

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BETA TALASEMİ MAJOR ve TALASEMİ MİNÖR
HASTALARINDA PENTRAKSİN-3 DÜZEYİ, TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTE ve TOTAL OKSİDAN STRES ile
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESİN NURAY
DANIŞMAN
DOÇ. DR. YASEMİN IŞIK BALCI**

DENİZLİ - 2015

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BETA TALASEMİ MAJOR ve TALASEMİ MİNÖR
HASTALARINDA PENTRAKSİN-3 DÜZEYİ, TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTE ve TOTAL OKSİDAN STRES ile
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESİN NURAY
DANIŞMAN
DOÇ. DR. YASEMİN IŞIK BALCI**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 30/12/2013 tarih ve 2013TPF027 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2015

Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI danışmanlığında Dr. Esin NURAY tarafından yapılan 'Beta Talasemi Major ve Talasemi Minör Hastalarında Pentraksin- 3 Düzeyi ve Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Stres ile İlişkisi' başlıklı tez çalışması 21/01/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Aziz Polat

ÜYE Doç. Dr. Fatih Mehmet Arık

ÜYE Doç. Dr. Yasemin Işık Balcı Yasemin

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

21.1.2015

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan ve tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı hatırlayacağım tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI'ya,

Çalışmalarımızda bizi daima destekleyip huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan, bilgisini ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aziz POLAT'a

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçen uzmanlık eğitimim süresince emekleri geçen, mesleki ve kişisel anlamda bana kattıkları değerler sayesinde iyi bir çocuk hekimi olmamı amaçlayan saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin başından itibaren desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal asistanlarımıza,

Ayrıca, her adımda yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiren canım anneme, babama ve kardeşlerime ve en önemlisi bana annelik duygusunu yaşatarak çocuk hekimliğime çok büyük katkısı olan ve beni yepyeni bir hayata başlatan biricik kızım Aysima YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esin NURAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
SUMMARY.....	XI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
A.TALASEMİLER	4
1.Tanım ve Sınıflandırma	4
2. Epidemiyoloji.....	4
3.Hemoglobin Yapısı Ve Özellikleri	5
4.Beta Talasemi'de Patofizyolojisi.....	6
5. Beta Talasemi'nin Klinik Tipleri Ve Bulguları	8
a. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı	8
b. Beta Talasemi Taşıyıcılığı.....	8
c. Beta Talasemi İntermedia	8
d. Beta Talasemi Major	9
6.Demir Metabolizması	10
7.Demir Toksisitesi.....	11
8. Talasemi'de Komplikasyonlar	12
a. Hepatobilyer Komplikasyonlar.....	12
b. Endokrin Komplikasyonlar	12
c. Enfeksiyonlar.....	12
d. İskelet Değişiklikleri	12
e. Kardiyak Komplikasyonlar	13
9. Talasemi ve Oksidatif Stres.....	14
10. Total Antioksidan Kapasite	14
11. Talasemi'de Tedavi	16
a. Eritrosit Transfüzyon Tedavisi	16
b. Demir Şelasyonu	16
c. Splenektomi	17
d. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	17
e. Gen Tedavisi.....	17
f. Talaseminin Önlenmesi ve Prenatal Tanı	17
B.PENTRAKSİN-3	18
1. Vasküler Patolojilerde PTX-3.....	22
GEREÇ VE YÖNTEM	23
Çalışma Gruplarının Seçimi	23
Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler	24
İstatistiksel Analiz	24
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

PTX-3	:	Pentraksin-3
RES	:	Retiküloendotelyal Sistem
CRP	:	C-Reaktif Protein
IL-6	:	Interlökin-6
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
UHK	:	Ulusal Hemoglobinopati Konseyi
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
TG	:	Trigliserid
TM	:	Talasemi Major
TMi	:	Talasemi Minör
TAOK	:	Total Antioksidan Kapasite
TOS	:	Total Oksidatif Stres
MCV	:	Ortalama Eritrosit Hacmi
NTBI	:	Non- transferin binding iron
ROS	:	Reaktif Oksijen Ürünleri
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
GPx	:	Glutasyon Peroksidaz
CAT	:	Katalaz
GST	:	Glutasyon Transferaz
DFO	:	Desferroksamin
SAP	:	Serum Amiloid A
IL-1	:	Interlökin 1
TNF-α	:	Tümör Nekroz Faktör - α

TLR	:	Toll like reseptör
Omp-A	:	Dış membran protein A
VKI	:	Vücut Kitle İndeksi
AMI	:	Akut Miyokard İnfarktüsü
TBARS	:	Tiyoburbitürik Asid Reaktif Molekülleri
TEAC	:	Trolox Eşdeğeri Antioksidan Kapasite
LPI	:	Labil Plazma Demiri
NAP 2	:	Nötrofil Aktive Peptid 2
CK-MB	:	Kreatin Kinaz-MB
MDA	:	Malondialdehit
IFN γ	:	Interferon γ

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Talasemi Patofizyolojisi	7
Şekil 2. Periferik yaymada parçalanmış eritrositler, hedef hücreler ve normoblastlar.....	10
Şekil 3. Serbest demirin oluşturduğu oksijen radikallerinin hücre içi hedefleri, antioksidan ve şelatörlerin etki mekanizması	15
Şekil 4. PTX-3 Geni ve Protein	18
Şekil 5. PTX-3'ün etki mekanizması	20
Şekil 6. PTX-3'ün kronik inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi	21
Şekil 7. TM, TMi minor ve kontrol gruplarının PTX-3, TAOK ve TOS değerleri...32	

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. TM, TMi ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, arteriyel kan basıncı parametreleri.....	27
Tablo 2. TM, TMi ve kontrol grubuna ait total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG verileri.....	28
Tablo 3. TM, TMi ve kontrol gruplarına ait ferritin, TAOK, TOS, CRP, PTX-3 verileri.....	29
Tablo 4. Ferritin ile total kolesterol, LDL, VLDL, TG, HDL parametreleri arasındaki ilişki.....	30
Tablo 5. Hemoglobin ile total kolesterol, LDL, VLDL, TG, HDL parametreleri arasındaki ilişki	30
Tablo 6. Ferritin ile TAOK ve TOS parametreleri arasındaki ilişki	31
Tablo 7. TAOK ile total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG parametreleri arasındaki ilişki	31
Tablo 8. TOS ile total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG parametreleri arasındaki ilişki	32
Tablo 9. PTX-3 ile TAOK, TOS, ferritin, CRP parametreleri arasındaki ilişki	33
Tablo 10. PTX-3 ile total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG parametreleri arasındaki ilişki	33

ÖZET

Beta Talasemi Major ve Talasemi Minör Hastalarında Pentraksin- 3 Düzeyi ve Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Stres ile İlişkisi

Dr.Esin NURAY

Talasemi hastalarında görülen hemolitik anemi ve demir yüklenmesi, özellikle kardiyovasküler sistem gibi major organlarda oksidatif hasar meydana getirmektedir. Oksidatif stres endotelial fonksiyon bozukluğuna neden olmakta ve ciddi kardiyovasküler hastalıkların temelini oluşturmaktadır. Pentraksin-3 uzun pentraksinler ailesine dâhil olan, yeni nesil bir akut faz reaktanıdır. Bu çalışmada Talasemi hastalarında en önemli mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların erken tanınmasında PTX-3'ün bir belirteç olup olamayacağını araştırmayı ve oksidatif stresle artan vasküler endotelial hasarın PTX-3 ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Araştırmamızda β -talasemi major (TM) ve β -talasemi minor (TMi) hastalarında serum lipid değerleri, ferritin, CRP (C Reaktif Protein), PTX-3 (Pentraksin-3), TAOK (Total Antioksidan Kapasite) ve TOS (Total Oksidatif Stres) düzeyleri değerlendirildi. Çalışmaya yaşları 4-17 yaş arası olan 17'si erkek, 16'sı kız toplam 33 eritrosit tranfüzyonu bağımlı TM hastası ile yaşları 5-17 yaş arası 17'si erkek, 13'ü kız olmak üzere toplam 30 TMi hastası ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk alınmıştır. Yaş ve cinsiyet, vücut ağırlığı, VKI, boy ve kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TM grubunda serum total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) değerleri TMi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük, VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve TG (trigliserid) değerleri TMi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. TM grubunda serum ferritin değerleri TMi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. Üç grup arasında serum CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışma gruplarının serum TAOK değerleri en düşük TM grubunda, en yüksek sağlıklı kontrol grubunda

bulundu. TOS değerleri en yüksek TM grubunda, en düşük sağlıklı kontrol grubunda bulundu. Çalışma gruplarının serum PTX-3 değerleri en yüksek TM grubunda, en düşük sağlıklı kontrol grubunda bulundu. Çalışmamızda TM'li hastalarında PTX-3 seviyeleri ile TOS, TG ve VLDL arasında pozitif ilişki, TAOK ve HDL arasında ise negatif ilişki saptanmıştır. Bu sonuç bize oksidan stres arttıa PTX-3 düzeylerinin arttığını, ateroskleroz gelişiminde önemli olan VLDL ve TG'nin talasemi hastalarında oksidatif stres ile meydana gelen endotelyal hasara katkıda bulunduğunu, erken yaşlarda başlayan prematür ateroskleroz gelişiminden ve talasemi hastalarında görülen morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak, talasemi hastalarında vasküler endotelyal hasarın PTX-3 ile değerlendirilebileceği, serum PTX-3 düzeyinin talasemi hastalığının klinik şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve talasemi hastalarının kardiyak sorunlarının izleminde kullanılabilir erken bir belirteç olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Talasemi Major, Pentraksin-3, serum lipid profili, Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidatif Stres

SUMMARY

Pentraxin-3 Levels In Beta Thalassemia Major and Minor Patients, and Its Relationship with Antioxidant Capacity and Total Oxidant Stress

Dr.Esin NURAY

Thalassemia, is characterized by hemolytic anemia, iron load and oxidative damage especially in major organs like cardiovascular system. Oxidative stress cause endothelial dysfunction and become underlying cause of cardiovascular disorders. Pentraxine-3 is a new generation acute phase reactants that belongs to pentraxin family. This study aims to research if PTX-3 could be used as a marker of cardiovascular disorders in Thalassemia patients, which is an important cause of mortality and relationship between vascular endothelial damage and PTX-3 that increase with oxidative stress.

In our study, serum lipid profiles, ferritin, C-reactive protein, PTX-3, total antioxidant capacity and total oxidative stress levels were evaluated in β -Thalassemia major and β -Thalassemia minor patients. 17 male and 16 female, total 33 Thalassemia major patients between the age of 4-17 years, who are routinely take erythrocyte transfusion and 17 male, 13 female, total 30 Thalassemia minor patients between the age of 5-17 years were included in our study. There is not any statistically difference between groups in terms of mean age, gender, body weight, length, systolic and diastolic blood pressure ($p > 0.05$). In thalassemia major group total cholesterol, LDL, HDL levels were statistically lower than healthy controls, and VLDL and TG levels were higher than thalassemia minor patients and healthy controls. In thalassemia major patients serum ferritin levels were higher than thalassemia minor and healthy controls. There is not any statistically difference between serum CRP levels among all groups. In study groups serum total antioxidant capacity levels were determined lowest in thalassemia major patients, highest in

healthy controls. Total oxidative stress levels were found highest in thalassemia major patients and lowest in healthy controls. Serum PTX-3 levels of study groups were detected highest in thalassemia major group and lowest in healthy controls. In our study there is a positive relationship between PTX-3 levels and total oxidant capacity, TG and VLDL levels and negative relationship between total antioxidant capacity and HDL in thalassemia major patients. These results make us think that as increase in oxidant stress, PTX-3 levels increase and VLDL and TG levels that are important in atherosclerosis, that contribute endothelial damage caused by oxidative stress and also responsible for premature atherosclerosis in young ages, which is morbidity and mortality of thalassemia patients.

As a result, PTX-3 levels could be used to evaluate vascular endothelial damage; serum PTX-3 levels are correlated with severity of disease and could be used as a marker of cardiac problems seen in thalassemia patients.

Key words: Thalassemia major, Pentraxin-3, Serum lipid profiles, Total Antioxidant Capacity, Total Oxidative Stress

GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi, globin genlerinden biri veya daha fazlasının az sentezlenmesi veya hiç sentez edilememesi ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren, heterozigot olduğunda taşıyıcılığa, homozigot olduğunda hastalığa yol açan kronik hemolitik bir anemidir. 11. kromozomdaki β geninde genetik mutasyonlar sonucu, β globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılamaması sonucunda β -talasemi ortaya çıkmaktadır (1-2). β globin zinciri eksikliği nedeniyle, eşlenmemiş fazla α globin zincirlerinin birikip çökmesi sonucunda eritrosit membran ve organellerinde geri dönüşümsüz harabiyet olmakta ve eritrositlerin dalakta yıkımı artmaktadır. Eşleşmemiş α zincirlerinin hem direkt etkisi, hem de yarattığı oksidatif hasar nedeniyle eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik olmaktadır. Bu antijenik yapı değişikliği otoreaktif IgG antikoru oluşumuna ve eritrositlerin retiküloendotelial sistemde (RES) yıkılmasına neden olmaktadır (3). Talasemik eritrositlerin oksidatif streslere artmış duyarlılığı, serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu ve demir toksisitesi ile belirlenmektedir. Serbest, eşleşmemiş, durağan olmayan alfa globin zincirleri süperoksit ve hidroksil radikali oluşturmakta ve oksidatif olaylar zincirini başlatmaktadır. Hemin degradasyonu ile açığa çıkan serbest demir, Fenton reaksiyonu yolu ile çok güçlü bir şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır. Oksidatif stres, organ disfonksiyonuna, doku hasarına ve endotel hasarına neden olmaktadır (4). Talasemi hastalarında, bozuk eritrositlerin parçalanması, intestinal demir emiliminin artması ve eritrosit tranfüzyonları sonucunda demir birikimi olmaktadır. Demir birikimi en çok kardiyovasküler sisteme hasar vermektedir. Bu hasar, endotel fonksiyon bozukluğu ile başlamaktadır. Oksidatif stres, serbest demir varlığında hücre ölümünü daha da şiddetlendirmektedir (5). Bu durum, talasemi hastalarında küçük yaşlardan itibaren başlamakta ve ileride belirgin kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (6,7). Demir birikimine bağlı miyokardiyal parankim hasarı dışında lipid peroksidasyon ürünlerinin artışının talasemi hastalarında aterojenik vasküler komplikasyonların görülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, vasküler endotel hücre hasarının, kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Bu nedenle endotelial fonksiyon bozukluğunun

değerlendirilmesi, kardiyovasküler hastalıkların izleminde yararlı bir prognostik araçtır (4, 8).

Vasküler endotelial hasarın belirteçlerinden biri de pentraksin 3 proteini olduğu yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir (9, 10). Pentraksinler, multifonksiyonel, siklik, multimerik yapıya sahip olan tanımlanmış proteinlerdir. Alt yapılarına göre kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Kısa pentraksinler, C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P komponentidir. İlk tanımlanan pentraksin CRP'dir. Enfeksiyon ve inflamasyonda karaciğerden salgılanan akut faz proteinlerinin prototipi olup, karaciğerde interlökin 6'ya (IL-6) yanıt olarak üretilmektedir (10,11). Uzun pentraksinlerin prototipi Pentraksin-3 (PTX-3), endotel hücreleri, düz kas hücreleri, mononükleer fagositlerden ve dendritik hücrelerden salgılanmaktadır (12). PTX-3 vasküler endotel ve düz kas hücreleri tarafından inflamasyona ve okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yanıt olarak bol miktarda üretilmektedir. Rolph ve ark. (13) PTX-3 sentezini ilerlemiş insan aterosklerotik lezyonlarında göstermiş ve PTX-3'ün makrofajlar ve endotel hücreleri yanısıra düz kas hücreleri tarafından da üretildiğini bildirmiştir. Bu bulgular, PTX-3'ün vasküler hastalıkların potansiyel yeni tanısal aracı olması ve kalıtsal immunité ve inflamasyonun hızlı bir göstergesi olabileceğine dair testlerin başlaması için temel olmuştur (13,14). Sağlıklı bireylerde PTX-3'ün, plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir. Fakat inflamasyon durumlarında seviyeleri hızla yükselmektedir. PTX-3'ün oksidan strese arttığı, inflamasyonda erken bir tanı belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (15).

Talasemi hastalarında vasküler endotelial fonksiyon bozukluğu ile yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. PTX-3'ün oksidatif stresle ortaya çıkan vasküler endotelial hasarın bir göstergesi olabileceği ve endotelial fonksiyonun değerlendirilmesinin de kardiyovasküler hastalıklar için prognostik faktör olduğu öngörülmektedir (6). Bu düşünceden hareketle talasemi hastalarında en önemli mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların erken tanınmasında PTX-3'ün bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı ve oksidatif stresle artan vasküler endotelial hasarın

PTX-3 ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Talasemi hastalarında meydana gelen vasküler endotelial hasar ve serum total antioksidan kapasite ve total oksidatif stres ile ilişkili bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, β -talasemi major (TM) ve β -talasemi minor (TMi) hastalarında meydana gelen oksidatif stresin, PTX-3 ve total antioksidan kapasite (TAOK) ile ilişkisini araştırmak ve PTX-3'ün, oksidatif stresle meydana gelen vasküler endotelial hasarın bir göstergesi olabilir mi? sorusuna cevap aramaktır.

