

# Talasemi Major Hastalarında Serum Leptin, Ferritin ve Transferrin Düzeyleri (\*)

Muhsin YALSIZ (\*\*), Hale ARAL (\*\*\*), Sembol TÜRKMEN (\*\*\*\*), Filiz NARTOP (\*\*), Güvenç GÜVENEN (\*\*\*), Çetin TİMUR (\*\*\*\*\*)

## ÖZET

Talasemi majorlü 40 hastada serum leptin (RIA), ferritin (RIA) ve transferrin (nefelometrik) seviyelerini araştırdık. Kontrol grubundaki 22 kız ve 18 erkek cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi yönünden hasta grubuna yakındı. Hasta grubu ortalama serum ferritin düzeyini ( $1656 \pm 1032$  ng/ml) kontrol grubuna ( $45 \pm 46$  ng/ml) göre anlamlı yüksekti ( $p < 0.001$ ). Hasta grubuyla ( $1.44 \pm 0.44$  g/L) kontrol grubu ( $2.59 \pm 0.37$  g/L) ortalama serum transferrin düzeyleri arasındaki fark da anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Keza hasta grubu ortalama serum leptin ( $2.51 \pm 3.07$  ng/ml) değeri kontrol grubununkine göre ( $7.09 \pm 8.74$  ng/ml) düşük bulundu; ( $p < 0.001$ ). Talasemi major hastalarında vücut demir depolarının araştırılmasında ve şelasyon tedavisinin izlenmesinde ferritin düzeyinin bilinmesi gereklidir. Plazmada transferrin ve özellikle transferrin satürasyonu araştırılması anemilerin ayırıcı tanısında ve tedavi takibinde yararlıdır.

Leptin hipotalamo-hipofizer aksı etkiler ve bir kısım endokrinopatilerle yakın ilişki içindedir. Sonuç olarak talasemi major hastalarda bulunan düşük serum leptin düzeyleri, endokrin bozuklukların (büyüme-gelişme geriliği, hipotiroidi, infertilite vs.) da eşzamanlı birlikte olabileceğini düşündürmekte olup, dikkate alınmalıdır. Demirin yağ dokusunda birikmesi de serum leptin düzeyinde düşüklüğe yol açabilir.

**Anahtar kelimeleri:** Talasemi major, leptin, ferritin, transferrin

## SUMMARY

### Serum Levels of Leptin, Ferritin and Transferrin in Thalassaemia Major Patients

We investigated serum leptin (RIA), ferritin (RIA), and transferrin (nephelometric) levels in 40 patients with thalassaemia major. 22 girls and 18 boys who made up our control group were matched for gender, age, body mass index to the patient group. Mean serum ferritin level in patient group ( $1656 \pm 1032$  ng/ml) were significantly higher than control group ( $45 \pm 46$  ng/ml); ( $p < 0.001$ ). The difference between mean serum transferrin level of patient group ( $1.44 \pm 0.44$  g/L) and control group ( $2.59 \pm 0.37$  g/L) was also significant ( $p < 0.05$ ). Mean serum leptin level in patient group ( $2.51 \pm 3.07$  ng/ml) were lower than control group ( $7.09 \pm 8.74$  ng/ml); ( $p < 0.001$ ). Investigation of ferritin level is necessary in patients of thalassaemia major to determine body iron store and monitor chelation treatment. Evaluation of plasma transferrin levels, especially transferrin saturation, is useful for the differential diagnosis of anemia and for monitoring treatment.

Leptin acts in hypothalamic-pituitary axes and is in close relation with some endocrinopathies. According to our results, low serum leptin levels in thalassaemia major patients may suggest that endocrinologic abnormalities (growth retardation, hypothyroid, infertility, etc) may co exist and must be taken into consideration. In addition accumulation of iron in adipose tissue may be responsible of low serum leptin levels.

**Key words:** Thalassaemia major, leptin, ferritin, transferrin

Talasemi majör, ağır bir hemolitik anemidir. Demir birikimine bağlı olarak karaciğer, kalp ve bir çok endokrin organda hasara yol açar<sup>(1,2)</sup>. Kronik demir birikimine sekonder endokrin bozukluklar, özellikle hemoglobini belli bir seviyenin üzerinde tutmak için sürekli transfüzyon yapıp yeterli şelasyon yapılmadığı durumlarda sık olarak görülür<sup>(3,4)</sup>. Talasemili hastaların otopsi incelemelerinde hipofiz, tiroid, paratiroidler, sürrenal

ve gonadlarda demir birikimi ve fibrozis geliştiği bildirilmiştir. Ferritin, vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer, hemoglobin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Transferrin (siderofilin), plazmada demir taşıyan bir proteindir. Serum transferrin (TRF) konsantrasyonu, serumun total demir bağlama kapasite-

