



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**"TALASEMİ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE ESER
ELEMENT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI"**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Çiğdem ÖZTÜRK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Edip UÇAR**

HATAY 2018

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**"TALASEMİ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI"**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem ÖZTÜRK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Edip UÇAR

HATAY 2018

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Adı: "Talasemi hastalarında oksidatif stres ve eser element düzeylerinin araştırılması"

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Çiğdem ÖZTÜRK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr.Hasan KAYA

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur

(imza).....

Prof.Dr.Edip UÇAR

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Edip UÇAR
2. Doç.Dr.Gül İLHAN
3. Doç.Dr.Adnan TAŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, hekimlik mesleğini tüm güzellikleri ile öğrenmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yardımcı olan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Edip UÇAR' a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. İç Hastalıkları Anabilim dalındaki saygı değer hocalarım Prof. Dr Faruk Hilmi TURGUT' a, Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK' e, Prof. Dr. Mehmet DEMİR' e, Doç. Dr. Gül İLHAN' a, Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN' a, Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ' a, Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN' a, Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON' a uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini paylaştıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin çalışılmasında sağladığı büyük destek için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Abdullah ARPACI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr.Melda AĞIR, Uzm. Dr.Özge ESKİOCAK, Dr.Damla DEMİR, Dr.Ümran GEZİCİ GÜNEŞ başta olmak üzere asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her adımında yanımda olan benden desteklerini esirgemeyen ve sevgilerini her zaman hissettiren canım ailem; babam İskender EROĞLU'na, annem Rebva EROĞLU' na, kardeşlerim İrem GEDİKLİ ve Reşit Cem EROĞLU' na teşekkürlerimi sunarım. Sonradan katıldığım ve bir parçası olmaktan gurur duyduğum ailem Fuat ÖZTÜRK' e, Emel ÖZTÜRK' e ve Mehmet Ali ÖZTÜRK' e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince beni her zaman cesaretlendiren, attığım her adımda arkamda olduğunu bildiğim, karşılaştığım her sorunu dinleyip sabırla çözüm bulan, tüm stresli zamanlarımda anlayış ve sabrını hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Dr.Ozan Utku ÖZTÜRK' e tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Hemoglobin, İşlevi ve Varyantları	4
2.2.Hemoglobinopatiler	5
2.3.Talasemi.....	5
2.3.1.Tanım	5
2.3.2 Tarihçe	5
2.3.3.Epidemiyoloji.....	7
2.3.4.Moleküler Patoloji ve Genetik	8
2.4.Alfa Talasemi.....	9
2.5.Beta Talasemi	10
2.5.1.Beta Talasemi Fizyopatoloji	10
2.5.2.β-Talasemi minör	12
2.5.3.Talasemi Minörün Laboratuvar Bulguları	13
2.5.4.Talasemi Minörün Klinik Bulguları.....	13
2.5.5.Beta Talasemi İntermedia	13
2.5.3.B Talasemi Majör	14
2.5.3.1.Klinik Bulgular.....	15
2.5.3.2.Talasemi Majör Laboratuvar	16
2.5.3.3.Talasemi Majör Tanı	16
2.5.3.4.Talasemi Majör un Komplikasyonları.....	17
2.6.Talasemi Tedavisi	22
2.7.Eradikasyon ve Prenatal tanı	30
2.8.Eser Element.....	31

2.8.1.Demir	31
2.8.2.Çinko.....	33
2.8.2.1.Talasemi ve Çinko.....	33
2.8.3.Kalsiyum.....	34
2.8.4.Bakır.....	35
2.8.5.Magnezyum.....	36
2.9.Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasite	38
2.9.1.Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres.....	38
2.9.2.Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları	41
2.10.Antioksidan Sistemler.....	41
2.10.1.Enzimatik Antioksidanlar	42
2.10.1.1.Glutatyon Peroksidaz (GPX).....	42
2.10.1.2. Katalaz (CAT)	42
2.10.1.3.Süperoksit Dismutaz (SOD).....	42
2.11.Talasemi ve Oksidatif Stres.....	43
7.KAYNAKÇA.....	65
8.ÖZGEÇMİŞ	78

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hasta ve Kontrol Gruplarında SOD Düzeyleri.....	53
Şekil 2: Hasta ve Kontrol Gruplarında GPX Düzeyleri.....	54



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: GPX Çalışma Planı Pipetleme İşlemi.....	46
Tablo 2: CAT Çalışma Planı Pipetleme İşlemi.....	47
Tablo 3: SOD Enziminin Aktivite Tayini Assay Reaktifinin Hazırlanması.....	48
Tablo 4: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Tam Hacim Çalışılacaksa) Pipetleme İşlemi.....	49
Tablo 5: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Yarı Hacim Çalışılacaksa) Pipetleme İşlemi.....	49
Tablo 6: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Tam Hacim Çalışılacaksa) CuCl Hazırlanması.....	50
Tablo 7: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Yarı Hacim Çalışılacaksa) CuCl Hazırlanması.....	50
Tablo 8: Katılımcıların Gruplarına Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımları.....	51
Tablo 9: Gruplara Göre SOD, CAT ve GPX Değerleri.....	52
Tablo 10: Hasta ve Kontrol gruplarında Ca, Fe, Cu, Zn ve Mg'nin Raw Intensities Değerleri.....	53

KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
AAS	: Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi
β -TI	: β -talasemi İntermedia
β	: Beta
β -TM	: Beta -Talasemi Majör
CAT	: Katalaz
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kodon
Cl	: Klor
Cu	: Bakır
λ	: Delta
DFO	: Desferrioksamin
DFP	: Deferipron
DFR	: Deferasiroks
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Fe	: Demir
γ	: Gamma
GPX	: Glutasyon peroksidaz
HB:	Hemoglobin
HbF	: Fetal hemoglobin
HCT	:Hematokrit
H ₂ O ₂	:Hidrojen Peroksit
HO [·]	:Hidroksi Radikali
K	:Potasyum
LOOH	:Lipid Hidroperoksidasyonu
MCV	:Ortalama Eritrosit Hacmi
MCHC:	Ortalama Eritrosit Hemoglobin
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Magnezyum

Na : Sodyum
NTBI : Transferine Bağlı Olmayan Demir
NO : Nitrik oksit
O₂ : Oksijen
O₂⁻ : Süperoksid
O⁻ : Singlet Oksijen
OSİ : Oksidatif Stres İndeksi
PCR : Polimeraz Zincirleme Tepkimesi
Po : Fosfat
RDW : Eritrosit Dağılım Hacmi
RNA : Ribonükleik Asit
RNS : Reaktif Nitrojen Türleri
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
Se : Selenyum
SOD : Süperoksid Dismutaz
TAK : Total Antioksidan Kapasite
TOS : Total Oksidan Seviye
Zn : Çinko

ÖZET

TALASEMİ HASTALARINDA ESER ELEMENT VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Bu hastalığı nedeni ile takipli kişilerde sağkalım için tekrarlanan kan nakline ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durum demir aşırı yüklenmesi, antioksidan enzimlerin değiştirilmesi ve diğer eser element seviyeleri nedeniyle oksidatif strese ve doku hasarına neden olabilir. Bulgular ışığında, talasemi hastalarında oksidatif stresin başlıca nedeninin, ikincil demir yüklemesi, serum elementlerindeki değişiklikler ve antioksidan enzim düzeyleri ile aşırı serbest radikal üretimine bağlı doku hasarından kaynaklandığını gösterildi. Talasemi hastalarında bakır, demir ve çinko gibi eser elementlerin rolünü belirlendi. Talasemi hastalarında oksidatif hasarın ve ilgili komplikasyonların boyutunu azaltmak için gerekli eser elementler ve mineraller ile birlikte selektif antioksidanların uygulanması daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyar. Talasemi ve sağlıklı kişiler arasındaki eser element ve oksidatif marker düzeylerinin talasemi hastalarındaki önemini belirlemek amaçlandı.

Amaç: Çalışmamızda talasemi tanısı olan hastalarda oksidatif stres ve eser element düzeylerinin belirlenmesi ve talasemi hastalarında bu değerlerin yeni tedaviler geliştirmek açısından önemini ortaya çıkarılması amaçlandı.

Gereç Yöntem: Çalışmamızda Hatay Devlet Hastanesi talasemi merkezine 01.10.2017-01.10.2018 tarihleri arasında başvuran talasemi tanısı olan 65 hasta ile Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye Polikliniğine başvuran 56 sağlıklı kişi kıyaslandı.

Talasemi hastalarının takip ve tedavisinde rutin olarak hemogram 24 parametrelili, akut faz proteinleri (CRP), ve biyokimyasal analizleri (AST, ALT, Total Bilurubin, Alkalin fosfataz) abott C-800 model biyokimya otoanalizöründe çalışıldı. Hastaların kanlarından DNA'ları poncz yöntemine uygun olarak izole edildi ve moleküler mutasyonları rutin olarak merkez laboratuvarımızda sekanslama yöntemi ile saptandı. Hasta ve kontrol örneklerimizde Atomik absorpsiyometre ve/veya ICP ile hizmet alımı olarak eser elementler (Fe, Mg, Ca, Cu, Zn gibi) çalışıldı. Antioksidan enzimlerden katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSH) mikro eliza yöntemi ile Tıbbi Biyokimya anabilim dalımızda çalışıldı.

Bulgular: Çalışmada 65 hasta, 56 kontrol; toplam 121 katılımcı yer almıştır. Katılımcıların %58,7'si, (n=71) erkek, %41,3'ü (n=50) kadın ve yaş ortalaması 21,29±3,99 yıldır.

Hasta ve kontrol gruplarında SOD, katalaz ve GPX değerleri karşılaştırıldı. SOD hastalarda 7,54±2,43; kontrollerde 13,81±4,56 olup hasta grubunda kontrollere göre daha

düşük bulundu ($p<0,001$). Katalaz hastalarda $109,83\pm91,21$; kontrollerde $85,34\pm55,20$ olup hasta ve kontroller arasında fark olmadığı saptandı ($p=0,089$). GPX hastalarda $737,45\pm485,47$; kontrollerde $591,00\pm87,26$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarında Ca, Fe, Cu, Zn ve Mg'nin değerleri karşılaştırıldı. Ca ortalaması hasta grubunda $16.200,74 \pm 5.098,54$; kontrol grubunda $34.116,92\pm11.430,86$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$). Fe hastalarda $99.636,51\pm27.399,26$; kontrollerde $104.267,71\pm28.745,58$ olup hasta ve kontroller arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,367$). Cu hastalarda $27.909,12\pm11.723,51$; kontrollerde $62.538,53\pm24.727,62$, Zn hastalarda $4.481,38\pm1.701,48$; kontrollerde $6.956,45\pm2.346,50$ Mg ise hastalarda $58.337,25\pm22.023,29$; kontrollerde $122.320,54\pm38.868,56$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda talasemi tanısı olan olgularda oksidan-antioksidan sistem değerlendirmesinde oksidatif sistem parametrelerinden SOD düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış olduğu tespit edildi. Ayrıca eser elementler açısından değerlendirilen bu çalışmada Ca, Cu, Zn, Mg değerlerinde hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Talasemi tanısı olan hastalarda tespit ettiğimiz yüksek oksidatif stres durumundan dolayı bu çalışmada bulgularımız ışığında, hastalara doğal veya sentetik antioksidanlarla esas tedaviye destek tedavilerin verilmesinin oksidatif stresi azaltacağını veya önleyebileceğini, böylece tedavi etkinliğinin artabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelime: Talasemi, oksidatif stres, eser element, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz.

ABSTRACT

EFFECTS OF TRACE ELEMENTS AND OXIDATIVE STRESS LEVELS IN THALASSEMIA PATIENTS

Summary: Thalassemia is a part of heterogeneous group of diseases characterized by hypochromic microcytic anemia that develops autosomally recessive, resulting in damaged synthesis of one or several of the hemoglobin chains. Patients with this disease need repeated blood transfusions for survival. This may cause oxidative stress and tissue injury due to iron overload, altered antioxidant enzymes, and other essential trace element levels. The findings indicate that oxidative stress in patients with thalassemia is mainly caused by tissue injury due to over production of free radicals by secondary iron overload, alteration in serum trace elements and antioxidant enzyme levels. The role of trace element levels in thalassemia patients like copper, iron and zinc are shown. The administration of

selective antioxidants along with essential trace elements and minerals to reduce the extent of oxidative damage and related complications in thalassemia still need further evaluation. By determining thalassemia mutations and trace element levels, the importance of oxidative stress and trace element levels in thalassemia patients compared to healthy controls are shown.