A. TALASEMİLER

1. Tanım ve Sınıflandırma

Talasemi, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının sentezlenememesi veya az miktarda sentezlenmesi ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (16). Talasemi, 1925 yılında ilk kez Detroitli bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından derin anemi, dalak büyümesi, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri gibi benzer bulguları olan çocuklarda tanımlanmış ve hastaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiği saptanmıştır. Hastalığa Yunanca deniz anemisi anlamına gelen Thalass (deniz) + Haima (anemi) = Thalasemia adı verilmiştir (17). Talasemiler, kusurlu sentezlenen hemoglobin polipeptid zincirine göre alfa (α), beta (β), delta beta ($\delta\beta$), delta (δ), gama delta beta ($\gamma\delta\beta$) talasemiler olarak sınıflandırılmaktadırlar (18). Normal erişkin hemoglobininin %96 kadarının HbA ($\alpha_2\beta_2$) olması nedeniyle klinik önemi olan talasemiler alfa ve beta zinciri ile ilgili olan talasemilerdir (19).

2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Talasemiler dünyada en sık rastlanılan tek gen hastalığıdır. Akdeniz, Afrika'nın bir kısmı, Orta Doğu, Arap yarımadası, Güney-Doğu Asya olmak üzere geniş bölgelerde görülmektedir (20). Dünyada her yıl en az 365.000 talasemi hastası doğmakta ve tedavi görmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı, 4.500 talasemi hastası vardır (21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5,1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin (UHK) verilerine göre %2,1 dir. Bu sayı farklı bölgelerde artmakta, taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar yükselmektedir. Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri, taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerdir. (Antalya%13, Edirne %6,4, Urfa %6,4, Aydın %5,1, Antakya %4,6, İzmir %4,8, Muğla %4,5, İstanbul %4,5, Denizli %2,6-3,7) (21).

Koruyucu tedavinin (tarama, prenatal tanı, eğitim programları) çok iyi uygulandığı ülkelerde bu tür kalıtsal hastalıkların büyük ölçüde önlenmiş olmasına karşın, gelişmekte olan bazı ülkelerde sorun gittikçe büyümektedir. Türkiyede 1993 yılında 'Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele yasasının çıkmasından sonra Sağlık Bakanlığı tarafından Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuş ve hastaların tedavileri yanında tarama çalışmalarına da hız verilmiştir. Bu tarihten sonra Başbakanlık Aile Araştırma Kurumu Başkanlığı tarafından Sağlık Bakanlığı ve İç İşleri Bakanlığı aracılığı ile evlenecek çiftlerde talasemi taraması yapılması önerilmiş, İl Hıfzıssıha Kurul kararı ile bu inceleme zorunlu hale getirilerek tarama çalışmaları hızlanmış, halk eğitimi, genetik danışma ve doğum öncesi tanı yöntemleri kullanılarak talasemi ve anormal hemoglobini hasta çocuk doğumlarının en aza indirilmesi amaçlanmıştır. 24.10.2002 tarihinde, Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi tarafından hazırlanan Kalıtsal Kan Hastalığı Yönetmeliği yayınlanmıştır. 08.05.2003 tarihinde Sağlık Bakanlığının belirlediği, hemoglobinopati taşıyıcılığının sık olduğu 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, 2003 yılından beri 30 ilde 46 talasemi merkezi kurulmuş olup, 2009 yılında evlenen çiftlerin %82'si taranmıştır. Böylece yeni doğan talasemi hastası %87 azalmıştır (21, 22).

3. Hemoglobin Yapısı ve Özellikleri

Hemoglobin omurgalılarda kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan, 64400 dalton ağırlığında, hem ve 4 globin molekülünün biraraya gelmesinden oluşan bir moleküldür. Hem, dört pirol halkası ve bir demir (Fe) atomunun birleşmesinden, globin ise iki farklı globin çiftinin biraraya gelmesinden oluşmaktadır. Globin, bir çift alfa ve bir çift non alfa zincirinden oluşan tetramer bir yapıdır. Hem grubu ile globin zincirleri birbirlerine kovalen bağlarla bağlanmaktadır. Eritroblastlar altı değişik polipeptid zinciri sentezlemektedirler. Bunlar alfa, beta, gama, delta, epsilon ve zeta'dır (22). Embriyonik globin sentezi yolk kesesinde gebeliğin 3. haftasından 12. haftasına kadar olan dönemde oluşmaktadır. Embriyonik Hb'ler alfa globin zincirine ek olarak epsilon ve zeta zincirlerini içeren Gower-1, Gower-2 ve Portland'dır. Ancak yaklaşık 5. haftada fetal karaciğerde hematopoez başlamakta ve 12. haftadan itibaren hematopoezin ana kaynağını oluşturmaktadır. HbF fetal yaşam boyunca çoğunluğu oluşturan Hb olup, 2 alfa ve 2 gama zincirinden oluşmaktadır.

Gestasyonun 6. ayında total hemoglobinin %90 ı HbF den oluşmaktadır. İntrauterin yaşamın 6. ayında hematopoez karaciğerden kemik iliğine doğru kaymakta ve kemik iliği yaşam boyu hematopoez görevini üstlenmektedir (23). Sonrasında HbF oranı haftada %3-4 oranına azalırken, erişkin hemoglobini olan HbA sentezi başlamaktadır. HbA iki alfa ve iki beta, HbA2 iki alfa ve iki delta zincirinden oluşmaktadır. Doğumda HbF hemoglobin içeriğinin %90'ını oluşturmaktadır. Doğum sonrasında HbF düzeyleri hızla azalmaya başlamakta ve 2 yaşından sonra düzeyi %2'nin altına inmektedir. Sağlıklı bir erişkinde HbA %96, HbA2 %2.5-3.5 ve HbF %1'den az bulunmaktadır. Erişkinlerin majör hemoglobini, HbA'dır ($\alpha_2\beta_2$). HbA2 ve HbF erişkin hemoglobinin çok az bir kısmını oluşturduğu için delta ve gama talasemiler genellikle klinik olarak bulgu vermemektedir (24, 25).

4. Beta Talasemi'de Patofizyoloji

Beta globin zincirinin eksikliği veya yokluğuyla gama ve delta zinciri artışı sonucunda HbF ve HbA2 artmaktadır. β -talasemili hastalarda inutero γ globin sentezi yeterli olduğu için β globin sentezindeki defekt HbA'nın HbF ile yer değiştirmesi gereken dönemde, 3. aydan sonra başlamaktadır. Yaşamın ilk birkaç ayında klinik bulguların görülmemesinin nedeni budur (26). Doğumdan sonra fetal Hb yapımı durmaktadır. Fakat erişkinde az sayıda kırmızı seri öncüleri γ zincir üretimine devam etmektedir. γ zincirleri HbF'i oluşturmak için α zincirleriyle eşleştiklerinden dolayı β -talasemi hastalarının kemik iliklerinde göreceli olarak fazla γ zincir yapan hücreler α zincir inklüzyonlarının zararlı etkisine karşı kısmen korunmaktadır. δ zincir sentezi bozulmadığı için HbA2'de göreceli veya mutlak artış ve yüksek HbF seviyesi, β -talasemi'nin karakteristik bulgusunu oluşturmaktadır (27).

Beta talasemide oluşan hipokrom mikrositer anemi inefektif eritropoez ve erken hemolizden kaynaklanmaktadır (28). Eritrositlerde artmış demir ve serbest plazma demiri de hücre membranında lipid peroksidasyonu yaparak serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu olaylar, hem eritrositlerde hemolize hem de kemik iliğinde inefektif eritropoeze neden olarak anemiye yol açmaktadır (29).

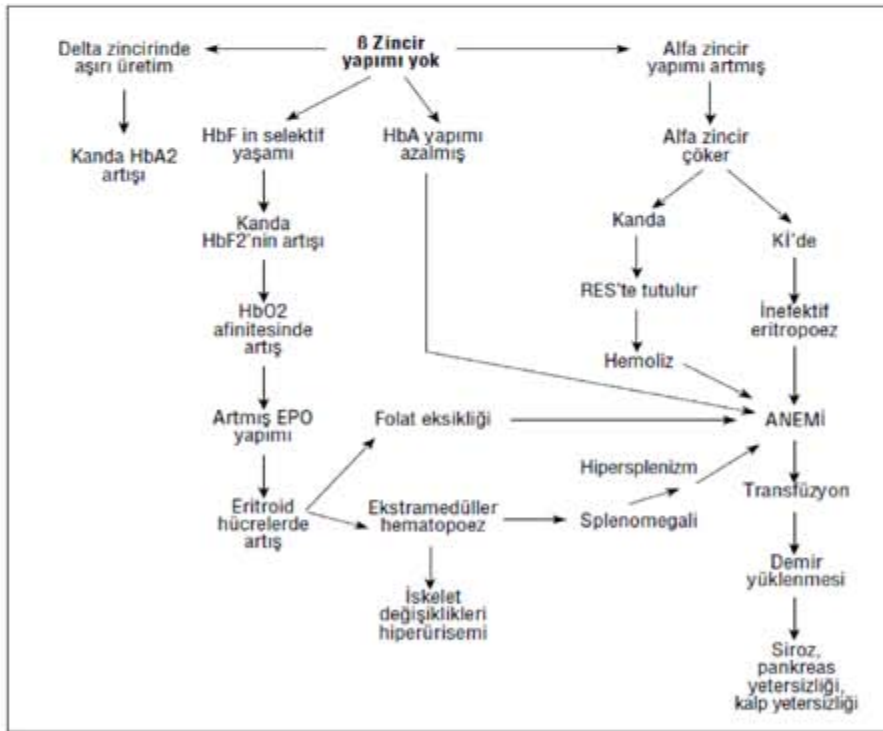
Gestasyonun 6. ayında total hemoglobinin %90 ı HbF den oluşmaktadır. İntrauterin yaşamın 6. ayında hematopoez karaciğerden kemik iliğine doğru kaymakta ve kemik iliği yaşam boyu hematopoez görevini üstlenmektedir (23). Sonrasında HbF oranı haftada %3-4 oranına azalırken, erişkin hemoglobini olan HbA sentezi başlamaktadır. HbA iki alfa ve iki beta, HbA2 iki alfa ve iki delta zincirinden oluşmaktadır. Doğumda HbF hemoglobin içeriğinin %90'ını oluşturmaktadır. Doğum sonrasında HbF düzeyleri hızla azalmaya başlamakta ve 2 yaşından sonra düzeyi %2'nin altına inmektedir. Sağlıklı bir erişkinde HbA %96, HbA2 %2.5-3.5 ve HbF %1'den az bulunmaktadır. Erişkinlerin majör hemoglobini, HbA'dır ($\alpha_2\beta_2$). HbA2 ve HbF erişkin hemoglobinin çok az bir kısmını oluşturduğu için delta ve gama talasemiler genellikle klinik olarak bulgu vermemektedir (24, 25).

4. Beta Talasemi'de Patofizyoloji

Beta globin zincirinin eksikliği veya yokluğuyla gama ve delta zinciri artışı sonucunda HbF ve HbA2 artmaktadır. β -talasemili hastalarda inutero γ globin sentezi yeterli olduğu için β globin sentezindeki defekt HbA'nın HbF ile yer değiştirmesi gereken dönemde, 3. aydan sonra başlamaktadır. Yaşamın ilk birkaç ayında klinik bulguların görülmemesinin nedeni budur (26). Doğumdan sonra fetal Hb yapımı durmaktadır. Fakat erişkinde az sayıda kırmızı seri öncüleri γ zincir üretimine devam etmektedir. γ zincirleri HbF'i oluşturmak için α zincirleriyle eşleştiklerinden dolayı β -talasemi hastalarının kemik iliklerinde göreceli olarak fazla γ zincir yapan hücreler α zincir inklüzyonlarının zararlı etkisine karşı kısmen korunmaktadır. δ zincir sentezi bozulmadığı için HbA2'de göreceli veya mutlak artış ve yüksek HbF seviyesi, β -talasemi'nin karakteristik bulgusunu oluşturmaktadır (27).

Beta talasemide oluşan hipokrom mikrositer anemi inefektif eritropoez ve erken hemolizden kaynaklanmaktadır (28). Eritrositlerde artmış demir ve serbest plazma demiri de hücre membranında lipid peroksidasyonu yaparak serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu olaylar, hem eritrositlerde hemolize hem de kemik iliğinde inefektif eritropoeze neden olarak anemiye yol açmaktadır (29).

Hastalığı ağırlaştıran ikinci ve daha önemli olay ise β globin zinciri eksikliği sonucunda eşleşmemiş fazla α globin zincirleri nedeniyle şiddetli oksidatif hasar gözlenmekte, eşleşmemiş α zincirlerinin hem direkt ilişkisi, hem yarattığı oksidatif hasar nedeniyle eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik olmakta, otoreaktif IgG antikorları meydana gelmekte ve eritrositlerin retiküloendotelyal sistem'de (RES) yıkılmasına neden olmaktadır (29). Anormal eritrositler dalak tarafından yıkıma uğradığı için gelişen splenomegali, anemiye katkısı olan plazma volüm artışına ve hipersplenizme neden olmaktadır. Anemi eritropoetin yapımı için bir uyarıcıdır. β -TM olan olgularda hemogloblin yapısının önemli bir kısmını oluşturan HbF'in, oksijene afinitesi yüksek bir hemogloblin olması nedeniyle doku hipoksisi artarak, eritropoetin yapımının artışına yol açmaktadır. Eritropoetin etkisi ile kemik iliği aktivitesi artmakta, eritroid doku genişlemekte, iskelet deformiteleri, osteoporoz ve ekstramedüller hemapoetik kitleler gelişmektedir (30-32). Etkili olmayan eritropoeze bağlı olarak, artmış kemik iliği eritroid seri aktivitesi, demir emiliminde artışa yol açarak demir birikimine katkıda bulunmaktadır. Eritrosit ömrünün kısalması, eritrosit transfüzyonları ve barsaklardan demir emiliminin artması demir birikimine neden olmakta ve çeşitli organlarda fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır (33), (Şekil 1).



Şekil 1: Talasemi Patofizyolojisi

5. Beta Talasemi'nin Klinik Tipleri ve Bulguları

Beta talasemi, kliniğe göre sınıflandırıldığında, talasemi geni taşımasına rağmen anormal eritrosit morfolojisi göstermeyen hastalar sessiz taşıyıcılık, anormal eritrosit morfolojisi olmasına rağmen anemisi hafif olan hastalar talasemi minör, anemisi düzenli eritrosit transfüzyon gerektirmeyen hastalar talasemi intermedia, anemisi olan ve düzenli eritrosit tranfüzyonu gerektiren hastalar talasemi majör olarak sınıflandırılmaktadır (24, 34).

a. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı

“Sessiz β -talasemi” terimi, heterozigotlardaki hafif β -talasemik durumlar için kullanılmaktadır. Bu olgularda hafif bir hipokromi olup, HbA2 ve HbF düzeyleri genellikle normal olduğundan tanımak zordur. Sadece invitro zincir sentezinde hafif bir dengesizlik gözlenebilmektedir (35).

b. Beta Talasemi Taşıyıcılığı

İki β globin geninden yalnızca birisinin β -talasemi mutasyonu taşıdığı, eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat genellikle normal veya hafif anemi dışında asemptomatiktir. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücre, bazofilik noktanma görülebilmektedir. Hb düzeyi genellikle 9–11 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volüm, MCV) 50–70 fL arasında saptanmaktadır. Eritrosit sayısında artış ($>5.000.000/mm^3$) gözlenmektedir. Hb elektroforezinde HbA2 artmış ve genellikle % 3.5–7 arasında değişmektedir. Bu hastaların yaşam süreleri normaldir (18, 19, 36). Demir ya da folik asit eksikliği, araya giren hastalıklar talasemi taşıyıcılarında aneminin daha derin olmasına neden olabilmektedir. Eşlik eden demir eksikliği HbA2 sentezini azaltacağı için hemoglobin elektroforezinde HbA2 normal olabilmektedir. Bu nedenle, önce demir eksikliği düzeltilip daha sonra hemoglobin elektroforezi ile hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir (36, 37).

c. Beta Talasemi İntermedia

Bu grup hastalarda gözlenen klinik ve genetik bozukluklar, beta globin geninin heterojen olmasına bağlıdır. Klinik ve hematolojik olarak olarak TM kadar ağır olmayan ancak TMi'den daha ağır klinik seyirle karakterizedir. Kliniği oldukça

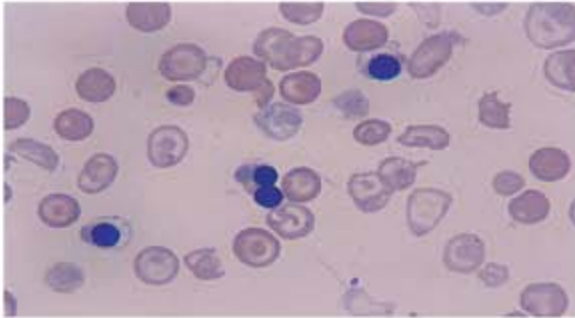
heterojendir. Erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik olabileceği gibi hastaların büyük çoğunluğu genellikle transfüzyon gereksinimi olmaksızın sadece hafif bir anemi ile izlenebilmektedir. TM'ye yakın olgularda orta derecede hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali vardır. Klinik olarak hastaların tanınması 2-4 yaşları arasında olup, TM'den daha geç tanı almaktadır. Hb değeri 7-10 g/dL arasında değişmektedir. Splenomegali, kemik değişiklikleri, gelişme geriliği ve ekstramedüller hematopoezin şiddetine göre transfüzyon ihtiyacı duymaktadır. Hastalarda ilerleyen yaşlarda kronik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon, artmış demir emilimine bağlı sekonder hemosiderozis ile ilişkili kalp ve karaciğer hasarı gelişebilmektedir (38, 39).

