

Talasemi Majorlu Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğu İle Hipogonadizm Arasındaki İlişki

İbrahim Şilfeler, Salih Güler, Bayram Ali Dorum, Yekta Canbak, Hilal Kurnaz, Fügen Pekün

T.C.S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul

Adres: Alaaddin köyü, güngör uydukent 30 parsel D11/3 Antakya / Hatay e-mail: drsilfeler@gmail.com

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Beta-Talasemi majörlü hastalarda yaşam süresi hipertransfüzyon protokollerinin uygulanmasından sonra belirgin olarak uzamıştır. Bununla birlikte, bu osteoporoz, hipogonadizm gibi endokrin komplikasyonların artmasına yol açmıştır. Komplikasyonların gelişiminde olduğu gibi osteoporozda da aşırı demir birikimi sorumlu tutulmakla birlikte aynı zamanda çok çeşitli faktörlerinde bu konuda etkili olabileceğine inanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı beta-talasemi majörlü hastalardan, hipogonadizm gelişen ve gelişmeyen olguların, kemik mineral yoğunluklarını karşılaştırmak ve kemik yapım yıkımını etkileyebilecek faktörleri araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Talasemi majör tanısı ile izlenen hastalardan puberte yaş sınırını dolduran veya puberte muayenesi ile puberteye girdikleri belirlenen, 43 hasta değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı. Hormonal değerlerine göre hipogonad olanlar (hasta grubu) ve hipogonad olmayanlar (kontrol grubu) olarak ikiye ayrıldı. Hastaların sonuçları pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler ile değerlendirildi.

Bulgular: Hipogonadizm sıklığı % 48 (43 hastanın 21'i), kemik hastalığı ise % 30 (43 hastanın 13'ü) olarak bulundu. Şelasyon tipleri ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada literatürleri incelediğimizde bazı çalışmalarda hipogonadizm ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen bizim yaptığımız bu çalışmada hipogonadizm gelişmiş olan ile hipogonadizm gelişmemiş olan hasta hasta grupları arasında kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Fakat çalışmamızda vit D3 düzeyleri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bilindiği gibi vit D3 düzeyini etkileyen çok fazla faktör bulunmaktadır. Bu nedendir ki hipogonadizm gelişmiş olan talasemi majorlu hastalarda vit D3 düzeyi daha düşüktür ve bu hastalara vit D3 desteği yapılmalıdır diyebilmek için diğer faktörlerin elimine edildiği, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi; Hipogonadizm; Kemik yoğunluğu

ABSTRACT:

Introduction ve Aim: The lifetime expectancy in patients with B-thalassemia major has significantly been extended after the introduction of hypertransfusion protocols. However these applications caused an increase of endocrine complications such as osteoporosis and hypogonadism. It's believed that the excessive iron load is responsible for osteoporosis and other complications as many other different factors. The aim of this research is to examine the factors which may impact the bone turn over and compare bone mineral density of patients with B-thalassemia major either hypogonadism developed and undeveloped.

Material and Methods: 43 thalassemia major patients who have the physical signs of puberty or in the ages of puberty have been examined. All patients' bone mineral density measurements have been made and they're classified as the patient group with hypogonadism and as the control group without hypogonadism. The results are analysed in accordance with the data used in pediatric endocrinology.

Results: It's found that the incidence of hypogonadism is 48% (21 patients out of 43) and the incidence of bone disease is 30% (13 patients out of 43). There hasn't been any significant statistical difference between the types of chelation and the levels of ferritin.

Conclusion: Although in literature it's been confrated in some research that there is a remarkable relationship between bone mineral density and hypogonadism existences, we haven't found any significant difference in bone mineral density between the patient group and the control group. evertheless, the level of vit D3 is higher in the control group than the patient group. Vit D3 levels can be impacted by many other factors. That's why vit D3 levels are lower in thalassemia major patients with hypogonadism and in order to determine as vit D3 supplement must be given those patients, more multicenter prospective studies are needed.

Key words: Thalassemia; Hypogonadism; Bone Density

GİRİŞ

Beta talasemi majör, Cooley ve Lee tarafından 1925'te İtalyan çocuklarında ilk kez açıklanmış olup esas olarak anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve kemik değişikliklerinin görüldüğü ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulan ciddi bir hastalıktır. Sebebi beta globin sentezini azaltan ya da ortadan kaldıran genetik bir mutasyondur. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon taşıyıcı vardır ve her yıl en az 42.000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir (1). Türkiye de hastalığın sık görüldüğü kuşak içinde yer almakta ve taşıyıcı sıklığı ülke genelinde %2-2,5 olmakla birlikte, bazı bölgelerde %10'lara ulaşmaktadır. 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 desferoksamin ile şelasyon tedavisinin uygulamaya girmesi ile transfüzyonlara ve barsaktan artmış demir emilimine bağlı oluşan vücuttaki demir yükünün azaltılması gündeme gelmiştir. 1980'lerde hipertransfüzyon (transfüzyon öncesi hemoglobinin değerlerini 10,5-11 g/dl'nin üzerinde tutmayı amaçlayan) rejimlerinin kullanılmasıyla inefektif eritropoezin önlenmesi mümkün olmuştur (2,3). Yine 1980'lerde uygulanmaya başlayan kemik iliği nakli ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Hipertransfüzyon rejimleri ve etkin demir şelasyonu gibi modern tedavi yöntemlerinin tam olarak uygulandığı hastaların yaşam süreleri uzamış, adolesan ve hatta erişkin yaşa gelmelerine olanak sağlanmıştır. Yaşam sürelerindeki bu uzamanın başlıca sebebi yeni tedavi yaklaşımları nedeni ile kardiyak komplikasyonlara bağlı mortalitenin azalmasıdır. Ancak, sözü edilen modern tedavi uygulamaları ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde tüm hastalara etkin bir şekilde ulaştırılamamaktadır. Ayrıca, hastaların tedaviye uyumu da gelişmiş ülkelerde bile halen önemli bir sorundur. Sonuç olarak hastalığın gidişi sırasında başlıca kronik demir birikimine bağlı endokrin organlara, kalbe ve karaciğere ait komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Bunlardan hipogonadizm ve kemik hastalıkları transfüzyonun en sık

