



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BETA TALASEMİ MİNÖRDE SERUM ENDOKAN
DÜZEYİ İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. NİJAT KHANMAMMADOV

Tez Danışmanı

Doç. Dr. MEHMET ZORLU

ŞUBAT-2019

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BETA TALASEMİ MİNÖRDE SERUM ENDOKAN
DÜZEYİ İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. NİJAT KHANMAMMADOV

Tez Danışmanı

Doç. Dr. MEHMET ZORLU

ŞUBAT-2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi: Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi: Dr.Nijat Khanmammadov

Tez Başlığı: Beta Talasemi Minörde Serum Endokan Düzeyi İncelenmesi

İmza

Jüri Bşk. (Danışman)Doç. Dr. Mehmet ZORLU.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye

Üye

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nijat Khanmammadov

İstanbul-2019

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Zorluya 'ya

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük katkıları olan başta ana bilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hacı Mehmet Türk olmakla tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve çok özleyeceğim değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında tezimin laboratuvar çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Ömer Faruk Özer' e teşekkür ederim.

Sevgisi ve sabrıyla her zamanyanımda olan çok değerli annem Ramize'ye, babam Zahid'e, kardeşlerim Azad ve Şehnaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son ve en önemli olarak desteğini her zaman üzerimde hissettiğim, yanındayken daima huzur bulduğum çok sevdiğim eşim, hayat yoldaşım Arzu' ya ve küçük mucizem tatlı kızım Fatma'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. İyi ki hayatımdasınız...

Dr.Nijat Khanmammadov

ÖZET

Giriş ve Amaç:Beta talasemi minör (BTM)hafif anemi ile seyreden, hemoglobinin yapısındaki beta globülin zincirinin yapım azlığına bağlı bozulmuş hemoglobin yapısından kaynaklanan önemli bir talasemi formudur.Yapılan çalışmalarda BTM’de kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların görülme sıklığı daha az olduğu gösterilmiş ancak mekanizması net olarak gösterilememiştir.Endotel’den salınan bir molekül olan endokan (endotel spesifikmolekül) ‘ın endotel aktivasyonu (inflamasyonda) ve neovaskülarizasyonda serumdaki oranı ve dokudaki ekspresyonu artar. Kronik böbrek hastalığı, diyabet, akut koroner sendrom, sepsis, hipertansiyon ve renal transplantasyon sonrası akut rejeksiyon gibi endotel disfonksiyonu görülen hastalıklarda serum endokan seviyelerinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda BTM hastalarında endotel hasarının daha az olmasında ve buna bağlı olarak da kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların düşük oranlarda gelişmesinde düşük serum endokan düzeyinin katkısı olabileceğini düşündüğümüzden dolayıbu çalışmayı yapmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen kişiler BTM grubu (n:40) ve sağlıklı kontroller grubu (n:40) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Endokan düzeyini etkilediği bilinen ve etkileyebilecek olan hastalıklar, komorbid durumlar ve ilaç kullanımları çalışmanın dışlama kriteri olarak belirlendi.Katılımcılardan serum endokan düzeyi ve paralel olarak diğer rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı.

Bulgular:Çalışma %38,8’i (n=31) erkek, %61,2’si (n=49) kadın toplam 80 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $36,99 \pm 12,29$ yıl olarak saptanmıştır. Her iki grubun yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).Gruplara göre olguların endokan ölçümleri BTM’de $206,85 \pm 88,1$ pg /ml, kontrol grubunda ise $236,1 \pm 162,8$ pg /ml idi. BTM grubunda endokan düzeyi daha

düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).Gruplar arasındaTSH, glikoz, HbA1c, HOMA-IR, HDL, LDL kolesterol,trigliserit, total kolesterol,AST, ALT, kreatinin ve CRP değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda beklediğimiz gibi BTM hastalarında serum endokan düzeyi kontrol grubuna göre düşük idi, ama sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.BTM hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların düşük oranlarda gelişmesinde serum endokan düzeyinin katkısı olabileceğini göstermek için çok merkezli ve fazla hasta sayısının katılımı ile yapılacak yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Betatalasemi minor, kardiyovasküler iskemik olay, serebrovasküler iskemik olay, endokan

ABSTRACT

Introduction and aim: Beta thalassemia minor (BTM) is an important form of thalassemia with minor mild anemia caused by impaired hemoglobin structure due to the lack of production of the beta globulin chain in the structure of hemoglobin.

Studies have shown that the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases is less in BTM, but the mechanism has not been shown clearly. The ratio and expression of endocan molecule released by endothelium (endothelium-specific molecule) increases in tissue during endothelium activation (in inflammation) and neovascularization. Studies have shown that serum endocan levels are increased in patients with endothelial dysfunction such as chronic kidney disease, diabetes, acute coronary syndrome, sepsis, hypertension and acute rejection after renal transplantation.

In this study, we aimed to show that low endocan level may be contributing to the low incidence of endothelial damage in patients with BTM and consequently the development of low rates of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Materials and Method: Our study is a prospective cross-sectional study. Subjects included in the study were divided into two groups: the BTM group (n: 40) and the healthy control group (n: 40). Diseases, comorbid conditions and drug uses that are known to affect and might be affecting endocan levels were determined as exclusion criteria of the study. Serum endocan levels and other routine laboratory tests were studied.

Findings: As 38,8% (n = 31) of the patients were male and 61,2% (n = 49) were female a total of 80 patients were included in this study. The ages of the patients included in the study ranged from 18 to 65 and was determined to be average 36.99 ± 12.29 years. Statistically no significant difference was found between two groups regarding age, sex and BMI values ($p > 0.05$). The endocan measurements of the cases were $206,85 \pm 88,1$ pg / ml in the BTM group and $236,1 \pm 162,8$ pg / ml in the control group. Although endocan measurements were found to be lower in BTM

group, it was not statistically significant ($p > 0.05$). TSH, glucose, HbA1C, HOMA-IR, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol, AST, ALT, creatinine and CRP values were not significantly different between the groups.

Result: In our study, serum endocane levels were lower in BTM patients than in the control group, but the results were not statistically significant. In conclusion, multicentral new studies with more patients are required to show that serum endocane levels may contribute to the development of low rates of cardiovascular and cerebrovascular diseases in BTM patients.

Key Words: beta thalassemia minor, endothelial dysfunction, cardiovascular ischemic event, cerebrovascular ischemic event, endocan

İÇİNDEKİLER

KAPAK	i
İÇ KAPAK.....	ii
ONAY	iii
BEYAN	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji.....	3

2.4. Hemoglobin Yapısı ve Talasemiler.....	5
2.4.1. Alfa Talasemiler.....	7
-Sessiz alfa talasemi taşıyıcılığı.....	8
-Alfa talasemi minör.....	8
-HbH Hastalığı (alfa talasemi intermedia).....	8
-Alfa talasemi majör.....	8
2.4.2. Beta Talasemiler.....	9
-Beta talasemiye neden olan mutasyonlar.....	9
-Beta talasemide patofizyoloji.....	9
-Sessiz beta talasemi taşıyıcılığı.....	10
-Beta talasemi minör.....	10
-Beta talasemi minörde hemoglobin paterni.....	11
-Beta talasemi minör tipleri.....	11
-Beta talasemi minörün klinik bulguları.....	12
-Beta talasemi intermedia.....	13
-Beta talasemi majör.....	14
-BTM’de Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalıklar.....	15
2.5. ENDOKAN.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Etik Kurul İzni.....	21
3.2. Hastaların Seçimi ve Kanlarının Çalışılması.....	21

-Çalışmaya dahil edilmekriterleri.....	21
-Çalışma dışlama kriterleri.....	21
3.3. Venöz kan örneklerinin saklanması.....	22
3.3.1. Endokan Düzeylerinin Ölçümü.....	22
3.3.2. Kan analizleri.....	23
3.3.4. İstatistiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
6.KAYNAKLAR.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Normal İnsan Hemoglobinleri.....	7
Tablo 2: Beta Talasemide Hemoglobin Düzeyleri.....	9
Tablo 3: Beta Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısı.....	12
Tablo 4: BTM ve BTİ Ayırıcı Tanısı.....	14
Tablo 5: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	24
Tablo 6: Gruplara Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	25
Tablo 7: Gruplara Göre Biyokimya Bulgularının Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 8: Gruplarda Endokan Ölçümü ile Yaş ve HBA Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 9: Gruplarda Cinsiyet ve Sigara Kullanımına Göre Endokan Ölçümlerini Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 10: BTM (+) ve kontrol grubunda endokan ile laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	33

Şekiller Dizini

Şekil 1: Türkiye’de Beta Talasemi Taşıyıcılığı Dağılımı Haritası.....	4
Şekil 2: Hemoglobin molekülü.....	5
Şekil 3: Hemoglobin molekül yapısı.....	6
Şekil 4: Endokan ekspresyonunun regülasyonu.....	18
Şekil 5: Gruplara göre RBC dağılımları	26
Şekil 6: Gruplara göre hemoglobin dağılımları	26
Şekil 7: Gruplara göre Hematokrit ve MCV dağılımları.....	27
Şekil 8: Gruplara göre RDW dağılımları.....	28
Şekil 9: Gruplara göre HBA2 dağılımları	28
Şekil 10: Gruplara göre Endokan dağılımları	29
Şekil 11: Gruplara göre HBA dağılımları.....	29
Şekil 12: Gruplara göre ESR dağılımları	30

Kısaltmalar

ALT: Alaninaminotransferaz

AST: Aspartataminotransferaz

BTM: Beta Talasemi Minör

CRP: C-reaktif protein

CBC: Tam kan sayımı

DM: Diabetes Mellitus

ECSM-1: Endotel hücre spesifik molekül-1

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FE⁺²: Demir

HTC: Hemotakrit

HG: Hemoglobin

HOMA-IR: İnsülin rezistansı

HPLC: High performance liquid chromatography

HT: Hipertansiyon

HbA1c: Hemoglobin A1c

IFN- γ : İnterferon gamma

IL: İnterlökin

KB: Kan basıncı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

NK: Natural Killer

NO: Nitrik oksit

PLT: Platelet

RBC: Eritrosit Sayısı

RDW: Eritrosit hücre dağılım aralığı

TSH: Tiroid stimule edici hormon

TG: Trigliserit

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WBC: Beyaz küre sayısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler hemoglobin yapısında bir veya daha fazla globülin zincirinin sentezinin azalması ya da yokluğuyla karakterize genetik bozukluktur (1). Türkiye dahil tüm Akdeniz ülkeleri için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, tüm dünyadaki taşıyıcılık oranı %5,1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim yerlerine göre bu oranlar değişiklik göstermektedir (2).

Daha önce yapılan bir meta-analiz çalışmasında Beta Talasemi Minor (BTM) vakalarında kardiyovasküler hastalıkların daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (3). Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında akut miyokard enfarktüsü gelişen hastalarda beta talasemi minor sıklığının daha düşük olduğu tespit edilmiş, bu duruma BTM’de ortaya çıkan hafif anemi ve mikrositoz nedeniyle ortaya çıkan düşük kan viskozitesinin yol açtığı düşünülmüştür (4).Yapılan diğer bir çalışmada beta talasemi taşıyıcılığı olan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein(LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), çok düşük yoğunluklu lipoprotein(VLDL) değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmadan çıkan sonuç BTM hastalarında TK ve LDL değerleri sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuçların BTM hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların daha düşük bulunmasının nedeninin açıklamasında yardımcı olacağı düşünülmüştür (5).Tromboembolik serebrovasküler olay geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada beta talasemi taşıyıcılığı olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BTM grubuna ait serebrovasküler hastalık yüzdesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun olası nedeninin ise BTM’de gözlenen düşük arteryel kan basıncının olduğu düşünülmüştür (6).Literatür incelendiğinde beta talasemi taşıyıcılarında kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörlerinde özellikle serum TK, LDL, TG düzeylerinde azalma, hematokrit (Hct) ve hemoglobin (Hg) düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak daha düşük kan viskozitesi, daha düşük arteryel hipertansiyon insidansının ve hipofonksiyone trombositlerin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüş; ancak fizyopatolojik mekanizması açık olarak gösterilememiştir (7).

Endokan ilk olarak insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ECSM-1) olarak üretilmiştir. Endokan düzeyleri birçok sitokin ve büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Örneğin İnterferon gammanın(IFN- γ)invitro şartlarda endokan üretimini inhibe ederken, Tümör nekroz faktör α (TNF- α)veİnterlökin- β (IL- β) endokan düzeyini yükseltmektedir. Bununla birlikte vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve vasküler endotelial büyüme faktörü-C (VEGF-C)gibi pro-anjiogenez moleküllerin varlığında endokan salınımında artış olduğu saptanmıştır. Endotelden salınan bir molekül olan endokan (endotel spesifik molekül) 'ın endotel aktivasyonu (inflamasyonda) ve neovaskularizasyonda serumdaki oranı ve dokudaki ekspresyonu artar. Kronik böbrek hastalığı, diyabet, akut koroner sendrom, sepsis, hipertansiyon ve renal transplantasyon sonrası akut rejeksiyon gibi endotel disfonksiyonu görülen hastalıklarda serum endokan seviyelerinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Damar yapısında bulunan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve neointima oluşumuna aracılık ettiği için endokan molekülünün bu vasküler aktivileri de artırdığı ileri sürülmüştür (8, 9, 10, 11, 12, 13).