Klinik Biyokimya ve Kanser Sempozyumunda poster bildiri olarak sunulmuştur (26-29 Eylül 2002)\*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi\*\*; Biyokimya Bölümü, Çocuk Hematoloji Bölümü\*\*\*\*; SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Biyokimya Bölümü\*\*\*; SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Biyokimya Bölümü\*\*\*\*\*

si (TDBK) ile korelasyon gösterir. TRF karaciğerde sentez edilir. Az miktarda retikuloendotelial sistemde, endokrin glandlarda (testis ve overler) ve beyinde sentez edilir, beyin ve testiste üretilen transferrin genel dolaşıma katılmaz (kan-beyin ve kan-testis bariyerinden dolayı); ancak bu organlar ürettikleri transferrinden ihtiyaçlarını karşılarlar. Eğer anemi demirin eritrosit içine girme bozukluğuna bağlı ise, transferrin normal ya da düşüktür. Enerji harcanması, vücut ağırlığı, yiyecek alımı ile yakından ilgili olan OB (obesite) proteini (leptin) üzerinde son yıllarda bir çok araştırma yapılmış ve bir çok fizyopatolojik olayda rol aldığı ileri sürülmüştür. Obezite, büyüme ve gelişme geriliği, diabetes mellitus, polikistik over sendromu, üreme sistemi bozuklukları, AIDS, kanser, böbrek hastalıkları, tiroid bozuklukları, cushing sendromu, büyüme hormonu eksikliği, anoreksia nervoza, hematopoezis başlıca örnekleri oluşturmaktadır.

## MATERYAL ve METOD

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Hematoloji kliniğinde takip edilen yaşları 4-21 arasında değişen talasemi majör tanısı konup takibi yapılan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 22'si (% 55) kız ve 18'i (% 45) erkekti. Kontrol grubuna, sağlam çocuk polikliniğine gelen çocuklardan oluşan 40 kişi (22 kız, 18 erkek) seçildi. Kontrol grubu seçilirken özellikle yaş, cinsiyet, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin hasta grubuna yakın olmasına dikkat edildi. Kanlar, sabah aç karına oturur vaziyette venöz örnek olarak alındı. Talasemi hastaları genelde düzenli kan transfüzyonu almaktaydı, transfüzyon günleri harici dikkate alınarak çalışıldı. Serumun bir kısmı -20°C'de bir ay süreyle saklandıktan sonrada ferritin (IRMA), transferrin (nefelometrik metod) ve leptin (IRMA) çalışıldı. Demir, total demir bağlama kapasitesi, rutin kimya, Olympus AU 5223 otoanalizörü ile, kan sayımı Sysmex SE 9000 ile çalışıldı.

## BULGULAR

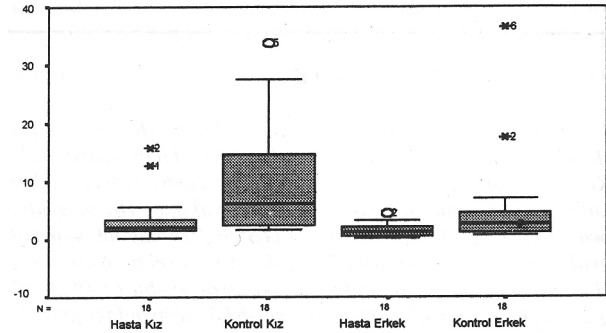
Çalışma verileri Tablo 1'de toplu halde gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

1999'da Emanuele ve ark. yaptıkları bir çalışmada, talasemi majör hastalarda leptin seviyesini normal popülasyona göre düşük bulmuşlardır. Yaşları 5-39 arasında değişen (yaş ortalaması, 19±7) 78 erkek ve yaşları 6-41 arasında değişen (yaş ortalaması, 20±12) 84 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Kadın hasta grubunda ortalama leptin değeri normal kadın grubundan düşük

Tablo 1. Kontrol ve hasta ortalama değerleri (Ort.±SD).

	Hasta	Kontrol	p
Ferritin (ng/ml)	1646±1046	45±47	<0.001
Transferrin (g/l)	1.44±0.44	2.59±0.38	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	7.6±1	12.3±0.9	<0.001
Demir (µg/dl)	165±41	63±33	<0.001
TDBK (µg/dl)	189±42	318±63	<0.001
BMI (Kilo/m <sup>2</sup> )	16.62±2.03	17.03±2.59	>0.05
Yaş (yıl)	11.6±4.3	11.05±3.3	>0.05
Kız, leptin (ng/ml)	3.40±3.80	8.49±8.71	<0.05
Erkek, leptin (ng/ml)	1.42±1.09	5.39±8.46	<0.05



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubu kız, erkek leptin değerleri.

(talasemili hasta kadın grubunda 6.37±2.9 ng/ml ve kontrol kadın grubunda ise 9.37±5.2 ng/ml, p<0.05) bulunmuştur. Erkeklerde de ortalama leptin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (erkek hasta grubunda 2.69±1.23 ng/ml, erkek kontrol grubunda ise 6.86±2.71 ng/ml, p<0.05) (5). Bizim yaptığımız çalışmada, hasta grubunun yaş ortalaması Emanuele ve ark.'nın yaptığı çalışmadan daha düşüktü (11.6±4.3); çocuk yaş grubunda leptin değerleri daha düşüktür, aynı şekilde kızlarda erkeklerden daha yüksektir. Emanuele ve ark.'nın yaptıkları çalışmada leptin değerlerinin talasemia majör hastalarında düşük olmasının nedeni olarak bu hastalarda görülen nöroendokrin bozukluklar gösterilmiştir. İkinci bir neden de, bu hastalarda demir seviyesinin yüksek olması ve demirin hem endokrin organlarda hem de subkutan yağ dokusunda disfonksiyona neden olması gösterilmiştir (6).