görülen komplikasyonlarındanidir. Beta talasemi majörde bu komplikasyonlar iyi tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında farklılık göstermektedir. Hipogonadizm sıklığı farklı yayınlarda değişmekle birlikte hastaların takriben %50 sinde görülürken, kemik hastalığına da benzer oranlarda rastlanmaktadır (4). Artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelleme, şelator ajanların kalsiyum, fosfor emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemililerde osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır. Bu çalışma ile hastanemiz çocuk hematoloji bölümü'nde takip edilen beta talasemi majörlü hastalardan hipogonadizm gelişen ve gelişmeyen olgular arasında kemik mineral yoğunlukları açısından fark olup olmadığı ve kemik yapım ve yıkımına etkili olabilecek diğer faktörlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Etik kurul onayı alındıktan sonra Nisan 2009-Mayıs2009 tarihleri arasında iki ay süreyle, hastanemiz çocuk hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısıyla takip edilmekte olan 43 hasta (11 kız, 32 erkek) çalışmamıza dahil edildi. Hastalar hemoglobin düzeylerini 9,5 g/dL üzerinde tutmak için her 2-4 haftada bir vücut ağırlığı başına 15 mL eritrosit süspansiyonu alıyordu. Ancak bazı hastaların tedaviye uyumları iyi değildi. Demir şelatörü olarak Desferoksamin kullananlar haftada 5 gün olacak şekilde alıyorlardı. Desferoksamin subkutan infüzyonla gece boyu 8-12 saatte veriliyordu. Bazı hastalar deferipron ve desferoksamin kombine tedavi alırken, bazı hastalar ise deferasirox kullanıyordu, ancak tedaviye uyumları farklı düzeyde idi. Ailelere ve hastalara araştırmanın amacı açıklandıktan sonra kemik yoğunluğu ölçümü için izin alındı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı ve standart formdaki bilgiler dolduruldu. Hastaların standart bilgi formlarına; adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, şelasyon tedavisi, aylık transfüzyon sayısı, puberte evresi, hemogram, serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum, alkalin fosfat (ALP), ferritin, parathormon

(PTH), vitamin D3, TSH, TT4, FSH, LH, östrojen ya da testosteron düzeyleri, kemik mineral yoğunluğu (KMY) (z-skorları) değerleri kaydedildi. Çalışmanın verilerindeki hormonal ve biyokimyasal kan değerleri hastaların dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine göre yapıldı(5). Kemik mineral yoğunluğu ölçümü Sunlight Omnisense 7000P model cihaz ile distal 1/3 radiustan, Omnipath axial transmission teknolojisinin kullanıldığı kantitative ultrason yöntemiyle ölçüldü. Hastalardan pubertenin bittiği yaş sınırı olan, kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşını doldurup ta halen puberteye girmemiş olan gecikmiş puberteli olgular ile Tanner evreleme sistemine göre evre 2 ve daha yukarı evrede olup ta hormonal olarak hipogonad olan olgular belirlendi. Puberte gecikmesi olan veya hipogonad olan olgular hasta grubunu, olmayalar ise kontrol grubunu oluşturmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı.

Olgular aldıkları şelasyon tedavileri açısından da 4 gruba ayrılmıştır; 1) deferoksamin, 2) deferipron, 3) deferasiroks, 4) deferoksamin ve deferipronu birlikte kullananlar. Bu olgular en az bir yıldır bu tedavileri kullanmaktaydı. Yapılan çalışmada; tüm hastalar için kemik yoğunluğu ölçümü z-skoru ile değerlendirildi. KMY z-skorunun -2'nin altında olması osteoporoz, -1 ile -2 arasında olması ise osteopeni, osteoporoz veya osteopenisi olanlar kemik hastalığı olarak kabul edildi. Kızlardan 13, erkeklerden ise 14 yaşını doldurmasına ve Taner evreleme sistemine göre 2 ve daha yukarı evrede olmasına rağmen serum LH, FSH, östradiol veya testosteron düzeyleri hipergonadotropik hipogonadizm veya hipogonadotropik hipogonadizme uyanlar hipogonadizm olguları olarak kabul edildi. Serum kalsiyumu düşük ve fosforu yüksek iken PTH'sı düşük ya da normal olan olgular hipoparatiroidi olarak kabul edildi (6).

İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS v.17.0 programı kullanıldı. Analizlerin daha doğru olması sebebiyle verilerin normal dağılıp dağılmadığının kontrolünde histogram grafiği ve Tek Örneklem

Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı e normal dağılmayan veriler için karekök dönüşümü uygulandı. Gruplar arası değerlendirmelerde, Tek Yönlü Anova, Kruskal Walls, Bağımsız İki Örnek T-Testi ve Levene Test istatistiği kullanıldı. Sayısal olmayan verilerin frekansları ölçüldü ve sayısal veriler için de tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Ayrıca tüm değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi %95 yani $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Veriler hasta grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Grup 1'de (Hasta grubu) 21 kişi bulunurken Grup 2'de (Kontrol Grubu) 22 kişi vardır. Toplam hasta sayısı 43' dür. Tüm hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde 43 hastadan 32' si erkekken 11'i kadındır. Tüm vakaların çeşitli değerler açısından minimum, maksimum, ortalama ve standart sapmaları belirlenmiştir (**tablo 1**).

Tablo 1: Tüm vakaların tanımlayıcı istatistikleri

	n	Min.	Max.	Ortalama	Std.Sapma	Ort- Std.Sapma
Ferritin	43	167,20	5542,00	1726,1186	1300,32352	1726,1186-1300,3235
z_skor	43	-3,90	2,50	-,6302	1,32926	-,6302=1,32926
Kalsiyum	43	5,80	10,60	9,4837	,74895	9,4837=,74895
Fosfor	43	3,50	8,30	4,8093	,81644	4,8093=,81644
Alp	43	139,00	749,00	284,7907	138,32287	284,7907=138,32287
İdrar ca/cra	43	,00	11,16	,3561	1,68940	,3561=1,6894
Vitamin D3	43	9,80	45,60	23,3163	9,34650	23,3163=9,34650

Çizilen histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda çıkan p değerlerine bakıldığında %95 güven düzeyinde $p > 0.05$ olduğundan Ferritin, PTH ve Vitamin D3 değişkenlerinin dağılımının normal olduğu belirlenmiştir. Daha sonra veriler arasındaki ilişkileri görmek için korelasyon katsayıları ölçülmüş ve aşağıdaki tablolar bulunmuştur. Bu tabloya göre ferritin ve z_skor değişkenleri arasında 0,061'lik düşük negatif bir korelasyon vardır. Aynı şekilde ferritin ile PTH arasında 0,190'lık ve ferritin ile vitamin D3 arasında 0,027 lik düşük negatif yönlü bir korelasyon mevcuttur (**tablo 2**).

Tablo 2: Ferritin ile çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

	z_skor	PTH	Vit D3	LH	FSH	Estradiol	Testosteron
Ferritin	-,061	-,190	-,027	-,007	-,292	-,127	,103

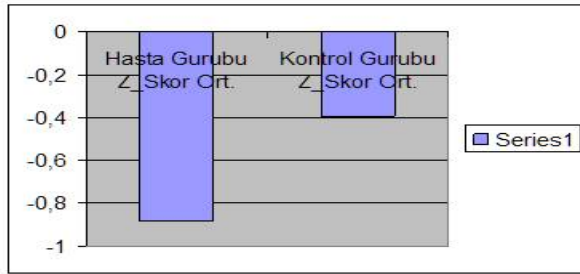
Tüm hastalar için z_skor ile PTH ve vitamin D3 değerleri arasındaki ilişki de

incelenmiştir. Z-Skor ile PTH değerleri arasında 0,104'lük pozitif bir korelasyon varken Z-skor ile vitamin D3 değerleri arasında 0,453 lük orta düzeyli pozitif bir ilişki vardır (**Tablo 3**).

	PTH	Vit D3
Z_skor	,104	,453**

Hasta ve kontrol grupları Z skoru açısından karşılaştırıldığında bir fark görülmüş, fakat $p>0,05$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre %95 güven düzeyinde Kontrol grubu ve hasta grubu arasında z_skor değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır (**Tablo 4**, **Şekil 1**).

z skor Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma
Hasta Grubu	21	-.8810	1.07778
Kontrol Grubu	22	-.3909	1.51812



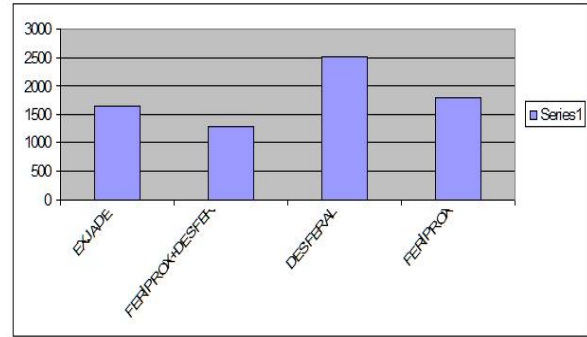
Aynı şekilde hasta gurubu ve kontrol gurubu arasında “kalsiyum (Ca), fosfor (P), ALP, İdrar Ca/crea, Vit D3, PTH ve Ferritin” değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olup olmadığını testinde yine Bağımsız İki Örneklem T-Testi kullanılmıştır. Bu değişkenler için Kontrol ve Hasta Grupları arasında Kalsiyum, Fosfor, ALP, İdrar Ca/crea, PTH ve Ferritin değerleri açısından %95 güvenle anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak bu iki grup arasında Vit D3 değerleri anlamlı farklılık göstermektedir. Tüm hastalardaki şelasyon tipleri ve ferritin arasındaki ilişkiyi ölçmek amacıyla şelasyon tipi değişkenlerine göre ferritin değişkeni dörde ayrılmıştır (**Tablo 5**).