BTM'de kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik olayların daha az görülmesinin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Biz de çalışmamızda BTM hastalarında endotel hasarının daha az olmasında ve buna bağlı olarak da kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların düşük oranlarda gelişmesinde düşük serum endokan düzeyinin katkısı olabileceğini düşündüğümüzden dolayı bu çalışmayı yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Talasemiler hemoglobin yapısında bir veya daha fazla globülin zincirinin sentezinin azalması ya da yokluğuyla karakterize genetik bozukluktur (1). Klinik olarak önemi olan ve daha sık görülen talasemiler α ve β globin genleri ile ilişkili alfa (α) ile beta (β) talasemi grubudur (14).

2.2. Tarihçe

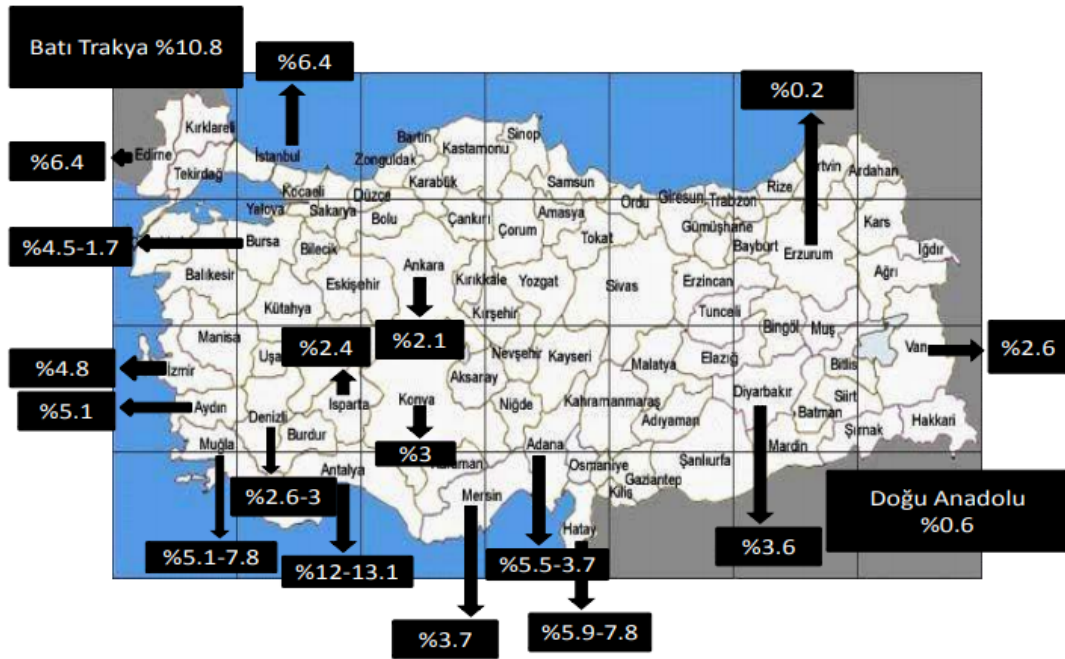
Talasemi ilk kez 1925senesinde yaşamlarının ilk dönemlerinde derin anemi ve splenomegali saptanan çocukları inceleyenpediatrist Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra benzer hastaların görülmesi üzerine bu herediterhemolitik anemiye Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi adları verilmiştir. 1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların genel olarakAkdeniz civarı bölgelerden geldiğini saptadıkları vakalarda Yunanca deniz anlamına gelen "*thalassemia*"adını kullanmışlardır. Birkaç sene sonra bu hastaların sadeceAkdenizdeyaşayan toplumlardan değil, diğer toplumlarda da bulunduğu gösterilmiştir(15). 1937-1938'de İtalya'da Angelini ve Yunanistan'da Caminapetros, anemisi olan çocukların ebeveynlerinde hafif kan ve iskeletanomalilerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Talasemi minör hastalığını 1940'da Amerika BirleşikDevletleri'nde Daland ve Strauss, Dameshek ve Wintrobe tanımlamışlardır. 1944 senesinde Valentine ve Neel, Talasemi geninin homozigot varyantında "Talasemi Major", heterozigot varyantında ise "Talasemi Minör" hastalığının geliştiğini göstermişlerdir. 1959'da da Ingram ve Stratton, α ve β talasemitiplerinibelirlemişlerdir (16).

2.3.Epidemiyoloji

Talasemiler, Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri, Hindistan, Güney Doğu Asya ve Pasifik adalarını da kapsayan geniş coğrafyada yaygın gözlenmektedir. Güney Doğu Asya halklarında alfa-talasemiye, beta-talasemiye nazaran daha fazla rastlanmaktadır (17).Alfa talasemi dağılım oranı Tayland'da % 4,8-10'e ulaşmaktadır(18). Alfa talasemiye bağlı hastalık sıklıkla Güney Doğu Asya da daha yaygın dağılım

göstermekteyken sporadik olanlar daha çok Hindistan, Kuveyt, Ortadoğu, Yunanistan, İtalya ve Kuzey Avrupa'da yaygın bulunmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 3 kadarı (150 milyon) beta-talasemi geni taşıyıcısıdır (19). Kuzey ve Orta İtalya'da talasemi geni %0,5-%2 oranları arasında bulunurken, Güney Sardunya'da bu miktar %27-30'a kadar yükselmektedir (20,21). Güney ve merkezi Yunanistan popülasyonunda taşıyıcı sıklığı %5-15 arasındadır. Kıbrıs adasında talasemi gen taşıyıcılığı %15 oranlarına kadar çıkmaktadır(22,23). Azerbaycan Türklerinde bu oran %8,7 olarak saptanmıştır (24).

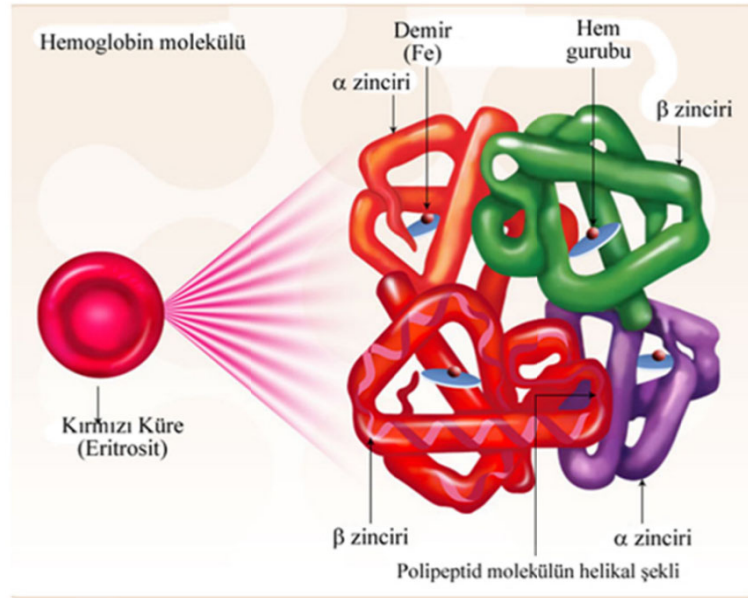
Kuzey Amerika'da hastalık genel olarak İtalyan ve Yunan soyundan olanlarda bildirilmiştir (25). Göç, etnik gruplar arasındaki evlilikler ve nüfusa göreceli büyümesindeki farklılıklar, talasemi yayılımını ve prevalansını değiştirebilmektedir(26). Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve 4.500 kadar talasemi hastası bulunmaktadır. Ülkemizde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 civarındadır. Bu sayı ülkemizin farklı bölgelerinde yükselmekte ve taşıyıcılık oranı %13'e kadar çıkmaktadır. Antalya'da %13, Edirne'de %6,4, Urfa'da %6,4, Aydın'da %5,1, Antakya'da %4,6, İzmir'de %4,8, Muğla'da %4,5, İstanbul'da %4,5 gibi oranlar saptanmıştır. Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın daha çok bulunduğu bölgelerdir (27).



Şekil 1: Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı dağılımı haritası (28).

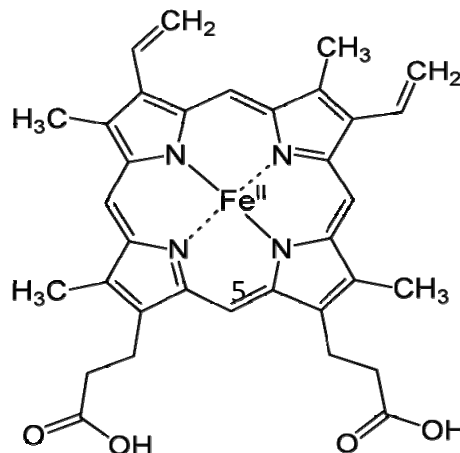
2.4. Hemoglobin Yapısı ve Talasemiler

Hemoglobin (Hb), oksijeni akciğerden dokulara, karbondioksiti dokulardan akciğerlere taşınmasını sağlayan bir protein olup karbon monoksit ve nitrik oksit (NO) ile de özel etkileşimleri mevcuttur (29). Hb, 64.400 dalton ağırlığında tetramer yapıda olup iki çift farklı polipeptid zincirinden oluşan (α -benzeri, β -benzeri) dört molekül hemden ve globilinden oluşmaktadır (30). Hemoglobin molekülünde mevcut olan hem halkası bütün hemoglobin varyantlarında aynıdır ve globin zincirinin kendi üzerine katlanması sonucu non-polar aminoasitler tarafından oluşturulan hidrofobik Hem cepleri içerisinde bulunmaktadır. Bundan dolayı Hem'in yerleştiği ortam, hidrofobik bir ortam olarak tanımlanmaktadır (31,32). Buna karşılık globin zincirleri, özgül aminoasitlerden meydana gelmektedir.



Şekil 2: Hemoglobin molekülü(33).

Aminoasitlerin sıralanması birincil yapıyı oluştururken aminoasitlerin kendi aralarında hidrojen bağlarıyla heliksler biçiminde oluşması ikincil yapıyı oluşturmaktadır. Polipeptid zincirlerin katlanarak üç boyutlu bir forma ulaşmasıyla



üçüncül yapıyı ve dört polipeptid zincirinin birleşerek yaptığı tek bir molekül ise dördüncül yapıyı meydana getirmektedir. Hem, bir protoporfirin IX ve iki değerlikli demirin (Fe^{+2}) birleşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Meten köprüleri ile birbirine bağlanan merkez bölgesinde Fe^{+2} atomu olan dört pirol halkasından oluşmaktadır. Hem içinde bulunan demir atomları O_2 'i bağlayarak taşınmasına olanak sağlar(31,34).

Şekil 3:Hemoglobin molekül yapısı (35).

Hemoglobinlerin farklı globin zincirlerinden oluşması sonucu embriyo, fetüs ve erişkin hemoglobinleri farklıdır. Fetal ve erişkin Hb'ler alfa (α) zincirlerinin beta (β), delta (δ) ve gama (γ) zincirleri ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Sağlıklı normal erişkinlerin hemoglobin yapısı HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) ve HbF (fetal Hb, $\alpha_2\gamma_2$) şeklinde görülür(30,36).

Tablo 1:Normal insan hemoglobinleri.

Hb Tipi	Tetramerik Yapı	Yetişkin	Yenidoğan
Embriyonik			
Gower 1	$\zeta_2\epsilon_2$ (2 zeta, 2 epsilon)	0	0
Gower2	$\alpha_2\epsilon_2$ (2 alfa, 2 epsilon)	0	0
Hb Portland	$\zeta_2\delta_2$ (2 zeta, 2 gama)	0	0
Fetal			
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$ (2 alfa, 2 gama)	<% 1	%80
Yetişkin			
Hb A	$\alpha_2\beta_2$ (2 alfa, 2 beta)	% 95-98	% 20-30
Hb A2	$\alpha_2\delta_2$ (2 alfa, 2 delta)	% 2-3	% 0.2

Normal sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık %97 oranında HbA, %3,5'tan daha az bir oranda ise O₂ taşıyamayan HbA₂ Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$) ve Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) hemoglobinleri ile gerçekleştirilir. HbF gebeliğin 6. haftasından sonra majör komponenttir. Doğumdan sonra sentezi giderek azalır veyerini yavaş yavaş HbA'ya bırakır. HbF 2 yaş civarında yaklaşık %1 oranında saptanır (37).