Objective: In our study it is aimed to determine trace elements and oxidative stress levels of thalassemia patients and discuss the importance of these measurements for new potential treatment regimens.

Methods: In our study, 65 thalassemia patients and 56 healthy subjects administrated to Mustafa Kemal University Medical Faculty Internal Medicine Department between 01.10.2017-01.10.2018 were compared. In the follow-up and treatment of thalassemia patients, hemogram was applied with 24 parameters, acute phase proteins (CRP) and biochemical analysis (AST, ALT, Total Bilirubin, Alkaline phosphatase) were measured by Abott C-800 biochemistry automatic analysis device. DNAs of patients were extracted from blood samples by poncz method and mutations were routinely determined in our central laboratory by sequencing. In our patient and control samples, trace elements (Fe, Mg, Ca, Cu, Zn) were measured by atomic absorptiometer and / or as service delivery from ICP. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), Glutathione peroxidase (GSH) antioxidant enzymes were studied in our Medical Biochemistry Department with ELISA method.

Results: The study included 65 patients and 56 controls, in total 121 participants. Of the participants, 58.7% (n = 71) were male, 41.3% (n = 50) were female, and the mean age was 21.29 ± 3.99 years. SOD, catalase and GPX values were compared between patient and control groups. SOD values were 7.54 ± 2.43 in patients; 13.81 ± 4.56 in the controls and SOD values were lower in the patient group than controls ($p < 0.001$). Catalase values were $109,83 \pm 91,21$ in patients and $85,34 \pm 55,20$ in the control group, thus there was no significant difference between the patient and controls ($p = 0.089$). GPX

values were $737,45 \pm 485,47$ in patients, $591,00 \pm 87,26$ in the controls and in the patient group GPX values were higher than the control group ($p < 0,001$). Ca, Fe, Cu, Zn and Mg levels were compared between the patient and control groups. The mean Ca level was $16,200,74 \pm 5,098,54$ in the patient group and $34,116,92 \pm 11,430,86$ in the control group and the patient group had lower Ca levels than the control group ($p < 0,001$). The mean Fe level was $99,636,51 \pm 27,399,26$ in patient group and $104.267,71 \pm 28.745,58$ in the control group and there was no significant difference between the patient and controls ($p = 0.367$). The mean Cu level was $27,909,12 \pm 11,723,51$ in the patient group and $62,538,53 \pm 24,727,62$ in the control group and Cu levels were lower in the patient group compared to the controls ($p < 0,001$). The mean Zn level was $4,481,38 \pm 1,701,48$ in the patient group and $6,956,45 \pm 2,346,50$ in the control group and Zn levels were lower in the patient group compared to the controls ($p < 0,001$). The mean Mg level was $58,337,25 \pm 22,023,29$ in the patient group and $122,320,54 \pm 38,868,56$ in the control group and Mg levels were lower in the patient group compared to the controls ($p < 0,001$).

Conclusion: In our study, by the evaluation of the oxidant-antioxidant system in patients with thalassemia diagnosis, we found that SOD levels of oxidative system parameters significantly decreased compared to the control group. In addition, trace element levels evaluation indicated that Ca, Cu, Zn and Mg levels were significantly lower in the patient group compared to the control group. In the light of our findings in this study, due to the high level of oxidative stress in patients diagnosed with thalassemia, we think that giving natural or synthetic antioxidants to patients may reduce or prevent oxidative stress and thus increase the effectiveness of the treatment.

Key Words: Thalessemia, oxidative stress, trace element, superoxide dismutase, glutathione peroxidase.

1.GİRİŞ

Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün protein kısmı olan "globin" sentezindeki bozuklukların neden olduğu genetik geçişli hastalıkların genel adıdır (1). Kalıtsal hemoglobin bozuklukları (hemoglobinopatiler), hemoglobin molekülünün polipeptid zincirindeki yapısal değişikliklerden veya polipeptid zincirinin sentezindeki bozukluklardan kaynaklanır. Hemoglobinopatiler yapısal hemoglobin varyantları ve talasemiler olarak iki ana gruba ayrılırlar (2).

Hemoglobinopatilerden en yaygın olanı talasemi olarak bilinir. Talasemi hemolitik mikrositik anemi ile ortaya çıkar. Türkiye’de en yaygın genetik bozukluklardan biri olan talasemi ile ilgili çalışmalar 1941’de Aksoy ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Hemoglobinler yapısındaki globin proteinine göre farklılık gösterir. Zincirin yapımından hangi gen sorumlu ise zincir o genin adı ile isimlendirilir. Alfa ve Beta gen kümeleri hemoglobin üretiminde görevlidirler. Sırasıyla kromozom 16 ve 11' in kısa kollarında yer alırlar (3).

Moleküler çalışmalarda Türkiye’de talasemiyle ilişkili 35’ten fazla mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde hemoglobinopatiler %2,1 sıklıktadır (4) . Bölgelere göre sıklığının %0,7 ile %13 arasında değişmekte olduğu görülür. Akdeniz kıyı şeridi, Çukurova, Marmara ve Ege bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı oldukça sıktır. β talasemi mutasyonlarının dağılımı ülkemizde incelendiğinde, Doğu Anadolu’dan Batı Anadolu’ ya doğru ilerledikçe mutasyon çeşitliliğinde azalma olduğu tespit edilmiştir (5, 6). Ülkemizde yaklaşık 1 300 000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4 000 kadar da beta talasemi hastası olduğu tespit edilmiştir (7).

Oksidan/antioksidan sistemine ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretimine eser elementlerin normal fizyolojik düzeylerinin değişmesinin etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (6).

Eser elementlerin vücudumuzda normal fizyolojik düzeylerde olması dahilinde önemli görevleri vardır. Demir (Fe), magnezyum(Mg), çinko (Zn), bakır (Cu) ve kalsiyum (Ca) çeşitli metalloenzimlerin yapısında bulunan eser elementlerdir. Bahsedilen metalloenzimlerin bazıları katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon

peroksidaz (GPX) dir. Süperoksit dismutaz süperoksit radikalini oksijene ve hidrojen peroksida dönüştürür. Diğer yandan katalaz (CAT) ise hidrojen peroksiti suya dönüştürür. Süperoksit dismutaz ve katalaz antioksidan enzimlerdir. Cu ve Fe gibi geçiş elementleri aşırı hidrojen peroksit ile birleştiği zaman çeşitli reaksiyonlar ile hidroksil radikali ortaya çıkarmaktadırlar. Hidroksil radikali aşırı okside edici reaktif bir radikal olarak bilinir. Hidroksil radikali çoğu biyomolekülle reaksiyona girebilmekte ve protein agregasyonuna, DNA hidroksilasyonuna, membran lipid peroksidasyonuna yol açmakta olduğu bilinmektedir (8) .

Serbest radikaller değişik birçok reaksiyonla hücre ve dokularda oluşabilirler. Serbest radikaller lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler üzerinde hasar yaratıp onların yıkımına neden olabilirler. Lipit peroksidasyonu yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olarak bilinir.

Doku yıkımının serbest radikaller ve lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıktığı ve bu durumun birçok hastalığın temelinde yatan mekanizma olduğu belirtilmiştir.

Vücudumuzdaki bu dengeyi koruyabilmek için çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Organizmadaki serbest radikal reaksiyonları, radikal oluşumunu engelleyen birçok antioksidan sistem ile kontrol edilir (9) .

Prooksidan/ antioksidan dengede değişme hücrel yapılar da oksidatif hasara ve DNA'da yıkıma yol açabilir.

Talasemi tanısı ile takipli hastalarda eritrosit hemolizinin etyopatogenezinde oksidatif stresin bilinen en önemli faktör olduğu kabul edilmiştir (10).

Talasemi tanılı hastalara uzun süreli eritrosit transfüzyonu yapılması vücutta demir birikmesine yol açar. Diğer yandan bu olgularda gastrointestinal sistemden demir emiliminin arttığı da tespit edilmiştir (11) .

Demir yüklenmesi sonucunda serbest demir artmaktadır. Serbest demir en güçlü prooksidan moleküllerden biri olarak bilinmektedir. Toksik serbest radikal oluşumu, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi birçok mekanizmada demir elementinin rol oynadığı belirtilmiştir (12) .

Talasemi hastalarında görülen mutasyonlar çeşitlilik göstermektedir ve bu çeşitlilik hastalığın etyopatogenezinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu nedenle talasemi hastalarını mutasyon çeşitlerine göre ayırarak çalışmamıza katmayı amaçladık.

Talasemi hastalarındaki mutasyonun durumuna göre oksidatif stres düzeylerinin ve eser element seviyelerinin durumunu araştırdık.

Toplumsal bir etkiye sahip olan bu hastalıkta oksidan-antioksidan parametreleri ve eser elementlerin düzeylerini araştırarak hangi yönde değişiklik gösterdikleri ve bu değişikliklerin mutasyon tipine göre farklılık gösterip göstermediğini belirterek destekleyici tedavi protokollerine katkıda bulunmayı hedeflemekteyiz.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hemoglobin, İşlevi ve Varyantları

Hemoglobin molekülü tetramer yapıdadır. "Globin" adı verilen protein kısmı ile "hem" adı verilen prostetik gruptan oluştuğu tespit edilmiştir. Molekülün globin kısmında iki α ve iki α dışı polipeptit zinciri bulunur ve bu polipeptitlerin her biri, bir hem grubuna bağlanır (13).

Hemoglobinler yapısındaki globin proteinine göre çeşitlilik gösterir. Zincirin yapımından hangi gen sorumlu ise zincir o genin adı ile isimlendirilir. α -Globin zincirleri 16. kromozomda bulunan ve birbirleriyle yakından bağlantılı olan iki gen (α_2 ve α_1) tarafından kodlanır. α dışındaki zincirlerin (β , γ ve δ) 11. kromozomda yer alan bir gen kümesi tarafından kodlandığı tespit edilmiştir. Bu çeşitli globin zincirlerinin çiftler biçiminde eşleşmesi sonucunda üç tür hemoglobin ortaya çıkmıştır: Hemoglobin F ($\alpha_2\gamma_2$), hemoglobin A ($\alpha_2\beta_2$) ve hemoglobin A2 ($\alpha_2\delta_2$). α -Globin zinciri sentezindeki bir bozukluk β -globin zincirlerinden oluşan bir tetramer olan hemoglobin H oluşumu ile suçlanır.

Hbf fetal yaşam boyunca baskın olan türdür doğumda %90 hbf hakimdir. 2 alfa ve 2 gama zincirinden oluşmuştur. Erişkinlerde baskın olan tür hba 2 alfa 2 beta zincirinden oluşur. Doğum sonrası hbf düzeyi azalmaya başlar. 2 yaşından sonra %2 nin altında olduğu görülür.

Erişkinlerde hb a %96 hb a2 %2.5-3.5 hbf %1 den az olarak bulunur (14).

Alfa ve Beta gen kümeleri hemoglobin üretiminde görevlidirler. Sırasıyla kromozom 16 ve 11' in kısa kollarında yer alırlar (3). Kalıtsal hemoglobinopatiler; yapısal hemoglobin varyantları ve talasemiler olarak iki grupta incelenir. Alfa veya beta zincirinde bir amino asit değişmesiyle yapısal hemoglobin çeşitleri oluşur (15).

Talasemilerde ise bazı hemoglobin zincirlerinin inefektif sentezi söz konusudur. Beta talasemi majör (BTM) hastalığı olanlarda erişkin hemoglobinleri sentezlenemediği görülür ve vücut bu eksikliği fetal hemoglobin (hbf) ile kapamaya çalışır.

2.2.Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün protein kısmı olan "globin" yapımındaki bozuklukların neden olduğu genetik geçişli hastalıkların genel ismidir (1).

DSÖ, dünyada hemoglobinopati sıklığını % 5,1, taşıyıcı sayısını ise 266 milyon olarak açıklamış ve her yıl yaklaşık 300.000 hasta çocuğun dünyaya geldiğini belirtmiştir. Eğer tedavi edilmezse, bu hastalıkların birçoğu yaşamın ilk birkaç yılı içerisinde ölümle sonuçlanabilmektedir (2). Kalıtsal hemoglobin bozuklukları (hemoglobinopatiler), hemoglobin molekülünün polipeptid zincirindeki yapısal değişikliklerden veya polipeptid zincirinin sentezindeki bozukluklardan kaynaklanır. Hemoglobinopatiler yapısal hemoglobin varyantları ve talasemiler olarak iki ana gruba ayrılırlar (2).