Şelasyon tipleri	n
Exjade	18
Feriprox+Desferal	5
Desferal	4
Feriprox	16
Toplam	43

1- Exjade kullananlar 2-Feriprox+Desferal kullananlar

3-Desferal kullananlar 4-Feriprox kullananlar.

Bu dört grup arasında ferritin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığını incelemek amacıyla Tek Yönlü Anova uygulanmak istenmiştir. Bu sebeple Anova'nın temel varsayımı olan varyansların eşitliği analizi yapılmış ve bu dört grup arasında varyansların eşit olmadığı görülmüştür. Bu sebeple Tek yönlü Anova'nın parametrik olmayan karşılığı olan Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda şelasyon tiplerine göre ferritin değerleri arasında %95 güvenle fark bulunmadığı tespit edilmiştir (**Şekil 2**).



TARTIŞMA

Tedavi amacıyla sık transfüzyon alan talasemi majorlu hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlanan olgularda bile, endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Türkiye'den Baytan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %61,3'ünde osteoporoz, %25'inde ise osteopeni saptanmış, osteoporoz veya osteopeni ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (7). İran'dan Karimi ve arkadaşları yaptıkları araştırmada, 20 yaşından küçük talasemi major ve intermedialı hastaların, kemik mineral yoğunluğu ile hemoglobin seviyelerinin ilişkili olduğunu, ferritin, cinsiyet, şelasyon programı, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, düzeylerinin ise kemik mineral yoğunluğunu etkilemediğini bildirmişlerdir (8). İngiltere'den Bielinski ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kemik mineral

bulmuşlar, yine endokrin patoloji bulunan tüm hastalarının ise osteoporotik veya osteomalazik olduklarını tespit etmişlerdir. Endokrin disfonksiyonu kanıtlanmış hastalarının ferritin seviyelerini ise yüksek bulmuşlardır (9). Kıbrıs'tan Kyriakou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, lomber ostoporoz sıklığını %89,5, femoral osteoporoz sıklığını ise %84,2 olarak bulmuşlardır. Erkek hastaların kızlara göre, hipogonad hastaların da ögonad hastalara göre daha fazla etkilendiklerini bildirmişlerdir. Normal gonadal fonksiyonlu erkeklerin, lomber kemik yoğunluğu, ögonad kadınlarla kıyaslandığında, daha ciddi düzeyde etkilenmiş ve endokrin komplikasyonlar geliştikçe kemik mineral yoğunluğundaki azalma daha fazla görülmüştür. Ferritin değerleri ile kemik hastalığının şiddeti arasında ise ilişki olmadığını vurgulamışlardır (10). Bisbocci ve arkadaşları çalışmalarında ferritinde anlamlı artış, tüm hastaların KMY'da ise azalma tespit etmişler, KMY ile ferritin arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda ise ferritin ile Z skoru arasında zayıf bir korelasyon görüldü.

Türkiyeden Baytan ve ark.ları çalışmalarında 15,5 yaşından sonra 2 (%4,5) olguda hipoparatiroidi saptanmışlar, hipoparatiroidi ile ferritin düzeyleri veya alınan şelasyon tedavisi arasında anlamlı fark görmemişlerdir (7). Ghamberini ve ark.ları yaptıkları çalışmada hipoparatiroidizm prevalansını %10,6 olarak belirtmişler, hipoparatiroidizmin ortalama teşhis edilme yaşının tüm hastalarda benzer olduğunu vurgulamışlardır. Yaş ilerledikçe teşhis edilen vaka sayısı anlamlı olarak artmıştır. Aynı çalışmada genç yaşta hastalarda, ileri yaşa ulaşan vakalara göre teşhis edilme oranı daha azdı ve bu yıllık ferritin seviyelerinde azalma ile ilişkiliydi. Bu endokrin komplikasyonlardaki temel risk faktörlerini, serum ferritin seviyelerindeki yükselme ve şelasyon tedavisine uyumsuzluk olarak bulmuşlardı (12). Bisbocci ve ark.ları çalışmalarında ferritinde anlamlı artış, PTH da anlamlı azalmayı bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda ise ferritin ile PTH arasında zayıf yönlü bir korelasyon görüldü. Gecikmiş puberte, talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. Türkiye'den Baytan ve