2.4.1. Alfa talasemiler

Alfa globin zincirlerinin sentezlenmesindeki bozukluk sonucu meydana gelen klinik tabloya alfa talasemi sendromları olarak tanımlanmaktadır. Dört alfa geninden bir tanesi delesyona uğradığı zaman sessiz talasemi veya alfa talasemi-2, iki alfa geni delesyona uğradığı zaman alfa talasemi taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1, üç alfa geni delesyona uğradığı zaman HbH hastalığı, dört alfa geni delesyona uğradığı zaman ise hidrops fötalis gelişmektedir. Alfa talasemiler genel olarak gen delesyonlarına, daha az sıklıkta ise delesyon dışı mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. En az 40 tane farklı delesyon mevcut olduğu gösterilmiştir. Alfa genindeki delesyon tek gene ait ise 5 kb'dan daha küçük bir delesyon var demektir. En sık r 3,7 ve 4,2 kb delesyonlarına rastlanılır. Türkiyede 3,7 daha yaygın olmak üzere her iki delesyona da gösterilmiştir (16). Alfa (α) talasemide, β -globülin zinciri daha stabil olduğundan inklüzyon cisimciklerimatürasyonun daha ileri evresinde kendini göstermektedir. İnefektif hematopoezden çok periferik eritrosit yıkımı bulgularıyla ortaya çıkmaktadırlar(38).

Sessiz alfa talasemi taşıyıcılığı

Alfa talasemi ailesinin en hafif formudur ve bir gen kaybı sonucumeydana gelir; 4 genden 3'ü sağlamdır (aa/ao). Genelde düşük eritrosit haricinde klinik bulgusu olmayan sağlıklı taşıyıcıdırlar. Bu formu hemogloblin elektroforezi ile tespit edilemez.

Alfa talasemi minör

Bu taşıyıcılık düşük eritrosit kitlesi ve hafif anemi ile karakterizedir. 16.kromozomdaki alfa genlerinin 2'sinde delesyon (aa/oo) veya her bir kromozomda bir tane delesyon (ao/ao) olmasıyla oluşur. Beta talasemi minörden farkı Hb elektroforezinde Hb A2 düzeyinin normal veya düşük olmasıdır.

Hb H hastalığı (alfa talasemi intermedia)

3 alfa globin (oo/ao) geninde delesyon veya inaktivasyon sonucu oluşmaktadır. Klinikte hafif- orta şiddetli anemi, sarılık, anormal eritrosit göstergeleri ve splenomegali ile karakterizedir.Seyrek aralıklarla transfüzyon gereksinimi olmaktadır. Periferik yaymalar değerlendirildiğinde eritrosit içinde kendine özgü inklüzyonlar saptanır. Bu inklüzyonlar "*Heinz body*" olarak adlandırılır.

Alfa talasemi major

16. kromozom üzerindeki her iki kopyadaki gen kümesinin (oo/oo) tam olarak yok olması sonucu oluşur. Hayatla bağdaşmaz ve intrauterin kan transfüzyonu yapılmazsa hidrops fetalis gelişir. Genetik olarak sadece dört γ globin sentezi olması sonucu HbBarts (γ_4) gelişir (39).

2.4.2. Beta talasemi

Tablo 2: Beta talasemide hemoglobin düzeyleri.

Hemoglobin Tipi	Normal	Hasta		Taşıyıcı
		β^0 Talasemi Homozigot	β^+ / β^+ veya β^+ / β^0	Taşıyıcı β -Talasemi Minör
HbA	% 96-98	0	% 10-30	% 92-95
HbA ₂	% 2-3	% 2-5	% 2-5	>% 3.5
HbF	<% 1	% 95-98	% 70-90	% 0.5-4

Beta talasemiye neden olan mutasyonlar

β -globin geninde beta talasemiye neden olan iki yüzden fazla mutasyon bulunmuştur. Bunların çoğu nokta mutasyonlar şeklindedir veya birkaç bazın eklenmesi veya delesyonu sonucu oluşmaktadır (40). β -globin geninde meydana gelen delesyonel veya non-delesyonel mutasyonlar transkripsiyonu ve translasyonu etkilemesi sonucu β -globin sentezini bozmaktadır (41). β -globin geni üç ekzon ve iki intronu kapsamaktadır. Bazı mutasyonlar β -globin geninin ekspresyonu tamamen yok ederek β^0 talasemi oluşmasına neden olmaktadır. Bazıları ise; sadece β -globin zincir sentezini azaltmaktadır. Bunun sonucunda da β^+ talasemi kliniği gelişmektedir (42). Yirmi β -talasemi allelinin, beta talasemi mutasyonlarının %80'inden daha fazlasını oluşturduğu yapılan toplum çalışmaları gösterilmiştir. Sonuç olarak yüksek prevalansın olduğu bölgelerde, her toplum kendine özgü mutasyonlara sahiptir (43).

Beta talasemide patofizyoloji

Beta talasemide, β -globin zincir yapım bozukluğu sonucu oluşur. Fakat α -globin zincir sentezi normaldir. Dolayısıyla β ve γ globin zincirlerine nazaran olarak fazla miktarda α -globin zinciri vardır. β -globin zinciri ile birleşemeyip açıkta kalan fazla miktardaki α -globin zincirleri hemoglobin tetramerlerini oluşturamazlar. Açıkta kalan α zincirleri, eritroid öncüleri içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimleri olarak çökerler. Bu cisimler Heinz cisimciği olarak adlandırılmaktadır. Denatüre hemoglobinden oluşan gerçek Heinz cisimciğinden farklı olarak, sadece α -zinciri içerirler.

İnklüzyon cisimleri eritroid prekürsörlerin intramedüller yıkıma maruz kalmasına neden olurlar. Klinik olarak vakalarda, gelişmekte olan eritroblastların büyük çoğunluğu kemik iliği içinde yıkılarak yok olurlar. Sonuçta, γ -globin zincirlerinin de artan miktarlardaki üretimi sonucu olarak HbF (α_2, γ_2) sentezlenmesi ve δ globin zincir sentezinin artışına bağlı olarak HbA₂ (α_2, δ_2) sentezlenmesi artar. Beta talasemide anemi üç mekanizma sonucu gelişmektedir.

1. Eritrosit prekürsörlerin kemik iliğinde yıkılması ile sonuçlanan inefektiferitropoz,

2. α -zincir inklüzyonları içeren eritrositlerin periferde yıkımı sonucu oluşan hemoliz,

3. Eritrositlerin hem hipokromik hem de mikrositer olmasına neden olan hemoglobin sentezindeki azalma.

Beta talasemide primer defekt; β -globin zincirinde olduğundan, HbF ve HbA₂ sentezi etkilenmez. Fetal hemoglobin yapımı intrauterin hayatta normal olduğundan yenidoğan döneminde klinik bulgu ortaya çıkmaz. Ancak β - γ -zincir değişiminin gerçekleştiği dönem olan ilk altı aylık süreçte klinik bulgular gelişir (44).

Sessiz beta talasemi taşıyıcılığı

Altta yatan moleküler defektler β -globin sentezinde sadece çok az bir miktarda azalmaya neden olur. Sessiz taşıyıcı fenotipi β globin genindeki iki nokta mutasyonu ile kalıtılmaktadır. Sağlıklı fenotip gösterirler. İtalyan popülasyonunda -101 promoter mutasyonu sessiz β talasemi de yaygın bir sebeptir. Türk ve Bulgar toplumunda da saptanmıştır. Hemoglobin elektroforezinde sessiz taşıyıcılarda Hb A₂ seviyeleri normal düzeydedir. Sessiz taşıyıcı grubu mutlaka β talasemi minör olan hastalardan ayırt edilmelidir. Transfüzyon nadir olarak gerekir. Hepatosplenomegali olabilir. HbF seviyeleri %10-15 arasındadır. HbA₂ düzeyleri talasemi minör olan kişilerde görülen normal aralıktan daha yüksek saptanır (45).

Beta talasemi minör

Rietti 1925 yılında osmotik lizise artmış direnç gösteren eritrositlere sahip olan hafif anemili hastalar tanımlamıştır (46). Daha sonra İtalyan asıllı Amerikan hastalarda Wintrobe ve arkadaşları tarafından benzer bir sendrom tanımlanmış, Cooley anemisi olan bir hastanın ebeveynlerinin her ikisinde de bu sendromun mevcut olduğu saptanmıştır (47). Valentina ve Neel tarafından bazı soy ağaçlarında

yapılan detaylı analizlerde β globülin gen sentezini etkileyen heterozigot bir mutasyonu olan kişilerde görülen talasemi formu olduğu gösterilmiştir (48). Mutasyonla oluşan bir β geni sentezi bozulmasına rağmen diğer β geni sentezi normal olmaktadır (41).

Beta talasemi minörde hemoglobin paterni

β -talasemi minör hastalarında genel olarak HbF, HbA₂ veya her ikisi birlikte yüksektir. Buna rağmen HbA normal değerlerde görülmektedir. β -talasemi minörde Hb düzeyi genellikle 9-11 g/dl civarındadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) düşük, eritrosit sayısı genellikle 5 milyon/mm³ üzerinde, eritrosit dağılım genişliği (RDW) normal veya hafif artmıştır. HbA₂ > 3,5'dir; HbF ise %50 olguda yüksek saptanır. Genellikle % 1-3 olan HbF çok nadir durumlarda %5'e kadar yükselir (49).

Beta talasemi minör tipleri

Yüksek HbA₂ İle Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı: En yaygın görülen tiptir. Hemoglobin elektroforezinde HbA₂ %3,5-8, HbF %1-5'dir (50). Tek baz mutasyonları, çok büyük sıklıkla tipik olarak yüksek HbA₂ oranlı talasemi minör oluşmasına neden olurlar. Klinik fenotipi β globin geni mutasyonunun β globin zincir üretimi üzerindeki etkisi belirler (51). β^+ taşıyıcılarda MCV ve MCH (mean corpuscular hemoglobin = ortalama eritrosit hemoglobini) daha yüksek bulunmaktadır (45). Yüksek HbA₂ ve yüksek hbf ile olan beta talasemi taşıyıcılığı farklı bir varyanttır. Hem HbA₂ hem de HbF (%5-20) değerleri yüksek saptanır. B gen delesyonu mevcuttur δ ve genleri normaldir (52). Normal HbA₂ ile olan beta talasemi taşıyıcılığı, sessiz taşıyıcılardan ayrılmalıdır. Hipokrom mikrositeranemi oluşturması ile sessiz taşıyıcılardan farklılaşır (40). Hemoglobin elektroforezinde HbA₂ seviyesi sınırdan yüksek bulunur. Hem δ hem β geninde mutasyon vardır (aynı kromozom veya karşı sağlam kromozomda) (53).

Tablo 3: Beta talasemi taşıyıcılığı ayırıcı tanısı.

	Demir Eksikliği Anemisi	Talasemiler		Kronik Hastalık Anemisi
		Beta Talasemi	Alfa Talasemi	
Hb	3-10	9-11	10-12	8-11
Ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/ Yüksek
Demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
TDBK	Yüksek	Normal/Düşük	Normal	Düşük
Transferrin Saturasyonu	Düşük	Yüksek	Yüksek/Normal	Düşük
Serbest Eritrosit Protoporfirin	Hafif Yüksek	Normal	Normal	Yüksek
HbA₂	Düşük/Normal	Yüksek	Normal	Normal
Kemik İliğinde Sideroblast	Azalmış	Normal	Normal	Normal

Talasemi minörün klinik bulguları

Talasemi minorun normal şartlarda klinik bulgusu olmaz(54). Fakat gebelik ve enfeksiyon gibi stres durumlarında anemi semptomları görülebilmektedir (51).β-talasemi minoru klinik pratikte mutlaka demir eksikliğinden, alfa talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisinden ayırmak gerekir. Sıklıkla ayırıcı tanıda eritrosit göstergelerinden faydalanılmaktadır. Belirgin mikrositoz ve hafif eritrositoz varlığında talasemi minor ön planda düşünülmelidir (56). Demir eksikliği olan hastalarda eritrosit genellikle normalin altında değerlerde olur. Demir eksikliğinin akut veya kronik olup olmamasına bağlı olarak MCV normal veya azalmış saptanabilir, fakat nadiren MCV, talasemi minördeki kadar düşük bulur (57). Talasemi minorda ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) genellikle

normal bulunur; demir eksikliğinde ise bu değer düşük olabilmektedir. Her iki durumda da eritrositlerin hipokromik görünümü, onların küçülmüş boyutlarını, azalmış hemoglobin içeriklerini ve yüksek yüzey/hacim oranlarını gösterir. RDW, modern otomatik hücre sayıcılarında elde edilebilen bir parametredir. Mikrositoz yapan demir eksikliği ve diğer sebepler arasındaki ayırıcı tanıda özgül bulunmuştur (58). Bununla birlikte RDW'nin talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bağımsız faydalı bir ayırt edici parametre değildir (59). Klinik pratikte β talasemi ve demir eksikliği ayırımı çoğu zaman öncelikle ebeveynlerin eritrosit indekslerine, periferik kan yaymasına ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Talasemi minorlu hastalarda da demir eksikliği oluşabilir. Bu hastalarda demir eksikliği HbA₂ ve HbF seviyelerindeki artışı maskeleyebilir ve tanı yanlış konulabilir. Bununla birlikte, önce demir replasmanı yapılarak demir eksikliği düzeltilip daha sonra hemoglobin elektroforezi yapılması gerekmektedir (60). Demir eksikliği ekartasyonu yapıldıktan sonra α ve β -talasemi arasındaki ayırıcı tanı HbA₂ ve HbF ölçümlerine ve daha nadir durumlarda da periferik kan retikülositlerindeki α/β biyosentetik oranına dayanmaktadır (45). Hipokromi, mikrositoz ve eritrositozisi olan fakat demir eksikliği olmayan veya HbA₂ ve HbF değerleri değişmemiş olan hastalarda α -talasemi öncelikli olarak düşünülmelidir. Eğer α ve β -talasemi birlikte bulunuyorsa, β -talasemi minorun karakteristik HbF ve HbA₂ seviyeleri saptanmayabilir (50).