d. Beta Talasemi Major

Her iki genin de bozuk olduğu, beta talaseminin en ağır kliniğini gösteren tipidir. Hastalar ya homozigot ya da bileşik-çift (compaund) heterozigot olarak talasemi mutasyonunu taşımaktadır (24, 25). Kliniğin ağırlığı moleküler bozukluğun derecesine bağlıdır. Talasemi major, ağır anemi, sarılık ve ağır ekstramedüller hematopoez ile karakterizedir. Yenidoğan, HbF'in yüksekliği nedeniyle klinik olarak normal görünümde olup genellikle ilk 6 ay içinde HbF düzeyinin giderek azaldığı ve fizyolojik olarak HbF ile HbA değişiminin görülmesi gerektiği infant döneminde ağır anemi, solukluk, karında şişlik, sarılık, büyümede duraklama ile bulgu vermektedir. Hayatın ilk 4-6 ayı içinde γ globin zincir sentezinin azalması, β globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve bozuk eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici ve şiddetli hemolitik anemi gelişmektedir. β globin zinciri eksikliği nedeniyle eşleşmemiş α zincir birikimi söz konusudur. Anemi ile birlikte indirek bilirubinde artış, splenomegali ve hepatomegali mevcuttur. Bebekler büyüdükçe gelişme geriliği görülmekte, maksiller bölge kemiklerinde hipertrofi ve frontal kemiklerde çukurluk ile yüz özel bir görünüm almaktadır. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifizindeki çizgilerin erken birleşmesi sonucu kemikler kısalmaktadır. Kafa kemiklerinde belirgin olan değişiklikler, artmış hemopoetik doku aktivitesi nedeniyle medullanın genişlemesi nedeniyledir. Ekstremitelerin uzun ve küçük kemiklerinde korteksin incilmesi ve osteoporoz sonucunda patolojik kırıklar görülmektedir. Düzenli transfüzyon almayan hastalar, ağır anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren

enfeksiyonlara bağlı hayatın ilk on yılında kaybedilmektedirler. Deri, safra pigmentleri ve demir birikimi (hemokromatozis) nedeniyle kirli sarı renktedir. Ateş, kilo kaybı, hiperürisemi hipermetabolik duruma bağlı olarak gözlenebilmektedir. Artmış eritroid aktiviteye bağlı olarak folik asit eksikliği sıklıkla görölmektedir. Maksiller kemik deformitelerine bağlı olarak diş problemleri ile ısırma ve çiğneme bozuklukları gelişmektedir. Ekstramadüller hematopoetik kitlelerin lokalizasyonlarına bağlı olarak nörolojik bulgular görölebilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak koagölasyon faktörleri sentez bozukluğu sonucunda epistaksis ve hemostatik diğer problemler görölebilmektedir. Talasemi hastalarında diyabet (bronz diyabet), sekonder hipopitüitarizm, hipoparatiroidi, hipotiroidi, büyüme gecikmesi, puberte gecikmesi, adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik sorunlar da sıklıkla görölebilmektedir (24, 25, 40- 42).

Laboratuarda, hipokrom ve mikrositer bir anemi görölmektedir. MCV 50-70 fl ve MCH 12-18 pg civarındadır. Periferik kan yaymasında normoblastlar ve eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma, hedef hücre, şiştosit saptanmaktadır. Eritroid/myeloid oranı 20/1 veya daha fazladır. Serum demiri ve serum ferritini artmış, demir bağlama kapasitesi azalmış, indirek hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği olup hipersplenizmle birlikte trombositopeni, lökopeni görölebilmektedir (24, 25, 41).



şekil 2 Periferik yaymada parçalanmış eritrositler, hedef hücreler ve normoblastlar

6. Demir Metabolizması

Demir, vücutta tüm hücreler için esansiyel bir elementtir. Normal erişkin bir insanda toplam vücut demiri 4 gram civarındadır. Bunun % 60-65'i hemoglobinde, %10'u miyoglobinde, %5'i hem içeren enzimler (katalaz, sitokromlar, mitokondriyal enzimler ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lizil hidroksilaz, ribonükleotid redüktaz) bulunmaktadır. Demirin %20-25'i ferritin veya hemosiderin şeklinde

depolanmaktadır. Az miktarda demir plazmada transferrine bağlı olarak taşınmaktadır (43). Demir dengesi normalde demir emilimi ile düzenlenmektedir. Demir depoları ve demir emilimi arasında ters orantı vardır. Depo demiri azalınca demir emilimi artmakta, demir birikiminin arttığı durumlarda ise emilim azalmaktadır (18, 19). Mukoza hücrelerindeki reseptörler aracılığı ile hücre içerisine giren demir, vücudun demir ihtiyacına göre transferrine bağlanarak portal dolaşıma katılmakta ya da ince bağırsak hücrelerinde ferritin olarak kalmakta ve bu hücrelerin ömrünü tamamlaması ile onlarla birlikte dökülmektedir. Normal şartlar altında bu şekilde feçes, idrar, ter, saç ve tırnaklar yoluyla organizmadan kayıp edilen günlük demir miktarı 1 mg civarındadır (44, 45).

7. Demir Toksisitesi

Normalde demir plazmada transferrin ile taşınmaktadır. Ancak transferrinin demir bağlama kapasitesi sınırlıdır. Transferrin doygun hale geldiğinde, transferrine bağlı olmayan (non-transferrin bound iron-NTBI) serbest demir açığa çıkmaktadır. NTBI heterojen bir gruptur. Demir sitrat monomerleri, oligomerleri, polimerleri şeklinde bulunmaktadır. NTBI kolaylıkla negatif yük (elektron) kazanıp kaybedebilmektedir. Elektron kazanırsa +3 değerlikli halden +2 değerlikli hale gelmekte ya da tam tersi olmaktadır. Bu geçişlerde serbest radikaller ortaya çıkmakta ve bu reaksiyon Fenton reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Deneysel modellerde NTBI'nın transferrine bağlı demirden 200 kat hızlı karaciğer ve kalp tarafından hücre içine alındığı gösterilmiştir. β -talasemi hastalarında barsaklardan demir emiliminin artması ve yapılan eritrosit transfüzyonları ile vücutta transferrine bağlanmayan demir miktarı artmıştır. 1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içermektedir. Ancak günde en fazla 2-4 mg demir vücudumuzdan uzaklaştırılabilmektedir. 20-30 günde bir 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan TM hastasında yılda yaklaşık 5-10 gr demir birikimi olmaktadır. Yüksek oranda bulunan ve hücre içi ferritinin bağlama kapasitesini aşan labil hücre içi demiri, demir şelatörleri için en uygun form olmasına rağmen aynı zamanda hücreler için en toksik formdur. Labil hücre içi demir, serbest oksijen radikallerinin oluşumu, membran lipidlerinin peroksidasyonu ve organellerde (lizozom, sarkoplazmik retikulum, mitokondride vs..) fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca DNA'yı bozarak apoptozis ve fibrozisi uyarmaktadır (46-48).

8. Talasemide Komplikasyonlar

Talasemi majorda mortalite ve morbiditeyi belirleyen komplikasyonlar genellikle artmış hematopoez ve demir birikimine bağlı olarak gelişmektedir (49).

a. Hepatobiliyer Komplikasyonlar:

Ekstramedüller hematopoeze ve hemosiderozise bağlı karaciğerde büyüme görülebilmektedir. Karaciğer demir dengesinin sağlanması önemli bir organdır. Normalde vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer almaktadır. Transfüzyonel hemosideroziste hedef organlardan biridir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanmaktadır. Demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve siroza neden olmaktadır. Koagülopati ve safra kesesi taşları da görülebilmektedir (34, 50). Ayrıca, transfüzyona bağlı olarak gelişen viral hepatitler (Hepatit B ve C), kronik karaciğer hastalığı gelişimine neden olmaktadır. Tranfüzyonla ilişkili hepatitlerin %90'ından Hepatit C sorumlu tutulmaktadır. Demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliği azalmakta, enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatosellüler kanser görülme yaşı erkene kaymaktadır (25, 47).

b. Endokrin Komplikasyonlar:

Talasemi hastalarında kronik anemi, kronik demir birikimi, ekstramedüller hematopoez ve şelasyon tedavisinin yetersizliği, hipogonadizm, çinko eksikliği, folat eksikliği, yetersiz beslenme, stres, büyüme hormonu eksikliği ya da yetersizliği gibi faktörler sonucunda boy kısalığı, puberte gecikmesi, seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz, diyabet, hipotroidizm ve hipoparatiroidizm görülmektedir (51, 52).

c. Enfeksiyonlar:

Enfeksiyöz komplikasyonlar, talasemi majorda önemli mortalite sebeplerindedir. Tekrarlayan transfüzyonlar, splenektomi, çinko eksikliği, makrofajların kemotaksis ve fagositozundaki hasarlar ve immunolojik hasarlar sonucunda hastalar enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedir. Ayrıca tranfüzyonlarla bulaşan viral hepatitler özellikle Hepatit C karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilmektedir (53).

d. İskelet değişiklikleri:

Düzenli eritrosit transfüzyonu yapılmamış talasemili hastalarda kemik iliğinde genişlemeye bağlı major iskelet deformiteleri görülebilmektedir. Bu deformiteler iskelet sisteminin herhangi bir yerinde olabilmekte ve genelde bir yaşın üzerindeki hastalarda gözlenmektedir. Genişlemiş kemik iliği nedeni ile kemikteki medüller trabekula hasar görmekte ve kortikal kemik yapısında incelmeye yol açmaktadır. Frontal, temporal kemiklerdeki kemik iliği hiperplazisi sinüs havalanmasını azaltmaktadır. Maksilladaki kemik iliği hiperplazisi orbitaların laterale kaymasına ve ön kesici dişlerin öne doğru çıkmasına yol açmaktadır. Ayrıca vertebralarda kompresyon kırıkları görülebilmektedir. Nadiren vertebralardaki medüller genişleme spinal kord kompresyonuna neden olmaktadır (54, 55).

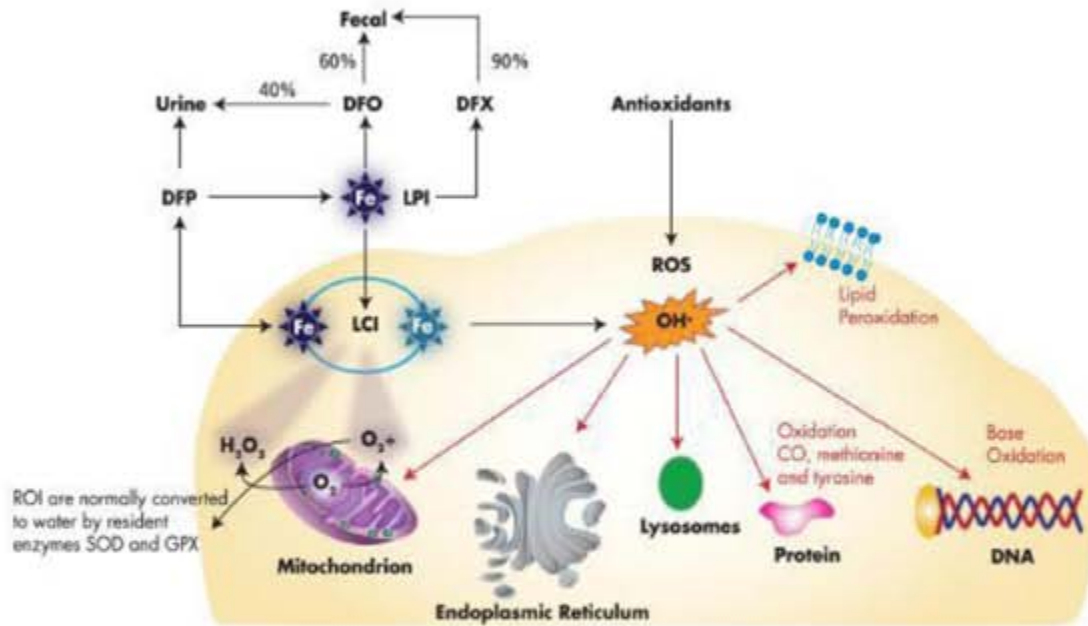
e. Kardiyak Komplikasyonlar:

Talasemi major hastalarında ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezlikleri gelmektedir. Kronik anemiye bağlı dilatasyon erken yaşta başlamakta, on yaşından sonra hemosiderozise bağlı ritm bozuklukları (supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon) gelişebilmekte, hatta perikardit, konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi klinik bulgular görülebilmektedir (56).

Demir birikimine bağlı miyokardiyal parankim hasarı dışında lipid peroksidasyon ürünlerinin artışının TM hastalarında aterojenik vasküler komplikasyonların görülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Vasküler fonksiyon bozukluğunun temelinde serbest demirin yanı sıra eritrosit membran parçacıklarının, hem ve serbest Hb'nin yer aldığı düşünülmektedir. Demir birikiminin NO biyoyararlanımını azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. TM'de kronik hemoliz sırasında arjinaz açığa çıkmaktadır. Arjinazın NO'nun temel prekürsörü olan arjinini parçalaması nedeni ile NO üretimi azalmaktadır. Aynı zamanda oksidatif stres nedeni ile endotelial enzimler inhibe olmakta ve NO üretimi azalmaktadır (58). NO antiaterojenik bir molekül olup artmış hemoliz, enflamasyon ve oksidatif stres gibi durumlarda NO'nun aktivitesi azalmaktadır (59).

(enzimler ve enzim olmayanlar) ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen enzim antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzimatik olmayan endojen antioksidanlar ise serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Enzim olmayan endojen antioksidanlar bilirubin, albümin, ürik asit, serüloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon vs sayılmaktadır. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır (63, 64). Ekzojen antioksidan olarak, allopürinol, folik asit, A, B, C ve E vitamini, flavinoidler, asetil sistein, mannitol, adenzin, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilmektedir (62, 63).

Plazmada antioksidanlar birbiri ile etkileşim içinde bulunmaktadır. Genel olarak bu maddeler birbirlerinin etkisini arttırarak çalışmaktadır. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki yaparak total antioksidan kapasiteyi (TAOK) oluşturmaktadır. TAOK ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada toplam antioksidan değerini veren TAOK ölçümü giderek yaygınlaşmaktadır (63, 65, 66).



Şekil 3 Serbest demirin oluşturduğu oksijen radikallerinin hücre içi hedefleri, antioksidan ve şelatörlerin etki mekanizması (47)

11. Talasemide Tedavi

Beta talasemi taşıyıcılığı klinik belirti ve bulgulara neden olmadığından özel bir tedavi gerektirmemektedir. TM'de ise eritrosit transfüzyon tedavisi, demir yükünü azaltmak için şelasyon tedavisi, splenektomi, komplikasyonların tedavisi, hematopoetik kök hücre nakli ve gen tedavisi şeklindedir (34, 50, 67).

a. Eritrosit tranfüzyon tedavisi:

Eritrosit transfüzyonu ile doku hipoksisinin düzeltilerek normal büyüme-gelişmenin sağlanması ve ekstramedüller hematopoezin baskılanması ve GİS'den demir emiliminin azaltılması amaçlanmaktadır. Hastanın hemoglobin değeri transfüzyon öncesi 9.5 g/dL'nin altında, transfüzyon sonrası 13,5 g/dL üzerinde olmamalı, ortalama 10–12 g/dL'de tutulmalıdır (68). Böylece, derin anemi düzeltilerek hem doku hipoksisi giderilmekte hem de ekstramedüller hematopoez baskılanmaktadır. İdeal bir eritrosit transfüzyonunda, hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, yedi günden fazla beklememiş, viral belirteçleri (HBV, HCV, HIV) çalışılmış eritrosit süspansiyonu kullanımıdır (69). Eritrosit süspansiyonunun raf ömrünün bir haftayı geçmiş olması “2,3 difosfogliseraad” düzeyi düşük olacağı için önerilmemektedir. Transfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu hemokromatozistir (70).

b. Demir Şelasyonu:

Eritrosit transfüzyonları, hemoliz ve barsaktan demir emiliminin artması nedeniyle vücutta demir birikimi olmaktadır. İntrasellüler demir yükünü azaltmak, serbest ekstrasellüler demiri bağlamak ve demir yükünü normale indirmek için Ferritin düzeyi >1000 µg/L ye ulaşınca demir bağlayıcı tedavi başlanmaktadır. Demir birikimi ile ilgili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeyleri 3-4 ay aralıklarla kontrol edilerek 500-1000 µg/L seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Şelasyon için ilk kullanılan ajan olan desferrioksamin (DFO) haftada 5-7 gün 8-12 saatlik subkutan infüzyonla veya intravenöz olarak verilmektedir. DFO kullanımındaki zorluklar, ortaya çıkan komplikasyonlar ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle deferipron ve deferasirox gibi oral şelatörler keşfedilmiştir (51, 67, 71, 72).