arkadaşları çalışmalarında 6 olguda hipogonadizm (%13,6) saptarken, hipogonadizm ile ferritin düzeyleri veya alınan şelasyon tedavisi arasında anlamlı fark görmemişlerdi (7). İtalya'dan Borgna-Pignatti ve arkadaşları çalışmalarında 12-16 yaş arası talasemi majörlü 250 adolesan arasından kızların %38'nin, erkeklerin ise %67'sinin puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmışlardır (13). Hindistan'dan Ghosh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kız ve erkek talasemik hastalardaki en sık komplikasyon olarak hipogonadizmi erkeklerde %52,28, kızlarda %35,89 olarak bulmuşlar, yine aynı çalışmada endokrin disfonksiyon prevalansı ile hastaların yaş, cinsiyet, talasemi tipi, ve Hb F seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Hipogonadik kızların ortalama serum ferritin seviyelerinin ise anlamlı olarak yüksek olduğunu vurgulamışlardır (14). Ghamberini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kızlarda %46 oranında puberte gecikmesi olduğu vurgulanmış, bu hastaların %65'inde ilerleyen yaşlarda sekonder amenore geliştiği bildirilmiştir. Erkek hastalarda ise %48 oranında pubertal gelişim görülmüş, takip edildiklerinde 21 yaşından sonra bunların %24'ünde sekonder hipogonadizm tespit edilmiştir. Aynı çalışmada endokrin komplikasyonlarla ilişkili temel risk faktörlerinin yüksek serum ferritin seviyeleri, şelasyon tedavisine uyumsuzluk olduğu vurgulanmış, ayrıca hipogonadizm için transfuzyon tedavisine erken başlamasında ilave bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (12). Ürdün'den Al Rimawi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gecikmiş puberteli talasemik erkek hastalarla, normal puberteli erkek talasemik hastaların bazal LH, FSH, testosteron seviyeleri arasındaki farkı anlamlı bulmuşlardır (15). Al Rimawi ve arkadaşları talasemik hastaların %41,9'unda gecikmiş puberte bulmuşlar, bu hastaların da %38,7'sinde hipogonadotropik hipogonadizm, %16,1'inde ovarian yetmezlik tespit etmişlerdir. Gecikmiş puberteli hastaların serum ferritin düzeylerinin yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulamışlardır (16). İran'dan Shamshirsaz ve arkadaşları talasemik hastalarla yaptıkları çalışmada hipogonadizm sıklığını erkeklerde %22,9, kızlarda %12,2, tüm hastalarda ise %77 olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada primer amenoreli, düzensiz menstruasyonlu

hipogonadizimli hastaların, serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir (17). Yunanistan'dan Papadimas ve ark.ları yaptıkları çalışmada gonadal durumun (ögonad, hipogonad olma durumunun) transfüzyon ya da şelasyon parametreleri ile öngörülemediğini bildirmişlerdir (18). İngiltere'den Bielinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, özellikle puberte gecikmesi veya hipogonadizmi olan endokrin disfonksiyonu kanıtlanmış hastalarının ferritin seviyeleri yüksek bulunmuştur (9). İtalya'da yapılan bir çalışmada kadınlarda %47, erkeklerde %51 gecikmiş puberte bulunmuş, yine aynı çalışmada kadınların %12,6'sında erkeklerin ise %15,7'sinde puberte duraklaması bildirilmiştir. Gecikmiş puberteli hastaların serum ferritin düzeylerinin, normal puberteli hastaların ferritin düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu vurgulanmıştır (19). Flynn ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 31 hastanın üçünde (%9,67) klinik hipogonadizm bildirmişlerdir (20). Bisbocci ve arkadaşları çalışmalarında ferritindeki artışla, estradiol ve testosterondaki azalmayı anlamlı bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda ise ferritin ile gonadal fonksiyonlar arasında düşük pozitif bir korelasyon vardı.

Napoli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 25 OH vit D seviyeleriyle yaş ve serum ferritin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. D vitamini seviyeleri düşük olan talasemili hastalarla normal D vit seviyeleri olan hastalar karşılaştırıldıklarında, vit D düzeyleri düşük olanların serum ferritin ve PTH seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (21). Yunanistan'dan Moulas ve arkadaşları yaptığı çalışmada talasemik hastalarla sağlıklı çocukları yaz ve kış aylarında d vitamini ve metabolitleri açısından karşılaştırmış ve talasemik küçük yaştaki hastaların kontrollerine göre 25 hidroksi vitamin D açısından mevsimsel açıdan fark olmadığını fakat ileri yaştaki hastaların kışın 25 hidroksi vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada hem küçük yaştaki hem de büyük yaştaki talasemik hastaların hem yaz hem de kış aylarında serum 24, 25 dihidroksi vitamin D düzeylerinin düşük olduğu saptanmış, 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyleri arasında ise talasemik hastalarla

sağlıklı hastalar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (22). Bisbocci ve arkadaşlarının çalışmasında ise ferritindeki artış ile 25 OH vitamin D3 düzeyindeki azalma anlamlı bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise ferritin ile 25 OH vitamin D3 arasında negatif yönlü düşük bir korelasyon mevcuttur. Talasemili hastalarda osteoporoz sık karşılaşılan bir sorundur. Artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelleme, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), fosfor (P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemililerde osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır(23). Bu olgularda osteoblastlar üzerine olumlu etkileri olan IGF-1'in azalmış düzeyleri ile osteoporoz arasında güçlü ilişki bulan çalışmalar vardır (24). Osteoporozla bağlı artmış kemik kırıkları ve kemik ağrıları bu hastaların morbiditelerini etkileyen en önemli faktörlerdendir (25). Talasemilerde osteoporoz tedavisinde bifosfonat tedavileri uzun yıllardan beri kullanılmaktadır ve birçok çalışmada kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (26). Ancak çocuklarda hem doz hem de tedavi süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Son yıllarda osteoporoz tedavisinde alendronat gibi oral kullanılan bifosfanat türevlerinin kullanımı, hem kolay kullanım hem de intravenöz kullanılanlarla benzer etkileri oluşturmaları nedeniyle, çocukluk yaş grubunda yaygınlık kazanmaktadır. Talasemili olgularda aynı zamanda karaciğerdeki demir birikimine bağlı vitamin-D'nin 25 hidroksilasyonunun bozulması sonucu geliştiği düşünülen vitamin D eksikliği de kemik metabolizması üzerine negatif etki yapan bir başka neden olurken, raşitizmle de sonuçlanabilmektedir. Uygun şelasyon yapılan hastalarda da raşitizm görülmesi talasemililerde vitamin D metabolizmasında başka bozuklukların da olabileceğini akla getirmiştir. Gerekli görülen olgulara vitamin D replasmanı yapılmalıdır (25).Hastalarda hipoparatiroidi gelişir ve tedavi edilmezse ciddi hipokalsemi bulgularının yanında; talasemilerde zaten sıklıkla saptanan kemik yoğunluğunun azalması, kırıklar ve kemik ağrıları gibi bulguların şiddetlerinin artmasına katkı yapabilir (26). İran'dan Shamshirsaz ve arkadaşları kemik hastalığını lomber bölgede %39,4 ile %50,7 arasında,