Hemoglobinopatilerin sınıflandırılması

- Talasemi sendromları
- Yapısal hemoglobinopatiler
- Edinsel Hemoglobinopatiler
- Talasemik Hb varyantları
- Hereditör Persistan HbF Sentezi

2.3.Talasemi

2.3.1.Tanım

Talasemi mutasyonlar sonucu bir veya daha fazla globin zincirinde yapısal bir bozukluk görülmeden globinin yapım hızının azalması veya hiç yapılamamasına bağlı gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize edilen heterojen bir hastalıktır (16, 17). α zincir yapım azlığı alfa talasemiye neden olur. Beta talaseminin ise, beta globin zincir sentezinin yokluğuna (β^0) veya azalmasına (β^+) neden olan mutasyonlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir (18,19).

2.3.2 Tarihçe

İlk kez 1889 yılında Von Jaksch daha bir yaşında olmayan bir erkek çocuğunda derin anemi ve splenomegali, lökositözlu kemik deformiteleri, büyüme gelişme geriliği

tespit etmiş ve bu durumu "anemia infantum pseudoleucamia" olarak tanımlamıştır. Fakat daha sonra bunun lösemi olmadığını düşünerek "Von Jaksch anemisi" olarak isimlendirmiştir. Talasemi ise 1925 tarihinde, Thomas B. Cooley (1871-1945) tarafından "Cooley Anemisi" şeklinde tanımlanmış olup 1932 de George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların yaygın olarak Akdeniz civarı ülkelerinde görüldüğünü tespit etmiş ve hastalığa Yunanca deniz 'Thalassa' anlamına gelen "thalassemia" deniz anemisi ismini vermişlerdir (20, 21).

1938 yılında talaseminin Mendelian genetik geçişini Caminopetros tanımlamıştır. Tanımlanan bu resesif mendelian bozuklukların homozigot veya birleşik heterozigot formlarının Akdeniz çevresi ülkelerle sınırlı olmadığı, tropikal ülkeleri de içine alan geniş bir bölgede ortaya çıktığı görülmüştür.

1945 yılında Bianco ve Silvestroni talasemiye "constitutional microcytic anemia" olarak İtalya'da tanımlamışlardır.

1949 yılında baş kemiklerinde kemik değişiklikleri olan ilk insanların Amerika'nın ilk yerlilerinde, Sardinya' da, Sicilya' da, Meksika Aztekleri' nde ve daha birçok yerlerde olduğunu Chini ve Valeri ortaya çıkarmışlardır.

1950 yılında ise hemoglobin elektroforezindeki anormal hemoglobin bulgularını Neel ve İtano tespit etmişlerdir.

Ülkemizde 1952'li yıllarda hemoglobinin ve eritrosit bozukluklarının bilimsel alanda ilk temsilcisi Prof. Dr. Muzaffer Aksoy olarak bilinmektedir (22).

1950-1960 yılları arasında Aksoy, Vella, Minich, Chernoff, Whetherall, Lie-Injo ve Vong değişik ülkelerde talasemiye tanımlayarak bulgularını yazılı hale getirmişlerdir.

1960-1980 yılları arasında α (alfa), β (beta), γ (gama) ve δ (delta) globinlerin farklı genlerde olduğu yayınlanmış ve talasemilerin genetik heterojenitesi olduğu saptanmıştır.

Tedavi açısından Wolman 1960 lı yıllarda talasemide transfüzyon üzerine çalışmış olup bunun sonucunda "desferrioksamin (DFO)" 1970'li yıllarda kullanıma girmiştir.

Talaseminin moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar ancak 1980 den sonra yayınlanmaya başlamıştır. İlk transplantasyon 1980 yıllarında Edward Thomas tarafından yapılmıştır.

1990 yıllarında oral şelatör (deferipron [DFP]) ve 2000 yıllarında (deferasiroks [DFX]) üretilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (23).

2.3.3.Epidemiyoloji

Talasemiler dünyada en yaygın görülen tek gen bozuklukları olarak tespit edilmiş olup tüm dünya nüfusunun % 7 sini etkilediği veriler ile saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nün 1980 yılından sonraki verilere göre dünyada 269 milyon taşıyıcı olduğu (Uzak Doğuda 90 milyon, Orta Doğuda 20 milyon, Afrikada 88 milyon, Batı Pasifikte 48 milyon, Amerikada 15 milyon ve Avrupada 8 milyon taşıyıcı) saptanmıştır (21).

Özellikle Akdeniz Bölgesinde, Orta Doğu'da, Hindistan'da, Uzak Doğu'da ve Tropikal Afrika'da büyük bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmıştır. Ülkemizin Diğer Akdeniz ülkelerinden ayrı tutulmasının bir nedeni Türkiye'nin Asya ve Avrupa arasında köprü görevi görmesidir bu nedenle sürekli göç almaktadır. Ve bu olaylar çeşitli mutasyonların dağılımını etkilemiştir.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 3' ü beta talasemi taşıyıcısıdır. En sık olarak beta talasemi görülmesine rağmen alfa talasemi sıklıkla Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha az sıklıkla Akdeniz bölgesi ve Afrika'da rastlanmaktadır. Ülkemizde ise alfa talasemi insidansı Çukurova Bölgesinde % 3,3 olarak tespit edilmiştir (24).

Ülkemizde hemoglobinopatiler %2,1 sıklıktadır (4) . Bölgelere göre sıklığının %0,7 ile %13 arasında değişmekte olduğu görülür. Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı oldukça sıktır. β talasemi mutasyonlarının dağılımı ülkemizde incelendiğinde, Doğu Anadolu'dan Batı Anadolu' ya doğru gidildikçe mutasyon sayısındaki değişimde azalma olduğu tespit edilmiştir (5, 6). Ülkemizde yaklaşık 1 300 000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4 000 kadar da beta talasemi hastası olduğu tespit edilmiştir (7).

Talasemi Tipleri

Talasemiler hiç yapılamayan veya yapımı azalmış globin zincirlerine göre beta, alfa, delta beta vb. şekillerde adlandırılırlar. Talasemiler alfa ve beta olarak iki grup şeklinde görülür. Hemoglobinin molekülünün β -globin zincirinin hiç sentezlenmemesinden " β^0 talasemi" az miktarda sentezlenmesinden " β^+ talasemi" ortaya çıkar ve en sık görülen talasemi tipi Beta talasemidir (25).

Belli bir genin mutasyonu (genotip) ile hastalığın klinik olarak ağırlık derecesi arasında bir ilişki bulunmaktadır. Üç değişik genin β^{++} , β^{+} ve β^0 kombinasyonları hastalığın ağır ya da hafif durumlarının derecesini etkilemektedir.

β^0 ve β^{+} talasemi çeşitlerindeki gibi etkilenen globin zincirinin kısmi veya tam eksikliğine göre sınıflandırma yapılır. Globin zincirlerine göre beta, alfa, delta beta vb. şeklinde adlandırılırlar (20, 26).

2.3.4.Moleküler Patoloji ve Genetik

B Talasemi Moleküler Patoloji

Beta talasemiye neden olan çok fazla sayıda gen mutasyonları mevcut olup bunların iki yüzden fazla olduğu şeklinde veriler vardır (27) .

b⁰-talasemi çeşidinin ortaya çıkmasında beta globin genlerinin inaktive olması rol oynamaktadır.

Bazı mutasyonların sonucunda ise globin zincir yapımı az miktarda sağlanır ve b⁺-talasemi çeşidi ortaya çıkar.

Beta talasemiye neden olan mutasyonların çoğunluğunun nokta mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir. Diğerleri ise nükleotit eklenmesi veya delesyonları nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

β -globin genindeki mutasyonlar gen ekspresyonundaki çeşitli kademeleri etkileyerek β -globin zincir sentezinin bozulmasına neden olurlar. Mutasyonlar genellikle coğrafik ve etnik bir dağılım göstermektedir (19, 28) .

Alfa Talaseminin Moleküler Patolojisi ve Fizyopatolojisi

Alfa Talasemi terimi Hemoglobin alfa zincirlerindeki tüm bozuklukları içerir. α -globin zinciri yapımı 16 nolu kromozom üzerindeki gen kümesinde olmaktadır. α -talasemi, α -globin genlerinin eksik sentezlenmesi ya da hiç sentezlenememesi sonucu ortaya çıkmaktadır.

β -talasemiden farklı olduğu durumlar vardır. Alfa talasemi intraüterin dönemde de görülebilmeye rağmen genellikle hafif seyirlidir. Erişkinlerde eğer heterozigot ise bulgu tespit edilemez.

Mutasyonlar genellikle 16. Kromozomda yer alan alfa globin genindeki delesyonlar sonucu ortaya çıkar. Hastalığın ağırlığı etkilenen alfa geni sayısı ile doğru orantılıdır. 4 gen delesyonu fetal hayatta Hb Barts üretimine neden olur. Bu durum Alfa Talasemi Major şeklinde adlandırılır ve non-immun hidrops sonucu ölüme yol açar. Üç gen delesyonu mevcut olan durumlarda Hb H üretimi ortaya çıkar. Alfa talasemi intermedia (Hemoglobin H Hastalığı) olarak adlandırılır. Hb H Hastalığı'nda, hemoliz (hafif-orta-ağır olabilir) ve inefektif eritropoez eşlik eder. İki gen delesyonu Alfa Talasemi Minör olarak adlandırılır ve bu hastalar asemptomatiktir (29).

Alfa talaseminin sık karşılaşıldığı yerler tropikal ve subtropikal bölgeler olarak sıralanabilir. Dünya genelinde %5 sıklıkta görülmektedir (30).

2.4.Alfa Talasemi

a) Sessiz (hafif) α -talasemi taşıyıcılığı (α -talasemi-2): Dört alfa geninden herhangi birinde fonksiyonel bozukluk veya parsiyel veya tama yakın delesyon vardır ($-\alpha/\alpha$). Genellikle asemptomatik olurlar. Genellikle HbH mevcut olan hastaların aile taraması sonrasında tespit edilirler. Yenidoğan evresinde kordon kanında %2-5 oranında Hb Barts bulunmaktadır. Bu durum ilk üç aydan sonra kaybolmaya başlar. Yenidoğan dönemi dışında bu durumun saptanması normal olarak karşılanmaz (31).

b) Ağır α -talasemi taşıyıcılığı (α -talasemi-1): Aynı kromozom üzerinde iki veya farklı kromozom üzerinde birer alfa geninde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk tespit edilmesi durumudur($-\alpha/-\alpha$; $--/\alpha\alpha$).

Hematolojik bulguları β -talasemi taşıyıcılarında görülen bulgular ile uyumludur. Anemi görülmez fakat periferik kan yaymasında eritrositlerde mikrositoz, anizositoz, hipokromi, polikromazi, poikilositoz ve bazofilik noktalanma tespit edilebilir. HbA2 ve HbF seviyelerinde anormallik görülmez. MCV düşüklüğü gözlenir. Hastalara teşhis amacıyla birçok test uygulanmaktadır. Kesin tanı DNA çalışmaları ve İn vitro Hb zincir sentezi ile mümkündür. İki α - talasemi-1 taşıyıcı ($--/\alpha\alpha$) bireyin evlenmesi durumunda %25 oranında letal homozigot hastalık oluşabilir (31).

c) HbH hastalığı: ($--/\alpha$) Dört alfa geninden üçünde parsiyel veya tam fonksiyonel bozukluk tespit edilmesi durumudur. Hastalarda hafif splenomegali, sarılık mevcut olup klinik bulguları talasemi intermedia ile benzerlik gösterir. Periferik kan

yaymalarında eritrositlerde mikrositoz, polikromazi, hipokromi, anizositoz, poikilositoz, target hücreleri ve özel boyalarla eritrosit içinde β -globin zincirlerinin oluşturduğu inklüzyonlar tespit edilmiştir.

Hb elektroforezinde yenidoğan döneminde %20-40 oranında Hb Barts tespit edilirken sonraki dönemlerde yerini %5-30 oranında HbH ye bıraktığı gözlemlenir.

