince izlenen insülin salınımı yeterli değildir. C-peptid/insülin oranlarına bakıldığında da sonuçlar hem insülin rezistansı hem de beta hücre rezervinin azalmasının glukoz intoleransından birlikte sorumlu olduklarını düşündürmektedir (61,62).

3. Genetik faktörler: Ailelerinde diabetes olan talassemik bireylerde İBDM gelişimi ile daha sık karşılaşılmaktadır (63,65).

4. Ek olarak bazı hastalarda İBDM'un akut viral hepatitis atağından kısa bir süre sonra gelişmesi bazı hepatitis viruslarının diabetes gelişimini uyardığını düşündürmüştür (63).

En önemli patogenetik mekanizma demir birikiminin gerek karaciğerde gerekse pankreas beta hücrelerinde yaptığı hasar olarak gözükmektedir. İtalya'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada şelasyon tedavisi öncesi dönemde 10 yaş üzerindeki hastalarda İBDM sıklığı %17.5 iken şelasyon tedavisi uygulanan 448 hastalık bir seride bu oran %6.5 olarak bildirilmektedir

(63). De Sanctis ve arkadaşları tarafından bildirilen bir seride de glukoz intoleransı ve İBDM gözlenen hastalarda demir birikiminin bir kriteri olan ferritin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (62).

Bu komplikasyonun önlenmesi için de gerekli birinci koşul şelasyon tedavisinin düzenli olarak kullanılmasıdır. Ayrıca, glukoz intoleransı gözlenen hastaların daha sık olarak izlenmesi ve İBDM gelişiminin önüne geçmek için daha yoğun şelasyon tedavilerinin (intravenöz yüksek doz Desferrioksamin) gündeme gelmesi uygun olacaktır. Bunun yanısıra hepatitis viruslarının kronik karaciğer hastalığının ve belki de İBDM gelişimindeki rolü gözönüne alınarak hastalara yapılan transfüzyonlarda hepatitis B ve hepatitis C yönünden taranmış güvenli kanlar kullanılmalı ayrıca hastalar tanı alır almaz hepatitis B'ye karşı aşılanmalıdır (62,63).

Hipotiroidi: Tiroid bezi ve hipofiz-tiroid aksına ait bozukluklar da talassemia majorlu hastaların klinik izlemi sırasında karşılaşılabilecek endokrin komplikasyonlar içinde yer almaktadır. Özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir (17,39,67-69). Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir. On yaşın üzerindeki hastalarda %50'ye varan oranlarda primer hipotiroidinin varlığı gösterilmiştir. Bunların büyük kısmı bazal tiroid hormonlarının normal olduğu, TRH (thyrotropin releasing hormone) yanıtı ile tanınabilen sublinik primer hipotiroididir (39,68-70). Kliniğimizde izlenen 10 yaş üzerindeki talassemia majorlu hastalarda yapılan hipofiz-tiroid aksı ve tiroid fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada 21 hastanın 10'unda (%47.6) tiroid disfonksiyonu saptanmıştır. Olguların büyük bölümünde tiroid disfonksiyonu sublinik primer hipotiroidi şeklindedir (71).

Paratiroid: Thalassemia majorlu hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara oldukça az rastlanır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır (72-74). Bu patolojiye, paratiroid bezlerinde demir birikimine bağlı hipoparatiroidinin ve 25 (OH) vitamin D düzeylerindeki düşüklüğe bağlı sekonder hiperparatiroidinin yol açtığı düşünülmektedir (75-77).

Adrenal: Thalassemik hastalarda demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerulozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülata da da birikme olabilir (1). Hastalarda genellikle bazal ACTH ve uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir (40,78,79). Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları küntleşebilir (38). Bunun yanısıra gerek bazal gerekse ACTH uyarısına DHEA ve DHEA-S yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak sekonder seks karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (79).