Yine talasemi majör hastalarında zamanla püberte geçmesi ve hipogonadizm geliştiği ileri sürülmüştür. Leptinin püberte gelişiminde ve hipotalamustan GnRH salınması ile hipofizden FSH, LH salınmasında rol aldığı ileri sürülmüştür (7,5). Gulati ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, gelişmekte olan ülkelerde talasemi majör hastalarında endokrin bozuklukların önemli bir sorun olduğunu ileri sürmüşlerdir. 84 talasemi majör

hastasında büyüme hormonu (GH), insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1), tiroid hormonu, kortizol ve glukoz toleransını araştırmışlar. Bu hastaların % 51'inde GH yetersizliği, % 13'ünde hipokortizolizm, % 7.9'unda bozulmuş glukoz toleransı/diyabet gelişimi ve adolanların büyük bir kısmında hipogonadizm olduğunu ileri sürmüşlerdir. Dinamik testlerle bu hastaların % 33'ünde en az bir endokrin bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Chatterjee ve ark., talasemi major hastalarında yaptıkları çalışmada fazla demir yüklenmesine bağlı ciddi organ hasarlarının geliştiğini, bu hasarlardan birinin hipotalamo-hipofizer aksta olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm geliştiği, puberte gelişiminin yetersiz olduğu ve GnRH infüzyonuna yeterli yanıt alınmadığını ileri sürmüşlerdir (4).

Pignatti ve ark.'nın 1146 talasemi majorlu hasta grubunda yaptıkları araştırmada, bu hastalardaki endokrinopatileri araştırmışlar ve % 5.4'ünde diyabet, % 6.4'ünde kalb yetersizliği, % 1.1'inde tromboz, % 11.6'sında hipotiroidizm, % 1.8'inde HIV tesbit etmişlerdir. Yine bu hastalardan puberte yaşına ulaşan kızların % 83.5'inde, erkeklerin ise % 78.6'sında hipogonadizm tesbit etmişlerdir (8).

Talasemi hastalarında görülen endokrin bozukluklarda (hipotiroidi, hipogonadizm, diyabet, puberte gecikmesi vs) leptin seviyesi düşmektedir. Serum leptin seviyesi baktığımız talasemi hasta grubunun yüzde kaçında endokrin bozukluk olduğu konusunda bir çalışma yapmadık. Ancak, bu güne kadar yapılan çalışmalarda talasemi hastalarında belli oranlarda bazal ya da uyarılmış hormon seviyelerinde düşme olmaktadır ve bu hastalardaki endokrin bozukluklar düşük leptin seviyesi ile ilişkili olabilir. Bununla beraber, bu endokrin bozukluklarda aşırı demir birikiminde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Yine, adipozitlerde de demir birikiminin olduğu ve bu durumun da leptin seviyesinin düşme-

sinde etkili olduğu ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak;

1. Leptin, hipotalamo-hipofizer bölgeyi etkileyerek endokrin fonksiyonları etkilediğinden, bu hastalardaki leptin düşüklüğü ve endokrin bozukluklar arasında ilişki olabilir. Ancak, bu endokrin bozukluklar leptin düşüklüğünün bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu anlamak için daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.
2. Talasemia major hastalarında serum leptin seviyesinin düşük olmasının başka bir nedeni de, bu hastalarda demirin yüksek olması ve demirin yağ dokusunda birikerek adipozitlerde leptin sentezini inhibe etmesi olabilir.
3. Leptin hormonunun fonksiyonları net olarak belli değildir. İleriki araştırmalarda leptinin fonksiyonları ve terapötik değerinin net olarak anlaşılmasından sonra, bu hastalardan büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, infertilite gibi sorunları olanlarda leptin tedavisi gündeme gelebilir.

## KAYNAKLAR

1. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, et al: Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 82(1):88-94, 1990.
2. Mohan JC, Reddy KS: Thalassaemic cardiopathy: current concepts. *Indian J Pediatr* 51:383-386, 1984.
3. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS: Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Endocrinol Metab* 13(6):651-656, 2000.
4. Chatterjee R, Katz M: Reversible hypogonadotropic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patient with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (oxf)* 53(1):33-42, 2000.
5. Miraglia Del Giudice E, Perotta S, Carbone MT, et al: Evaluation of leptin protein levels in-patient with Cooley's anaemia, *Br J Haematology* 105(3):839-840, 1999.
6. Youson JH, Sargent PA: Iron deposition in the integument of lampreys. *The Anatomical Record* 209:461-468, 1984.
7. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM: Review Leptin: physiology and pathophysiology: *Clinical Physiology* 18(5):399-419, 1998.
8. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al: Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 850:227-231, 1998.