Kesin tanı DNA çalışmaları ve İn vitro Hb zincir sentezinde alfa zincir yapımında azalma görülmesi ile konur (31).

Aralıklı transfüzyon ve folik asit desteği tedavi olarak planlanır.

d) Hidrops fetalis: (--/--) α -talaseminin en ağır çeşidi olarak belirlenmiştir. Dört alfa geninin dördünde de tam veya kısmi delesyon veya fonksiyon kaybı ile Hb Barts'a bağlı hidrops fetalis olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda dokulara oksijen geçişi olmaz. Çünkü Hb Barts'ın oksijene olan affinitesi çok yüksektir. En önemli ölüm nedeni hipoksidir. Fetuslar genellikle bu nedenle ölü doğarlar (31).

2.5.Beta Talasemi

2.5.1.Beta Talasemi Fizyopatoloji

Beta globin zincir sentezinin azalmasına (β^+) veya yokluğuna (β^0) neden olan mutasyonlar beta talasemiye neden olur (18, 19) . α zincir yapımında bir sorun olmadığından dolayı α zincir lehine artış gözlemlenir.

Beta zinciri yerine gama zincir sentezi ve HbF üretilmeye çalışılır ama gama zincirleri ortamdaki tüm alfa zincirlerini bağlayamadığından dolayı alfa zincirleri hücrede çöker. Serbest alfa globin zincirleri tetramer yapısı oluşturamaz. Kemik iliği içerisinde kırmızı hücre prekürsörlerinde Heinz body ismi verilen inklüzyon cisimleri biçiminde birikirler. Inklüzyonların miktarı β globin yapımının hasarlanma derecesi ile ilişkilidir (32) .

Bu cisimler okside olarak hücre membranında mekanik hasara yol açar. Bu mekanik hasar mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına neden olurlar. Ayrıca kalsiyum iyonlarının hücre içine geçişine izin verilmesine yol açarak kemik iliğinde gelişmekte olan immatür eritroblastların parçalanmasında rol oynar (inefektif eritropoez) (32-35). Ayrıca fonksiyonel Hb tetramerlerinin yapımında azalmadan dolayı Hb düzeyi azalır.

Talasemide görülen hipokromi, mikrositoz, target hücreleri ve seyrek de olsa gözyaşı hücreleri, mikrosferositler tespit edilir.

Kemik iliğinde ise az sayıda eritroblast matürasyonu devam eder. Eritrosite dönüşen hücreler kan dolasımına geçer. Alfa zincir inklüzyon cisimlerinin bulunduğu dolaşımdaki bu eritrositlerin hemolizi ve oluşan oksidatif hasar eritrosit membranının yapısında değişikliğe neden olur. Eritrositler membrana immünoglobulin G ile kompleman komponentlerinin bağlanmasından dolayı özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial sistem hücreleri tarafından yıkılır. Bunun sonucunda hemolitik anemi meydana gelir ve böbreklerden eritropoetin yapımı uyarılır. Yıkım işlemi daha çok dalakta olduğundan dolayı dalak hipertrofiye uğrar ve splenomegali gelişir. Bu durum plazma volümünün artışına ve hipersplenizme yol açar (18,35-37) Derin anemi ve oluşan doku hipoksisi eritropoetin üretimini artırır. Bu nedenle kemik iliği normalin 15-30 katı genişler, kortikal incelmeyeyle ortaya çıkan tipik kemik deformiteleri oluşur ve mide-barsak lümeninden demir emilimi artar. Artan demir emilimi ve kan transfüzyonları ise, aşırı demir birikimine (myokard, karaciğere, endokrin organları) ve bundan dolayı ortaya çıkan organ disfonksiyonlarına neden olur (38). Fetal hayatta eritropoetik organlar da (dalak, karaciğer) eritroid aktiviteye katılırlar (39, 40). Olgunlaşmasını tamamlayarak periferik dolaşıma geçebilen eritrositler yoğun olarak inklüzyon cisimleri taşırlar. Serbest “hem”, alfa zincirlerinin ve demir etkisiyle oluşan serbest oksijen (radikalleri) türevlerinin yaptığı patolojiler dolayısıyla, dalakta ve retiküloendotelial sistem dokularında yıkıma uğrarlar. Demir normalde membranda bulunmaz. Ama talasemide denature Hb ve membran kompleksi “hemichrome” oluştururlar (41).

Tüm bu olaylar sonucunda gelişen inefektif eritropoez anemiye neden olur. Bu nedenle eritropoetin aşırı üretilir ve kemik iliğinin aşırı genişlemesine yol açar. Eritropoetik kemik iliği aktivitesinin artması sonucu osteoporoz, osteopeni, kemik hipertrofisi, kafatası ve yüz kemiklerinde deformiteler şeklinde iskelet anomalileri gözlemlenir. Diğer yandan aşırı çalışan kemik iliğinin demire olan ihtiyacı artar. Demir emilimi gastrointestinal sistemden olur. Bu demirin emiliminin artması ise demir yüküne neden olmaktadır (42) .

Serbest alfa zinciri, klinik ve patolojik olaylarla direkt bağlantılıdır (37).

Beta Talasemi

β -talasemi, otozomal resesif geçişli hipokrom-mikrositer, hemolitik anemi ile karakterizedir. Yaşamın devamı için kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan genetik geçişli bir hastalıktır. 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15.5) yer alan, β -globin genindeki mutasyon sonucunda β -globin zincir yapımının azalması veya yokluğu ile ortaya çıkmaktadır (16, 17). β globin zincirinin eksikliği veya yokluğuyla gama ve delta zinciri artışı HbA2 ve HbF artmasına yol açar. β talasemi nedeni ile takipli hastalarda in utero γ globin yapımı yeterlidir. Bu nedenle β globin yapımındaki bozukluk HbA'nın HbF ile yer değiştirilmesi gereken zamanda ortaya çıkar. Klinik belirtilerin yaşamın ilk aylarında ortaya çıkmamasının nedeni budur (37).

β -talasemiler klinik tablonun derecesine göre 3 gruba ayrılır (40) .

a) β -talasemi major (β -TM): β -talasemilerin en ağır tipidir. Derin anemi vardır. Düzenli kan transfüzyonu hayati önem taşır.

b) β -talasemi intermedia (β -TI): Semptomları ara sıra olan, infeksiyon, cerrahi vb.nedenler dışında genellikle transfüzyon gerektirmeyen orta şiddette anemisi olan talasemi tipidir.

c) β -talasemi minör (β -talasemi taşıyıcılığı, talasemi trait): Genellikle asemptomatik olan hastalarda, eritrosit morfolojisinde değişiklikler mevcut olup sıklıkla toplum veya aile taramaları ile tespit edilir. Anemi yoktur veya çok hafiftir (18).

Beta talasemi gen kombinasyonları

β^0/β^0 ----- Talasemi majör

β^+/β^+ ----- Talasemi majör

β^{++}/β^{++} ---Talasemi İntermedia

β^+/β^{++} -----Talasemi majör/Talasemi intermedia

2.5.2. β -Talasemi minör

Beta talasemi minör (beta talasemi trait, beta talasemi taşıyıcılığı), otozomal resesif geçişlidir. Her iki beta globin geninden birinde β^0 ya da β^+ mutasyonu mevcuttur.

Genel olarak asemptomatiktir. Laboratuvar tetkiklerinde hipokrom mikrositer anemi ve HbA2'de düzeyinde artış bulunan beta talasemi çeşididir (43).

Genellikle pozitif aile öyküsü veya popülasyon tarama sırasında tespit edilir. Talasemi minör normal şartlarda asemptomatiktir ve anemi hafif veya yoktur. Fakat gebelik enfeksiyon gibi stres durumlarında anemi semptomlarına rastlanılabilir (44).

Ortalama Hb konsantrasyonu; erkek 12,7 ve kadınlarda ve 10,9 g/dL; (40) RBC (Eritrosit) artmış, MCV (Ortalama eritrosit hacmi) ve MCH (Ortalama eritrosit hemoglobini) düzeyleri azalmıştır. MCHC (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) normal ya da azalmıştır. Periferik kan yaymasında yaygın olarak hipokrom, mikrositoz ve eritrositlerin boyutu ve şeklinde belirgin farklılıklar mevcuttur. BTT' lilerde Hb pattern; HbA % 92-95, HbA2 > % 3.8 ve değişken miktarı ile HbF % 0,5-4 civarında tespit edilir (19,40,45).

2.5.3.Talasemi Minörün Laboratuvar Bulguları

Beta talasemi minörde hafif düzeyde (Hb 10-14gr/dl) hipokrom mikrositer anemi bulunur. MCH de azalma, MCV (ortalama eritrosit hacmi değeri 55-75 fl) ve yüksek eritrosit sayısı (RBC >5x10⁶ /ml) en belirgin bulgulardır. Retikülosit sayısı genellikle yüksek değildir. Periferik yaymada eritrositlerde orta şiddette hipokrominin yanı sıra bazofil noktalar ve hedef hücreleri, anizositoz, , mikrositoz, poikilositoz, eliptositoz ve ovalositoz ve görülür (46).

Hemoglobin elektroforezinde HbA2 değeri %3.5 üzerinde bulunmaktadır (46).

2.5.4.Talasemi Minörün Klinik Bulguları

Genellikle asemptomatiktir (18).

Fakat gebelik enfeksiyon gibi stres durumlarında anemi semptomları gözlenebilmektedir.

2.5.5.Beta Talasemi İntermedia

Beta talasemi intermedia, beta zinciri sentezinin devam ettiği heterojen genetik mutasyonlar (örneğin, $\beta +/\beta 0$, $\beta +/\beta +$) sonucu oluşmaktadır. Bu mutasyonlar, beta

talasemi majörde olduğu gibi beta globin zincirinin sentezlenmesinden sorumlu olan her iki geni de etkilemektedir. Beta talasemi intermedia da beta zinciri sentezinde hafif-orta derecede azalma görülmektedir. Hastalarda görülen semptomlar beta talasemi majöre göre daha az şiddetlidir.

Beta talasemi intermedia nedeni ile takipli hastalar klinik açıdan belirgin farklılıklar göstermektedir. Klinik bulguların en şiddetli olduğu yaşlar 2 ila 6 yaş arasındadır. Bu dönemde düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç olmayabilir ancak büyüme ve gelişme geriliği görülür.

Genel belirtileri; solukluk, sarılık, safra taşı, hepatosplenomegali, orta şiddette iskelet değişiklikleri, bacak ülserleri, ekstremitelerde dokuda hiperplastik eritroid kemik iliği, osteopeni ve osteoporoz gelişme eğilimi ve özellikle splenektomili hastada anormal eritrositlerin lipid membranından kaynaklanan hiperkoagülobilitenin neden olduğu trombotik komplikasyonlardır (19, 47).

Genellikle eritrosit replasmanı gereksinimi olmaz. İneffektif eritropoezden kaynaklanan intestinal demir emilimi artmasından dolayı aşırı demir yüklenmesi görülebilir ve bu yüklenmeye bağlı olarak komplikasyonlar meydana gelebilir, fakat komplikasyonlar genellikle tranfüzyona bağımlı olan hastalarda görülür. BTI, BTM ve BTT arası klinik ve hematolojik bulgular gösterir. Hematolojik tablo açısından ise belirgin farklılık tespit edilir. Orta şiddette anemi görülür (19).

Hiç transfüzyon yapılmazsa bile bu hastaların hemoglobinleri 7-7,5g/dl'nin üstünde tespit edilir. Hipersplenizme bağlı aneminin derinleşmesine ek olarak trombositopeni ve lökopeni görülebilir.

BTI' da Hb: 7-10 g/dL, MCH: 16-24 pg, MCV: 50-80 fL şeklinde laboratuvar bulguları tespit edilebilir (18) .

2.5.3.B Talasemi Majör

Cooley anemisi olarak da adlandırılan beta talasemi majör, şiddetli beta globin zinciri mutasyonları bakımından homozigot ya da birleşik heterozigot (örneğin, şiddetli $\beta +/\beta +$ mutasyonları, $\beta +/\beta 0$, $\beta 0 / \beta 0$) olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Beta globin zincirinin sentezlenmesinden sorumlu olan her iki geni de bu mutasyonlar etkilemektedir. Beta talasemi majörde beta zinciri sentezi ciddi olarak azalmıştır veya sentezlenmemektedir.