Beta talasemi intermedia

Bilinen bazı hafif mutasyon tiplerinin homozigotluğu veya hafif ve ağır moleküler defektlerin çift heterozigotluğu görülen, orta bir klinik seyir ile karakterize hastalıktır. Zencilerde beta talasemi intermedianın en sık nedenini -88(CT) , -29(A-G) gibi promotor bölge mutasyonları oluşturmaktadır. Buna karşın Akdeniz ülkelerinde ise homozigot IVSI-6(TC) defekti sıklıkla beta talasemi intermedia'ya neden olmaktadır (15). Bu form talasemi taşıyıcılığı ile transfüzyon bağımlı talasemi major arasında yer almaktadır.

Hastalar transfüzyonsuz hemoglobin değerlerini >7gr/dl seviyesinde tutabilmektedirler. Orta derecede hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali mevcuttur. Klinik pratikte hastaların tanınması 2-4 yaşları arasında olup, bu vakalar talasemi majordan daha geç tanı alabilmektedir. Araya giren enfeksiyonların neden olduğu hemolitik ya da aplastik krizler, gebelik, folik

asit eksikliği ya da hipersplenizme bağlı olarak anemilerinleşerektransfüzyon ihtiyacı gerekebilmektedir (62,63). Bazı hastalarda masif splenomegali görülmekte ve bu durumda pansitopeni gelişebilmektedir. Bu vakalarda splenektomi ihtiyacı oluşabilmektedir. Hastalarda ilerleyen yaşlarda kronik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon, artmış demir emilimi nedeniyle sekonder hemosiderozis oluşabilir. Sonuçta hemosiderozise bağlı kalp ve karaciğer hasarı gelişebilmektedir (52).

Tablo 4: BTM ve BTİ ayırıcı tanısı.

	Beta Talasemi Majör	Beta Talasemi İntermedia
Tanı	<2 Yıl	>2 Yıl
Hb	<7 g/dl	8-10 g/dl
Hepatosplenomegali	Ağır	Hafif- orta
HbF	% 50	% 10-50
HbA ₂	<% 4	>% 4
Ebeveynler	Her ikisinde de HbA ₂ yüksek beta talasemi	Bir veya her ikisi atipik taşıyıcı
Mutasyon Tipi	Ağır	Hafif/ sessiz

Beta talasemi major

Beta talasemi majorda hemoglobin düzeyi 2–3 gr/dl veya daha düşük düzeylerde bulunur (64). Periferik yaymada eritrositlerde anizopoikiloz, hedef hücresi, hipokromi, değişken orandabazofilik noktalanma gözükmetedir. Retikülosit sayısı yüksek olmamasına rağmen periferik kanda hemenher zaman nükleuslu eritrositler saptanır. Splenektomi sonrası bu yapıların sayısı artar. Sekonder hipersplenizm yoksa trombosit sayıları ve beyaz küre hafif yüksek bulunur. Kemik iliği öncül hücrelerinde genellikle inklüzyonlar görülür. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi mevcuttur. Eritroblastlarda demirdepolanmasında artış ve bazofilik noktalanma görülmektedir (65).Beta talasemi major, iki ağır talasemi geninin aynı kişide (b+/ b+), (b+/b0), (b0 /b0) olduğu durumda oluşur (66).Bu sendromda homozigot veya bileşik-çift (compaund) heterozigot talasemi mutasyonu saptanır (67). Otozomal dominant kalıtım nadir olarak görülebilir (68). Genellikle klinik bulgular 6 ay–2 yaş arasında ortaya çıkar. Anemi ve eritrosit morfoloji bozuklukları en erken 6. haftada, splenomegali ise en erken 8. haftada görülür. Cilt rengi soluktur,

büyüme geriliği ve karın şişliği klinik bulgularıdır. Hafif sarılık, hepatosplenomegali tespit edilir. Kısa boy, büyük baş, belirginleşmiş abdomen inspeksiyonda göze çarpar. İskelet deformitelerine bakıldığında maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar görülmektedir (69). Çocuk büyüdükçe büyüme gelişme geriliği, maksiller bölge kemiklerinde belirginleşme, frontal kemiklerde çıkıntı ile karakterize “talasemik yüz” görünümü meydana gelir. Femur ve humerus gibi uzun kemiklerin epifizlerinin kapanması sonucu kemikler kısa kalır ve boy kısalığına yol açar (70). Hastaların Hbdeğerini 9,5-10,5 g/dl düzeylerinde tutacak şekilde düzenli transfüzyon tedavisi ile büyüme ve gelişme 10-12 yaşına kadar normal eğiliminde seyreder. Talasemi major hastalarında tekrarlayan transfüzyonlara bağlı bazı komplikasyonlar gelişmektedir. Aşırı demir birikmesi sonucunda kalp (dilate myokardiyopati veya nadiren aritmi), karaciğer (fibrozis ve siroz), endokrin bezlerle (diyabet mellitus, hipogonadizm ve paratiroid, tiroid, hipofiz, adrenal bezlerin yetersizliği) ilişkili komplikasyonlar oluşur (71). Düzenli transfüzyon tedavisi almayan hastalar genellikle 20- 30 yıl yaşarlar, ancak düzenli takipli, transfüzyon ve uygun şelasyon tedavisi alan hastalar 40’lı yaşlara kadar ulaşabilmektedir. Beta talasemi majorlu hastalarda ölümün en sık nedeni kardiyak komplikasyonlardır(%70’den fazla) (72).

2.4.3 BTM’de kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar

Gozashti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta talasemi minor hastalarında metabolik sendromprevalansı araştırılmıştır. Çalışmaya katılan BTM hastalarında metabolik sendrom bulunma sıklığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca beta talasemi minör hastalarında metabolik sendrom prevalansının cins ve yaşla ilişkisi olmadığı ve metabolik sendromlu BTM’de vücut kitle indeksinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (73).Dentali ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında BTM’de kardiyovasküler hastalıkların daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (3). Wang ve arkadaşları beta talasemi taşıyıcılığının miyokard enfarktüsünü azaltması hipotezi üzerine toplam 1000 hastanın katıldığı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda miyokard enfarktüsü tanısı alan hastalarda talasemi taşıyıcılık oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (74).İtalyada yapılan geniş kapsamlı retrospektifbir çalışmada BTM’li hastalar ile BTM olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Özellikle erkek beta talasemi

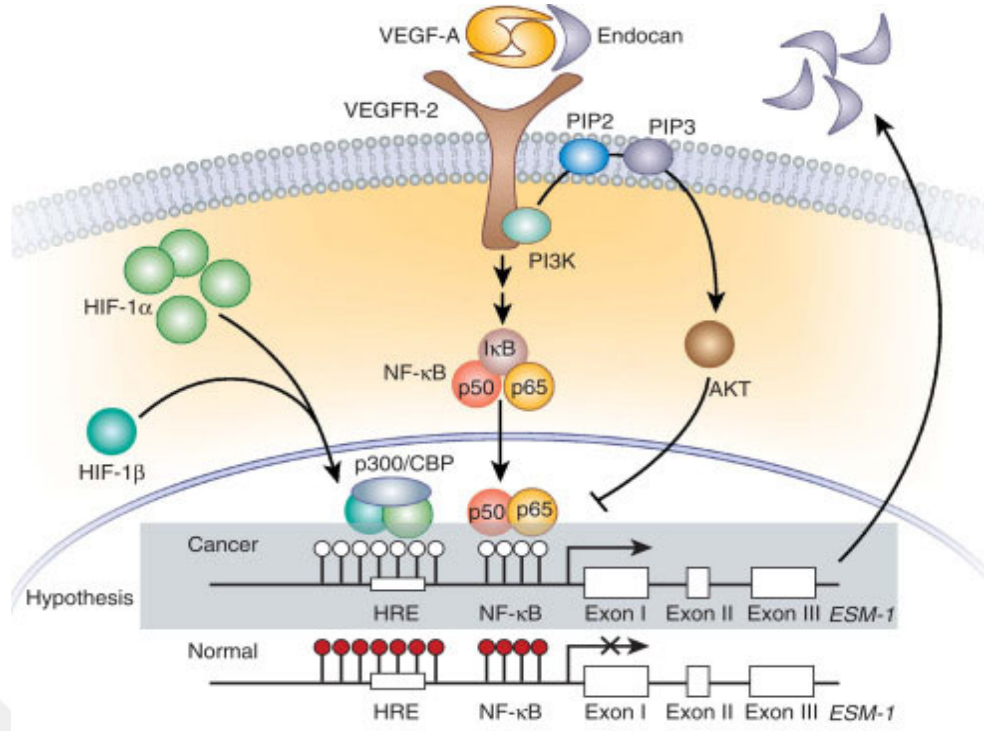
taşıyıcılarında akut miyokard enfarktüsü sıklığının kontrol gruba göre daha az olduğu gösterilmiştir (75).

Tassiopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise hastaneye başvuran 638 hastaya aittetik ve klinik semptomlara göre akut koroner sendrom düşünülerek koroner anjiyografi yapılmış. Bu hastalar koroner arter hastalığı risk faktörleri ve beta talasemi taşıyıcılığı açısından tetkik edilmiştir. Sonuç olarak beta talasemi taşıyıcılığının koroner arter hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir (76). Vyssoulis ve arkadaşları tarafından 8861 esansiyel hipertansiyon tanısı alan hastalarda geniş kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. Hastalar beta talasemisi olan, herhangi bir nedene bağlı anemisi olan grup ve anemisi olmayan grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, BTM'li hipertansif hastaların, tüm nedenlere bağlı anemik ve anemik olmayan esansiyel hipertansif hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı ve bağımsız olarak daha iyi profile sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Dahası bu hastaların diğer iki çalışma altgruplarına kıyasla daha düşük lipid-indeks seviyelerine ve sol ventrikül fonksiyonuna sahip olduğu da gösterilmiştir (77). Hasemieh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada beta talasemi taşıyıcılığı olan hasta grubu ile normal kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL, HDL, TG, VLD değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmadan çıkan sonuç olarak beta talasemi minor hastalarında total kolesterol ve LDL değerleri sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Böylece bu sonuçların BTM hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların daha düşük görülmesinin nedenini açıklamada yardımcı olacağı düşünülmüştür (5). 2014 yılında kliniğimizde yapılan bir çalışmada BTM ile kontrol grubu arasında trombosit aktivasyon faktörlerinden olan CD40 ligant, soluable P selektin, beta tromboglobülin ve platelet faktör 4 düzeyini karşılaştırılmıştır. CD40 ligant ve soluable P selektin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BTM'de bu değerlerin daha düşük olduğu saptanmıştır. İki grupta da beta tromboglobülin ve platelet faktör 4 düzeyleri benzer bulunmuştur. Elde edilen değerlere bakıldığında BTM'de hipofonksiyone plateletlerin (PLT) kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik hastalıklardan koruyucu etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür (7). Karimi ve arkadaşlarının tromboembolik serebrovasküler olay geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada beta talasemi taşıyıcılığı olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BTM grubunda serebrovasküler hastalık yüzdesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun olası nedeninin BTM'de gözlenen düşük arteriyel kan basıncı olduğu düşünülmüştür (6). Agarwal ve arkadaşlarının

yapmış olduğu bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında miyokard enfarktusu alan hastalarda beta talasemi minor sıklığı daha düşük olduğu tespit edilmiş ve bu duruma BTM de bulunan hafif anemi ve mikrositozun sebep olduğu düşük kan viskozitesi neden olduğu düşünülmüştür (4).

2.5. Endokan

Endokan ilk olarak 1996 yılında insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ECSM-1) olarak üretilmiştir (8). Bechard ve arkadaşları tarafından 2001 yılında endokan olarak isimlendirilmiştir (78). Sonrasında vasküler endotelial hücrelerde, böbrek tubüllerinde, karaciğer ve bronş mukozal bezlerinde üretilmiştir. Endokan düzeyleri birçok sitokin ve büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Örneğin IF- γ in vitro şartlarda endokan üretimini inhibe ederken, TNF- α ve IL- β endokan düzeyini yükseltmektedir. Bununla birlikte VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenez moleküllerin varlığında endokan salınımında artış olduğu saptanmıştır (9). Endokan [Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ECSM-1)]; dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşan bir proteoglikandır. N-terminal sisteinden zengin 110 aminoasit ve c-terminal sisteinden fakir kısım olarak iki temel yapıya sahiptir. Endokan 5. kromozomun uzun kolunun (5q11.2) proksimal bölümünde yerleşen Esm adlı genin ürünüdür. Esm geni ise 552 bp okunma çerçevesine sahip iki intron tarafından bölünerek 3 ekzondan meydana gelmiştir. Transkripsiyonel kontrol, Esm-5'in periferinde tipik TATA bölgesi ve birçok tahmini Ets, Hhex ve CRE benzeri motifler içeren transkripsiyonel bağlanma bölgeleri olan 3888 bp'lik bir promoter ile desteklenmiştir. Ets ve Hhex motiflerine ek olarak, VEGF reseptör-1 ve 2, Tie-1 ve 2, Neurofilin-1 ve VE-kadherin gibi bazı ekstraselüler ve anjiogenez matris remodelling faktörlerinin gen regülasyonları da mevcuttur (79,80).