femoral bölgede %10,8 ile %36.9 arasında bulmuşlar ve hastalarının %37,2'sinin 25(OH) vit D düzeylerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada Lomber kemik mineral yoğunluğu anormalliklerinin şelasyon tedavi süresiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (17). Yunanistandan Molyvda-Athanasopoulou ve arkadaşları, kalsiyum ve vit D ile hormon replasman tedavisi alan talasemik hastalar ve hipogonadik olan ve hormon replasman tedavisi alan talasemik hastalarla yaptıkları çalışmada hastaların kemik mineral yoğunluğunun tedavi ile artırılabilirliğini göstermişlerdir (23). Bizim çalışmamızda ise kemik mineral yoğunluğu ile vitD3 ve PTH karşılaştırıldı. Kemik mineral yoğunluğu ile PTH değerleri arasında 0,104'lük pozitif bir korelasyon varken vitamin D3 arasında 0,453'lük orta düzeyli pozitif bir korelasyon olduğu görüldü.

Gecikmiş puberte talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arası talasemi majörlü 250 adolesan arasından kızların %38'nin, erkeklerin ise %67'sinin hiç puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada daha iyi şelasyon tedavisinin özellikle kız grubunda puberteye girmede önemli bir faktör olduğu ve yüksek ferritin düzeylerinin pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (27). Talasemili olgularda sıkça görülen puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikiminin yol açtığı benzer çalışmalarla desteklenmiştir. Eğer hipotalamus ve hipofiz primer ve daha fazla etkilenirse hipogonadotropik hipogonadizm; gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonadotropik hipogonadizm ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda GNRH ile FSH ve LH'nın pulsatil salınımlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (28). Bir çalışmada 10 yaş öncesinden şelasyon tedavisi başlanan olguların %90'nının zamanında puberteye girdikleri saptanırken; şelasyon tedavisi geç başlanan grubun ancak %38'nin kendiliğinden zamanında puberteye girdikleri tespit edilmiştir (29). Gecikmiş puberteli olguların ne zaman pubertelerinin indüklenmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. Kemik yaşı ve büyümesi geri olgularda seks steroidleri ile hemen puberteyi indüklemek kemik yaşının hızla ilerlemesi ve final boyun kısa kalmasına neden olabilir (25). Kıbrıs'tan

Kyriakou ve ark.ları yaptıkları çalışmada lomber ostoporoz sıklığını %89,5 femoral ostoporoz sıklığını ise %84,2 olarak belirtirken erkek hastaların kızlara göre daha fazla etkilendiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hipogonad hastaların ögonad hastalara göre daha fazla etkilendiğini, ögonad erkeklerin lomber kemik yoğunluğunun ögonad kadınlarla kıyaslandığında daha ciddi düzeyde azaldığını vurgulamışlardır. Endokrin komplikasyonlar geliştikçe kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda, Talasemi majorlu hastalarda kemik hastalığı yaygınlığında sadece bir cinsiyet farkını göstermekle kalmayıp bunun yanında erkeklerin daha sık daha şiddetli daha fazla etkilendiğini göstermiştir. Üstelik hipogonadizm spinal kemik mineral yoğunluğu üzerinde kadınlarda erkeklerden daha büyük bir etkiye sahiptir (10). Türkiye'den Dündar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemik hastaların kemik mineral yoğunluğu anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kadın hastaların serum estradiol ve progesteron düzeyleri ile hem kadın hem de erkek hastaların serum FSH ve LH seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (30). Kıbrıs'tan Skordis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fazla miktarlarda transfüzyon alan grupta hipogonadizm gelişimini daha fazla olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, kemik mineral yoğunluğunda ise yalnızca gonadal fonksiyonlar etkili bulunmuştur (31). İngiltereden Bielinski ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemik mineral yoğunluğunu % 45 olarak osteoporotik bulmuşlar, yine endokrin patoloji bulunan tüm hastalarının osteoporotik veya osteomalazik olduklarını tespit etmişlerdir (9). İngiltere'den Jensen ve arkadaşları yaptığı çalışmada talasemik hastalarda osteoporoz sıklığını %51, osteomalazi sıklığını ise % 45 olarak bulmuşlar ve osteoporozun istatistiksel olarak erkek cinsiyet, gecikmiş puberte, ve diabet ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (32). Bisbocci ve ark.ları çalışmalarında tüm hastalarının kemik mineral yoğunluğunu azalmış bulmuşlar ve kemik mineral yoğunluğu ile testosteron ve estradiol arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grupları Z skoru açısından karşılaştırıldığında bir fark görülmemiş, fakat $p>0,05$ olarak tespit edilmiştir.