2.5.3.1.Klinik Bulgular

BTM kliniği genellikle 6-24 ay arasında ortaya çıkmaya başlar. Bazen HbA yokluğunda uzamış HbF yapımının kompanse edilmesi nedeni ile hastalık 3-5 yaşlarına kadar ortaya çıkmaz.

Etkilenen infantlarda gelişme geriliği ve artan solukluk, sarılık, kas güçsüzlüğü, beslenme problemleri, ishal, sinirlilik, tekrarlayan ateş atakları, ilerleyici dalak ve karaciğer büyümesinden dolayı karın bölgesinde büyüme ortaya çıkabilir. BTM' de klinik tablo; hepatosplenomegali, bacak ülserleri, ekstramedüller hematopoez ve kemik iliğinin genişlemesinden dolayı iskelet değişiklikleri ile karakterizedir. İskelet değişiklikleri genellikle; bacaklarda, uzun kemiklerde deformateler ve tipik kraniofasial şeklinde ortaya çıkar (48, 49).

Belirgin talasemik yüz görünümü ve diğer kemik değişiklikleri meydana gelir (burun kökü basıklığı, maksilla ve alın kemiklerinin çıkıklığı).

Bu kemik değişiklikleri radyolojide kafa kemiklerinde , uzun kemik ve parmaklarda karakteristik şekiller ile tespit edilir. Vertebra ve uzun kemiklerde kemik iliği genişlemiştir.bu genişleme incelmeye neden olur bu nedenle kortekste spontan kırıklar ortaya çıkabilir. Maksiller kemikteki deformatelerden dolayı dental maloklüzyonlar ile ısırma ve çiğneme bozuklukları ortaya çıkabilir. İneffektif eritropoez, hipogonadizm, hipoparatroidi, hipotroidi, folat eksikliği, demir yükü, yoğun desferrioksamin (DFO) tedavileri osteoporozu yol açan nedenlerden bir kaçı olarak sayılabilir.

Ayrıca aneminin kompanzasyon mekanizması olarak ortaya çıkan ekstramedüller hematopoez organomegalilere neden olur. Masif splenomegali inguinal bölgeye kadar uzanır. Bombe karın görüntüsüne, abdominal rahatsızlığa ve işlevsel olarak hipersplenizme neden olur. Hipersplenizmin daha derin anemiye yol açtığı bilinmektedir. Diğer yandan pansitopeni ve enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı gözlemlenmiştir. Tedavi edilmeyen çocuklar 5 yaşına gelmeden önce enfeksiyonlardan ve kalp yetmezliğinden dolayı yaşamlarını kaybederler (50).

2.5.3.2.Talasemi Majör Laboratuvar

RBC artışı, MCV ve MCH düşüklüğüyle ilişkili şiddetli hipokrom, mikrositer anemi tespit edilir. HbA yoktur, HbF % 95-98 ve HbA2 % 2-5 düzeyinde görülür.

RBC indeksi mikrositer aneminin göstergesidir. BTM Hb:7 g /dl, MCH: 12-20 pg , MCV: 50-70 fL şeklindeki laboratuvar bulguları ile karakterizedir (18).

2.5.3.3.Talasemi Majör Tanı

Periferik Kan Yayması

Eritrositte morfolojik değişiklikler (mikrositoz, hipokrom, anizositoz, poikilositoz) ve nükleotidli eritrositler (örn. eritroblastlar) tespit edilir. Eritroblastların sayısı anemi derecesi ile ilişkilidir. Eritroblast sayısında splenektomi sonrası artma görülür (18).

Elektroforez veya HPLC

BT' de Hb varyant, BT' nin türüne göre değişir. β 0 -talasemi homozigotta; HbA yok iken, HbF: % 92-95'i oranında görülür (18).

Moleküler Genetik Analiz

Her popülasyonda mutasyonların çeşitliliği moleküler genetik testi sayesinde tespit edilmiştir. β -globin geninde görülen mutasyonlar genellikle PCR tabanlı prosedürlerle ortaya çıkarılır (51).

En sık olarak kullanılan yöntemler; prob seti veya primerler kümesi ile reverse dot blot analizi veya primer-spesifik amplifikasyondur. Eğer bu yöntemlerle mutasyon tespit edilemiyorsa; β -globin gen dizi analizi seçeneği göz önüne alınır (18).

Tedavi Edilmeyen Talasemi Hastalarındaki Bulgular

Düzenli kan transfüzyonu yaşamsal yarar sağlar fakat diğer yandan uzun dönemde önemli yan etkiler ortaya çıkar, en önemlisi kanın içeriğindeki demirin organlarda birikmesi ve bundan dolayı ortaya çıkacak klinik patolojilerdir. Düzenli transfüzyon, talasemik hastalarda günde 0,3- 0,6 mg/kg/gün demir birikimine neden olur . Etkin

şelasyon tedavisi yapılmayan hastalar 20 yaşlarında kalp yetmezliği ve aritmiler nedeni ile kaybedilirler (50).

2.5.3.4. Talasemi Majör un Komplikasyonları

Komplikasyonların etyolojisi, genotipe bağlıdır ve multifaktöriyeldir. Bunlar inefektif eritropoez, ekstramedüller hematopoez, transfüzyonel demir yüklenmesi, transfüzyon ilişkili infeksiyon ve şelasyon tedavisi gibi durumlardan kaynaklanır. Son zamanlarda klinik olarak belirgin veya sessiz trombozların pulmoner hipertansiyon ve portal hipertansiyona neden olduğu rapor edilmiştir. Fakat nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (47, 52).

Talasemi Majörün Hematolojik Komplikasyonları

Hepatosplenomegali, Hipersplenizm ve Plazma Hacim Genişlemesi:

Eritrositlerin yıkımı artmış olup eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoezden dolayı dalak ve karaciğerde retikülo-endotelyal hiperplazi ortaya çıkar. Diğer yandan ekstravasküler hemolize hipertrofik yanıt olarak dalak boyutlarının arttığı tespit edilmiştir. Aşırı büyümüş olan dalaktaki hiperplazi KK'ler dışında diğer kan elemanlarının da yıkımının başlamasına neden olur. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm adı verilir. Splenomegali arttıkça inefektif hematopoetik yük ve metabolik yük artmaya devam eder. Bu nedenle hemodilüsyon ve plazma hacim artışı ortaya çıkar. Splenektomi sonrası Hb düşüşü ve transfüzyon sıklığı azalmaya başladığı tespit edilmiştir (53).

Tromboembolik Sorunlar

Talasemik hastalarda kronik bir hiperkoagülopatinin varlığının olduğu görülmüştür. Birçok hastada venöz tromboemboli, pulmoner emboli, rekürren arteriyel oklüzyon ve iskemik ataklar ortaya çıkmıştır (47).

Talasemi Majörün Endokrinolojik Komplikasyonları

Düzenli transfüzyon sonucu demir yükü oluşur. Şelasyona erken dönemde başlanması gerekir. Ancak buna rağmen endokrin problemler karşımıza çıkar. Endokrin bozukluklara yol açan nedenlerin en önemlileri demir yükünün biriktiği dokularda

oluşturduğu toksik etkilerdir. Diğerleri kronik anemi/hipoksemi, artmış kalori ihtiyacı ile beraber beslenme azlığı, şelasyon tedavilerinin yan etkileri, psikososyal ve genetik faktörler olarak sıralanabilir. Talasemili olgularda görülebilen endokrin bozukluklarından bazıları boy kısalığı, hipogonadizm, puberte gecikmesi, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, hipotroidizm ve hipoparatroidizm , diabetes mellitus olarak sıralanabilir.

Yaş ile doku hasarı doğru orantılıdır. Özellikle 10 yaşından itibaren talasemi nedeni ile takipli olguların endokrinolojik açıdan mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir (54, 55).

Nörolojik Komplikasyonlar

Nörolojik komplikasyonların nedenleri arasında kronik hipoksi, kemik iliği ekspansiyonu sonucu gelişen kraniyal deformiteler ve DFO toksisitesi olduğu tespit edilmiştir (56).

Talasemi Majörün İskelet Sistemi Komplikasyonları

Kemik iliğinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmeye bağlı metakarp, metatars ve falanklarda konveks bir görüntü olduğu tespit edilmiştir. Yüz kemikleri ve kafatasında oluşan değişiklikler en fazla dikkat çeken bulgulardır. Sık görülen iskelet sistemi bulguları arasında kemik ağrıları, kemik deformiteleri ve skolyoz sıralanmıştır (57, 58).

Enfeksiyonlar

Talasemi hastalarında enfeksiyona eğilim artmıştır. Bunların % 10'dan fazlası ağır enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar. Enfeksiyona yatkınlığı arttıran en sık nedenler anemi, splenektomi, demir birikiminin neden olduğu immün sistem değişiklikleri (monositlerde fagositoz ve litik reaksiyonlarda defekt) ve hemolize eritroblastlar sonucunda ortaya çıkan retikuloendotelial sistem disfonksiyonu olarak sıralandırılmıştır. Ayrıca transfüzyonlar ile viral hepatitler özellikle hepatit c bulaşı olduğu bunun sonucunda karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom ortaya çıktığı görülmüştür (59).

Hepatobilier komplikasyonlar

Ekstramedüller hematopoez ve hemosiderozis nedeni ile karaciğerde büyüme gelişir. Karaciğer ,demir dengesini ayarlama görevlidir. Normalde vücudumuzdaki demirin 1/3 ü karaciğerde bulunur. Transfüzyona bağlı demir birikiminin görüldüğü organlardan biri karaciğerdir. Karaciğerdeki demirin %98 i hepatositlerde depolandığı ortaya çıkmıştır. Fibrozis ve siroza hepatosit hasarı neden olmaktadır. Koagülopati ve safra kesesi taşları da nadirde olsa ortaya çıkmaktadır (54).

Diğer yandan transfüzyona bağlı gelişen viral hepatitler (hepatit b ve c) kronik karaciğer hasarına neden olan faktörler arasında sayılabilir. Transfüzyona bağlı hepatitlerden %90 olarak hepatit c nin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Demir yükü fazla olan hastaların antiviral tedavisinin etkinliği azalmaktadır ve bu hastalarda siroz hepatosellüler kanser daha erken yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (60, 61) .

Kardiyak Komplikasyonlar

Talasemi hastalarında tedaviye dirençli kalp yetmezlikleri, kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır.

Kardiyak dilatasyon kronik anemiye bağlı erken yaşlarda karşımıza çıkan önemli komplikasyondur. İlk dekattan sonra ise hemosiderozise bağlı ritm bozuklukları ile (supraventriküler taşikardi, atial fibrilasyon) karşılaşılma ihtimali artar. Konjestif kalp yetmezliği perikardit gibi ciddi komplikasyonlar ise nadir görülür.

Demir birikimine bağlı miyokardiyal parankim hasarı oluşur. Diğer yandan lipid peroksidasyon ürünlerinin artışı da talasemi majör nedeni ile takipli olgularda aterojenik vasküler komplikasyonlara yol açar.

Vasküler fonksiyon bozukluğunun temelinde serbest demirin yanı sıra eritosit membran parçacıklarının, hem ve serbest hemoglobinin yer aldığı ortaya konulmuştur.

Demir birikimi nitrik oksit biyoyararlanımını azalttığından dolayı endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Kronik hemoliz esnasında arjinaz ortaya çıkar. Arjinaz nitrik oksitin temel prekürsörü olan arjinini parçalar ve nitrik oksit üretimi azalır. Nitrik

oksit üretimini azaltan diğer sebep oksidatif stres nedeni ile endotelial enzimlerde meydana gelen inhibasyondur (62).

Demir Birikimi

Demir tüm hücreler için esansiyel bir element olarak değerlendirilir. Normal erişkin insanda vücutta toplam demir ortalama 4 mg dır. Bunun %60-65 i hemoglobinde,%10 u miyoglobinde, %5 i hem içeren enzimlerde (katalaz, sitokrom, mitokondriyal enzimler ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lızıl hidroksilaz, ribonukleotid reduktaz) bulunduğu tespit edilmiştir. Demirin depo şekli %20-25 i hemosiderin veya ferritin şeklindedir. Demirin bi kısmı plazmada transferine bağlı olacak şekilde taşınır (63).