Şekil 4:PKC/NFKB (pozitif) ve PI3K/AKT/FKHRL1 (negatif) sinyal yolları tarafından regülasyonu sağlanan ve VEGF tarafından salınımı indüklenen endokan molekülü. İki sinyal yolağı arasındaki denge ESM-1 promoter aktivite üzerine etki gösterir (81).

Tümör gelişimi, angienez, inflamatuvar hastalıklarda hücre adezyonu gibi önemli süreçlerindüzenlenmesinde endokanın kilit rolü olduğu gösterilmiştir. Başlıca fonksiyonu monosit, lökosit, lenfositlerde bulunan LFA-1 ile ICAM-1 arasındaki etkileşimde rol oynayan lökosit transmigasyonu ve lökositin endotele adezyonu gibi fonksiyonları düzenlemektir. Ayrıca ICAM-1 ile LFA-1 etkileşimi ile Natural Killer (NK) hücrelerin ve sitotoksik lenfositlerin tümör hücrelerine bağlanmasında da rol oynamaktadır. Yapılan son çalışmalarda endokanın doza bağımlı olarak NK hücrelerinin endotelden geçişini inhibe ettiği de belirlenmiştir. Ek olarak endokan molekülünün VEGF, HGF/SF ve VEGF-C'nin promigratuar aktivitesini ve mitojenik özelliğini desteklediği gösterilmiştir. Bu özelliğine bağılı olarak endokanın dermatan sülfat grubuna ait olabileceği düşünülmüştür. Endotelden endokan sentezini VEGF gibi pro-angiogenik ve TNF- α ile IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin arttırdığı saptanmıştır (82). Araştırmacılar endotel hücrelerde dinlenme sırasında endokanın düşük olarak saptanması, inflamasyon ve angienez sırasında tespit edilen artış nedeniyle endokanın endotel aktivasyonun bir markırı olabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca Endocan'ın vasküler sağlamlığı gösterdiği varsayılmaktadır. Bundan dolayı endokanın; endotel ilişkili olaylarda, vasküler nedenli organ hasarlarında ve enflamatuvar süreçlerde rol oynadığı düşünülmüştür. Yapılan bir

çalışmada in vitro ortamda üretilmiş endotel hücrelerine eklenen anti-VEGF antikorları ile doz bağımlı olarak endokan sekresyonunun %95 oranında azaldığı gösterilmiştir. (83,84).Shin ve arkadaşları, insan dermal lenfatik hücrelerinde bulunan VEGF ve VEGF-C'nin endokan genlerini uyaran potent uyarıcı moleküller olduğunu göstermişlerdir (85).2006 yılında yaptıkları bir çalışmada Scherpereel ve arkadaşları sepsisli hastalarda serum endokan düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında güçlü bir bağlantı olduğunu saptamışlar ve bu durumun endotel hücre disfonksiyonuna işaret edebileceğini göstermişlerdir (86). Balta ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada Behçet Hastaları'nda serum endokan seviyelerinin normal kişilere göre C-reaktif protein (CRP) ve hastalık aktivitesiyle doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise Psöriazis vulgaris hastalarının hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk düzeyi yüksekliğinin serum endokan düzeyinin yüksekliği ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (87,88). Sepsisteki hastalarda serum endokan seviyesi yüksek olanlarda sepsisin klinik olarak daha kötü seyrettiği görülmüş, sonuç olarak sepsisin mortalitesini öngörmede endokanın kullanılabilirliği ön plana çıkmıştır (89).Serum endokan düzeylerinin bazı malignitelerde yükseldiği, bunun kötü prognoz ile bağlantılı olabileceği ve yüksek endokan düzeylerinin hastalığın yaygınlığı, metastaz varlığı, anjiogenez düzeyi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Renal hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda serum endokan seviyesi ile hastalığın prognozu arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (90). Endokan endotel disfonksiyonunun göstergesi olduğu için renal transplantasyon sonrası yüksek endokan düzeyi saptanan hastalarda akut rejeksiyon geliştiği bildirilmiştir (10).Damar yapısında bulunan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve neointima oluşumuna aracılık ettiği için endokan molekülünün vasküler düz kas proliferasyonu ile migrasyonunu artırdığı ileri sürülmüştür (11). Altta yatan neden muhtemelen artmış inflamasyon bağlı olsada hipertansiyon (HT) ve endotel disfonksiyonu birbiriyle bağlantılıdır. Epidemiyolojik veriler inflamatuvar belirteçler ile HT arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Hipertansif hastalarda inflamatuvar ve apoptotik moleküllerin plazma düzeyleri ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum inflamasyon belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu ortaya çıkmıştır. HT'nin patofizyolojisinde vasküler inflamasyon önemli bir role sahiptir ve artmış endokan düzeyleri altta yatan bu inflamasyonu yansıtır olabileceği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda yeni tanı almış ve tedavi

edilmemiş esansiyel HT hastalarında; serum endokan düzeylerinin HT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır(12,91). Tadzic ve arkadaşları başka bir çalışmada kan basıncı düşüşünün endokan düzeyleri üzerine yansımaları göstermiştir. Araştırmacılar endokan düzeylerindeki azalmanın KB'deki düşüş ile birlikte endotel aktivasyonuna işaret ettiği ve bu nedenle dolaşımdaki lökositlerin endotele yapışmasını, sonuç olarak da ateroskleroz geliştirme riskini azalttığı sonucuna varmışlardır (13).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. Hastaların Seçimi ve Kanların Çalışılması

Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Mayıs 2018- Ağustos 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran çalışma kriterlerine uygun beta talasemi minör hastası 40 kişi çalışmamıza dahil edildi. Haziran 2018- Ekim 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine başvuran, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından benzer ve beta talasemi minör olmayan 40 kişi kontrol grubu olarak toplamda 80 kişi çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18-65 yaş arasında olmak.
- 2) Gönüllü olmak.
- 3) Beta talasemi taşıyıcısı olmak ve kontrol grubu için beta talasemi taşıyıcısı olmamak
- 4) Dışlama kriterlerine uymamak.

Çalışma dışlama kriterleri:

- 1) İskemik kalp hastalığı
- 2) Serebrovasküler olay
- 3) Esansiyel hipertansiyon
- 4) Diyabetes mellitus (DM)
- 5) Periferik arter hastalığı
- 6) Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)
- 7) Akut ve kronik infeksiyon
- 8) Kollagen doku hastalığı
- 9) İnflamatuvar barsak hastalığı (chron, ülseratif kolit)
- 10) Hematolojik maligniteler

- 11) Solid tümörler
- 12) Hipotiroidi - hipertiroidi
- 13) Kronik karaciğer hastalığı
- 14) Kronik böbrek hastalığı
- 15) Son 6 ayda geçirilmiş cerrahi operasyon
- 16) Alkolizm
- 17) Aktif kanama veya tromboz
- 18) Laktasyon
- 19) Gebelik
- 20) Şizofreni
- 21) Major depresyon
- 22) Ciddi obezitesi olanlar ($VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$)
- 23) Yakın zamanda ağır egzersiz yapmış olanlar

3.3. Venöz Kan Örneklemesi ve Saklanması

Serum endokan düzeyi tayini ve biyokimyasal analiz için venöz kan örneklemesi gece açlığını takiben sabah erken saatte aç karna yapıldı. Tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri venöz kan örneklemesiyle aynı günde yapıldı. Endokan tayini için serum seti eksi 80 santigrat derecede saklandı. Çalışma tamamlandıktan sonra tüm serum setleri biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.3.1. Endokan düzeylerinin ölçümü

8 saat gece açlığını takiben serum jelli tüpe kan örneği alındı. Koagülasyon için 20 dakika bekletildi. Kan 1500g ile 15 dakika santrifüj edildi. Serum -80 C'de tüm örnekler toparlanana kadar bekletildi. Serum örnekleri tedarikçi tarafından önerilen şekilde (Human Endocan Elisa Kit; Rel Assay Dignosics) Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kitiyle çalışıldı. Multiskan FC® Microplate Photometer (ThermoScientific; USA) ile 450 nm' de okundu. Sonuçlar pg/ml olarak değerlendirildi.

3.3.2. Kan analizleri

Sysmex XT 1800i cihazı (ROCHE-2011, Kobe, Japonya) kullanılarak tam kan sayımı (CBC) analiz edildi. Biyokimyasal analizler COBAS 8000 cihazı (ROCHE-

2007, Tokyo, Japonya) ve COBAS-C sistem kitleleri ile gerçekleştirildi. Tiroid hormon düzeyleri Advia Centaur (Advia-2013-Tarrytown, ABD) kitleleri kullanılarak ölçüldü. Shimadzu 20-A (Shimadzu-2013, Kyoto, Japan) cihazı kullanılarak yüksek performanslı lipid kromatografi (HPLC) yöntemi ile hemogloblin elektroforezi yapıldı.

3.3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizini yapmak için SPSS (Statistical Package for Social Sciences), Windows 20,0 yazılımını kullanıldı. Nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Nicel değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki parametrik değişkenleri karşılaştırmak için Student t testi, kategorik değişkenler için chi-square testi kullanıldı. İki değişkenli korelasyon analizleri Spearman testiyle yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma %38,8'i (n=31) erkek, %61,2'si (n=49) kadın toplam 80 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $36,99 \pm 12,29$ yıl olarak saptanmıştır.

Tablo 5: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi.

		Toplam (n=80) <i>Ort±Ss</i>	Gruplar		Test Değeri
			BTM (+) (n=40) <i>Ort±Ss</i>	Kontrol (n=40) <i>Ort±Ss</i>	<i>P</i>
Yaş (yıl)		36,99±12,29	38,83±12,26	35,15±12,20	0,183
Cinsiyet	Erkek	31 (%38,8)	15 (%48,4)	16 (%51,6)	0,818
	Kadın	49 (% 61,2)	25 (%51,6)	24 (%49,0)	
VKI (kg/m ²)		26,63±3,97	26,96±3,59	26,31±4,33	0,466
Sigara Kullanımı	Yok	40 (%50,0)	20 (%50,0)	20 (%50,0)	1,000
	Var	40 (%50,0)	20 (%50,0)	20 (%50,0)	

Gruplara göre olguların yaşları ortalaması BTM'de $38,83 \pm 12,26$ yıl, kontrol grubunda $35,15 \pm 12,20$ yıl ve VKİ ise BTM'de $26,96 \pm 3,59$ kg/m² iken kontrol grubunda $26,31 \pm 4,33$ kg/m² olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Erkek ve kadın cinsiyet dağılımı sayısına göre olgular arasında BTM (+) grubunda erkek 15 ve kadın 25 iken kontrol grubunda erkek 16 kadın 24 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Yine sigara kullanım durumlarına göre 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

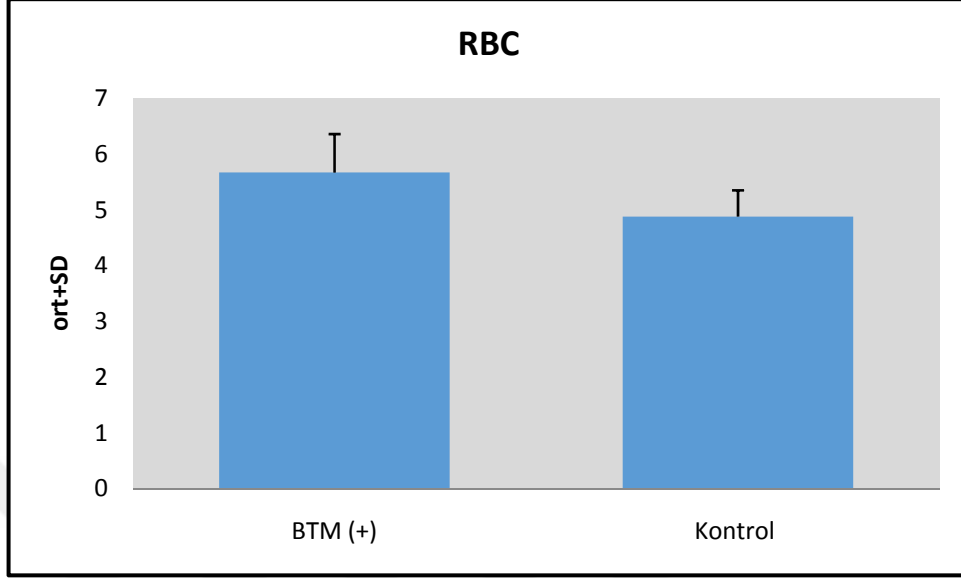
Tablo 6: Gruplara göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Gruplar			Test Değeri
BTM (+) (n=40) Ort±Ss		Kontrol (n=40) Ort±Ss	<i>p</i>
WBC (10 ³ /uL)	7,33±1,57	7,56±1,5	0,496
RBC (10 ⁶ /uL)	5,67±0,69	4,88±0,47	0,001**
Hgb (gr/dl)	11,28±1,38	13,91±1,58	0,001**
Hct(%)	36,22±4,12	41,66±4,32	0,001**
MCV (fL)	63,96±3,64	85,35±3,86	0,001**
PLT (10 ³ /uL)	238,9±61,47	251,28±49,88	0,326
RDW (%)	15,81±2,58	13,51±2,90	0,001**
HbA (%)	93,26±2,03	97,28±0,29	0,001**
HbA2 (%)	5,24±0,64	2,69±0,32	0,001**
HbF (%)	1,47±1,56	0±0,02	0,001**
Endokan (pg/ml)	206,85±88,1	236,1±162,8	0,321
ESR (mm/saat)	6,5±6,33	8,13±6,9	0,038*