c. Splenektomi

TM'de gelişen masif splenomegali lökopeni, trombositopeni ve artmış eritrosit transfüzyon ihtiyacına neden olmaktadır. Splenektomi için endikasyon, hipersplenizm nedeni ile giderek artan eritrosit transfüzyon ihtiyacıdır. Hemoglobinin 10 g/dl'de devam ettirilebilmesi için yıllık 200-250 ml/kg'dan fazla eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olması, genellikle hipersplenizm olarak tanımlanmaktadır. Artmış transfüzyon ihtiyacını hipersplenizme bağlamadan ve splenektomi kararı vermeden önce, diğer nedenler (alloimmünizasyon, donör kanındaki hematokrit değerinin düşüklüğü gibi) araştırılmalıdır. Küçük çocuklarda splenektomi sonrası artmış sepsis riski nedeni ile cerrahi 5 yaşından sonraya ertelenmelidir. Splenektomiden önce polivalan pnömokok aşısı, meningokok ve haemophilus influenza aşılı yapılmalı ve bu aşılarda beş yılda bir tekrar edilmelidir (47, 73).

d. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Günümüzde TM hastaları için tek küratif tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Şelasyon tedavisine uyumu iyi olan, hepatomegali ve portal fibrozisi olmayan çocuklarda 3 yıllık olaysız sağkalım oranı % 95'tir. Büyük çocuklarda veya bir veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda rejeksiyonsuz sağkalım % 75'in altındadır (74).

e. Gen Tedavisi

Hemoglobinopatiler gen tedavisi için ideal koşullar taşıyan bozukluklardır. İnsanlarda sağlam genin hematopoetik kök hücrelere lentiviral ajanlarla transferi 2010'da Cavazzana-Calvo ve ark. (75) tarafından gerçekleştirilmiştir. Halen Faz I klinik çalışmalar devam etmektedir.

f. Talaseminin Önlenmesi ve Prenatal Tanı

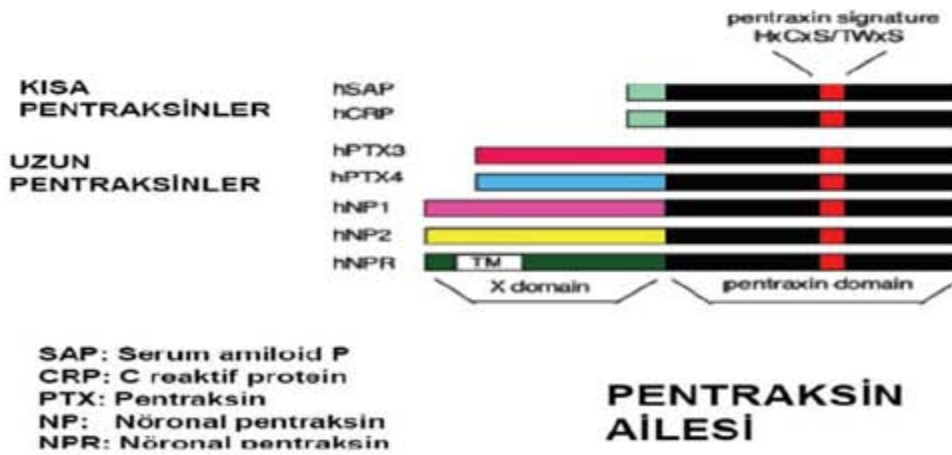
Hastalığın önlenmesi için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taranmaları ve taşıyıcı saptananların eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Beta talasemili çocuk doğumları, talasemi taşıyıcıların bilinmesi ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde prenatal tanı merkezine başvurularını sağlamak ile önlenmektedir. Gebelik dönemine göre fetal DNA

örneği 9.-12. gebelik haftalarında koryonik villus biyopsisi, 15.-16. gebelik haftalarında amniosentez ve 20-22. gebelik haftalarında kordosentez yoluyla alınmaktadır. Prenatal tanı sonucunda fetüsün sağlıklı, hasta veya taşıyıcı olduğu saptanabilmekte, sonuca göre aileye genetik danışma verilmektedir (76).

B. PENTRAKSİN 3 (PTX-3)

Pentraksinler multifonksiyonel, siklik, multimerik yapıya sahip olan tanımlanmış proteinlerdir. Alt yapılarına göre kısa ve uzun pentraksin olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Kısa pentraksinler ailesinin en bilinen üyeleri C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAP) dır. CRP ilk tanımlanan pentraksin olup 1930 yılında Tillet tarafından insan serumunda enfeksiyon ve inflamasyonda karaciğerden salgılanan akut faz proteinlerinin prototipi olarak bulunmuştur. Karaciğerde IL-6 ya yanıt olarak üretilmektedir (10, 11, 77).

Uzun pentraksinler ailesinin prototip üyesi, PTX-3'dür. PTX-3 endotelial hücreler, mononükleer fagositler, dendritik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve adipositleri de içeren birçok hücrede inflamatuvar sitokinlere yanıt ile ve Toll-like reseptör uyarılması ile epitelyal hücrelerde üretilmektedirler (78-80). Sağlıklı bireylerde PTX-3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir. Fakat inflamasyon durumlarında seviyeleri hızla yükselmektedir (15). PTX-3 yapısal olarak kısa pentraksinler ile ortak C-terminale sahiptir. PTX-3'ün başlıca yapısal özelliği, CRP ve SAP'tan farklı olarak, pentraksin alanına eşleşmiş, 174 aminoasitlik bir aminoterminal alanı bulunmasıdır (10).



Şekil 4 PTX-3 Geni ve Protein (10)

İnsan PTX-3 geni, insan kromozomu 3 bandı q 25'de lokalize olup, 2 intron tarafından 3 ekzona ayrılmıştır. İlk 2 ekson kodu sırasıyla lider peptid için ve proteinin N-terminal alanı içindir, 3. ekzon pentraksin alanını kodlar ve pentraksin ailesinin diğer üyelerini kesin olarak ayırt etmemizi sağlamaktadır (80). PTX-3 proteini, 17 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren 381 aminoasit uzunluğundadır. Olgun salgılanan protein yaklaşık 40,165 dalton moleküler ağırlığındadır. Diğer bilinen aminoasitlerle ilişkisiz, 178 aminoasitlik N-terminal parça ile eşlenmiş 203 aminoasitlik C-terminal pentraksin benzeri bölgeden oluşmaktadır. Korunmuş aminoasitlerin %57'si ile ve özdeş aminoasitlerin %17' sini içeren önemli bir sıra, PTX-3 C- terminal bölgesi ve klasik kısa pentraksinler arasında gözlenmiştir. C-terminal bölgesi klasik pentraksinlere benzemektedir. PTX-3'ün 210 ve 217'inci aminoasit pozisyonundaki 2 sistein, pentraksin ailesinin tüm üyelerinde korunmuştur. Doğal koşullar altındaki jel elektroforez PTX-3 promoterlerinin multimerik formlarının bir araya gelmesi ile oluştuğunu göstermiştir. İnsan ve murin PTX-3'ü kromozom 3'ün (q24-28) aynı bölgesinde lokalize olarak yüksek oranda korunmuştur. Her iki protein 381 aminoasit uzunluğunda ve %82 özdeş aminoasit, %92 korunmuş aminoasiti paylaşmaktadır. Modele göre, PTX-3 pentraksin alanı ile SAP'ın 3 bükümünde " β -strain" ve " α -helikal" segmentlerinin hemen hemen tümü korunmuş olarak birbiri ile uyumludur (81, 82). Promoter bölgesi transkripsiyon faktörleri için potansiyel bağlanma alanları içermektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinden biri nükleer faktör kappa- β 'dir (NF- κ B) ve aynı zamanda interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) promoter bölgesi için de indükleyicidir. IL-6 ile uyarılan kısa pentraksinlerin aksine PTX-3 yapımı lipopolisakkaritler, dış membran Protein A (OmpA), IL-1 β ve TNF- α ve toll like reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile uyarılmaktadır. Mononükleer fagositler, dendritik hücreler ve fibroblastlardaki IL-10 ve PTX-3 ekspresyonu, doku tamiri ve yeniden yapılanmada ana düzenleyici olarak rol oynamaktadır (11, 83).

PTX-3, endotel hücrelerde IL-1 uyarıcı gen ve fibroblastlarda TNF- α uyarıcı gen tarafından kodlanmaktadır (84). PTX-3 inflamasyon sonucu endotel hücrelerinden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteindir. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından hemen sonra

yükselmeye başlamaktadır. Ortalama 7,5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmakta ve 3-5 gün içinde normale dönmektedir (85). CRP karaciğerden salınmakta ve lokal inflamasyona sistemik yanıtı göstermektedir. PTX-3 ise direk hasarlı doku tarafından salınmakta, vasküler yapının inflamatuvar durumunu direk yansıtmaktadır (83).

PTX-3:

1.C1q ile etkileşime girerek kompleman klasik yoldan aktive olmakta ve C3-C4 birikiminde artış göstermektedir.

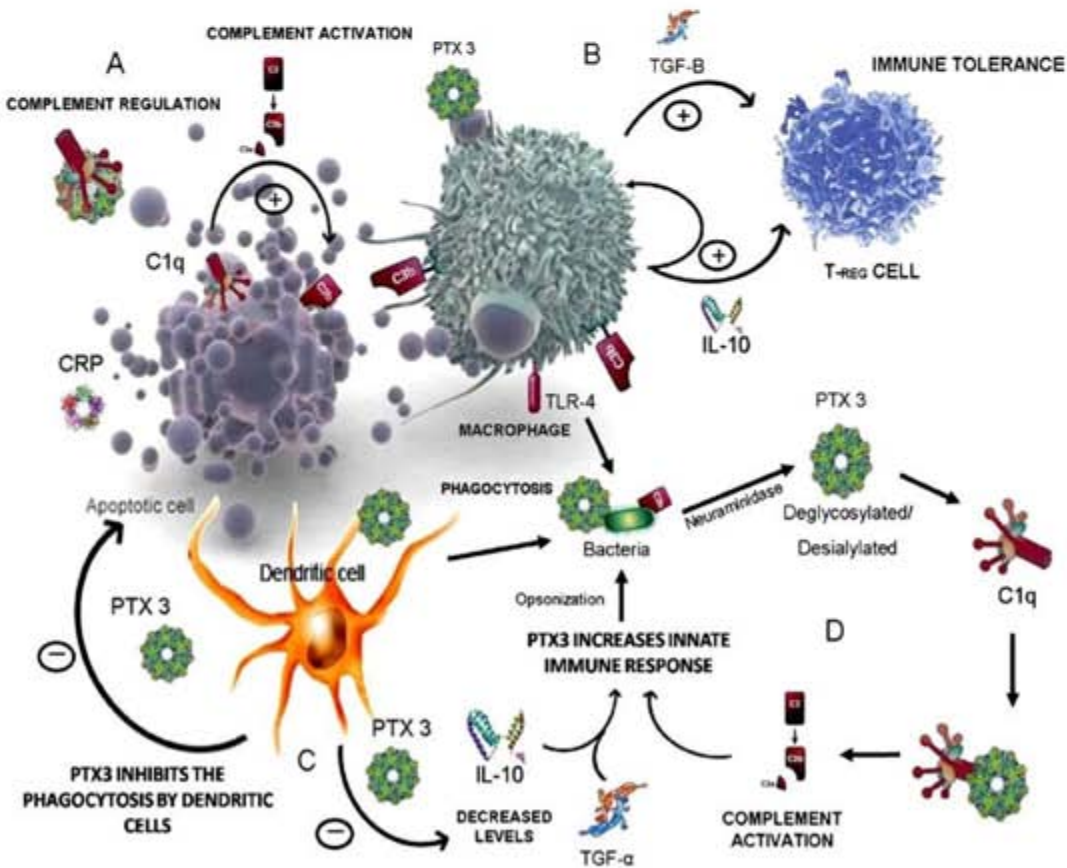
2. Patojenlerin fagositler tarafından tanınmasını kolaylaştırmaktadır.

3.Geç apoptotik hücelere spesifik olarak bağlanmakta ve dendritik hücelere tarafından alınımını inhibe etmektedir.

4.Fibroblast büyüme faktörünü inhibe etmektedir.

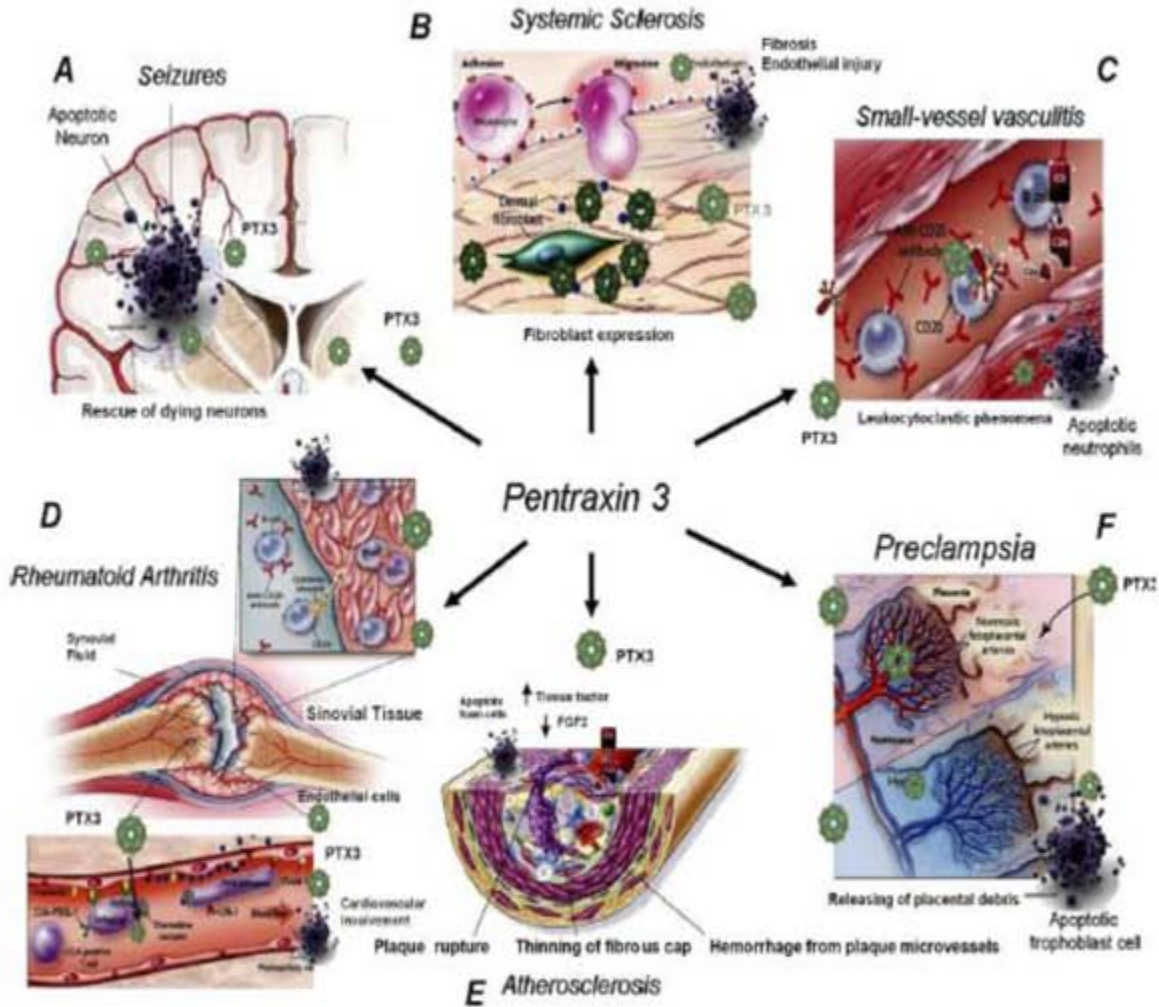
5.Doku faktörünün endotel hücelerindeki reseptörlerini arttırmaktadır.

6.Vasküler endotel ve düz kas hüceleri; okside LDL içeren enflamatuvar sinyallere cevap olarak PTX-3 'ü bol miktarda üretmekte ve PTX-3 ölü köpük hücelerin fagositözünü arttırmaktadır (86).



Şekil 5: Ptx-3'ün etki mekanizması (86)

PTX-3 klinikte romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, myokardial hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, menenjit vb.), hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalıklarda takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılmaya başlanmıştır. PTX-3'ün yüksek plazma düzeyleri sepsis, akut miyokard infarktüsü ve küçük damarların vasküliti ile giden otoimmün hastalıklarda saptanmaktadır (78, 79).



Şekil 6 : Merkezi sinir sisteminde PTX-3 ekspresyonunun enfeksiyon ve nöbet durumunda arttığı, irreversible hasardan korumak için ölen nöronlara bağlandığı gösterilmiştir (Şekil-6-A). Skleroderma fibroblastlarında yapısal olarak PTX-3'ün ifade edildiği bilinmektedir (Şekil-6-B). Küçük damar vaskülitlerinde PTX-3'ün apoptotik nötrofillerin normal klirensini bozduğu tespit edilmiştir (Şekil-6-C). Romatoid artritte sinovyal pannus PTX-3'ün ana kaynağını temsil etmektedir. Bu durum kompleman aracılı hasara etki etmektedir ve aynı zamanda eklem hasarı ve damar tutulumu arasındaki ortak yolu temsil etmektedir (Şekil-6-D). Aterosklerotik plak başka bir PTX-3 kaynağıdır. Okside LDL, vasküler düz kas hücreleri ve ölü köpük hücrelerinin artan fagozistozu sonucu PTX-3 salınımı artmaktadır. PTX-3 fibroblast büyüme faktörünü ve endotelial hücrelerden salınan doku faktörünün sentezini azaltır (Şekil-6-E). PTX-3, kök villusların stromasında ve preeklampsi plasentaların sabit villuslarında tanımlanmıştır. Bununla birlikte preeklampsideki yüksek seviyelerinin rolü tam olarak anlaşılmamıştır, bu konuda çalışmalar devam etmektedir (Şekil-6-F), (83).