Demir birikimi talasemi hastalarında karşılaşılan en önemli komplikasyon olarak değerlendirilir. Bir ünite kan yaklaşık 200 mg demir içerir (64) .Talasemi majör hastalarında ortalama demir yüklenme hızı 0,4 mg/kg/gün'dür. Hastaların %20 kadarında 0,3 mg/kg/gün'den az, %60'ında 0,3-0,5 mg/kg/gün arasında, %20'sinde 0,5 mg/kg/gün'ün üzerindedir (65).

β -talasemi hastalarında gastrointestinal sistemden emilen demirin miktarı inefektif eritropoezin derecesine, eritroid ekspansiyonun büyüklüğüne ve aneminin şiddetine bağlıdır ve emilen demir miktarına göre demir birikimi artar. β -talasemi hastalarında oral alınan demirin emiliminin %20-75 arasında olduğu bildirilmiştir. Bağırsaktan demir absorpsiyonu plazma demir döngüsü, transferrin saturasyonu ve karaciğer demir konsantrasyonu ile bağlantılıdır.

Demir hücre içerisine mukoza hücrelerindeki reseptörler aracılığı ile girer. Vücudun demir ihtiyacına göre transferrine bağlanır ve bu şekilde portal dolaşıma girer ya da ince bağırsak hücrelerinde ferritin adı altında depolanır. Demirin depolandığı hücreler ömrünü tamamladığında ise onlarla beraber atılır. Bu olaylar sonucunda feçes idrar, ter, saç ve tırnaklar yoluyla kaybedilen demirin ortalama miktarı 1 mg dır (66, 67).

Demir Toksisitesi

Demirin taşınması transferine bağlı olduğundan dolayı vücuttaki seviyesinin zararlı radikallerin oluşumuna neden olacak düzeyde görülme ihtimali azdır. Bu koruyucu mekanizmaların bozulmasında neden olan durumlardan bir tanesi demir yüklenmesidir. Transferine bağlı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) oluşma mekanizması transferrinin demir taşıma kapasitesinin dolması ile başlar. Genellikle heterojen yapıda, proteine bağlı şekilde taşınan NTBI türleri demir sitrat monomerleri, oligomerleri ve polimerler şeklinde bulunur (68) .

Demir yüklenmesi durumunun devam ettiği durumlarda redoks aktif düşük moleküler ağırlıklı intraselüler demir miktarı ve NTBI artar.

Transferrinin koruma mekanizması olarak diğer bir görevi ise parankimal hücrelerde demirin artması sonucu transferine bağlı olan demirin hücre içine girişini engellemek. Demir birikimi devam eder çünkü NTBI'nın hücrelere girişi transferrin demirinin girişinden daha hızlıdır (16, 69, 70) .

NTBI türlerinin transferrin demirinden 200 kat daha hızlı hücre içine alındığı ve serbest radikaller ile lipid peroksidasyonu, organel disfonksiyonu ve anormal ritim meydana getirdiği gösterilen veriler mevcuttur (71) . Diğer yandan demir toksisitesi oluşmaya devam eder çünkü transferine bağlı olmayan demir seviyesi artar ve oksiradikal oluşumuna neden olur (16, 69, 70) . Aynı zamanda plazma antioksidan seviyelerinin azalmasının artmış NTBI ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Genellikle stabil ve nontoksik olarak değerlendirilen Hidrojen peroksit (H_2O_2) Hidroksil radikalının ($OH\cdot$) önemli bir prekürsörüdür ve ortamda demir, bakır ve kobalt gibi katalitik elementler bulunduğu $OH\cdot$ radikalini meydana getirir. $OH\cdot$ radikali ve Fe^{+3} ün oluşması dokuda yeterli miktarda Fe^{+2} olduğunda H_2O_2 ile fenton reaksiyonuna girmesi ile olur.

Oluşan $OH\cdot$ radikali oldukça toksik bir moleküldür. Protein, DNA ve membran lipidlerinde peroksidasyon yolu ile hasarlanmaya neden olur. Apoptotik hücre ölümünün ve fibrojenезisin uyarılması, özellikle karaciğer hücrelerindeki lizozomlarda yoğunlaşan demirin yarattığı lipid peroksidasyonu ve organel hasarının olması ile olur.

Hepatik zedelenme ve fibrogenezisin gelişmesinin oluşması demir yüklenmesi lipid peroksidasyonu ile birlikte transforme edici büyüme faktörü- β gen ekspresyonunun artmasına bağlıdır (72).

2.6.Talasemi Tedavisi

Beta talasemi taşıyıcılığı klinik belirti ve bulgulara neden olmadığından özel bir tedavi uygulanmamaktadır.

BTM hastalığı tedavisinde aşağıda belirtilen yaklaşımlar kullanılmaktadır.

1. Güncel tedaviler

- Eritrosit transfüzyonu
- Demir şelasyon tedavisi
- Splenektomi
- Komplikasyonların izlem ve tedavisi
- Psikolojik ve sosyal destek

2. Küratif tedavi

- Kök hücre transplantasyonu

Güncel tedaviler hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmak için yeniden düzenlenen tedavilerdir. Standart tedavi yöntemleri eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisi her BTM hastalığı olan kişilerde ön plandadır. Gerekli durumlarda ise splenektomi yapılmaktadır.

Komplikasyonların izlemi ve tedavisi bize tedavilerin yetersiz olup olmadığını göstermek için yeterli sayılabilir.

Diğer yandan, bu hastalarda psikolojik ve sosyal sıkıntılar sık sık karşılaşılmakta olup bu açıdan destek ihmal edilmemeli, gerekirse aile terapileri düzenlenmelidir (73).

Transfüzyon Tedavisi

Talasemi hastalarının tedavisinde en önemli yeri kaplayan kan transfüzyonu olarak tespit edilmiştir.

Eritrosit transfüzyonunun amacı; doku oksijenlenmesini, büyüme ve gelişmenin devamını sağlayabilecek, ekstrameduller hematopoezin baskılayabilecek hemoglobin seviyesinin sağlanmasıdır. Transfüzyon ile hemoglobin seviyesi artar, bu nedenle kanın oksijen taşıma kapasitesi yükselir ve ardından doku hipoksisi azalır. Diğer yandan eritropoietin seviyesi azaldığından dolayı doku oksijenasyonu düzelir.

Normal büyüme ve gelişme tekrar sağlanmaya başlar. İntestinal demir emilimi azalmasını sağlayan ise eritropoezin baskılanmasıdır (48).

Hastanın hemoglobini transfüzyon öncesi 9,5g/dL 'nin altında, transfüzyon sonrası 13,5 g/dL üzerinde olmamalıdır. İstenen hemoglobin değeri ortalama 10-12g/dL arasında tutulmalıdır. İdeal eritrosit transfüzyonu hastanın ABO ve Rh grupları ile (olanaklı ise subgrupları da) uygun şekilde olmalı. Yedi günden fazla beklememiş, viral belirteçleri (HBV, HCV, HIV) çalışılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır.

Transfüzyona baslama kararını vermek için hastaların hem klinik hem de laboratuvar bulguları göz önüne alınmalıdır (73).

Hastanın büyüme geriliği ve kemik değişiklikleri varsa, hemoglobin düzeyi 8-9 gr/dl olsa bile düzenli transfüzyona başlanması yararlıdır.

Hemoglobin düzeyi 7 g/dl ve üzerinde olan hastalar için başka klinik bulgusu yoksa transfüzyon açısından beklenebilir (48).

Talasemi intermedia nedeniyle takip edilen hastalarda transfüzyon yapılmadan hemoglobin düzeyinin stabil kaldığı gözlemlenmiştir. Hemoglobin seviyesi 7 g/dl'nin altına düşmeye başladığı zaman anemi ve eritropoez bulgularının gelişmeye başladığı tespit edilmiştir. Bu durumda hemoglobin seviyesini 9,5-11,5 g/dl arasında tutmak hastalar için yararlıdır (48, 73).

İlk yaşlarda gerekli ve yeterli transfüzyon yapıldığı takdirde büyüme ve gelişme normal seyrinde devam edebilir (48).Transfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu hemakromatozistir (18, 73).

Lökosit antijenlerine karşı gelişen febril reaksiyon ve plazma proteinlerine karşı gelişen alerjik reaksiyonlar kan transfüzyonlarında en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

Plazma proteinlerini ayırabilmek için eritrositlerin yıkanması ve febril reaksiyonları azaltabilmek için ise lökosit filtrelerinin kullanımı gerekmektedir (48).

Splenektomi

Splenektomi yapılması planlanabilecek hastalar; geç hemolitik transfüzyon tepkisi olmadan, transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9.5 g/dl arasında tutabilmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 ml/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalar ve hipersplenizm bulguları olan kişilerdir. Splenektomi kararı vermeden önce artmış transfüzyon ihtiyacının hipersplenizme bağlı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Ayrıca diğer nedenler (donör kanındaki hematokrit değerinin düşüklüğü, alloimmünizasyon) değerlendirilmelidir (73).

Kök Hücre Transplantasyonu

Kök hücre transplantasyonu BTM' da küratif tedavi olarak değerlendirilmektedir. Bütün beta talasemi majör nedeni ile takipli hastalarda tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa vericisi olma olasılığı, insan lökosit antijeni (human leucocyte antigen; HLA) 'ne ilişkin doku grupları tespit edilmelidir. Kök hücre transplantasyonu Kemik iliği, periferik kan veya göbek kordon kanı kullanılarak uygulanabilmektedir. En önemli ve ilk yapılması gerekenlerden biri hastanın kardeşlerinin doku gruplarının tespit edilmesidir. Hastanın kardeşi yoksa alternatif bir yöntem olarak yeni bir kardeş dünyaya getirmek çiftlere ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır (73).

Demir Şelasyon Tedavisi

Vücutta demir birikimi olmasının nedenleri eritrosit transfüzyonları, hemoliz ve bağırsaktan demir emiliminin artması şeklinde sıralanabilir. Tedavi için demir bağlayıcılar kullanılır. Demir bağlayıcılara şu amaçlarla başlanılabilir; intrasellüler demir yükünü azaltmak, serbest ekstrasellüler demiri bağlamak ve demir yükünü normale indirmek. Demir şelasyonu, düzenli kan transfüzyonu birinci yılını doldurduğunda ve/veya, 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya serum ferritin düzeyi >1000 ng/L olduğunda başlanabilir. Ferritin düzeyi 500-1000 ng/L arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Çünkü bu seviyelerin üzerine çıktığında demir birikimi ile ilgili komplikasyonlar daha sık karşımıza çıkar. Bu nedenle ferritin düzeyleri 3-4 ay aralıklarla kontrol edilerek ferritin seviyesi istenilen aralıklarda tutulabilir (54, 73, 74).

Düzenli transfüzyon alan hastalarda serum ferritin düzeyi 500'ün altına indiği zaman, şelatör toksisite bulguları gelişmediğinden emin olunduğu sürece, şelatör dozunun azaltılması fakat tedavinin kesilmemesi önerilmektedir (73).

Ferritin; akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar durumlardan etkilenir. Diğer yandan vücut demir birikimini dolaylı olarak gösterir. Sonuç olarak diğer yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda veya diğer yöntemler ile beraber kullanılması uygun görülmektedir (73).

Fe³⁺ affinitesi yüksek, şelasyon etkinliği yüksek, metabolizması yavaş, doku penetrasyonu iyi, negatif demir dengesini sağlayan, demirin geri salınmasına izin vermeyen, sadece aşırı demiri uzaklaştıran, toksik olmayan, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmeyen, yan etkileri kabul edilebilir, tolerabilitesi iyi ve kullanımı kolay olan özlelliklere sahip demir şelatörü ideal demir şelatörü olarak değerlendirilmektedir (75).

Şelasyon için kullanılan ajanlar

Desferrioksamin (DFO)

C vitamini:

Deferipron (DFP)

Deferasirox

Desferrioksamin (DFO)

İlk kullanımı 1970 yıllarında başlamıştır. Kullanım şekli erişkinlerde 40-60 mg/kg haftada 5-6 kez 8-12 saatlik subkutan infüzyon şeklindedir. Talasemi nedeni ile takipli olguların yaşam kalitelerini ve yaşam sürelerini iyileştiren bir şelatör olarak değerlendirilmiştir. Düzenli transfüzyon yapılan demir yükü bulunan talasemi hastalarında en uygun DFO kullanım şekli haftanın yedi günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan olarak planlanandır. DFO periferik damarlarda tromboflebit ve fibrozis oluşturur. Bu nedenle intravenöz infüzyon için periferik damar yollarının kullanımı sakıncalıdır. Diğer yandan hastanın yaşam süresi ve kalitesi açısından haftanın mutlaka beş günü uygulanması gerekmektedir (76, 77).