**p*<0,05

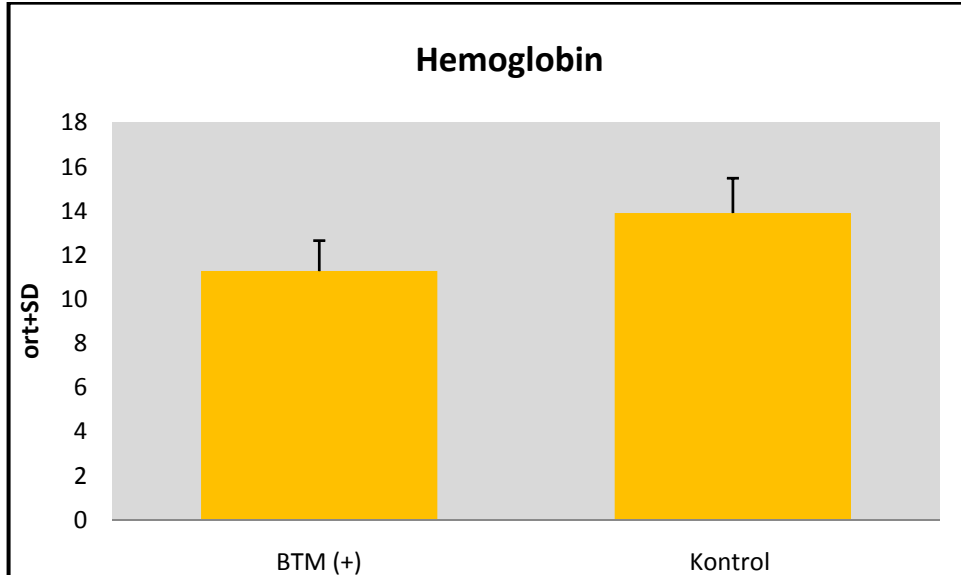
***p*<0,01

BTM pozitif grubu olguların eritrosit sayısı ($10^6/uL$) (RBC) değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 6: Gruplara göre RBC dağılımları.

BTM pozitif grubu olguların hemoglobin (gr/dl) değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. ($p=0,001$; $p<0,01$).

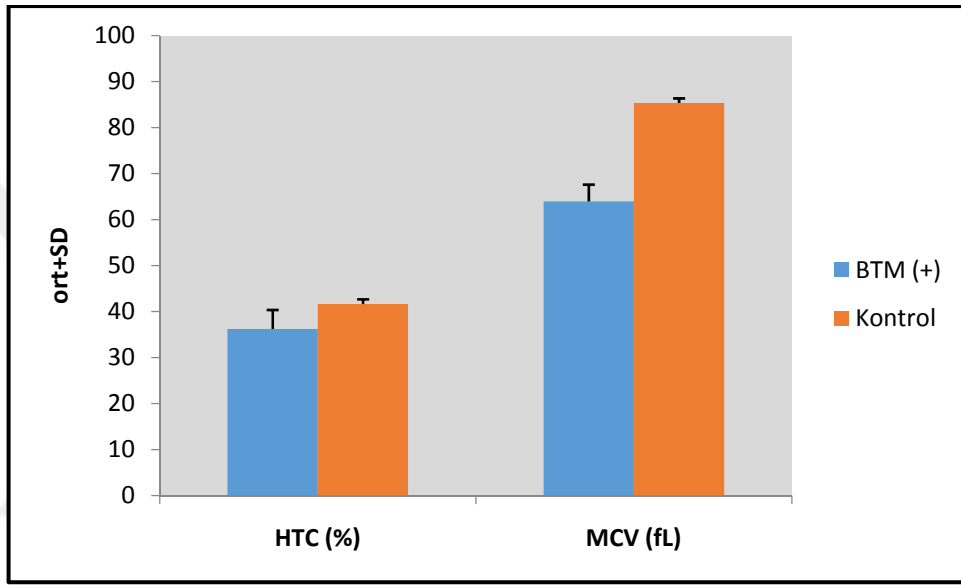


Şekil 7: Gruplara göre hemoglobin dağılımları.

BTM pozitif grubu olguların Hct (%) değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

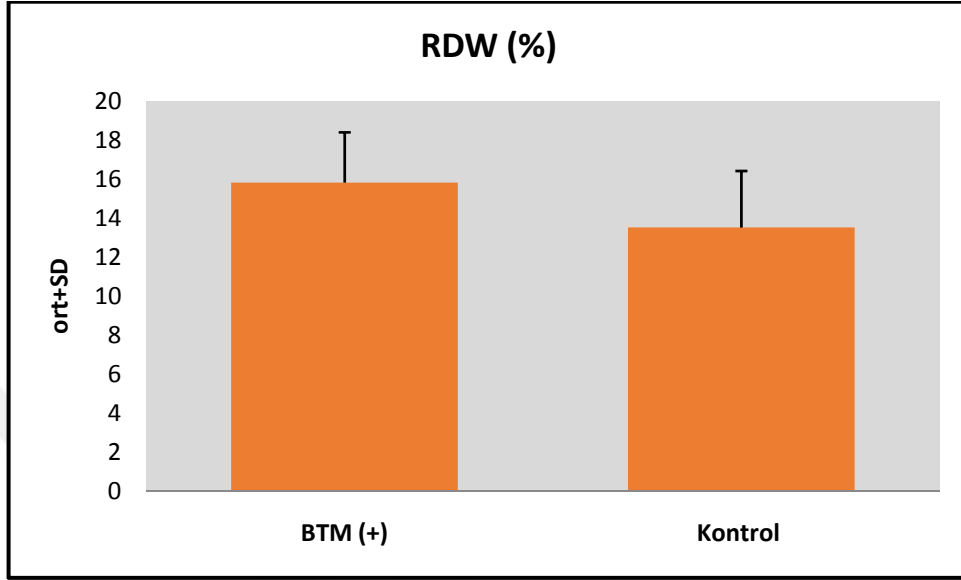
Gruplara göre olguların PLT ($10^3/uL$)vebeyaz küre WBC ($10^3/uL$) lmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

BTM pozitif grubu olguların MCV (fL) değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p=0,001$; $p<0,01$).

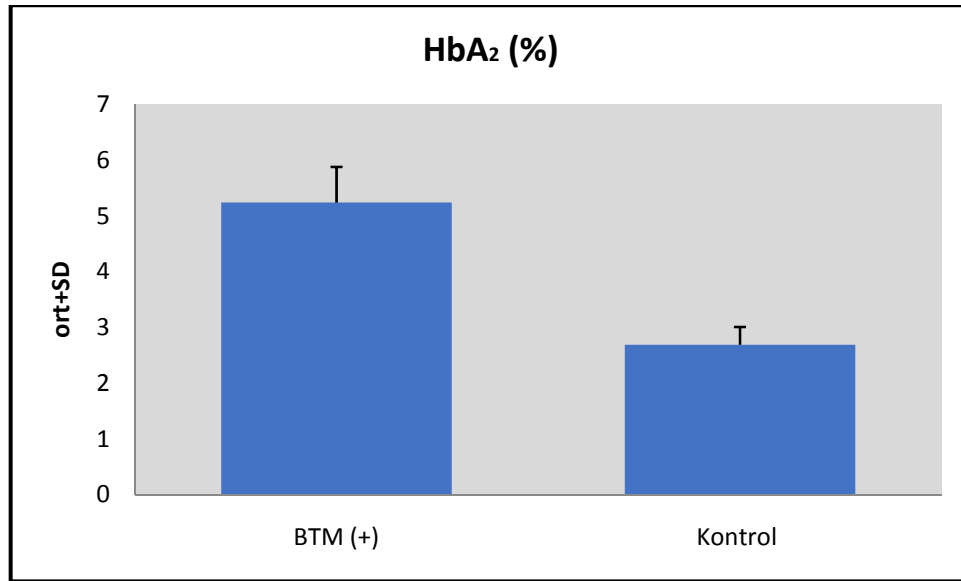


şekil 8: Gruplara göre hematokrit ve MCV dağılımları.

BTM pozitif grubu olguların RDW (%) ve HbA2 (%) değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

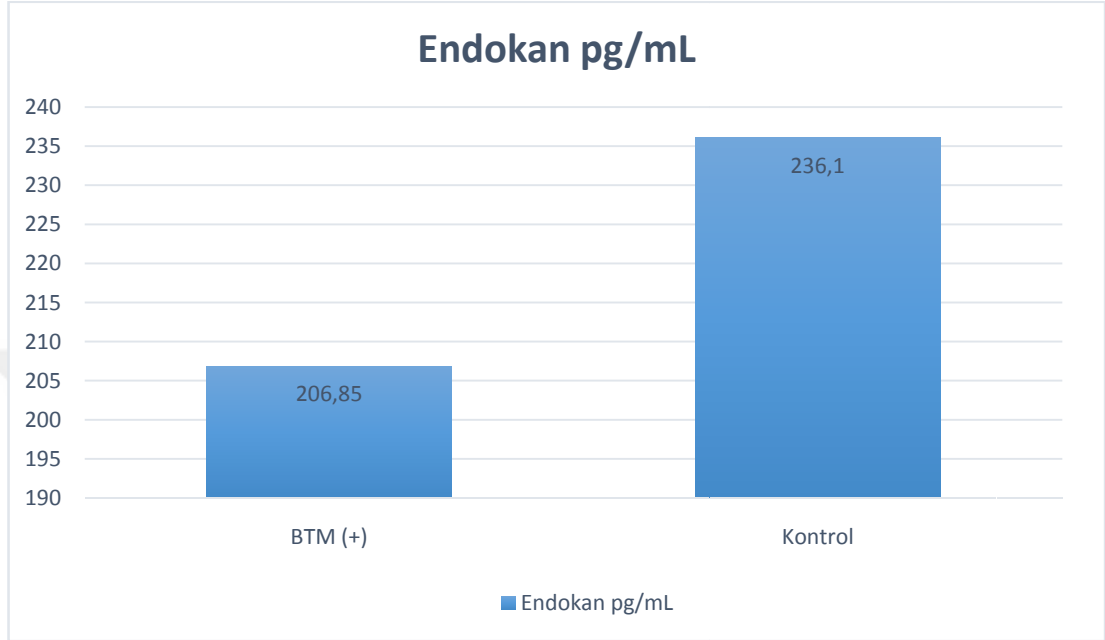


şekil 9: Gruplara göre RDW dağılımları.



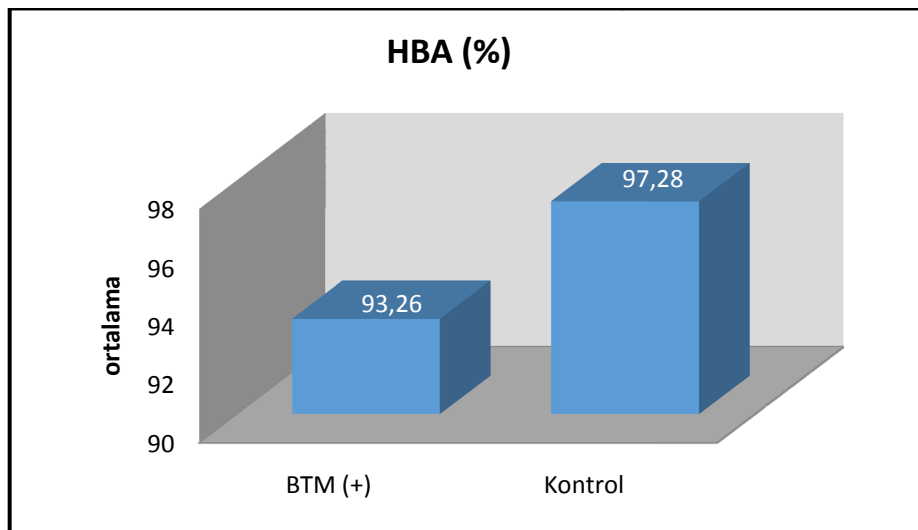
şekil 10: Gruplara göre HbA2 dağılımları.

Gruplara göre olguların endokan ölçümleri BTM de $206,85 \pm 88$ pg/ml iken kontrol grubunda $236,1 \pm 162,8$ pg/ml olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıksaptanmamıştır ($p > 0,05$).