1. Vasküler Patolojilerde PTX-3

Sağlıklı bireylerde PTX-3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir. Fakat infeksiyon durumlarının da yer aldığı birkaç patolojik olayda seviyeleri hızla yükselmektedir (15). Bazı vaskülitik hastalıklar (Wegener, Churge Strauss) ve romatolojik hastalıklarda da (SLE, RA, sistemik skleroz) yüksek serum PTX-3 düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca bu hastalıklarda PTX-3 seviyelerinin tedaviye yanıtın ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde de etkin olduğu belirtilmiştir. Küçük damar vaskülitinde, PTX-3 düzeyleri, hastalığın klinik aktivitesiyle koreledir ve hastalık izlemi için aday bir belirteçtir (87, 88).

Rolph ve ark. (13) PTX-3 ekspresyonunu aterosklerotik lezyonlarda saptayarak PTX-3'ün makrofajlar ve endotel hücreleri yanısıra düz kas hücreleri tarafından üretildiğini bildirmişlerdir. Böylece PTX-3'ün ateroskleroz patogenezinde rol aldığı saptanmıştır. Bu bulgular, PTX-3'ün vasküler hastalıkların potansiyel yeni tanısal aracı olması ve kalıtsal immunité ve inflamasyonun primer lokal aktivasyonunun hızlı bir belirteç olabileceğine dair testlerin başlaması için temel olmuştur. Muller ve ark. (86) yaptığı çalışmada ise iskemik kalp hastalıklarında PTX-3 seviyelerinin prognoza etkisi araştırılmış ve yüksek PTX-3 seviyelerinin hastalığın derecelendirilmesinde ve uzun dönemde gelişebilecek iskemik kardiyomyopatinin temelini oluşturduğu konjestif kalp yetmezliğinin belirlenmesinde değerli bir gösterge olduğu saptanmıştır.

Çalışma Guruplarının Seçimi

Bu çalışmaya yaşları 4-17 yaş arası olan 17'si erkek, 16'sı kız toplam 35 eritrosit tranfüzyonu bağımlı TM hastası ile yaşları 5-17 yaş arası 17'si erkek, 13'ü kız olmak üzere toplam 30 TMi hastası alındı. Kontrol grubu olarak 4-17 yaş arası 15 erkek, 15 kız toplam 30 sağlıklı çocuk alındı. TM'li hastalar şelatör tedavi olarak Defarasirox (10-40 mg/kg/gün) kullanmakta idi. Çalışma 2013 Aralık-2014 Mayıs ayları arasında yapıldı. Hasta grubunda çalışmaya alınma kriterleri, hastaların hemoglobin elektroforezi ile tanı almış olması, enfeksiyonunun olmaması, otoimmün bir hastalığının olmaması, talasemi hastalığı dışında kronik inflamatuvar bir hastalığının olmaması ve oksidan, antioksidan ilaç kullanmaması olarak belirlendi. 2 TM hastasının kan örneklerinin hemolizli olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu, talasemi hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak benzer, kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Projeye ilişkin bilgiler, çalışma formu ve bilgilendirilmiş onam formu örnekleri ile başvurularak çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 13.08.2013 tarihli 11 sayılı onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2013TPS027 no'lu karar ile desteklendi. Denizli Sağlık Müdürlüğü ve Denizli Devlet Hastanesi Başhekimliğinden Denizli Devlet Hastanesi Talasemi Merkezi'ndeki talasemin hastalarının çalışmaya dahil edilmesi için gerekli yazılı izin alındı. Ailelere çalışmayla ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam formu alındı (Ek-1). Çalışmaya katılanların tümüne tetkikler alınmadan önce fizik muayene yapılarak kilo, boy ölçümleri yapıldı. Obeziteyi dışlamak amacıyla vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hipertansiyonu dışlamak amacıyla kan basıncı ölçümleri yapıldı. Çalışmaya katılanlar 3 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Grup I: TM tanısı ile izlenen 33 hasta

Grup II: TMi tanısı ile izlenen 30 hasta

Grup III: Sağlıklı Kontrol Grubu 30 çocuk

Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Çalışmaya katılan TM'li hasta grubundan eritrosit transfüzyonu öncesinde kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubundan 12 saat açlık sonrasında vakumlu jelli düz biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alınarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda santrifüj edilerek serum ayrıldı. Ayrılan serumlarda C reaktif protein (CRP), ferritin, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG) (Roche Cobas 8000, Roche Hitachi Diagnostics, Japonya) cihazı ile çalışıldı. Rutin biyokimya parametreleri çalışıldıktan sonra artan örnekler -80°C 'de serumda total antioksidan kapasite (TAOK), total oksidatif stres (TOS) ve pentraksin-3 (PTX-3) çalışılmak üzere depolandı. EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri ile tam kan sayımı tam otomatik kan sayım cihazı (Siemens ADVIA® 2120i System, Siemens Healthcare Diagnostics, Japonya) ile çalışıldı. Serum ferritin düzeyi elektrokemilüminesans (Roche Cobas 8000, Hitachi Diagnostics, Japonya) yöntemi ile çalışıldı. Depolanmış olan kan örnekleri oda ısısında çözündürülerek Pamukkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda manuel olarak çalışıldı. TAOK Erel yöntemi (66) ile serumdan ölçüldü. Toplam oksidan seviye (TOS) ölçümü, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle yapıldı (66). Human PTX-3 çalışmasında, örnekler ve standartlar oda ısısına getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış ve yine Kayto RT-2100c Microplate Reader kullanılarak 450 nm. dalga boyunda absorban değerleri ölçülerek daha sonra konsantrasyonları hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket program kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare gerçeklik testi, değişkenler arası ilişkileri belirlemede

Pearson korelasyon testi kullanıldı. PTX-3 düzeyi, TAOK ve TOS ve hematolojik parametreler ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kullanılan istatistiksel yöntemler; Kruskal Wallis Varyans Analizi; Gruplar arasında farklılıklarda Ki-kare Analizidir. Sonuçlar ortalama \pm SS olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 93 çocuğun 44'ü kız (%47), 49'u erkek (%53) idi. TM grubunda 16 kız (%49), 17 erkek (%51), TMi grubunda 13 kız (%42), 17 erkek (%57), kontrol grubunda ise 15 kız (%50), 15 erkek (%50) bulunmakta idi. TM olan 2 hastanın kan örneklerinin hemolizli olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. TM olan 33 çocuğun yaş ortalaması $11,3\pm 3,8$ yıl, TMi olan 30 çocuğun yaş ortalaması $9,1\pm 3,5$ yıl, kontrol grubundaki 30 çocuğun yaş ortalaması $10,5\pm 4,0$ yıl idi.

Vücut ağırlığı ortalaması TM grubunda $33,9\pm 10,4$ kg, TMi grubunda $33,6\pm 14,4$ kg, sağlıklı kontrol grubunda ise $39,8\pm 18,8$ kg, VKI (vücut kitle indeksi) ortalaması TM grubunda $17,5\pm 2,2$ (kg/m^2), TMi grubunda $18,9\pm 3,3$ (kg/m^2) , sağlıklı kontrol grubunda ise $19\pm 4,2$ (kg/m^2), boy ortalaması TM grubunda $137,2\pm 15,9$ cm, TMi grubunda $130,1\pm 19,2$ cm, sağlıklı kontrol grubunda ise $140,1\pm 25,1$ cm olarak saptandı. TM grubunda sistolik kan basıncı $101,6\pm 7,46$ mmHg, TMi grubunda $98,6\pm 9,2$ mmHg, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,7\pm 10,6$ mmHg olarak, TM grubunda diyastolik kan basıncı $63,3\pm 5,4$ mmHg, TMi grubunda $63,0\pm 5,8$ mmHg, sağlıklı kontrol grubunda ise $64,0\pm 6,6$ mmHg olarak ölçüldü.

Grupların yaş ve cinsiyet, vücut ağırlığı, VKI, boy, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: TM, TMi ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, arteriyel kan basıncı parametreleri

	TM (n:33)	TMi (n:30)	Kontrol (n:30)
Cinsiyet (K/E)	16/17	13/17	15/15
Yaş (yıl)	11,3±3,8 (4-17)	9,1±3,5 (5-17)	10,5±4,0 (4-17)
Vücut ağırlığı (kg)	33,9±10,4 (19-53)	33,6±14,4 (14,5-66)	39,8±18,8 (15-76)
VKI (kg/m ²)	17,5±2,2 (11,3-21,6)	18,9±3,3 (14,3-28,4)	19±4,2 (19,4-29,2)
Sistolik kan basıncı(mmHg)	101,6±7,46 (90-120)	98,6±9,2 (90-120)	101,7±10,6 (90-130)
Diastolik kan basıncı(mmHg)	63,3±5,4 (60-80)	63,0±5,8 (60-80)	64,0±6,6 (60-80)

TM: Talasemi Major, TMi: Talasemi Minör, VKI: Vucut kitle indeksi

Talasemi major grubunda hemoglobin ortalaması 8,6±0,6 (7,6-10,1) g/dl, TMi grubunda 10,7±1,2 (7-12,5) g/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 12,8±1,1 (10,4-15) g/dl, hematokrit ortalaması TM grubunda %25,3±1,7 (22,1-29) , TMi grubunda % 35,1±2,9 (27-40,7), kontrol grubunda % 39,1±3,1 (33,2-45,9) olarak saptanmıştır. Hb ve hematokrit değerlerinde TM ile TMi grupları arasında (**p<0,001**), TM ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**), TMi ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**) anlamlı fark saptandı.

Total kolesterol düzeyleri TM grubunda 102,0±21,3 (60-145) mg/dl, TMi grubunda 140,9±2,7 (67-187) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 132,4±24,9 (83-185) mg/dl olarak bulunmuştur. Total kolesterol değerinde TM ile TMi grupları arasında (**p<0,001**), TM ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**) anlamlı fark saptanmıştır. TMi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). TMi ve kontrol grubundaki değerlerin birbirine daha yakın olduğu ve TMi grubunda total kolesterol düzeyinin en yüksek, TM grubunda en düşük değerde olduğu görülmüştür. Serum LDL düzeyleri TM grubunda 50,1±18,9 (14-83) mg/dl, TMi 73,3±23,1 (19-114) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 62,3±18,5 (36-97) mg/dl olarak saptanmıştır. LDL değerinde TM ile TMi grupları arasında (**p<0,001**), TM ile kontrol grubu arasında (**p=0,019**) anlamlı fark bulunmuştur. TMi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış olup (p>0,05) TMi grubunda LDL düzeyi yüksek, TM grubunda ise düşük olarak saptanmıştır. Serum HDL düzeyleri TM

grubunda $27,8 \pm 7,5$ (18-52) mg/dl, TMi grubunda $46,8 \pm 8,2$ (29-64) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise $55,1 \pm 11,6$ (29-74) mg/dl olarak bulunmuştur. HDL değerinde TM ile TMi grupları arasında ($p < 0,001$), TM ile kontrol grubu arasında ($p = 0,019$), TMi ile kontrol grubu arasında ($p = 0,003$) anlamlı fark saptanmıştır. TMi ve kontrol grubundaki değerlerin birbirine daha yakın olduğu ve kontrol grubunda HDL düzeyi en yüksek olup, TM grubunda düşük olarak bulunmuştur. Serum VLDL düzeyleri TM grubunda $29,6 \pm 11,5$ (8-59) mg/dl, TMi grubunda $20,0 \pm 11,1$ (7-55) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise $16,9 \pm 8,6$ (8-35) mg/dl olarak bulunmuştur. VLDL düzeyi TM ile TMi grupları arasında ($p = 0,002$), TM ile kontrol grubu arasında ($p < 0,001$) anlamlı fark saptanmıştır. TMi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmayıp ($p > 0,05$) TM grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük olarak bulunmuştur. Serum TG düzeyleri TM grubunda $129,8 \pm 50,3$ (40-240) mg/dl, TMi grubunda $99,8 \pm 55,7$ (33-277) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise $84,6 \pm 44,4$ (38-177) mg/dl olarak saptanmıştır. TG değerinde TM ile TMi grupları arasında ($p = 0,033$), TM ile kontrol grubu arasında ($p = 0,001$) anlamlı fark bulunmuştur. TMi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmayıp ($p > 0,05$) TM grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük olarak bulunmuştur (Tablo 2). TM, TMi ve kontrol grubuna ait total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG verileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2 : TM, TMi ve kontrol grubuna ait total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG verileri

	TM (n:33) Grup 1	TMi (n:30) Grup 2	Kontrol (n:30) Grup 3	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 2-3
Total kolesterol (mg/dl)	$102,0 \pm 21,3$ (60-145)	$140,9 \pm 2,7$ (67-187)	$132,4 \pm 24,9$ (83-185)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
LDL (mg/dl)	$50,1 \pm 18,9$ (14-83)	$73,3 \pm 23,1$ (19-114)	$62,3 \pm 18,5$ (36-97)	$p < 0,001$	$p = 0,019$	$p > 0,05$
HDL (mg/dl)	$27,8 \pm 7,5$ (18-52)	$46,8 \pm 8,2$ (29-64)	$55,1 \pm 11,6$ (29-74)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,003$
VLDL (mg/dl)	$29,6 \pm 11,5$ (8-59)	$20,0 \pm 11,1$ (7-55)	$16,9 \pm 8,6$ (8-35)	$p = 0,002$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
Trigliserid (mg/dl)	$129,8 \pm 50,3$ (40-240)	$99,8 \pm 55,7$ (33-277)	$84,6 \pm 44,4$ (38-177)	$p = 0,033$	$p = 0,001$	$p > 0,05$

TM: Talasemi Major, TMi: Talasemi Minör, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

Ortalama serum ferritin düzeyine bakıldığında TM grubunda 2249,0±244 (606,9-5884,4) ng/ml, TMi grubunda 28,1±2,7 (13-67,5) ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 32,7±5,4 (14-132) ng/ml olarak bulunmuştur. Ferritin değerinde TM ile TMi grupları arasında (**p<0,001**), TM ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**) anlamlı fark saptandı. TMi ile kontrol grubu arasında p>0,05 anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

TAOK değerleri TM grubunda 2,4±0,2 (1,5-2,9) pg/ml, TMi grubunda 3,5±0,4 (2,9-4,9) pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 13,8±1,1 (10,6-15,9) pg/ml olarak saptanmıştır. TAOK değerinde TM ile TMi grupları arasında (**p<0,001**), TM ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**), TMi ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**) anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3).

TOS ölçümlerine bakıldığında TM grubunda 123,5±27 (15,1-184,1) µmol/L, TMi grubunda 74,8±10,2 (56,3-95,8) µmol/L, sağlıklı kontrol grubunda ise 29,9±11,8 (11,9-52,2) µmol/L olarak saptanmıştır. TOS değerinde TM ile TMi grupları arasında (**p<0,001**), TM ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**), TMi ile kontrol grubu arasında (**p<0,001**) anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: TM, TMi ve kontrol gruplarına ait ferritin, TAOK, TOS, CRP, PTX-3 değerleri

	TM (n:33) Grup 1	TMi (n:30) Grup 2	Kontrol (n:30) Grup 3	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 2-3
Ferritin (ng/ml)	2249,0±244 (606,9-5884,4)	28,1±2,7 (13-67,5)	32,7±5,4 (14-132)	p<0,001	p<0,001	p>0,05
TAOK (pg/ml)	2,4±0,2 (1,5-2,9)	3,5±0,4 (2,9-4,9)	13,8±1,1 (10,6-15,9)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
TOS (µmol/L)	123,5±27 (15,1-184,1)	74,8±10,2 (56,3-95,8)	29,9±11,8 (11,9-52,2)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
CRP (mg/dl)	0,09±0,1 (0,02-0,5)	0,08±0,1 (0-0,47)	0,2±0,1 (0-0,9)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PTX--3 (pg/ml)	6,7±0,4 (5,5-7,3)	5,7±0,6 (2,7-6,9)	3±0,5 (1,9-4,5)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

TM: Talasemi Major, TMi: Talasemi Minör, TAOK: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidatif stres, CRP: C Reaktif protein, PTX-3: Pentraksin 3

Ferritin ile lipidler arasındaki ilişki incelendiğinde, ferritin ile total kolesterol arasında anlamlı negatif ilişki (**p=0,000, r:-0,425**), ferritin ile LDL arasında anlamlı

negatif ilişki ($p=0,006$, $r:-0,292$), ferritin ile VLDL arasında anlamlı pozitif ilişki ($p=0,002$, $r:0,335$), ferritin ile TG arasında anlamlı pozitif ilişki ($p=0,08$, $r:0,285$), ferritin ile HDL arasında anlamlı negatif ilişki ($p=0,000$, $r:-0,602$) bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Ferritin ile total kolesterol, LDL, VLDL, TG, HDL parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
Total kolesterol (mg/dl)	$p=0,000$	$r:-0,425$
LDL (mg/dl)	$p=0,006$	$r:-0,292$
VLDL (mg/dl)	$p=0,002$	$r:0,335$
TG (mg/dl)	$p=0,08$	$r:0,285$
HDL (mg/dl)	$p=0,000$	$r:-0,602$