Demir yüklenmesi yüksek düzeylerde olan talasemi hastalarında (serum ferritin >2.500-3.000 ng/mL, karaciğer demiri >15 mg/g kuru ağırlık) veya kardiyak (kalp yetmezliği, ciddi aritmi, LVEF < % 50) ve diğer ciddi komplikasyon oluşmuş kişilerde 24 saat intravenöz sürekli desferrioksamin infüzyonu uygulanması gerekmektedir (78).

Teorik olarak 100 mg DFO 9 mg Fe bağladığı tespit edilmiş olan DFO'nun plazma yarı ömrü çok kısadır (5-10 dk) . İdrar ve safradan hızlıca sekrete edilmektedir.

Desferrioksamin infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozda başlatılmalı ve 5 yaşından sonra 40-60 mg/kg' dan daha fazla yükseltmemelidir (75).

Şelatör toksisitesi özellikle talasemi hastalarında karşılaşılan bir durumdur. Bu durumdan kaçınabilmek için serum ferritin seviyesi takip edilmelidir. Serum ferritin seviyesi progresif olarak azalarak 500-1000 ng/ml altına düştüğü tespit edilirse, şelasyon sıklığı değiştirilmeksizin DFO dozunun azaltılması uygun görülür (63, 73, 75, 77, 79) .

Toksisiteyi engellemek için her 6 ayda bir günlük kg başına kullanılan DFO miktarı (mg/kg),serum ferritin düzeyine (µg/L) bölünmesi ile hesaplanan miktarın <0.025 olması gerekmektedir. Buna teropötik indeks veya Porter indeks adı verilmektedir (80).

C vitamini

Demir depolarını mobilize eder ve bu yönüyle DFO ile daha fazla demir atılımına yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle sadece DFO infüzyonu başlamadan hemen önce 200 mg p.o alınması önerilir.

Fazla miktarda alınan C vitamini oksidatif hasarı artırmaktadır. Bu yüzden sadece C vitamininden eksik diyet alan hasta grubuna 2-3 mg/kg/gün (max. 250 mg/gün) dozunda önerilmektedir (80, 81).

Desferrioksamının uygulanma dozu demir yükünün derecesi ile uyumlu olmalıdır. Diğer yandan talasemi hastaları görsel ve işitsel toksisiteyi yönünden DFO uygulanması esnasında monitorize edilmelidir. Ototoksik bir ilaç olan desferrioksamın, yüksek dozlar işitme kaybına neden olabilir. Bu komplikasyon DFO doz azaltımı ile düzelebilir. Oftalmik komplikasyonların ise yüksek doz veya hipersensitiviteye bağlı olduğu tespit edilmiştir. Bulanık görme, retinada hafif ödem ve pigment değişiklikleri, gece körlüğü, görme keskinliğinin kaybı, görme alanının periferik kaybı, kemik/kartilaj displazisi tespit edilen hastalar yakından takip edilmeli ve DFO kullanımı açısından yeniden değerlendirilmelidir (77).

Oküler veya işitsel toksisite geliştiği düşünüldüğünde klinik tamamen veya kısmen düzeline kadar DFO sonlandırılması önerilmektedir (81).

Yersinia gibi klebsiella da DFO'nun demirini kullanır ve bu şekilde çoğalmaya devam edebilmektedir. Diğer yandan P.carinii ve mukormikozun DFO kullananlarda daha sık karşılaştığına dair veriler tespit edilmiştir. Diğer yan etkiler arasında ateş, akut pulmoner sendrom, renal toksisite, yaygın kas ağrıları, trombositopeni, bulantı-kusma, çinko ve

Bakır eksikliği sayılabilir. Anafilaktik reaksiyonlar çok az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.

Lokalize Reaksiyonlar: Subkutan infüzyon esnasında veya sonrasında uygulanan alanda ısı artışı, kızarıklık, ciltte şişlik gibi reaksiyonlar ve ağrılı subkutan nodüller görülebilir. Bu durum infüzyona 5-10 mg hidrokortizon eklenmesi ile önlenemediği görülmüştür.

Deferipron (DFP)

2004 yılı başlangıcından itibaren ülkemizde "Standart tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu demir yükünün tedavisi" nde 75-100 mg/kg/gün 3 dozda kullanılabilen oral demir şelatörüdür (54). Renal yol ile atılır kalp

dokusuna geçişin daha iyi ve demir yükünün giderilmesinde daha etkili preparat olarak kabul edilen oral DFP'dur. Talasemi hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyak komplikasyonlardır.

Bulantı ve kusma yan etki olarak en sık görülenlerdir. Artrit ve artralji, çinko eksikliği daha az görülür. Çinkonun idrarla atılımını artırarak çinko eksikliğine yol açar (82).

Agranülositoz en ciddi yan etkisi olarak değerlendirilir. Kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle tedaviye başladıktan bi kaç ay sonra ve splenektomi yapılmamış olan talasemi hastalarında daha sık karşılaşılr. İlacın bırakılması ile gerilediği tespit edilmiştir (54). Karaciğer fonksiyon testlerinde değişkenlik özellikle ALT seviyelerinde değişiklik karşılaşılr. İlaç sonlandırılması gerekmez. Böyle bir komplikasyonda talasemi hastasının hemogram kontrolü 7-10 gün aralarla yapılmalıdır (73).

DFP 500 mg bölünebilir tablet şeklinde mevcuttur. 75-100 mg /kg/g bölünmüş dozlarda (8 saat aralarla) her gün bol su ile ve ana öğünlerle kullanımı önerilmektedir.

Kombine Tedavi DFO + DFP: DFO ve DFP'un beraber kullanıldıklarında daha etkin ve güçlü yanıt alınabileceğini gösteren veriler elde edilmiştir (82). "Shuttle" etkisi olarak adlandırılmaktadır. DFP dokulara kolayca penetre olabilir çünkü lipofilik özellik taşır. Bu nedenle fazla demiri bağlayarak kan dolaşımındaki DFO'e demiri kolayca verebilir. DFP plazmada bağlı olan demiri tek başına vücuttan uzaklaştırılmaz. Bu nedenle plazmada bağlı olarak bulunan demiri de uzaklaştırabilmek için tedaviye DFO eklenir.

DFO tedaviye katıldığında DFP ile bağlı olan demirin DFO ya aktarıldığı görülmüştür. Daha etkin ve güçlü bir şelasyon gerçekleştirilebilmiştir (83).

Bu nedenle DFP'nin tek başına yeterli olmadığı, DFO'ya uyumsuz, demir yükünün hızla azaltılması gereken (kök hücre transplantasyonu öncesi) hastalara kombine tedavinin başlanması önerilir.

Defarasirox: 2 yaş ve üzeri transfüzyonel hemosideroz olgularında kullanımı mevcuttur. 2005 yılında kullanıma girmiştir. Suda eriyebilen formu bulunmaktadır.

Kullanım şekli 20-30 mg/kg/gün başlangıç dozunda ve günde bir kez oral olarak alınır. Deferasirox'un Fe+3 affinitesi yüksektir.

DFR, DFO'ne göre üstünlüğü daha lipofilik olması ve daha küçük molekül ağırlığına sahip olmasıdır. Bu nedenlerden dolayı kalp hücrelerinden demiri daha iyi uzaklaştırdığı tespit edilmiştir (54, 84).

Yan etkileri: Serum kreatinin düzeylerinde artışa neden olabilir. Bu nedenle serum kreatinin değerleri aylık takip edilmelidir. Serum kreatinin düzeyi başlangıç bazal değerlerin % 33'ünden fazla artış gösterir ise kreatinin değeri 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. Serum kreatininin yüksekliği devam etmekte ise doz 10 mg/kg/gün azaltılacak şekilde ayarlanır. Serum kreatinin düzeyi progressif olarak arttığı tespit edilirse ilaç kesilir. Bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, diyare, lens opasitesi, ciltte döküntü ve işitme kaybı diğer yan etkileri arasında sayılabilir (54, 84).

Psikolojik Destek

Talasemi tanısı olan çocukların, % 80'e varan oranlarda ruhsal sorunlar yaşadıkları tespit edilmiştir. Bunlar arasında anksiyete, depresyon, bedenselleştirme, davranış sorunları gibi duygusal sorunlar ana bulgulardır. Bulgular hastanın yaşına göre değişiklik gösterebilir. Örneğin daha küçük yaştaki çocukların ruhsal sıkıntılarını davranış bozukluğu ya da somatizasyon göstererek ifade ettikleri, daha büyük çocuklarda ise hastalığın doğası gereği depresif belirtiler şeklinde olduğu bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı talasemili hastalar psikolojik ve sosyal açıdan desteklenmelidir (85).

Prognoz

Hastaya uygun transfüzyon ve düzenli şelasyon tedavisi uygulanması ile korelasyon gösterir.

Uygun transfüzyon ve şelasyon tedavisi almayan hastalarda komplikasyonlar çok şiddetli görülmektedir. Özellikle çok erken yaşlarda anemi, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği gelişir ve hastalar bu nedenlerden dolayı kaybedilir. 1960-1976 yılları arasında sadece konvansiyonel transfüzyon ile hastalarda ortalama yaşam 17 yıl, hipertransfüzyon ve düzgün şelasyon tedavisi ile 31 yıl olarak saptandığı ortaya çıkmıştır (40).

Kalp yetmezliği talasemi majör hastalarda en sık ölüm nedeni olarak tespit edilmiştir. Kalpteki büyümenin azaltılabilmesi kan transfüzyonları ile Hb düzeyi normal düzeylerde tutulmasına bağlıdır. Ancak tekrarlayan transfüzyonlar nedeni ile kardiyak hemosiderozis gelişmektedir. Aritmi ve dirençli kalp yetmezliğinden dolayı hastaların yaşamlarının sonlandığı tespit edilmiştir (39, 40).

Diğer Talasemilerin Tedavisi

Hb H hastalığında Ciddi anemi ve splenomegali eşlik etmediği durumlarda tedavi verilmesi gerekmemektedir.

Beta talasemi majör ve intermedia nedeni ile takipli kişilerde alfa-globin zincir fazlalığı mevcuttur. Bu durumu dengeleyebilmek için fetal hemoglobin sentezi artırılması amaçlanmaktadır.

Bu fazlalık dengelendiğinde hastalığın seyrinde düzelme olduğu görülür. Bu nedenle hidroksiüre tek ajan olarak veya eritropoietin ile birlikte tedavi amaçlı kullanılabilir (86, 87).

2.7.Eradikasyon ve Prenatal tanı

Bu aşamada en önemli durum genetik danışmanlıktır. Anne ve babaya evlilik öncesi tarama yapılmakta ve bu taramada anne ve babanın talasemi minör olduğu tespit edilir ise doğacak çocukların %25'nin homozigot ve talasemi majör olma riski mevcuttur.

Güncel yaklaşımlarda prenatal tanı konulabilmektedir. Tanı konulan hastalarda ise medikal abortus uygulanabilmektedir (88).

Hastalığın sık görüldüğu bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taramaları gerekmektedir. Taşıyıcı saptanan kişilerin eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir. Talasemi taşıyıcıların bilinmesi ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde prenatal tanı merkezine başvurmalarını gerçekleştirebilmek ile talasemi majör hastası çocukların doğumu engellenebilir.

Doğum öncesi mutasyon saptama ise Gebeliğin 9-10. Haftalarında fetal koryon villüs örneklemesinden DNA izole edilerek sağlanmaktadır.

2.8.Eser Element

Eser elementler ve mineraller, işlevlerini düzgün bir şekilde yerine getirmek için vücutta hayati bir rol oynamaktadır.

Bu elementler ve mineraller vücutta belirli miktarlarda mevcut olmalıdır. Hayati önem taşıyan kimyasal reaksiyonlara katılırlar. Diğer yandan kritik molekülleri oluşturmak için diğer elementlerle reaksiyona girerler ancak bu durum için uygun durumda olmaları gerekmektedir (89).