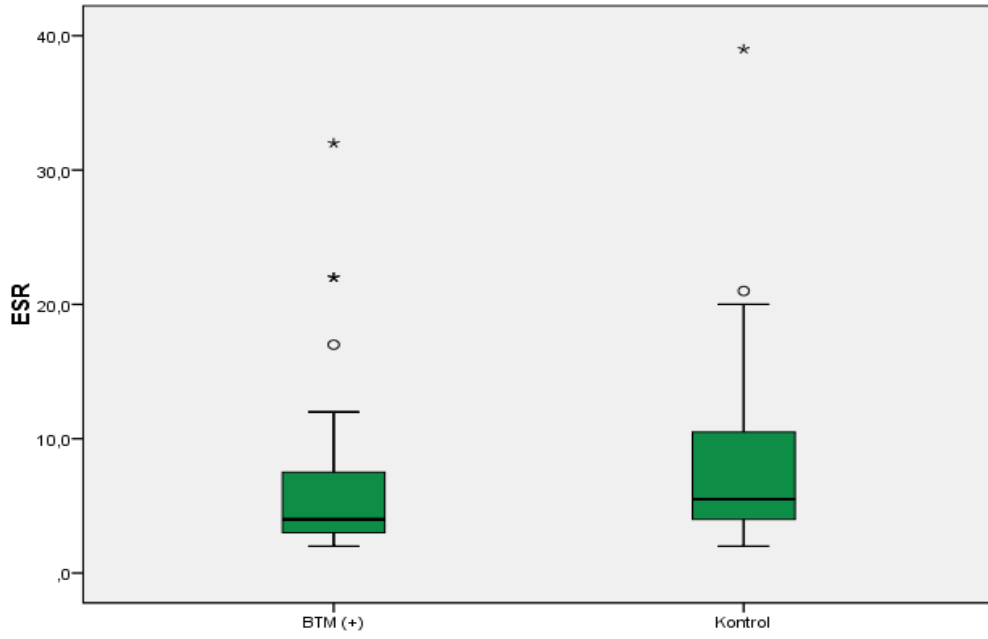
Şekil 7: Gruplara göre Endokan dağılımları.

BTM pozitif grubu olguların HbA (%) değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p = 0,001$; $p < 0,01$).



Şekil 12: Gruplara göre HbA dağılımları.

BTM pozitif grubu olguların kontrol grubuna göre HbF (%) değeri, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,001$; $p<0,01$) bulunurken, sedimentasyon (ESR)(mm/saat) değeri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,038$; $p<0,05$). Ayrıca CRP düzeyleri açısından 2 grup arasında BTM’de $0,48\pm 0,54$ mg/dl iken kontrol grubunda $0,58\pm 0,62$ mg/dl olup istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil3: Gruplara göre ESR dağılımları.

Tablo 7: Gruplara göre biyokimya bulgularının değerlendirilmesi.

Gruplar			Test Değeri
	BTM (+) (n=40) <i>Ort±Ss</i>	Kontrol (n=40) <i>Ort±Ss</i>	<i>p</i>
Glukoz (mg/dl)	94,03±26,42	88,93±9,92	0,421
Kreatinin (mg/dl)	0,76±0,12	0,8±0,13	0,100
Total Kolesterol (mg/dl)	172,25±36,67	188,30±46,22	0,116
Trigliserit (mg/dl)	105,63±58,54	116,65±67,95	0,679
HDL (mg/dl)	51,58±12,93	54,53±27,98	0,497
LDL (mg/dl)	99,3±25,84	111±36,61	0,103
HbA1c (%)	5,41±0,54	5,34±0,31	0,462
AST (U/L)	19,85±10,55	19,13±6,24	0,977
ALT (U/L)	23,25±26,57	23,13±23,73	0,747
Transferrin Satürasyon (%)	29,13±14,5	29,23±13,14	0,974
TSH (ulU/mL)	1,51±0,82	1,74±0,74	0,185
sT4 (pmol/l)	12,74±1,46	13±1,37	0,423
sT3 (pmol/l)	4,64±0,55	4,62±0,53	0,882
CRP (mg/dl)	0,48±0,54	0,58±0,62	0,675
HOMA-IR	2,65±3,44	2,48±3,22	0,108

Gruplara göre olguların alanin amino transferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), kreatinin, glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, HbA1c ve HOMA-IR ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplara göre olguların transferrin satürasyon (%), tiroid stimule edici hormon (TSH) (ulU/mL), sT4 (pmol/l) ve sT3 (pmol/l) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8: Gruplarda Endokan ölçümü ile yaş ve HbA ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	BTM (+) Endokan		Kontrol Endokan	
	r	p	r	P
Yaş	0,182	0,260	0,141	0,385
HbA	-0,083	0,612	0,295	0,650

BTM (+) ve kontrol grubu olguların yaş-endokan,HbA-endokanarasında istatistiksel ve regresyon analizine göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9: Gruplarda cinsiyet ve sigara kullanımına göre endokan ölçümlerinin değerlendirilmesi.

			Endokan	Test Değeri
			Ort±Ss	p
BTM (+)	Cinsiyet	Erkek (n=15)	188,8±80	
		Kadın (n=25)	217,6±92,5	0,369
Kontrol	Cinsiyet	Erkek (n=16)	203,5±74	
		Kadın (n=24)	257,8±200	0,599
BTM (+)	Sigara Kullanımı	Yok (n=20)	205,0±93,9	
		Var (n=20)	208,6±84	0,899
Kontrol	Sigara Kullanımı	Yok (n=20)	230,7±149	
		Var (n=20)	241,5±178,8	0,860

BTM (+) grubu ile kontrol grubunda cinsiyet ile endokan düzeyi kıyaslandığında kadınlarda endokanölçümleriher iki grupta da erkeklere göre endokan düzeyi yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).Hem BTM hemde kontrol grubunda sigara kullanan kişilerde serum endokan düzeyi yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10: BTM (+) ve kontrol grubunda endokan ile laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	BTM (+)		Kontrol	
	Endokan		Endokan	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Glukoz	0,077	0,639	0,101	0,535
Kreatinin	-0,104	0,524	0,045	0,784
Total Kolesterol	0,101	0,534	0,67	0,681
Trigliserit	-0,061	0,710	0,109	0,504
LDL	0,034	0,835	0,087	0,592
HDL	0,185	0,253	-0,018	0,91
ESR	0,093	0,570	0,008	0,960
HbA1C	0,153	0,345	-0,209	0,196
CRP	-0,334	0,035	-0,090	0,581
HOMA-IR	-0,068	0,677	-0,095	0,558

BTM hastalarındaki endokan düzeyi ile total Kolesterol, HDL, LDL kolesterol, glukoz, ESR, HbA1c, CRP, kreatinin, HOMA-IR ve trigliserit ile endokan arasında regresyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Kontrol grubu incelendiğinde endokan düzeyi ile ESR, total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, trigliserit, TSH, CRP ve HOMA-IR ile endokan arasında regresyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Talasemiler hemoglobin yapısında bir veya daha fazla globülin zincirinin sentezinin azalması ya da yokluğuyla karakterize genetik bozukluktur (1). Literatürü incelediğimizde BTM’de serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar daha düşük oranda saptanmıştır (3, 4, 5, 6, 7). Ancak bunun mekanizması tam olarak net bir şekilde açıklanamamaktadır. Endokanın endotelden salındığı ve vasküler hastalıklarda, inflamasyonda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (9, 10, 11, 12, 13). Biz de çalışmamızda BTM hastalarında endotel hasarının daha az olmasında ve buna bağlı olarak da kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların düşük oranlarda gelişmesinde düşük serum endokan düzeyinin katkısı olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Yaptığımız literatür taramasında BTM hastaları ve anemi ile endokan arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Maoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BTM’de serum LDL, total kolesterol düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış, çalışmaya 628 beta talasemi taşıyıcısı ve 4552 kontrol gönüllü dahiledilmiştir. Çalışmasonucunda LDL ve total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bunun olası nedeninin BTM’de hızlanmış eritropoez ve buna bağlı olarak retiküloendotelial sistem tarafından alınan LDL kolesterol miktarının fazla olması düşünülmektedir (92). Yine Hasemiah ve arkadaşlarının beta talasemi taşıyıcılığı olan hasta grubu ile normal kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL, HDL, TG, VLDL değerleri karşılaştırılmış, benzer şekilde LDL ve total kolesterol düzeyleri bu çalışmada da BTM grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır(5). Bizim çalışmamızda ise BTM ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL, TG ve HDL arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum diğer çalışmalarla kıyasladığımızda bizim çalışmamızda toplam hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Agarwal ve arkadaşlarının toplam 807 hastada yapmış olduğu bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında beta talasemi minor grubunda miyokard enfarktüsü sıklığının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma BTM’de bulunan hafif anemi ve mikrositozun sebep olduğu düşük kan viskozitesinin yol açtığı düşünülmüştür (4). Çıkrıkçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada BTM ile

kontrol grubu arasında trombosit aktivasyon faktörlerinden olan CD40 ligant, soluable P selektin, betatromboglobülin ve platelet faktör 4 düzeyleri kıyaslanmıştır. Sonuç olarak CD40 ligant ve soluable P selektin düzeyi BTM’de düşük düzeylerde olduğu bulunmuştur. Elde edilen değerler incelendiğinde BTM’de hipofonksiyone trombositlerin kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik hastalıklardan koruyucu faktör olduğu kanaatine varılmıştır (7). Tromboembolik serebrovasküler olay geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada BTM de serebrovasküler hastalık yüzdesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada BTM grubunda arteriyel kan basıncın daha düşük olduğu gösterilmiştir. Serebrovasküler hastalıkların BTM’de daha az görülme nedeni bu hastalarda düşük arteriyel kan basıncı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (6). Genel olarak buradan çıkartacağımız sonuç BTM (+) hastalarda anemi, mikrositoz, hipoviskosite olması yanında, total kolesterol ve LDL düşüklüğü ile arteriyel tansiyon düşük olması kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların daha az görülmesine katkı sağlamaktadır.

Kose ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmaya 53 akut koroner sendrom tanılı hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü dahil etmiş ve AKS’de serum endokan düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Endokanın endotel disfonksiyonun yeni bir markırı olduğunu ve AKS’de yükseldiği fikrini ileri sürmüşlerdir (93). Balta ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada esansiyel hipertansiyon tanılı hastalarda serum endokan düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Endokanın endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklarda yükselebileceği ve esansiyel hipertansiyonda kullanılabilecek yeni markır olabileceği düşünülmüştür (94). Bu çalışmalarda desteklemektedir ki endokan düzeyindeki artış kardiyovasküler hastalıklar için risk artışı meydana getirmektedir.

Normalde endotel disfonksiyonun oluşmasına katkı sağlayan inflamatuvar sürecin BTM etyopatogenezinde yer almaması ve ilave olarak total kolesterol ile LDL kolesterolün düşükbeklenmesinden dolayı bizde endokan düzeyinin de BTM’de düşük olacağını öngörmüştük. Bizim çalışmamızda da BTM (+) grup ile kontrol grubu kıyaslandığında BTM (+) grupta total kolesterol ve LDL ile endokan düzeyini düşük saptadık ama sonuçlar istatikselsel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeninin çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi ve hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yaşlanmada damar intima tabakasında kalınlaşma ile endotel disfonksiyonu sonucunda ateroskleroza eğilim artmaktadır. Buna bağlı olarak da yaşlılarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar daha sık görülmektedir (95). Onuk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erkeklerde yaş ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptamışlardır (96). Bizim çalışmamızda ise BTM ve kontrol grubunda yaş ile endokan düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni endokan salınımını etkileyecek birçok etkenin olmasıdır.

Ayrıca çalışmamızda BTM (+) grubu ile kontrol grubunda cinsiyet ile endokan düzeylerini karşılaştırdığımızda kadınlarda endokan ölçümleri erkeklere göre yüksek olduğu saptandı. Bunun nedeni kadın ve erkek hastalar arasındaki hormonal düzeylerin farklılığı ile endokan arasındaki bilmediğimiz bir ilişkiye bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu ilişkiyi aydınlatmada ileride yapılacak geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aterosklerozun patogenezinde kronik inflamasyon rol oynamaktadır. ESR pratikte inflamasyonu göstermekte kullanılan bir akut faz markıdır. Natali ve arkadaşlarının 1679 hastanın katılımıyla yaptığı kohort çalışmasında yüksek ESR' nin koroner aterosklerozun bağımsız göstergesi olduğunu ve yüksek ESR düzeyinin kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(97). Literatürü incelediğimizde anemide normalde ESR'nin daha yüksek saptandığını görmekteyiz. BTM' de ise ESR daha düşük olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Cikiricioglu ve arkadaşlarının yaptığı iki farklı çalışmada da heterozigot beta talasemi hastalarındaki ESR kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (98). Bizim çalışmamızda ise BTM grubunda ESR oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p: 0,038). Bu durumu anemi olmasına rağmen BTM'de total eritrosit sayısındaki artış olmasından kaynaklanlandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli limitasyonları; BTM ve kontrol grubunda hasta sayılarının az olması ve çalışmamızın tek merkezde yürütülmesidir.