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Hemoglobin ile lipidlerin ilişkisine bakıldığında; Hb ile total kolesterol arasında anlamlı pozitif ilişki ($p=0,002$, $r:0,331$), Hb ile LDL arasında anlamlı pozitif ilişki ($p=0,12$, $r:0,166$), Hb ile VLDL arasında anlamlı negatif ilişki ($p=0,000$, $r:-0,376$), Hb ile TG arasında anlamlı negatif ilişki ($p=0,09$, $r:-0,282$), Hb ile HDL arasında anlamlı pozitif ilişki ($p=0,000$, $r: 0,622$) bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Hemoglobin ile total kolesterol, LDL, VLDL, TG, HDL parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
Total kolesterol (mg/dl)	$p=0,002$	$r:0,331$
LDL (mg/dl)	$p=0,12$	$r:0,166$
VLDL (mg/dl)	$p=0,000$	$r:-0,376$
TG (mg/dl)	$p=0,09$	$r:-0,282$
HDL (mg/dl)	$p=0,000$	$r:0,622$

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

TAOK ve TOS'un ferritin ile ilişkisi incelendiğinde, TAOK ile ferritin arasında anlamlı negatif ilişki (**p=0,000, r:-0,455**), TOS ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki (**p=0,000, r:0,640**) bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Ferritin ile TAOK ve TOS parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
TAOK (pg/ml)	p:0,000	-0,455
TOS (μmol/L)	p:0,000	0,640

TAOK: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidatif stres

TAOK ile lipidlerin ilişkisine bakıldığında; TAOK ile total kolesterol arasında anlamlı pozitif ilişki (**p=0,047, r:0,214**), TAOK ile VLDL arasında anlamlı negatif ilişki (**p=0,002, r:-0,337**), TAOK ile TG arasında anlamlı negatif ilişki (**p=0,011, r:-0,274**), TAOK ile HDL arasında anlamlı pozitif ilişki (**p<0,01, r:0,617**) bulunmuştur. TAOK ile LDL arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7 : TAOK ile total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
Total kolesterol (mg/dl)	p=0,047	0,214
LDL (mg/dl)	p>0,05	
HDL (mg/dl)	p<0,001	0,617
VLDL (mg/dl)	p=0,002	-0,337
TG (mg/dl)	p=0,011	-0,274

TAOK: Total Antioksidan Kapasite, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

TOS ile lipidlerin ilişkisi incelendiğinde; TOS ile total kolesterol arasında anlamlı negatif ilişki (**p<0,01, r:-0,423**), TOS ile LDL arasında anlamlı negatif ilişki (**p=0,004, r:-0,310**), TOS ile VLDL arasında anlamlı pozitif ilişki (**p=0,003, r:0,322**), TOS ile TG arasında anlamlı pozitif ilişki (**p=0,003, r:0,318**), TOS ile HDL arasında anlamlı negatif ilişki (**p=0,000, r:-0,722**) bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: TOS ile total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG parametreleri arasındaki ilişki

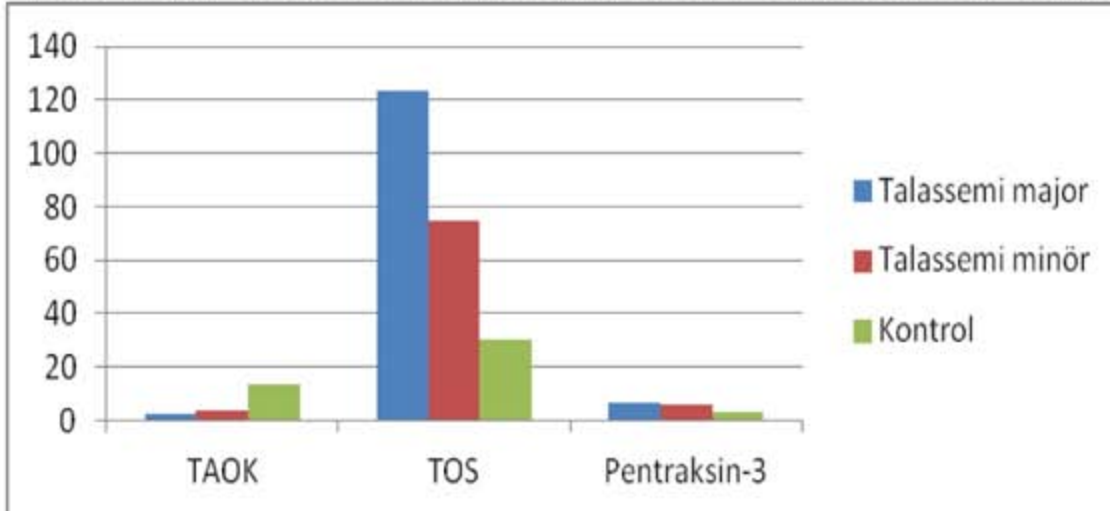
Parametreler	p değeri	r değeri
Total kolesterol (mg/dl)	p<0,001	-0,423
LDL (mg/dl)	p=0,004	-0,310
VLDL (mg/dl)	p=0,003	0,322
Trigliserid (mg/dl)	p=0,003	0,318
HDL (mg/dl)	p<0,001	-0,722

TOS: Total Oksidatif Stres, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

CRP ölçümlerinde TM grubunda $0,09 \pm 0,1$ (0,02-0,5) mg/dl, TMi grubunda $0,08 \pm 0,1$ (0-0,047) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise $0,2 \pm 0,1$ (0-0,9) mg/dl olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$), (Tablo 3).

PTX-3 değerleri TM grubunda $6,7 \pm 0,4$ (5,5-7,3) pg/ml, TMi grubunda $5,7 \pm 0,6$ (2,7-6,9) pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise $3,0 \pm 0,5$ (1,9-4,5) pg/ml olarak bulunmuştur. PTX-3 değerinde TM ile TMi grupları arasında (**$p < 0,001$**), TM ile kontrol grubu arasında (**$p < 0,001$**), TMi ile kontrol grubu arasında (**$p < 0,001$**) anlamlı fark saptanmıştır. PTX-3 ile TM, TMi ve kontrol grubu arasındaki ilişki Şekil 7’de gösterilmiştir. TM, TMi ve kontrol grubuna ait ferritin, CRP, PTX-3 düzeyleri ve TAOK, TOS değerleri Tablo 3 ve Şekil 7’de gösterilmiştir.

Şekil 7: TM, TMi minor ve kontrol gruplarının PTX-3, TAOK ve TOS değerleri



TAOK: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidatif stres, PTX-3: Pentraksin-3

Tüm bu istatistiksel değerlendirmelerden sonra PTX-3, TAOK, TOS, ferritin ve lipid düzeyi ile elde edilen sonuçların ilişkisine bakıldı. PTX-3 ile TAOK arasında anlamlı negatif ilişki ($p<0,001$, $r:-0,923$), PTX-3 ile TOS arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,001$, $r:0,815$), PTX-3 ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,001$, $r:0,549$) saptanmış olup, PTX-3 ile CRP arasında ilişki bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: PTX-3 ile TAOK, TOS, ferritin, CRP parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
TAOK (pg/ml)	$p<0,001$	-0,923
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	$p<0,001$	0,815
Ferritin (ng/ml)	$p<0,001$	0,549
CRP (mg/dl)	$>0,05$	

PTX-3: Pentraksin 3, TAOK: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidatif stres, CRP: C Reaktif Protein

PTX-3 ile lipidlerin ilişkisine bakıldığında PTX-3 ile total kolesterol arasında anlamlı negatif ilişki ($p<0,001$, $r:-0,277$), PTX-3 ile VLDL arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,001$, $r:+0,404$), PTX-3 ile TG arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,001$, $r:0,370$), PTX-3 ile HDL arasında anlamlı negatif ilişki ($p<0,001$, $r:-0,660$) saptandı. PTX-3 ile LDL arasında ilişki bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10 : PTX-3 ile total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
Total kolesterol (mg/dl)	$p<0,001$	-0,277
LDL (mg/dl)	$>0,05$	
HDL (mg/dl)	$p<0,001$	-0,660
VLDL (mg/dl)	$p<0,001$	+0,404
TG (mg/dl)	$p<0,001$	0,370

PTX-3: Pentraksin-3, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG:Trigliserid

PTX-3 ile hemogram parametrelerine bakıldığında Hb ile arasında anlamlı negatif ilişki (**p<0,001, r:-0,763**), Htc arasında anlamlı negatif ilişki (**p<0,001, r:-0,741**) bulundu.

Talasemiler dünyada kalıtsal hastalıklar içerisinde en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Globin genlerinden biri veya daha fazlasının az sentezlenmesi veya hiç sentez edilememesi ile karakterize kronik hemolitik bir anemidir. β globin zinciri eksikliği nedeniyle eşlenmemiş fazla α globin zincirlerinin birikip çökmesi sonucunda eritrosit membran ve organellerinde geri dönüşümsüz hasarabiyet gelişmekte, mekanik ve oksidatif hasar nedeni ile eritrositlerde hemoliz ve anemiye neden olmaktadır. Serbest, eşleşmemiş, durağan olmayan α globin zincirleri, süperoksit ve hidroksil radikali oluşturmakta ve oksidatif olaylar zincirini başlatmaktadır. Hemin degradasyonu ile açıĝa çıkan serbest demir, Fenton reaksiyonu ile çok güçlü bir şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır (4). Eritrosit tranfüzyonuna baĝımlı talasemi hastalarında uygun eritrosit tranfüzyon uygulamaları, şelasyon tedavileri ile hastaların yaşam sürelerinde artış gözlenmesine raĝmen demir baĝımlı organ toksisitesi ve oksidatif hasar prognostik faktörler arasında önemle yer almaya devam etmektedir (61, 89, 90).

Talasemide, gerek hücre dışı gerekse hücre içi demir yükü ve buna baĝlı oluşan lipid peroksidasyonu ile oksidatif ürünler oluşmakta ve zamanla bu oksidatif ürünler organizmanın antioksidan kapasitesini açarak organ disfonksiyonuna, doku ve endotel hasarına neden olmaktadır. Endotelyal fonksiyon bozukluĝu, vasküler hastalık gelişiminde en erken oluşan anormallik olup, uzun dönemde vasküler yeniden yapılanma gibi istenmeyen zararlı sonuçlara neden olmaktadır. Endotelyal fonksiyon bozukluĝunun ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklar ile patofizyolojik olarak ilişkili olduĝu gösterilmiştir. TM tanılı hastalarda endotelyal fonksiyon bozukluĝu ve arteryal kalınlaşmanın erken ateroskleroz gelişme riskini güçlendireceĝi bilinmektedir (59, 91, 92).

Literatür taramalarında TM hasta gruplarının farklı lipid profillerine sahip oldukları tespit edilmiştir (93, 94). Maioli ve arkadaşlarının (93) TM hastalarında yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre LDL, Apo B, Apo E ve lipoprotein A seviyeleri düşük olarak saptanmış ve bu düşüklüğün sebebinin hepatik hasarlanma ile

ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Literatürde TM hastalarında LDL'nin düşürücü etkisi için iki ana mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi anemi olup, TM hastalarında eritropoetin sentezinin artmasına neden olmakta, kemik iliğinde eritropoetik öncül hücrelerinde diferansiyasyonu uyarmakta ve eritroid hiperplaziye yol açmaktadır. Hızlı hücre proliferasyonunun yüksek kolesterol düzeylerine ihtiyaç duyması kolesterol düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. İkinci mekanizma ise vücudun çeşitli bölgelerinde monosit-makrofaj sistem aktivasyonu ile ilişkilidir. Sitokin salınımı ile makrofaj sistemi aktive olmakta ve bu aktivasyon sonucunda makrofaj ve histiositlerin hücre içerisine kolesterol alımı artmaktadır. Kronik inflamasyonun LDL düzeylerini azaltarak kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (95). Gürsel ve ark. (96) 4-16 yaş arasında toplamda 31 TM hastası ve 36 sağlıklı çocuktan oluşan çalışmalarında kronik hemoliz ve vücut demir yükünün erken ateroskleroz ve serum lipid profili arasındaki ilişki değerlendirilmiş, serum total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri düşük, VLDL seviyeleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TM hastalığı olan çocuklarda subklinik aterosklerozun erken yaşlarda başladığı ve bu çocukların erken ateroskleroz gelişimi açısından risk altında oldukları belirtilmiştir. Çalışmamızda TM hastalarında total kolesterol, LDL, HDL değerleri kontrol grubuna göre düşük, VLDL ve TG değerleri ise yüksek olarak saptanmıştır. Total kolesterol, LDL, HDL düşüklüğü ve VLDL ve TG değerlerinin yüksek olarak saptanması Sengsuk ve ark. (97) ve Heitzer ve ark. (98) ve Gürsel ve ark. (96) yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Hashemieh ve ark. (95) 100 TMi grubunda yaptıkları kohort çalışmasında serum lipid profilinin incelenmesi amaçlanmış ve total kolesterol, LDL, HDL, TG ve VLDL seviyeleri ölçülmüş olup TMi hastalarında serum total kolesterol ve LDL değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada talasemi hastalarında düşük lipoprotein seviyelerini açıklamada eritropoezin hızlanması ve kolesterol tüketiminin artması önemli bir mekanizma olarak belirtilmiştir. Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda TMi hastalarında serum lipid profili ve aterosklerotik damar hastalığının gelişmesi sağlıklı grup ile benzer olarak bulunmuştur (99, 100). Çalışmamızda literatüre benzer olarak TMi grubunda total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubundaki değerler ile birbirine daha yakın

olduğu görülmüştür. TMi grubunda total kolesterol ve LDL düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olup, TM grubunda ise en düşük olarak saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde serum total kolesterol seviyesi 200 mg/dl'nin üzerine ve LDL seviyesi 130 mg/dl üzerinde saptanmamıştır. TM grubunda total kolesterol ve LDL düzeylerinin en düşük olarak saptanması, kronik inflamasyonun mevcut olduğu TM hastalarında kolesterol tüketiminin arttığını desteklemektedir. Ayrıca TM hastalarında artmış eritropoetin sentezi nedeniyle eritroid hiperplazi gelişmekte ve hücre proliferasyonu için kolesterole ihtiyaç duyulması nedeniyle kolesterol düzeyleri düşmektedir. Ancak TMi hastalarında inflamasyon ve hemolizin TM'ye göre daha düşük seviyelerde olması eritropoetik aktivitenin daha düşük düzeylerde seyretmesine ve serum lipid profilinde daha hafif değişiklikler meydana gelmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda TMi ve kontrol grubundaki HDL düzeylerinin birbirine daha yakın olduğu ve kontrol grubunda HDL düzeyinin daha yüksek, TM grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur. Antiaterojenik etkili HDL kolesterolün TM grubunda düşük olarak saptanması sonucu bize TM hastalarının erken ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olduklarını düşündürdü.

Talasemi major hastalarında şelasyon tedavisine rağmen demir yükü normalden yüksek saptanmakta ve organ hasarına neden olmaktadır. Mevcut bulgular demir yüklenmesinin TM hastalarında NO biyoyararlılığını azalttığı, endotelial fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermektedir (92). Ferritin yüksekliği koroner arter hastalığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Demir birikimi serbest oksijen radikallerinin oluşmasına, LDL'nin okside LDL'ye dönüşmesine neden olmakta ve sonuç olarak aterosklerozun ilerlemesine ve akut miyokard infarktüsüne (AMI) yol açmaktadır (101). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ortalama ferritin düzeylerine bakıldığında TM da en yüksek değerlerin saptandığı, TMi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmayıp, TM hasta grubundan çok daha düşük bulunmuştur. TM'de saptanan yüksek ferritin düzeylerinin bu hastalarda kronik inflamasyona sebep olduğunu ve endotelial fonksiyon bozukluğunun patogenezinde önemli rol oynadığını dşndrmştir.

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), demir depolanması ile kalp hastalıkları arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu belirterek demir birikiminin miyokard infarktüsü için önemli bir risk faktörü olduğu bildirmiştir (102). Shipra ve ark. (103) yaptıkları çalışmada serum TG, LDL, VLDL, TG ve serum ferritin düzeyleri AMI geçiren hastalarda istatistiksel olarak yüksek, serum HDL seviyeleri ise düşük olarak saptanmıştır. Bu çalışmada AMI geçiren hastalarda serum ferritin ile lipid profili arasında ilişki olduğu ve AMI'lı hastaların dislipidemi ve serum ferritin düzeylerinde artışın AMI özelliklerinden biri olduğu belirtilmiştir.

Sengsuk ve ark. (97) tranfüzyon bağımlı TM hastalarında yaptıkları çalışmada serum ferritin düzeylerinin TG ve VLDL düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda Sengsuk ve ark. (97) yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak serum ferritin düzeyleri ile TG ve VLDL düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Hartman ve ark. (104) yaptıkları çalışmada total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, yüksek ferritin düzeylerine sahip TM ve Talasemi intermedia hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Benzer olarak çalışmamızda demir birikiminin en yüksek bulunduğu TM hastalarında saptadığımız ferritin ile total kolesterol, LDL ve HDL arasındaki anlamlı negatif ilişki TM hastalarındaki kronik inflamasyonun, LDL'yi okside LDL'ye dönüştürerek kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Çalışmamıza benzer olarak Livrea ve ark. (57) TM hastalarında yaptıkları çalışmada da kronik inflamasyon varlığında LDL seviyelerini daha düşük olarak bulmuşlardır.