Bu sonuca göre %95 güven düzeyinde kontrol grubu ve hasta grubu arasında z_skor değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Yani hipogonadizm olan hastalarla, Hipogonadizm olmayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Literatürde ferritin düzeyleri ile hipoparatiroidi sıklığı arasında ilişki bulan ve bulunmayan çalışmalar bulunmaktadır. Patogenezde artmış demir yükünün paratiroid bezde serbest radikalleri artırması, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezlerde toksik etki yapması sonucu parathormon (PTH) sekresyonunun bozulması ileri sürülmektedir. Özellikle hafif hipoparatiroidisi olan olgularda hipokalsemi sessiz olabilmekte ve geç ortaya çıkabilmektedir. Uygun ve yeterli şelasyon tedavisi alan olgularda hipoparatiroidi sıklığının azaldığı görülmüştür (25). Değişik çalışmalarda hipoparatiroidi sıklığı %3,6–7 arasında rapor edilmiştir (19,33,34). Talasemili hastalarda oluşabilen hipoparatiroidi ilk kez 1971 yılında bildirilmiş ve değişik yayınlarda sıklığı %3,6 ile %22,5 arasında rapor edilmiştir (35,36). Benigno ve ark.ları çalışmalarında 7 hastanın PTH seviyesini (%28), 9 hastanın (%36) ise 25 OH vit D seviyelerini düşük bulmuşlar, alkalin fosfataz seviyelerinin ise kemik yaşındaki gecikmeyle korele olduğunu belirtmişlerdir. Diğer kemik ve kalsiyum metabolizmasının biyokimyasal markerları olan kalsiyum, fosfor, magnezyum, idrar kalsiyumu gibi parametrelerin ve gonadal steroid durumunun, pubertenin istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir. Kemik mineral yoğunluğunun talasemik hastalarda %84 oranında azalmış olduğunu ve talasemili hastaların kemik mineral yoğunluğunun yaş ve cinsiyet olarak benzerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (37). Bizim çalışmamızda Kontrol ve Hasta Grupları arasında Kalsiyum, Fosfor, ALP, İdrar Ca/crea, PTH ve Ferritin değerleri açısından %95 güvenle anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu iki grup arasında vit D3 değerleri anlamlı farklılık göstermektedir. Yani hipogonadizm olan hastalarda vitD3 değerleri daha düşük bulunmuştur, fakat diğer parametreler açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Türkiye'den Baytan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik hastalığı ile şelasyon tedavisi arasında anlamlı fark görülmemiştir (7). Amerikadan Vogiatzi ve ark. ları çalışmalarında % 22,6 hastada osteomalazi, % 61,3 hatada osteoporoz tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada transfuzyon rejimi ve şelasyon tipi ne olursa olsun talasemili hastalarda osteomalazinin sık görüldüğü vurgulanmıştır (38). Bizim çalışmamızda ise şelasyon tiplerine göre ferritin değerleri arasında %95 güvenle fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak literatürleri incelediğimizde bazı çalışmalarda hipogonadizm ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir fark bulunmuş olmasına rağmen bizim yaptığımız bu çalışmada hipogonadizm gelişmiş olan ile hipogonadizm gelişmemiş olan hasta grupları arasında kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Fakat çalışmamızda vit D3 düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bilindiği gibi vitD3 düzeyini etkileyen çok fazla faktör bulunmaktadır. Bu nedenledir ki hipogonadizm gelişmiş olan talasemi majorlu hastalarda vit D3 düzeyi daha düşüktür ve bu hastalara vit D3 desteği yapılmalıdır diyebilmek için diğer faktörlerin elimine edildiği, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Canatan D, Aydınok Y (Editörler): *Talasemi hakkında herşey*. A. Eleftheriou: *About Thalassaemia*. Antalya 2005; 117-118.
- 2- Fosburg MT and Nathan DG: *Treatment of Cooley's anemia*. *Blood*, 1990; 76;435-444.
- 3- Borgna-Pignatti C, Cristofori G: *Transfusion therapy of thalassaemia*. In (Eds: Bayık M, Canatan D, Politis C, Rossi U) *Transfusion treatment of thalassaemia and other chronic anemias*. *Proceedings of the ESTM/ITSS residential course*. Antalya, 20-25 April 2004; 129-131.
- 4 - Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. *The _ thalassaemias*. In *The Thalassaemia Syndromes 4th edition*. Weatherall DJ and Clegg JB (eds) Blackwell Science Ltd, 2001 Oxford. pp-287-356.