Çalışmamızda beklediğimiz gibi BTM hastalarında serum endokan düzeyi kontrol grubuna göre düşük idi, ama sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. BTM hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların düşük oranlarda gelişmesinde serum endokan düzeyinin katkısı olabileceğini göstermek için çok

merkezli ve fazla hasta sayısının katılımı ile yapılacak yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.



6. KAYNAKLAR

1. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, et al. Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*. 2007;109(11):5027-35.
2. Yaprak I. Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Sted*. 2004;13(2):58-9.
3. Dentali, F. et al. Thalassemia trait and arterial thromboembolic events: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011. 9(5): p. 917-921.
4. Agarwal S, Gulati R, Gambhir D, garg N, Agarwal S. Does beta thalassemia confer protection against coronary artery disease. *Journal of Internal Medicine of India*. 2001;4.171-3.
5. Hashemieh M, Javadzadeh M, Shirkavand A, Sheibani K. Lipid profile in minor thalassemic patients: a historical cohort study. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*. 2011;37(1):24-7.
6. Karimi M, Haghighi AB, Yazdani M, Raisi H, Giti R, reza Namazee M. Is β -Thalassemia Trait a Protective Factor Against Ischemic Cerebrovascular Accidents? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008;17(2):79-81.
7. Cikrikcioglu, M.A. et al. CD40 ligand and P-selectin in heterozygous Beta-thalassemia. *JPMA*, 2016. 66(699).
8. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996;271(34):20458-64.
9. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11(1):39-47.
10. Afsar B, Takir M, Kostek O, Covic A, Kanbay M. Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):914-6.
11. Kali A, Shetty KS (2014) Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol*. Nov-Dec;46(6):579-83. doi: 10.4103/0253-7613,144891.

12. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, Celik T, Turker T, Iyisoy A. Endocan--a novel inflammatory indicator in newlydiagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014Oct;65(9):773-7. doi: 10.1177/0003319713513492. Epub 2014 Jan 8.
- 13.R. Tadzic, M. Mihalj, A. Vcev, J. Ennen, A. Tadzic, I. Drenjancevic, Theeffects of arterial blood pressure reduction on endocan and solubleendothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expressionin hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy, *Kidney BloodPress Res*. 37 (2013) 103e115, <http://dx.doi.org/10.1159/000350064>.
- 14.Yılmaz İ. Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin rolü. 2010.
- 15.Kutlu M, Çekmifl H, Baflak M, Osman N. Özgür Açıkgöz, İsa Sevindir, Zeynep Öner ÖzcanBakırköy Tıp Dergisi 2006;2.33-40.
- 16.Weatheral DJ. The Thalassemias. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U. Eds. *Williams Hematology*, 6th Ed. Mc Graw Hill Publishing Co. New York, 547-580, 2001.
- 17.Weatherall D. Disorders of the synthesis or function of haemoglobin. *Oxford textbook of medicine*. 1996;2:19.108-19.30.
18. Braunwald E, Fauci A, Kasper D. Talasemi sendromları. In Sağlıker Y, Sarıca Y, İnal T (çevirenler) *Harrison iç hastalıkları prensipleri*. 15. Edisyon, İstanbul; Nobel matbaacılık 2004; s. 672.
- 19.Kılınç M, Koçak F. Yüreğir G. İçel ilinde Orak hücre anemisi ve beta talassemi taşıyıcılık sıklığı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999; 24: 62-65.
20. Noyan A:Kan Fizyolojisi. In: *Fizyoloji*, 8. baskı, 659-766, Meteksan AŞ, Ankara, 1993.
21. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. In: Sayınalp S. *Hematoloji*, 2nci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:2167-79.
22. Fessas P: Prevention of Thalassemia and Ab. *Haemoglobins Syndromes in Greece*. *Acta Hematol*. 78: 168-172, 1987.
23. Cin Ş. Akar N. Arcasoy A. Dedeoglu S. Cavdar AO. Prevalance of thalassemia andG6PD deficiency in North Cyprus. *Acta Haematol*. 71: 69-70, 1984.
24. Asadov C, Abdulalimov E, Mammadova T, Gafarova S, Guliyeva Y, Aliyeva G. Genotype-Phenotype Correlations of β -Thalassemia Mutations in an Azerbaijani Population. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;34(3):258.

25. Weatherall DJ: Abnormal haemoglobins in the neonatal period and their relationship to thalassaemia. *Br J Haematol* 9: 265, 1963.
26. Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassaemias and related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Greer JP, Rodgers GM, Foerster J., Paraskevas F., Lukens JN., Glader B (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1319-1365, 2004.
27. Sönmez Ç, Kaymak A, Güntaş G. Halk sağlığı problemi olan talasemilerde laboratuvar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2014.
28. Erişim: (www.istanbul.saglik.gov.tr) Erişim tarihi: 16.10.2018.
29. Schechter NA. Hemoglobin research and origins of molecular medicine. *Blood* 2008; 112: 3927-8.
30. Higgs DR. Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from Thalassaemia. *Hematol* 2004; 1: 1-13.
31. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. 3. Baskıdan Çeviri Ed: Ulukaya E. s. 25-42, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2007.
32. Huisman TH. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Baillieres Clin Haematol*. 1993;6(1):1-30.
33. Erişim: (www.hemoglobinopatiler.com) Erişim tarihi: 17.10.2018
34. Kennelly PJ, Rodwell VW. Proteins: Myoglobin & hemoglobin. Ed. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. pp. 43-50, *Harper's Illustrated Biochemistry*, The McGraw-Hill Companies, China, 2009.
35. Erişim: (wikipedia.org, google search) Erişim tarihi 18.10.2018.
36. Weatherall D. The Thalassaemias: The Role of Molecular Genetics in an Evolving Global Health Problem. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 385-92.
37. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1): 11-25.
38. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassaemia: therapeutic implications. *Semin Hematol*, 2001; 38(4): 343-9.
39. Muncie, H.L. Jr. and J. Campbell, Alpha and beta thalassaemia. *Am Fam Physician*, 2009. 80(4): p. 339-44.
40. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 2004; 124(3): 264-74.

41. Melody JC, Vijay GS, David GN. et al. The Thalassemias. Ed: OrkinS, Nathan David G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, 2009 pp.1015-76.
42. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. Scand J Clin Lab Invest, 2007;67(1): 11-25.
43. Treisman R, Orkin SH, Maniatis T. Specific transcription and RNA splicing defects in five cloned beta-thalassaemia genes. Nature, 1983; 302(5909): 591-6.
44. Şanlılar M. Pediatrik Yaş Grubu Çeşitli Anemik Hastalıkların Ayırıcı Tanısında SerumSolubl Transferrin Reseptörünün Diğer Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
45. Melody JC, Vijay GS, David GN, Stuart HO. The Thalassemias. Ed: Orkin S, NathanDavid G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, pp.1015-76, W.B. Saunders, Philadelphia, 2009.
46. Rietti F. Ittero Hemolitico Primitivo. Atti Accad Sci Med Nat Ferrara, 1925; 2: 14-19.
47. Wintrobe MM, Mathews E, Pollack R, Dobyns BM. Familial Hemopoietic DisordersIn Italian Adolescents and Adults Resembling Mediterranean Disease (Thalassemia)JAMA, 1940; 114(16): 1530-8.
48. Valentine WN, Neel JV. Hematologic and Genetic Study of Transmission ofThalessemia (Cooley Anemia= Mediterrean Anemia). Arch Intern Med, 1944; 74(3): 185-96.
49. Weatherall DJ. The Thalassemias. Ed: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. WilliamsHematology. 6 th edition, pp.547-79, McGraw- Hill, New York, 2001.
50. Onur O, Sivri A, Gumruk F, Altay C. Beta thalassaemia: a report of 20 children. Clin Rheumatol, 1999; 18(1): 42-4.
51. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Hypochromic anemias and Iron OverloadMoss Essential Haematology. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, editörs. Blackwell Publishing, 2006: 28-43.
52. Gilman JG. The 12,6 kilobase DNA deletion in Dutch beta zerothalassaemia. Br J Haematol, 1987; 67(3): 369-72.
53. Galanello R, Podda A, Melis MA, Monne M, Cao A. Interaction between deletion delta-thalassemia and beta zero-thalassemia (codon 39 nonsense mutation) in a Sardinian family. Prog Clin Biol Res, 1989; 316B: 113-21.

54. Pootrakul P, Wasi P, Na-Nakorn S. Haematological data in 312 cases of betathalassemia trait in Thailand. *Br J Haematol* 1973; 24: 703-712.
56. Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alpha-thalassemia trait from Coulter Counter 'S' indices. *J Clin Pathol*, 1977; 30(9): 884-9.
57. Wilkie AO, Zeitlin HC, Lindenbaum RH, Buckle VJ, Fischel-Ghodsian N, Chui DH, Gardner-Medwin D, MacGillivray MH, Weatherall DJ, Higgs DR. Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the alpha globin complex. *Am J Hum Genet*, 1990; 46(6): 1127-40.
58. McClure S, Custer E, Bessman JD. Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. *JAMA*, 1985; 253(7): 1021-3.
59. Miguel A, Linares M, Miguel-Borja JM. Red cell distribution width analysis in differentiation between iron deficiency and thalassemia minor. *Acta Haematol*, 1988; 80(1): 59.
60. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol*. 1977; 67: 219.
62. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the optimal care study. *Blood*. 2010;115:1886-92.
63. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007; 13: 291-304.
64. Benz EJ, MD Jr. Clinical manifestations of thalassemias. www.uptodate.com, October 2004.
65. Wonke B. Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol*. 2001;38: 350-9.
66. Nathan DG, O.S The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. , 2009(842-921.).
67. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. 4th edition, pp. 1-55, Oxford; Blackwell Scientific Publications, UK, 2001.
68. Kazazian HH Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JG 3rd. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood* 1992; 79: 3014-8.
69. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu, Türk Hematoloji Derneği 2011; s: 81-97.

70. Lanskowsky P. Hemoglobinopathies. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th edition, pp. 200-47, Academic Press, California, USA, 2011.
71. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 11.
72. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 40-7.
73. Gozashti MH, Hasanzadeh A, Mashrouteh M. Prevalence of metabolic syndrome in patients with minor beta thalassemia and its related factors: a cross-sectional study. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2014;13(1):108.
74. Wang CH, Schilling RF. Myocardial infarction and thalassemia trait: an example of heterozygote advantage. American journal of hematology. 1995;49(1):73-5.
75. Gallerani M, Scapoli C, Cicognani I, Ricci A, Martinelli L, Cappato R, et al. Thalassaemia trait and myocardial infarction: low infarction incidence in male subjects confirmed. Journal of internal medicine. 1991;230(2):109-11.
76. Tassiopoulos, S. et al. Does heterozygous beta-thalassemia confer a protection against coronary artery disease? Ann N Y Acad Sci, 2005. 1054: p. 467-70.
77. Vyssoulis, G. et al. Ambulatory blood pressure profile in hypertensive patients with β -thalassemia minor. Hypertension Research, 2011. 34(2): p. 253-256.
78. Bechard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. J Biol Chem.
79. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. J Biol Chem. 1996 Aug 23;271(34):20458-64.
80. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. J Vasc Res. 2000 Sep-Oct;37(5):417-25.
81. Erişim: (www.kidney-international) Erişim tarihi: 10.11.2018.
82. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? Atherosclerosis. 2015;243(1):339-43.
83. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsiopoulos A, Aumercier M et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin

CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001 Sep 15;167(6):3099-106.

84. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jan;1765(1):25-37. Epub 2005 Aug 26.

85. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008;112(6):2318-2326.

86. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsiopoulos A, Gentina T et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):532-7.

87. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):291-6. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.013. Epub 2013 Oct 28.

88. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1066-70.

89. Parmentier E, de Freitas Caires N, Grigoriu B, Cavestri B, Tsiopoulos A et al. Endocan (endothelial cell-specific molecule-1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis. *Crit Care*. 2010;14(Suppl2):p55.

90. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2010 Jan;56(2):180-7.

91. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al: Prevalence and extent of atherosclerosis adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281:727, 1999.

92. Maioli M, Pettinato S, Cherchi GM, Giraudi D, Pacifico A, Pupita G, et al. Plasma lipids in beta-thalassemia minor. *Atherosclerosis*. 1989;75(2-3):245-8.

93. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology*. 2015;66(8):727-31.

94. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, et al. Endocan a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):773-7.
95. Ikitimur B, Karadag B, Ongen Z. Yaşlılarda Koroner Arter Hastalığı. *Turk Geriatri Derg*. 2010.13-20.
96. Onuk Ö, Arslan B, Gezmis TC, Çetin B, Göv T, Yazıcı G, et al. Is the plasma endocan level a reliable predictor for the severity of erectile dysfunction? *Int Urol Nephrol*. 2018 Sep;50(9):1577-1582.
97. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *European Heart Journal*. 2003;24(7):639-48.
98. Cikiricioglu MA, Celik K, Ekinici I, Nasifov M, Toprak AE, Cetin G, et al. Mean Platelet Volume in Heterozygous Beta Thalassaemia. *Acta Haematol*. 2017;137(2):100-105.