Chrysohoou ve ark. (94) TM hastalarında total kolesterol, LDL ve ApoA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptamışlar. Bu çalışmada kolesterol seviyelerindeki düşüklüğün nedeninin, anemi, aktive makrofaj sistemi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda Hb ile total kolesterol ve LDL arasında anlamlı pozitif ilişki saptadık. Bu sonucumuz TM grubunda saptanan hipokolesterolominin nedeninin, anemi nedeniyle eritropoezin artması sonucunda kolesterol tüketimindeki artış olduğunu düşüncesini desteklemektedir.

Demir birikimi nedeniyle oksidatif stresin arttığı TM ve TMI hastalarında antioksidan enzim düzeylerinin ve TAOK'un sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (89, 90, 105, 106). Yapılan çalışmalarda TM hastalarında TOS'un arttığı, artan oksidatif hasarın, aşırı denatüre olmuş α ya da β zincirlerinin oluşturduğu serbest radikaller, demir birikimi ve düşük Hb düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5, 61). Vives Corrons ve ark. (107) yaptığı çalışmada TM hastalarında TOS ve oksidatif stres indeksi, talasemiye de kapsayan hemolitik anemiler ve demir eksikliği anemisi ile karşılaştırıldığında yüksek olarak saptanmıştır. TMI hastalarında lipid peroksidasyon göstergelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmış ve TMI grubunun oksidatif strese maruz kaldığı gözlenmiştir (108). Çalışmamızda TAOK ölçümlerine bakıldığında kontrol grubunda en yüksek, TM ve TMI grubunda birbirine daha yakın olmak üzere TM grubunda en düşük olarak saptanmıştır. TOS ölçümleri ise TM grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük olarak bulunmuştur. Literatürde TM hastalarında ferritin yüksekliğinin serbest radikal oluşumu ve antioksidan kapasitenin bozulması ve oksidatif stresin artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5, 61, 108). Cakmak ve ark. (109) yaptıkları çalışmada TM hastalarında TOS ve oksidatif stres indeksini yüksek olarak bulmuşlar ve bu parametreler ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda, TAOK ve TOS'un ferritin ile ilişkisine bakıldığında, literatüre benzer olarak TAOK ile ferritin arasında anlamlı negatif ilişki, TOS ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Ferritin değerlerinin TM grubuna göre TMI grubunda daha düşük olması, ferritin ile oksidatif sistem arasındaki pozitif ilişkiye işaret etmiştir. Bu sonuç bize, TM hastalarında demir birikimi sonucunda ortaya çıkan aşırı oksidatif ürünlerin vücudun antioksidan kapasitesini aştığını göstermiştir.

Sengsuk ve ark. (97) yaptıkları çalışmada tranfüzyon bağımlı TM hastalarında demir yüklenmesinin oksidatif stres, VLDL artışı ile ilişkisi araştırılmış, serum ferritin, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden birisi olan malondialdehit, TG ve VLDL seviyeleri yüksek olarak saptanırken, total kolesterol, LDL, HDL, ve TAOK kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmada demir birikiminin

oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu ve VLDL üretimini arttırdığı, total kolesterol, LDL, HDL düzeylerini azalttığı saptanmış, TM grubunda demir birikiminin mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olarak gösterilmiştir. Literatürde başka bir çalışmada ise oksidatif stres indeksi, TOS, TAOK ile serum lipidleri arasında korelasyon saptanmamıştır (106). Çalışmamızda TAOK ve TOS'un lipidler ile ilişkisine bakıldığında Sengsuk ve ark. (97) yaptıkları çalışma ile benzer olarak TOS ile total kolesterol, HDL ve LDL arasında anlamlı negatif ilişki, TOS ile VLDL, TG arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. TAOK ile total kolesterol, HDL arasında anlamlı pozitif ilişki, TAOK ile VLDL, TG arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. TAOK ile LDL arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonucumuz, oksidatif şiddetin yoğun olarak gözlemlendiği TM hastalarında eritroid öncül hücrelerinin proliferasyonu için kemik iliğinden LDL ve kolesterol geri alımının arttığını, inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karaciğerden sekresyonunun azalması sonucunda VLDL üretiminde artış olduğu sonucunu desteklemektedir. TM hastalarında demir toksisitesi ve serbest oksijen radikallerinin LDL ile etkileşimi sonucunda okside LDL oluşmakta ve aterosklerozun ilerlemesine ve sonuç olarak AMI gelişmesine neden olmaktadır (57). Çalışmamızda TOS ile LDL arasında saptanan anlamlı negatif ilişki, LDL'nin arteriyal duvarda oksidasyon ile modifikasyonu sonucu okside LDL oluşumu sonucunda LDL düzeylerinin azalmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Abdalla MY ve ark. (110) yaptıkları çalışmada, serum ferritin düzeyleri ile lipid peroksidasyonunu gösteren tiyoburbitürik asid reaktif molekülleri (TBARS) ve superoksit dismutaz (SOD) enzimi arasında korelasyon saptamış ve demir birikiminin hücrelerde oksidatif strese katkısı olduğunu göstermiştir. Literatürde farklı bulgu olarak Ondei LS ve arkadaşlarının (108) yaptıkları 49 TM ve 81 kontrol grubundan oluşan TBARS ve antioksidan kapasiteyi göstermede 'Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite'nin (TEAC) kullanıldığı çalışmada, hücresel düzeyde meydana gelen oksidatif stresin proteinlerde bozulmaya ve hücre membranında lipid peroksidasyonuna yol açtığı saptanmıştır. TBARS ve TEAC değerleri ile serum demir, ferritin ve transferin saturasyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle transferrine bağlı olmayan demir (non-transferrin bound iron-NTBI) ve labil

plazma demiri (LPI) gibi vücut demir yükü ile serbest radikal oluşumu arasında korelasyon gösteren belirteçlere ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (108).

Yapılan son çalışmalarda belirtildiği gibi vasküler endotelial hasarın belirteçlerinden biri olan PTX-3'ün oksidatif strese yanıt olarak arttığı ve bu nedenle inflamasyonda erken bir tanı belirteci olarak kullanılabilceği ileri sürülmektedir (9,15). Vasküler hastalıkların PTX-3 ile ilişkisi incelendiğinde; PTX-3 düzeylerinin myokard enfarktüsünde ve koroner kalp hastalıklarında plazmada arttığı, hastalık aktivitesi ile PTX-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandığı gösterilmiş ve kardiyovasküler hastalıkları belirlemede PTX-3'ün CRP'den daha duyarlı olduğu saptanmıştır (14). Rolph ve ark. (13) PTX-3 ekspresyonunu ilerlemiş insan aterosklerotik lezyonlarında göstermiş ve PTX-3'ün makrofajlar ve endotel hücreleri yanısıra düz kas hücreleri tarafından da üretildiğini bildirmiştir. Matsui ve ark. (111) AMI ile başvuran 204 hastada yaptıkları çalışmada, yüksek PTX-3 düzeyinin kardiyak ölüm, tekrar hastaneye yatış ve kalp yetmezliği gelişimi için bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Üstündağ ve ark. (112) göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 83 hastada yaptıkları çalışmada nötrofil aktive peptid 2 (NAP2) ve PTX-3'ün troponin ve CK-MB'ye (kreatin kinaz-MB) üstünlüğünün olup olmadığını, erken tanıdaki rolünü araştırmışlar ve PTX-3'ün erken tanı belirteci olarak kullanılabilceğini, sensitivitesinin %98, spesifitesinin %100 olduğunu belirtmişlerdir. Panichi ve ark. (113) koroner arter hastalığında PTX-3'ün sadece miyozit hasarının erken bir göstergesi değil, aynı zamanda akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda prognostik bir faktör olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir.

Vaskulitik hastalıklarda hastalığın klinik aktivitesiyle serum PTX-3 düzeyinin korele olduğu ve hastalığın izleminde önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (87). Dagna ve ark. (114) yaptıkları çalışmada Takayasu arteritli 57 hasta incelenmiş olup atak sırasındaki Takayasu artritli 27 hastanın serum PTX-3 düzeyinin, atak döneminde olmayan hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Fazzini ve ark. (87) küçük damar vaskülitli olan hastaları değerlendirildiği araştırmasında hastalıkların aktif döneminde PTX-3 düzeyininin remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu

saptamış ve PTX-3'ün vaskülitik hastalıklarda aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PTX-3 değeri TM grubunda yüksek, TMi grubunda ise düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize talasemi hastalarında klinik bulgular ağırlaştıkça PTX-3 seviyesinde artış olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda PTX-3, TAOK, TOS ilişkisine bakıldığında PTX-3 ile TAOK arasında anlamlı negatif ilişki, PTX-3 ile TOS arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bulgular TM grubunda oluşan oksidatif ürünler karşısında zamanla organizmanın antioksidan kapasitesinin yetersiz kaldığını oluşan oksidatif stres sonucunda lipid peroksidasyon ürünlerinin artışının talasemi hastalarında endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği ve aterojenik vasküler komplikasyonların görülmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Banjerpongchai ve arkadaşlarının (115) in vitro ortamda yaptığı çalışmada, talasemik hasta serumları hücre kültürlerine ekildiğinde vasküler endotelial hücre fonksiyonlarında bozulma meydana geldiği gözlenmiştir. Literatürde benzer olarak lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden birisi de malondialdehit (MDA) olup eritrosit ve plazma MDA düzeyi in vivo serbest radikaller aracılığı ile oluşan doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (5). Yapılan birçok çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin talasemik hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (5, 116, 117). Bizim çalışmamızda TM grubunda PTX-3 seviyelerinin yüksek saptanması oksidatif stresin ve demir birikiminin oluşturduğu vasküler endotelial hasarın belirteci olarak PTX-3'ün kullanılabileceğini düşündürdü.

Aggeli ve ark. (118) TM tanılı 67 hasta ve 71 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmada TM hastalarında endotelial fonksiyonu değerlendirmişler ve TM hastalarında meydana gelen endotelial hasarı, inflamatuvar belirteç seviyelerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. TM hastalarında endotelial fonksiyon bozukluğu ve inflamatuvar sürecin derecesi ile serum ferritin seviyelerinin korele olduğu gözlenmiştir. Simon A ve ark. (119) yaptıkları çalışmada periyodik ateş sendromlu hastalarda ateşli dönemde akut faz göstergelerini araştırmış ve CRP tüm hastalarda yüksek, ferritin %61 hastada, PTX-3 ise %38 hastada yüksek seviyelere ulaştığı

gözenmiştir. Bu durumu, periyodik ateş sendromunun TNF α , IFN γ ve IL-6 sitokinleri ile daha çok ilişkili olması, sedimentasyon ve CRP yüksekliği ile seyretmesi, PTX-3'ün sınırlı yükselmesinin sebebinin IL-1 aracılı akut faz reaktanı olması ile açıklamışlardır. Çalışmamızda PTX-3 ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Oksidatif stres ve PTX-3 düzeyindeki artışın birlikte olması TM hastalarında inflamatuvar olayın şiddeti ile serum PTX-3 düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Bu bulgular bize, inflamatuvar sürecin vasküler endotelial fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceğini ve vasküler komplikasyonların patofizyolojisinin bir parçası olabileceğini düşündürdü. TM hastalarında endotelial fonksiyonu değerlendiren bir çalışmada TM hastalarının hasarlanmış endotelial fonksiyonunu IL-6 gibi inflamatuvar belirteç seviyelerinde artış ile ilişkili bulunmuştur (118). Çalışmamızda bakılan kısa pentraksin grubunun üyesi olan ve karaciğerde akut enfeksiyon ve inflamasyon sonucunda IL-6'ya yanıt olarak üretilen CRP düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup PTX-3 ile CRP arasında ilişki bulunmamıştır. Kontrol grubu ile TM'li ve TMi'li hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmaması, gruplarımızda akut enfeksiyonun olmaması ile açıklanabilir. Bu sonuç bize PTX-3'ün kronik inflamasyonun göstergesinde daha değerli bir belirteç olabileceğine işaret etmiştir.

Hahalis ve ark. (120) yaptıkları çalışmada, transfüzyon bağımlı olmayan beta talasemi intermedia'lı hastalarda endotelial fonksiyon bozukluğunu ve subklinik ateroskleroz varlığını karotis arter intima media kalınlığındaki artışı inceleyerek saptamışlardır. Bir çalışmada transfüzyon bağımlı TM hastalarında demir yüklenmesinin oksidatif stres ve lipid parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada serum ferritin, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden birisi olan malondialdehit, TG ve VLDL seviyeleri yüksek saptanırken, total kolesterol, LDL, HDL, ve TAOK kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak, demir birikiminin oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu, VLDL üretimini arttırdığı, total kolesterol, LDL, HDL düzeylerini azalttığı saptanmış ve demir birikimi TM hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olarak gösterilmiştir (97). Çalışmamızda serum lipid düzeylerini PTX-3, TAOK ve TOS ile karşılaştırdık. PTX-3 ile total kolesterol arasında anlamlı negatif ilişki, TOS ile total kolesterol

arasında anlamlı negatif ilişki, TAOK ile total kolesterol arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Diğer yandan TM hastalarında total kolesterol düzeylerinin TMI ve kontrol grubuna göre düşük bulduk. Bu sonucumuz, TM hastalarında meydana gelen oksidatif stresin lipid peroksidasyonuna yol açtığını ve total kolesterol seviyelerini azalttığı görüşünü destekleyerek oluşan oksidatif hasarın endotel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceğini düşündürdü.

Literatürde 41 metabolik sendromlu hastada yapılan çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda plazma PTX-3 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. PTX-3 ile serum lipid profilinin incelendiğinde, plazma PTX-3 düzeyi ile total kolesterol, LDL ve HDL arasında negatif ilişki, trigliserid ile pozitif ilişki olduğu saptanmış. Trigliserid seviyelerinin yüksek olması metabolik sendromda vasküler inflamasyonun oluşmasına katkıda bulunduğu böylelikle PTX-3 üretiminin artmasına neden olduğu düşünülmüştür (121). Çalışmamızda PTX-3 ve TOS ile TG arasında anlamlı pozitif ilişki, TAOK ile TG arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. PTX-3 ve TOS ile VLDL arasında anlamlı pozitif ilişki, TAOK ile VLDL arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. PTX-3 ile TG arasındaki pozitif ilişki literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (121). Bu bulgular ateroskleroz gelişiminde önemli role sahip olan VLDL ve TG'nin talasemi hastalarında oksidatif stres ile meydana gelen endotelial hasara katkıda bulunduğu, erken yaşlarda başlayan prematür ateroskleroz gelişiminden ve talasemi hastalarında görülen morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda PTX-3 ile HDL arasında anlamlı negatif ilişki saptanmış olup aynı şekilde TOS ile HDL arasında anlamlı negatif ilişki ve TAOK ile HDL arasında ise anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Antiaterojenik etkili HDL'nin TM'li hastalarda düşük olarak bulunması ve PTX3, TAOK ve TOS arasındaki ilişki, HDL düşüklüğünün vasküler endotelial hasar ve ateroskleroz gelişimi için kolaylaştırıcı faktör olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız Gursel ve ark. (96) yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak TM hastalarında prematür ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda PTX-3 ile LDL arasında ve TAOK ile LDL arasında ilişki saptamadık. Çalışmamıza benzer olarak literatürde PTX-3 ile LDL arasında ilişki görülmemiştir (122). Bir başka çalışmada ise bizim bulgularımızdan

farklı olarak PTX-3 ile LDL arasında negatif ilişki saptanmıştır (121). Bunun nedeni aterosklerotik plak ve vasküler endotelyal hasar oluşumunda en önemli molekül olan okside LDL'nin, LDL modifikasyonu sonucu oluşması ile açıklanmıştır. Çalışmamızda okside LDL düzeylerinin bakılmamasının, çalışmamızın kısıtlı yanlarından biri olduğunu düşünmekteyiz.

Elshazly SA ve ark. (123) yaptıkları çalışmada orak hücre anemili hastalarda vazookluziv krizler sırasında, asemptomatik fazda olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda plazma PTX-3 seviyeleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Plazma PTX-3 seviyeleri, asemptomatik fazda olan orak hücreli anemili hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmamış olup, ağrılı kriz sırasında yüksek olduğu saptanmış ve PTX-3'ün inflamatuvar ve iskemik olaylarda yükseldiği belirlenmiştir. Çalışmamızda TM hastalarında PTX-3 ile hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, PTX-3'ün Hb ve Htc arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular TM'li hastalardan alınan örneklerin eritrosit transfüzyonu öncesi olması nedeniyle mevcut olan anemi ile ilişkili olduğu kanısındayız. PTX-3 ile Hb arasındaki negatif ilişki, TM hastalarında görülen aneminin vasküler endotelyal hasar için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda demir birikiminin ve oksidatif stresin oluşturduğu vasküler endotelyal hasarın yoğun olarak gözlemlendiği TM'li hastalarında PTX-3 seviyeleri ile TOS, TG ve VLDL arasında pozitif ilişki, TAOK ve HDL arasında ise negatif ilişki saptanmıştır. Bu sonuç bize oksidan stres arttıkça PTX-3 düzeylerinin arttığını, ateroskleroz gelişiminde önemli olan VLDL ve TG'nin talasemi hastalarında oksidatif stres ile meydana gelen endotelyal hasara katkıda bulunduğunu, erken yaşlarda başlayan prematür ateroskleroz gelişiminden ve talasemi hastalarında görülen morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Antiaterojenik etkili HDL'nin TM hastalarında düşük olması vasküler endotelyal hasar ve ateroskleroz gelişimi için kolaylaştırıcı faktör olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak vasküler endotelyal hasarın PTX-3 ile değerlendirilebileceği, PTX-3'ün talasemi hastalığının klinik şiddeti ile pozitif ilişkide olduğu ve Talasemi hasta grubunun izleminde kullanılabilecek erken bir belirteç olabileceği sonucuna varıldı.