- 5- Taner J.M. *Growth at Adolescence*, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962.
- 6- Firdevs B, Günöz H. *Pediatric endokrinolojide kullanılan kaynak veriler*. Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Basım. Akyseri. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*; 2003; 747-807.
- 7- Baytan B, Sağlam H, Erdöl Ş, Beyazıt AN, Özgür T, Güneş AM, Günay Ü. *Evaluation of Endocrine Complications in Patients With Thalassemia Major*. *Guncel Pediatri* 2008;6:58-65.
- 8- Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, Alinejad S, Soweid M, Kashef S. "Bone mineral density in beta-thalassemia major and intermedia." *Indian Pediatr*. 2007;44:29-32.
- 9- Bielinski BK, Darbyshire P, Mathers L, Boivin CM, Shaw NJ. *Bone density in the Asian thalassaemic population: a cross-sectional review*. *Acta Paediatr*. 2001;90:1262-1266.
- 10- Kyriakou A, Savva SC, Savvides I, Pangalou E, Ioannou YS, Christou S, Skordis N. *Gender differences in the prevalence and severity of bone disease in thalassaemia*. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;1:116-122.
- 11- Bisbocci D, Livorno P, Modena P, Gambino M, Damiano P, Cantoni R, Villata E, Chiandussi L. *Osteodystrophy in thalassemia major*]. *Ann Ital Med Int*. 1993;8:224-226.
- 12- Gamberini MR, De Sanctis V, 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*. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;1:158-169.
- 13- Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Masera G, Terzoli S, Gabutti V, et al. *Growth and sexual maturation in thalassemia major*. *J Pediatr* 1985;106:150-155.
- 14- Ghosh S, Bandyopadhyay SK, Bandyopadhyay R, Roy D, Maisnam I, Ghosh MK. *A study on endocrine dysfunction in thalassaemia*. *J Indian Med Assoc*. 2008;106:655-656, 658-9.
- 15- Hala Saleh Al-Rimawi, M.D., F.R.C.P., Mohammad Fayed Jallad, M.D., M.R.C.O.G., Zouhair Odeh Amarin, M.D., F.R.C.O.G., and Rula Al Sakaan, M.D." *Pubertal evaluation of adolescent boys with beta-thalassemia major and delayed puberty*" *Fertility and Sterility*. 2006, 86, No. 4, October 2006.
- 16- H.S. Al-Rimawia, M.F. Jalladb, Z.O. Amarinb, B.R. Obeidatb *Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with beta-thalassemia major*. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005;90:44-47.
- 17- Alireza Abdollah Shamsheer, Mir Reza Bekheirnia, Mohammad Kamgar, Nima Pourzahedgilani, Navid Bouzari, Mohammadreza Habibzadeh, Reza Hashemi, Amirhooshang Abdollah Shamsheer, Shahriar Aghakhani1, Hooman Homayoun and Bagher Larijani" *Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran*" *BMC Endocrine Disorders* 2003, 3:4.
- 18- John Papadimas, Dimitrios G. Goulis, Eudokia Mandala, George Georgiadis, Vassiliki Zournatzi, Basil C. Tarlatzis, John N. Bontis "Thalassemia And Gonadal Axis: A Cross-Sectional, Clinical Study In A Greek Population" *Hormones* 2002, 1:179-187.
- 19- Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:581-6.
- 20- Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. *Hormonal changes in thalassaemia major*. *Arch Dis Child* 1976; 51: 828-836.
- 21- Napoli N, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G. *Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia*. *Bone*. 2006;38:888-892.
- 22- Moulas A, Challa A, Chaliasos N, Lapatsanis PD. *Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in beta-thalassaemia*. *Acta Paediatr*. 1997;86:594-599.
- 23- Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I. *Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up*. *Calcif Tissue Int*. 1999;64:481-484.
- 24- Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M, ElZalabani MM, Ansari BM. *Bone mineral density*

in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism*. 1998;47:541-548.

25- Duran Canatan, Yeşim Aydınok. Talasemi Ve Hemoglobinopatilerde Endokrin Komplikasyonlar Ve Tedavisi. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler tanı ve tedavi* 2007;193-200.

26- Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, Frisina N. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002;13:644-649.

27- Soliman AT, Elzalabany M, Armer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion dependent children and adolescents with thalassemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr*. 1999; 45: 23 – 30.

28- Valenti S, Giusti M, McGuinness D, Guido R, Mori PG, Giordano G, Dahl KD. Delayed puberty in males with beta-thalassemia major: pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration induces changes in gonadotropin isoform profiles and an increase in sex steroids. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:48-56.

29- 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 betathalassemia major. *N Engl J Med* 1990; 323:713-719.

30- Ümit DüNDAR, Alphan Küpesiz, Sebahat Özdem, Erdal Gilgil, Tiraje Tuncer, Akif yeşilipek, Meral Gültekin “Bone metabolism and mineral density in patients with beta thalassemia major” *Saudi Med J* 2007;28: 1425-1429.

31- Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, Ioannou Y, Rousounides A, Kleanthous M, Skordos G, Christou S. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2006;77:150-156.

32- Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 1998;103:911-915.

33- Vullo C, De Sanctis V, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV, Bagni B, Torresani T, Tolis G, Masiero M, Di Palma A, Borgatti L: Endocrine abnormalities in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1990, 612:293-310.

34- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B: Endocrine complications in thalassemia major. In *In Advances and Controversies in Thalassemia Therapy* Edited by: Buckner CD, Gale RP, Lucarelli G. New York: Alan Liss; 1989:77-83.

35- Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassemia. *South Med J*. 1971;64:115-116.

36- Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:291-293.

37- Benigno V, Bertelloni S, Baroncelli GI, Bertacca L, Di Peri S, Cuccia L, Borsellino Z, Maggio MC. Effects of thalassemia major on bone mineral density in late adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:337-342.

38- Maria G. Vogiatzi, Karen A. Autio, Jeffrey E. Mait, Robert Schneider, Martin Lesser, And Patricia J. Gardina “Low Bone Mineral Density in Adolescents with beta Thalassemia” *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2005;1054: 462–466.