KAYNAKLAR

1. Nienhuls AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA. eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 699-778.
2. WHO human genetics programme, division of noncommunicable diseases. Report of a WHO working group on the community control of hereditary anemias. No. HMG/WG/81.4 WHO. Geneva, 1981.
3. Arcasoy A. Türkiye'de thalassemia taşıyıcı sıklığı. Ankara thalassemia derneği yayını, Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi 1991.
4. Cohen AR. Treatment of transfusional iron overload. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12(1):4-8.
5. Fosburg MT, Nathan DG. Treatment of Cooley's anemia. Blood 1990; 76(3):435-44.
6. Lerner N. Medical management of β thalassemia. Prog Clin Biol Res 1989; 309:13-22.
7. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SMT, Mureto P, Albenini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. N Eng J Med 1990; 322:417-21.
8. Modeli B, Letsky EA, Flynn DM, Peto R, Weatherall DJ. Survival and desferoxamine in thalassemia major. Br Med J 1982; 284:1081-84.
9. Piomelli S. Cooley's anemia management. 25 years of progress. Prog Clin Biol Res 1989; 309:23-6.
10. Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. Blood 1980; 55(1):55-60.
11. Borgna-Pignatelli C, Zurlo MG, De Stefano P, Di Gregorio F, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Burattini MG, Terzoli S, Maserà G. Survival in thalassemia with conventional treatment. Prog Clin Biol Res 1989; 309:27-33.
12. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with desferoxamine. J Pediatr 1991; 118:540-5.
13. Zurlo MG, DeStefano P, Borgna-Pignatelli C, DiPalma A, Piga A, Melevendi C, DiGregorio F, Burattini MG, Terzoli S. Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet 1989; 1:27-9.
14. Vullo C, Di Palma A. Compliance with therapy in Cooley's anaemia. Prog Clin Biol Res 1989; 309:43-9.
15. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Ward SE, Agnew JE, Hillson AJW. High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassemia patients receiving regular transfusion and iron chelation. Reversal by intensified chelation. Acta Haematol 1990; 84:113-7.
16. Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA. Long term chelation therapy in thalassemia major. Effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. Br Med J 1974; 2:16-20.
17. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassemia major. Prog Clin Biol Res 1989; 309:77-83.
18. Gabutti V, Piga A, Sacchetti L, Sandri A, Biginelli M, Ferri M. Quality and life expectancy in thalassemia patients with complications. Prog Clin Biol Res 1989; 309:35-41.
19. Leon MB, Borer JS, Bacharach SL, Green MV, Benz EJ, Griffith P, Nienhuis AW. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe beta-thalassemia and chronic iron overload. N Eng J Med 1979; 301:1143-48.
20. Lerner L, Blei F, Bierman F, Johnson L, Piomelli S. Chelation therapy and cardiac status in older patients with thalassemia major. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12(1):56-60.
21. Gordeuk VR, Bacon BR, Brittenham GM. Iron overload. Causes and consequences. Ann Rev Nutr 1987; 7:485-508.
22. Maserà G, Jean G, Gazzola G, Novakova M. Role of chronic hepatitis in development of thalassaemic liver disease. Arch Dis Child 1976; 51:680-5.
23. Politis C. Complications of blood transfusion in thalassemia. Prog Clin Biol Res 1989; 309:67-76.
24. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. Am J Med 1971; 51:209-21.
25. Sonakul D, Thakerngpol K, Pacharee P. Cardiac pathology in 76 thalassemia patients. Birth Defects 1988; 23(5B):177-91.
26. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, Freedman MH, Nathan DG. Prevention of cardiac disease by subcutaneous desferoxamine in patients with thalassemia major. N Eng J Med 1985; 312:1600-03.
27. Wonke B, Hoffbrand AV, Aldouri MA, Ward SE. Cardiac complications in homozygous beta-thalassemia. Prog Clin Biol Res 1989; 309:51-6.
28. Tutar E, Gümüş H, Akar N, Öcal G, Arcasoy A. β -thalassemia majorlu hastalarda kalp fonksiyonları. 2. Ulusal Çocuk Sağlığı Kongresi, Ankara: 27-30 Nisan, 1992.
29. Iancu TC, Neustein HB. Ferritin in human liver cells of homozygous beta-thalassemia. Ultrastructural observations. Br J Haematol 1977; 37:527-35.
30. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Laulicht M, Fenton LA, Scheuer PJ, Kibbler CC, Allwood CA, Brown D, Thomas HC. Iron state and hepatic disease in patients with thalassemia major, treated with long term subcutaneous desferoxamine. J Clin Pathol 1987; 40:1353-59.
31. De Virgiliis S, Cornacchia G, Sanna G, Argioli F, Galanello R, Fiorelli G, Rais M, Cossu P, Bertolino F, Cao A. Chronic liver disease in transfusion-dependent thalassemia. Liver iron quantitation and distribution. Acta Haematol 1981; 65:32-9.
32. Maserà G, Jean G, Confer V, Terzoli S, Mauri RA, Cazzaniga M. Sequential study of liver biopsy in thalassaemia. Arch Dis Child 1980; 55:800-2.

33. Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1974; 232:333-45.
34. Costin G, Kogut MD, Hyman C, Ortega JA. Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child* 1979; 133:497-502.
35. De Sanctis, Tanas R, Borgatti L, Vullo C, Bagni B. Endocrine complications in thalassemia major. In: Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassemia today. The mediterranean experience*. Milano: Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, 1985: 93-8.
36. Flynn DM, Falrney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal changes in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51:828-36.
37. Kuo B, Zaino E, Roginsky MS. Endocrine function in thalassemia major. *J Clin Endocrinol* 1968; 28:805-8.
38. Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P, Genel M. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1974; 232:226-37.
39. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rasmu S, Milia AF. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous p-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:667-70.
40. McIntosh N. Endocrinopathy in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51:195-201.
41. Sonakul D, Pacharee P, Thakerngpol K. Pathologic findings in 76 autopsy cases of thalassemia. *Birth Defects* 1988; 23(5B):157-76.
42. Bannerman RM, Keusch G, Kreimer-Birnbaum M, Vance VK, Vaughan S. Thalassemia intermedia, with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus, hypopituitarism and porphyrinuria. *Am J Med* 1967; 42:476-86.
43. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Masera G, Terzoli S, Gabutti V, Piga A. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106:150-5.
44. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; 366(Suppl):111-7.
45. Johnston FE, Hertzog KP, Malina RM. Longitudinal growth in thalassemia major. *Am J Dis Child* 1966; 112:396-401.
46. Kattamis C, Toulitatos N, Haidas S, Matsanlotis N. Growth of children with thalassemia. Effect of different transfusion regimens. *Arch Dis Child* 1970; 45:502-5.
47. 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 p-thalassemia major. *N Engl J Med* 1990; 323:713-9.
48. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, Varsil A, Sanna G, Podda G, Fodde M, Pirastu GF, Cao A. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113:661-9.
49. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, Bailey JD, Reilly BJ. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14(1):48-56.
50. Akar N, Berberoğlu M, Arcasoy A. Effects of zinc supplementation on somatomedin-C in beta thalassemia. *Am J Hematol* 1992; 41(2):142.
51. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL, Graziano JH, Levine LS, New MI, Hilgartner MW. Depressed serum somatomedin activity in p-thalassemia. *J Pediatr* 1980; 96(2):214-8.
52. Arcasoy A, Çavdar AO. Changes of trace minerals (Serum iron, zinc, copper and magnesium) in thalassemia. *Acta Haematol* 1975; 53:341-6.
53. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş, Erten J, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Akar N. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta-thalassemia (A new approach). *Am J Hematol* 1987; 24:127-36.
54. Leheup BP, Cisternino M, Bozzola M, Dousset B, Marradi PL, Antoniazzi F, Tato L, Severi F, Sommelet D, Pierson M. Growth hormone response following growth hormone releasing hormone injection in thalassemia major. Influence of pubertal development. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:37-40.
55. Shehadeh N, Hazan A, Rudolf MC, Peleg I, Benderly A, Hochberg Z. Neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion in thalassemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:790-5.
56. Theodoridis C, Ladis V, Karis C, Kattamis C. Provocative growth hormone secretion in growth-retarded patients with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand* 370(Suppl):197.
57. Berberoğlu M, Öcal G, Akar N, Arsan S, Arcasoy A. Sexual maturation in homozygous beta thalassemia. *International Congress on Thalassemia, Sardinia 1989 April*; 3-8.
58. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in thalassemia patients with secondary amenorrhea. In: Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassemia today. The mediterranean experience*. Milano: Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, 1985:279-84.
59. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144:2341-46.
60. Wang C, Tso SC, Todd D. Hypogonadotropic hypogonadism in severe beta thalassemia. Effect of chelation and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3):511-6.
61. Costin G, Kogut MD, Hyman C, Ortega JA. Carbohydrate metabolism and pancreatic islet cell function in thalassemia major. *Diabetes* 1977; 26:230-40.
62. De Sanctis V, D'Ascola G, Wonke B. The development of diabetes mellitus and chronic liver disease in long term chelated p thalassaemic patients. *Postgrad Med J* 1986; 62:831-6.

63. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62.
64. Lassman MN, Genel M, Wise JK, Hendler Ft, Felig P. Carbohydrate homeostasis and pancreatic islet cell function in thalassemia. *Ann Intern Med* 1974; 80:65-9.
65. Saudek CD, Hamin RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in p-thalassemia major. *Metabolism* 1977; 26:43-52.
66. Tutar E, Ocal G, Akar N, Arcasoy A. Glucose tolerance in p-thalassemia major. *International Mediterranean Conference on Endocrine Disorders in Thalassemia, Cosenza (Italy) 1992 May; 7-9.*
67. De Luca F, Melluso R, Sobbrío G, Canfora G, Trimarchi F. Thyroid function in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1980; 55:389-92.
68. Magro S, Puzzonía P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tañeré D, Arcuri V, De Sanctis V, Alberti A. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-6.
69. Sabato AR, De Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1983; 58:120-7.
70. De Sanctis V, D'Aseóla G, Tanas R, Vullo C, Bagni B. Pre-clinical hypothyroidism in patients with p-thalassemia major. In: Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassemia today. The mediterranean experience.* Milano: Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, 1985: 271-4.
71. Tutar E, Ocal G, Akar N, Arcasoy A. Pituitary-thyroidal function in children with p-thalassemia major. *International Mediterranean Conference on Endocrine Disorders in Thalassemia, Cosenza (Italy) 1992 May; 7-9.*
72. De Vernejoul MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, Mautalen C, Goldberg D, Miravet L. Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:276-81.
73. Gabriele OF. Hypoparathyroidism associated with thalassemia. *South Med J* 1971; 64(1): 115-6.
74. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Duhart J. Case report. Hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy-vitamin D₃. *Am J Med Sci* 1978; 276:363-8.
75. Aloia JF, Ostuni JA, Yeh JK, Zaino EC. Combined vitamin D, parathyroid defect in thalassemia major. *Arch Intern Med* 1982; 142:831-2.
76. Gertner JM, Broadus AE, Anast CS, Grey M, Pearson H, Genel M. Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major. *J Pediatr* 1979; 95(2):210-3.
77. Tsitoura S, Amarilio N, Lapatsanis P, Pantelakis S, Doxiadis S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1978; 53:347-8.
78. Pasqualetti P, Colantonio D, Collacciani A, Casale R, Natali G. Circadian pattern of circulating plasma ACTH, Cortisol, and aldosterone in patients with beta-thalassemia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123(2):174-8.
79. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. *Am J Dis Child* 1987; 141:327-30.