SONUÇLAR

1. TM, TMi ve sağlıklı kontrol grubu hastalar yaş ve cinsiyet, vücut ağırlığı, VKI, boy, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
2. TM grubunda serum total kolesterol, LDL, HDL değerleri TMi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı.
3. TM grubunda serum VLDL ve TG değerleri TMi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.
4. TM grubunda serum ferritin değerleri TMi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.
5. Tüm gruplar arasında serum CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. Çalışma gruplarının serum TAOK değerleri en düşük TM grubunda, en yüksek sağlıklı kontrol grubunda bulundu. TAOK değeri TM ile TMi ve sağlıklı kontrol grubu arasında, TMi ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
7. Çalışma gruplarının serum TOS değerleri en yüksek TM grubunda, en düşük sağlıklı kontrol grubunda bulundu. TOS değeri TM ile TMi ve sağlıklı kontrol grubu arasında, TMi ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
8. TOS ile VLDL, TG arasında anlamlı pozitif ilişki, total kolesterol, LDL, HDL arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.

9. TAOK ile VLDL, TG arasında anlamlı negatif ilişki, total kolesterol, HDL arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
10. TAOK ile LDL arasında ilişki saptanmadı.
11. Ferritin ile total kolesterol, LDL, HDL arasında anlamlı negatif ilişki, VLDL, TG arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
12. Hb ile total kolesterol, LDL, HDL arasında anlamlı pozitif ilişki, VLDL, TG arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.
13. Serum PTX-3 değerleri en yüksek TM grubunda, en düşük sağlıklı kontrol grubunda bulundu. PTX-3 değeri TM ile TMI ve sağlıklı kontrol grubu arasında, TMI ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
14. PTX-3 ile TAOK arasında anlamlı negatif ilişki, PTX-3 ile TOS arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
15. PTX-3 ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
16. PTX-3 ile CRP arasında ilişki bulunmadı.
17. PTX-3 ile total kolesterol ve HDL arasında anlamlı negatif ilişki, PTX-3 ile VLDL ve TG arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. PTX-3 ile LDL arasında ilişki bulunmadı.
18. PTX-3 ile Hb arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.

1. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica*. 2011;96(11):1573-5.
2. Çürük M,A. Hemoglobinopatilerde Tarama ve Tanı Yöntemleri Neler Olmalı? 3. Uluslar arası Talasemi Yaz Okulu ve Avrupa Transfüzyon Tıbbı Okulu.Antalya, 20-25.5.2004:157-67.
3. Fridovich I. Oxidative Stres. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group, 2001.
4. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P,Pootrakul P, Hershko C, Cabantchick Z. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102:2670–7.
5. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996;88:3608–14.
6. Kukongviriyapan V, Somparn N, Senggunprai L, Prawan A, Kukongviriyapan U, Jetsrisuparb A. Endothelial Dysfunction and Oxidant Status in Pediatric Patients with Hemoglobin E-b Thalassemia. *Pediatr Cardiol*. 2008 Jan;29(1):130-5.
7. Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y. Evaluation of preclinical atherosclerosis by flow-mediated dilatation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:782–86.

8. Amer J, Fibach E. Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2005;129:435–41.
9. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054–2059.
10. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity, *Vaccine* 2003;21(2):43–47.
11. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:38-54.
12. Introna M, Vidal Alles V, Castellano M, Picardi G, De Gioia L, Bottazzai B, et al. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;87: 1862-72.
13. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GH. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:e10–e14.
14. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:161–7.
15. Doni A, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, Garred P, Mantovani A. Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX3 with the complement system. *Immunobiology* 2012;217:1122-8.

16. Thein SL. Genetic modifiers of beta thalassemia. *Haematologica* 2005;90(5):649-60.
17. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. In Günçağ D (Editör) *Klinik Hematoloji*, İstanbul; Nobel Matbaacılık 2003: s. 137-47
18. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore: Williams Wilkins, 2006: 1405-48.
19. Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1843-54.
20. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging health burden. *Blood* 2010;115:4331-6.
21. Sanem Yıldız, Ayfer Atalay, Hüseyin Bağcı, Erol Ömer Atalay. Beta-thalassemia mutations in Denizli province of Turkey. *Turk J Hematol*. 2005; 22(1):19-23.
22. Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve Anormal Hemoglobinler, Canatan D, Aydınok Y(editörler). *Talasemi ve Anormal Hemoglobinler*, s.11-19, Retma Yayıncılık Ltd.Antalya 2007.
23. Nussbaum RL, Mc Lnes RR, Willard HF. *Principles of Molecular Diseases. Lessons from the Hemoglobinopathies*. Eds; W. B. Saunders Company. Thompson&Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia. 2001:181–201.

24. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2001.
25. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nahan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE; Lux SE (eds). Nathan and Oski's hamatology of infacy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. 1015-106.
26. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi Kitapçığı. 2th Ed. Tunç B, Timur H.İ, Tarama Programları ve Yöntemleri. Nisan 2003, Antalya.33-42.
27. Thein SL. Beta-Thalassaemia Prototype of a Single Gene Disorder with Multiple Phenotypes. Int J Hematol. 2002; 76: 96–104.
28. Andreoli T. Hemoglobin molekülünün stabilitesindeki değişiklikler. In Çalangu S, Sıva A, Tuzcu M (Çevirenler) Cecil Essential of Medicine. 4.Edisyon, İstanbul; Çevik matbaa 1977: s. 387.
29. Advani R, Sorenson S, Shinar E, Lande W, Rachmilewitz E, Schrier SL. Characterization and comparison of the red blood cell membrane damage in severe human α and β thalessemia. Blood 1992;79:1058-63.
30. Chiu D, Lubin B. Oxidative haemoglobin denaturation and red blood cell destruction: the effect of heme on red cell membranes. Semin Hematol 1989; 26:128-35.
31. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. Curr Opin Hematol. 2002;9(2):123-6.

32. Stanley L, Schrier. Pathophysiology of the Thalassemias. *West J Med* 1997;167:82-89.
33. Higgs DR., Thein SL. The pathophysiology of The thalassemias. D.J Weatherall, J.B Clegg (eds), *The Thalassemia syndromes*, 4th edition, pp.192-236, Blackwell Scientific, Oxford UK 2001.
34. Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Prensipiler. Canatan D, Aydınok Y (editörler), *Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi*, s.101-107, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
35. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia- a global public health problem. *Nature Med.* 1996; 3: 4749.
36. Schuman JE, Tanser CL, Péloquin R, de Leeuw NK. The erythropoietic response to pregnancy in beta-thalassaemia minor. *Br J Haematol.* 1973;25:249-60.
37. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol.* 1977;67:219-26.
38. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007;13:291-304.
39. Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, Shanthimala S. A novel molecular basis for Beta thalassemia intermedia poses new questions about its pathophysiology. *Blood* 2005;106:3251-55.

40. Safaya S, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HH, Adams JG. Homozygous beta-thalassemia without anemia. *Blood*. 1989;73:324-8.
41. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;21:5-11.
42. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Eds; Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1623–34.
43. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron Deficiency and Overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 40-61.
44. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Radic Biol Med*. 2014;72:23-40
45. Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, eds. *William's Hematology*. New York:Mc Graw-Hill, 1995: 581-615.
46. Baksi AJ, Pennell DJ. Randomized controlled trials of iron chelators for the treatment of cardiac siderosis in thalassaemia major. *Front Pharmacol*. 2014; 23:5:217.
47. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118:3479-88.
48. Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2009;33:37-45.

49. Balci YI, Gurses D. Detection of early cardiac dysfunction in patients with β -thalassemia major and thalassemia trait by tissue doppler echocardiography. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(6):486-96.
50. Aydınok Y. Talasemide Demir Yüğü ve Şelasyon. Canatan D, Aydınok Y (editörler), Talasemi ve Anormal Hemoglobinler, s.159-173, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
51. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavaklı K, Niglı G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002;48:50-4.
52. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Meta* 2003;16:957-64.
53. Martin A, Thompson AA. Thalassemias. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1383-91.
54. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol.* 2006; 61: 40–52.
55. Canatan D. Talasemide iskelet sorunları. 1.Uluslararası Talasemi Yaz Okulu. Antalya 2000;22-6.
56. Özyürek R. Hemoglobinopatilerde Kardiyak Komplikasyonlar. Canatan D, Aydınok Y (editörler), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi, s.175-177, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.

57. Livrea MA, Tesoriere L, Maggio A, D'Arpa D, Pintaudi AM, Pedone E. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenic risk in β -thalassemia. *Blood*. 1998; 10: 3936-42.
58. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia; today-prediction, prevention and management. *Eur J Haematol*. 2007; 80: 93–106.
59. Sessa WC. Regulation of endothelial derived nitric oxide in health and disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100 Suppl 1: 15–18.
60. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, et al. Oxidative Status and Malondialdehyde in β -thalassaemia Patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32:555-601.
61. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Khelil A.H, Feki M, Amri F, et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta*, 2003; 338:(79-86).
62. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccoli L, Iron Release, Oxidative Stress and Erythrocyte Ageing. *Fre Rad Bio Med*, 2002;32(7):568-70.
63. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994; 344: 721-5.
64. Söker M. Beta talasemili çocuklarda oksidan-antioksidan sistem ve lenfosit DNA hasarı. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*, 2008.

65. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol.* 2001; 54:356–61.
66. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem,* 2004;37:277-85.
67. Kwaiathowski J. The Hemoglobinopathies. Lanzkowsky P (ed), *Pediatric Hematology and Oncology*, 3th ed, pp.124-440, Amsterdam Academic Press 2000.
68. Dubey AP, Parakh A, Dubish S. Current Trends in the Management of Beta Thalassemia. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 739–43.
69. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-Thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353:1135–46.
70. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders, 2003: 842-920.
71. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol.* 2014;165(6):745-55.
72. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 2012;120:3657-69.

73. Capellini MD, Cohen A, Piga A, Porter J, Taher A (eds). Guidelines for the clinical management of thalassemia 2nd ed. Published by Thalassemia International Federation. Cyprus: Team up Creations; 2007.
74. Apperley J, Carreras E, Glukman E, Gratwohl A, Masszi T(eds) EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Trasplantation- 5Th edition. ESH Congress book. 2008.
75. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. Nature. 2010;467:31822.
76. Hemoglobinopati kontrol programı. Talasemi ve hemoglobinopatiler. Tanı ve Tedavi. Talasemi Federasyonu. (Editörler Canatan, Aydınok), Antalya:2007.
77. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983;34:141–212.
78. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. J Leukoc Biol. 2006;79(5):909-12.
79. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin PTX3 in pulmonary infection and acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;292(5):1039-49.

80. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol*, 2006;45:326-330.
81. Hsu YC, Perin MS. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization, *Genomics* 1995;28:220–7.
82. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267(31):22190-7.
83. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*, 2008;28:1-13.
84. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14 a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150:1804-12.
85. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med*, 2008;36(8):2302-8.
86. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29: 1404-7.

87. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, D'Auria F, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44:2841-50.
88. Peri G, Inrona M, Corradi D, Lacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102(6):636-41.
89. Waseem F, Khemomal KA, Sajid R. Antioxidant status in beta Thalassemia major: A single-center study *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(4):761-3.
90. Fibach E, Rachmilewitz EA. The role of antioxidants and iron chelators in the treatment of oxidative stress in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.*2010;1202:10-6.
91. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, et al. Alterations in vascular endothelial cell related plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. *Thromb Haemost* 1995;74:1045-9.
92. Cheung YF, Chan GCF, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* 2002;106:2561-6.
93. Maioli M, Vigna GB, Tonolo G, Brizzi P, Ciccarese M, Donegà P, et al. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein(a) concentration and isoforms in beta-thalassemia. *Atherosclerosis.* 1997;131: 127–33.
94. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Komsa K, Barbetseas J, Karagiorga M, et al. Distribution of serum lipids and lipoproteins in patients with

beta thalassaemia major; an epidemiological study in young adults from Greece. *Lipids Health Dis.* 2004; 3: 3–8.

95. Hashemieh M, Javadzadeh M, Sihirkavand A, Sheibani K. Lipid profile in minor thalassemic patients: a historical cohort study. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2011;37(1):24-7.
96. Gursel O, Kurekci AE, Tascilar E, Ileri T, Altun D, Tapan S, et al. Premature atherosclerosis in children with β -thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(8):630-4.
97. Sengsuk C, Tangvarasittichai O, Chantanaskulwong P, Pimanprom A, Wantaneeyawong S, Choowet A, et al. Association of iron overload with oxidative stress, hepatic damage and dyslipidemia in transfusion-dependent β -Thalassemia/HbE patients. *Indian J Biochem.* 2014 (Available on 2015/7/1)
98. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
99. Wang CH, Schilling RF. Myocardial infarction and thalassemia trait: an example of heterozygote advantage. *Am J Hematol* 1995;49:73-5.
100. Hashemi M, Shirzadi E, Talaei Z, Moghadas L, Shaygannia I, Yavari M, Amiri N, et al. Effect of heterozygous beta-thalassemia trait on coronary atherosclerosis via coronary artery disease risk factors: a preliminary study. *Cardiovasc J Afr.* 2007;18:165-8.

101. Ulger Z, Aydinok T, Gurses D, Levent E, Ozyurek AR. Stiffness of the abdominal aorta in beta-thalassemia major patients related with body iron load. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:647-52.
102. Umesh NK, Monica BK, Christopher TB, Shelly KT. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients with Coronary Heart Disease. *Jama.* 2003;290(7):898-94.
103. Shipra, Gupta BK, Solanki R, Punia H, Agarwal V, Kaur J, et al. Relationship of Lipid Profile and Serum Ferritin levels with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):10-13
104. Hartman C, Tamary H, Tamir A, Shabad E, Levine C, Koren A, et al. Hypocholesterolemia in children and adolescents with beta-thalassemia intermedia. *J Pediatr.* 2002;141(4):543-7.
105. Kattamis C, Lazaropoulou C, Delaporta P, Apostolakou F, Kattamis A, Papassotiriou I. Disturbances of biomarkers of iron and oxidant-antioxidant homeostasis in patients with beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;8(2):256-62 .
106. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):287-91
107. Vives Corrons JL, Miguel-Garcia A, Pujades MA, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S, Linares M, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to invitro oxidative stress. *Eur J Haematol* 1995;55:327-331.

108. Ondei LS, Estevão IF, Rocha MI, Percário S, Souza DR, Pinhel MA, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia heterozygotes. *Rev Bras Hematol Hemoter.*2013;35(6):409-13
109. Cakmak A, Soker M, Koc A, Erel O. Paraoxonase and arylesterase activity with oxidative status in children with thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(8):583-7.
110. Abdalla MY, Fawzi M, Al-Maloul SR, El-Banna N, Tayyem RF, Ahmad IM. Increased oxidative stress and iron overload in Jordanian β -thalassemic children. *Hemoglobin.* 2011;35(1):67-79.
111. Matsui S, Ishii J, Kitagawa F, Kuno A, Hattori K, Ishikawa M et al. Pentaksin 3 in unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010;210(1):220–5.
112. Üstündağ ve ark. Acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran Hastalarda, Nötrofilaktive peptit 2 ve Pentaksin 3 düzeylerinin tanıda rolü, Troponin ve CKMB ile karşılaştırılması (Doktora Tezi). Diyarbakır: Dicle Üniviversitesi; 2010.
113. Panichi V, Scatena A, Migliori M, Marchetti V, Paoletti S, Beati S. Biomarkers of chronic inflammatory state in uremia and cardiovascular disease. *Int J Inflam* 2012;2012:360147.
114. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentaksin 3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):425-33.

115. Banjerdpongchai R, Wilairat P, Fucharoen S, Bunyaratvej A. Morphological alterations and apoptosis of endothelial cells induced by thalassaemic serum in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28: 149-54
116. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem* 1990; 16: 259-264.
117. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with β -thalassaemia major. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(7):780-5.
118. Aggeli C, Antoniades C, Cosma C, Chrysohoou C, Tousoulis D, Ladis V, et al. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassaemia major. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):80-4.
119. Simon A., Bijzet J., Voorbij H. A. M., Mantovani A, Van der Meer JW, Drenth JP. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 247–253.
120. Hahalis G, Kalogeropoulos A, Terzis G, Tselepis AD, Kourakli A, Mylona P et al. Premature atherosclerosis in non-transfusion-dependent β -thalassaemia intermedia. *Cardiology* 2011;118(3):159-63.
121. Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C, Vinci P, Biolo G, Fonda M, et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med*.2009(9):243-248.

122. Nakamura A, Miura S, Shiga Y, Norimatsu K, Miyase Y, Suematsu Y, et al. Is pentraxin 3 a biomarker, a player, or both in the context of coronary atherosclerosis and metabolic factors?. *Heart Vessels* 2014. DOI 10.1007/s00380-014-0553-0.

123. Elshazly SA, Heiba NM, Abdelmageed WM. Plasma PTX3 levels in sickle cell disease patients, during vasoocclusion and acute chest syndrome (data from Saudi population). *Hematology*.2014;19(1):52-9.