Minerallerin kaynağı doğal elementlerdir. Makroelementler, makromineraler, eser elementler insanların hayatında önemli yapı taşlarıdır. Makromineralere örnek; potasyum (K), sodyum (Na), kalsiyum (Ca), klor (Cl), fosfor (P), kükürt (S) ve magnezyum (Mg) olarak sıralanır.

İnsan vücudunda bulunan Makroelementler, günde 100 mg'dan fazla miktarda ihtiyaç olan elementlerdir. Karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O) ve azot (N); karbonhidratlar, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerin yapı taşı olan 17 makroelementlerdir.

Günde 100 mg'dan daha az miktarda ihtiyaç olan elementler ise eser elementler olarak adlandırılır. Eser elementler Demir (Fe), çinko (Zn), kobalt (Co), bakır (Cu), magnezyum (Mg), selenyum (Se), krom (Cr), kalsiyum (Ca) olarak sıralanabilir.

Bir element, yeterli düzeyde alınmadığında organizmada bir fonksiyon bozukluğu görülebilir. Bu fonksiyon bozukluğunu sadece o elementin fizyolojik miktarları önler veya ortadan kaldırır ise esansiyel element olarak adlandırılır (90).

İnsan plazmasında bir dizi eser element bulunur. Talasemi hastalarında kalsiyum, bakır, çinko, magnezyum ve demir gibi eser elementlerin düzeylerindeki değişikliğin hastalığın seyrinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

2.8.1.Demir

Demir, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde bulunan temel eser elementtir. Eritrositlerde bulunan oksijen taşıyan protein sentezinde görevli hemoglobin adı verilen proteinin yapısında bulunur. Diğer yandan kaslarda bulunan ve yine bir protein olan

miyoglobinin yapısında da yer alır. DNA sentezi ve hücre bölünmesi gibi vücuttaki hayati önem taşıyan proteinlerin üretiminde de görev alır. Ayrıca Demir; vücudumuzdaki bağ dokularında, beynimizdeki nörotransmitterlerin bir kısmında ve bağışıklık sistemini korumak için kullanılmaktadır. Demirin taşınma şekli, kan yoluyla transferrin adı verilen serum proteini ile olur. Vücuttaki demir düzeyinin gösterilmesini sağlayan veri toplam demir bağlama kapasitesi olarak adlandırılır (TIBC) ve % 100 transferrin doygunluğu için gerekli olan demir miktarı olarak tanımlanmaktadır. Demir eksikliği anemisinin tanısında ve izlenmesinde TIBC kullanılır çünkü TIBC seviye yüksekliği demir seviyesinin düşük olduğunu belirtir (89).

Demirin vücuttaki seviyesi fazla olmaya başladığında çeşitli hastalıklar ve fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Özellikle talasemi hastalarında tekrarlanan kan transfüzyonu gereken durumlarda artmış demir yükü ortaya çıkar. Bu nedenle beta talasemi major hastalarında, etkin şelasyon tedavisinin yapılması gerekmektedir (89).

Talasemi hastalarında oluşan demir birikintileri, ferritinin depolanmasına ve detoksifikasyon kapasitesinin aşılmasına neden olur. Diğer yandan kan ve dokularda biriken serbest demir oluşumuna yol açar. Bu serbest demir, hidroksil radikali (OH) gibi canlı yapısına çok zararlı bileşiklerin oluşumuna neden olur. Hidroksil radikalleri oldukça reaktif yapılardır. Bu nedenle oksidatif strese katkıda bulunan lipid peroksidler oluşumuna katkı sağlarlar (46).

Şelasyon tedavisi ile birlikte düzenli kan transfüzyonu talasemi hastaları tedavisinin temelini oluşturur. Tedavilerin düzenli olması bu hastaların yaşam kalitesini arttırır. Süresini ise üçüncü ve dördüncü dekada uzatabilir. Talasemi hastalarında şelasyon tedavisinin düzenli yapılması özellikle demir kaynaklı kardiyomiyopatilerin ilerlemesini engelleyebilir ve erken ölümler önlenmiş olur. Kardiyak aşırı demir yükü olmayan beta talasemi major hastalarında ise yapılan tetkikler sonucunda kardiyovasküler tutulumun olduğu gösterilmiştir (91).

Beta talasemi majör hastalarının takibinde kalpte demir yüklenmesinin erken tespit edilmesi çok önemlidir. Serum ferritin bu durumda bize yardımcı olabilir. Miyokardiyal demir birikiminin zayıf göstergesi olarak kullanılabilirliği tespit edilmiştir (89).

2.8.2.Çinko

Çinko eksikliğinin, gelişme geriliği, anemi ve seksüel gelişme geriliği (hipogonadizm) gibi olumsuz sonuçları vardır. Her gün belirli miktarda alınması gereken bir eser element olan çinko, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında bulunur. Vücudun bazı yerlerinde ise depo edilir. Bunlar kemikler, diş, deri, saç, karaciğer, kas ve testisler şeklinde sıralanabilir. Çinko insan vücudunda 1-2,5 gr miktarında bulunur ve normal plazma seviyesinin 100 µg/dL olduğu düşünülmüştür. Oral olarak alınan çinkonun % 15-25'u duodenumdan emilir iken ,%70'i ise feçes ile vücuttan uzaklaştırılır (92).

Çinko karaciğerde metabolize edilir. Proteinlerin yapısında bulunur enzimlerin çalışmasında önemli rol oynar. Vücuttaki başlıca görevleri karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste rol almaktır (78).

Büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, prematürelilik ve yaşlılık gibi durumlarda çinko eksikliği, fizyolojik olarak görülebilir. Diğer yandan patolojik olarak çinko eksikliğinin görüldüğü durumlar ise karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme şeklinde sıralanabilir. Büyüme geriliği, hipogonadizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, bozulmuş immün yanıt, prematür gebelik, ışık adaptasyonunda bozulma, kilo kaybı, ishal, alopesi, unutkanlık, deri değişiklikleri, emosyonel bozukluklar, hiperamonemi, tat alma bozukluğu, gecikmiş yara iyileşmesi çinko eksikliğinde görülebilen durumlardır. Çinko eksikliğinin tedavisi ancak çinko replasmanı ile sağlanabilir. Çinko seviyesi birkaç gün içinde normale döner ve klinik semptomlar gerilemeye başlar. Oral tedavi için çinko sülfat ile intravenöz tedavi ise çinko klorür ile yapılması önerilir (93, 94).

2.8.2.1.Talasemi ve Çinko

Talasemi majorlü hastalarda sık transfüzyona bağlı demir birikimini düzenleyebilmek için kullanılan demir şelatorleri diğer metalik iyonlarında şelasyonuna yol açabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda DFP ve DFO tedavisi ile takip edilen hastalarda üriner çinko kaybının arttığı gösterilmiştir (95-98).

Beta talasemi majorlu hastalarda çinko eksikliğinin diğer nedenleri arasında hiperzinküri, artmış metabolizma, diyet ile çinkonun az alınması yer alır.

Şelasyon amacıyla kullanılan DFO' çinko eksikliğine yol açar ayrıca yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkileri ortaya çıkar. Bu durumlar nedeniyle talasemi majör hastalarında büyüme olumsuz etkilenir. Bu tedavinin büyüme üzerine etkisini azaltabilmek için DFO'nun dozunun 50 mg/kg/gün'ü geçmemesi ve şelasyon tedavisinin 2-3 yaşından sonra başlanması önerilmiştir (54, 99) .

Diğer yandan büyümede görevli olan IGF-1 karaciğerde sentezlenir. Bu sentez için çinko gereklidir. Bu nedenle çinko büyümeye direkt etkili bir eser element olarak da bilinir.

Çinko eksikliğine bağlı gelişme geriliğinin diğer bir nedeni de, çinkonun nükleik asit ve protein sentezinde rol oynayan enzimlerin yapısında bulunmasıdır. Çinko yeni doku sentezinde de görev alır. Yapılan çalışmalarda talasemik hastalarda çinko eksikliğinin Somatomedin-C aktivitesinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Somatomedin-c yapısında da çinko bulunur ve bu eksikliğin olduğu durumlarda lineer büyüme geriliğine yol açabildiği veriler ile gösterilmiştir.

Çinko eksikliğinin şelasyon tedavisine (DFO) bağlı olduğu talasemi tanılı hastalarda glukoz tolerans görülme sıklığının da arttığı görülmüştür. Bunun nedeni çinkonun insülin sentez, depolanma ve salınımında önemli rol oynamasıdır.

Çinko kemik metabolizmasında da eser element olarak rol alır. Yapılan diğer çalışmalarda ise şelasyon tedavisi alan beta-talasemili adolesanlarda çinko eksikliğinin kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (100).

2.8.3.Kalsiyum

Kalsiyum vücutta bulunan en bol eser elementlerden biri olarak bilinir. Vücudun kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, pıhtılaşma ve kas kasılması gibi hayati fonksiyonlarda görev alır. Diğer yandan kalsiyum oksidatif stres yönetiminde görevlidir. Kalsiyumun mitokondri ile reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin üretimindeki enzimleri aktif hale getirdiğini tespit etmişlerdir (101).

Talasemi hastalarında görülen, çeşitli kemik bozuklukları, deformiteler, kemik ağrıları, büyüme geriliği, raşitizm, skolyoz, omurga deformiteleri, patolojik kırıklar, osteopeni ve osteoporoz gibi hastalıkların altında yatan diğer bir nedenin kalsiyum eksikliği olduğu tespit edilmiştir.

Bu eser elementin fazlalığının ise, böbrek taşlarına, böbrek fonksiyon bozukluklarına ve prostat kanserine yol açabildiğinden şüphelenilmiştir. Sık transfüzyon yapılan ve şelatörler ile tedavi edilen talasemi hastalarında kemik düzensizliği önemli bir problemdir.

Talasemi hastalarında görülen kemik mineral kaybı multifaktöriyeldir (101). Yapılan çalışmalarda düşük serum kalsiyum ve D vitamini seviyeleri ile lomber vertebralarda düşük kemik mineral dansitesi olduğu tespit edilmiştir

Hipokalsemi, hipoparatiroidizm ve d vitamini eksikliği beta talasemi major hastalarında sık görülürler. Bu nedenle tarama ve destek tedavisi önerilmektedir. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılan hastalarda kırık riskinin azaldığı tespit edilmiştir.

Diğer yandan bu hastalara fiziksel aktivite, yeterli kalsiyum alımı ve D vitamini replasmanı önerilir. Osteoporoz ilerleyici ve önlenilebilen bir hastalıktır. TM hastaları için bu durum özellikle önemlidir. Bu durumu önleyebilmek için düzenli transfüzyon, şelasyon tedavisi ve hormon replasmanı, kalsiyum ve vitamin D takviyeleri ile diyetin zenginleştirilmesi gerekmektedir (102) .

2.8.4.Bakır

Bakır, vücudumuzda bulunan diğer önemli eser elementtir ve temel bir mikro besin maddesidir. Albümin ve seruloplazmin'e bağlanarak vücutta taşınır. Ayrıca seruloplazmin adı verilen proteinin oluşumuna yardımcı olur ve hücrelerin serbest radikal hasarından korunmasına yardımcı olur. Bakır elektrotransfer, aktivasyon ve redüksiyonu gibi çeşitli görevlerde rol oynar (103).

Diğer yandan bakır, oksijen taşınmasında sorumlu bir protein olan hemoglobinin başlıca bileşeni olarak bilinir ve C vitamini ile birlikte, elastin adı verilen proteinin üretiminden sorumludur. Bu nedenle cildin, kan damarlarının ve akciğerlerin esnekliğini

korumada önemli bir görev üstlenir. Antibakteriyeldir ve önemli antioksidan özelliklere sahip olan bakır çeşitli enzimlerin özellikle süperoksit dismutaz ve tirozinaz olmak üzere çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak görevlidir.

Kan basıncının, iyileşmenin düzenlenmesinde görevli olan hormon benzeri kimyasal maddeler olan adrenalin ve prostaglandinler gibi hormonların üretiminde de bakır önemli rol oynar.

Bakır seviyesinin düşüklüğü anemiye, nötropeniye, büyüme bozukluğuna, glukoz ve kolesterol metabolizmasında anormalliklere ve artmış enfeksiyon oranlarına neden olur. Talasemi hastalarında bakır metabolizmasındaki bozukluk daha sık görülür. Ayrıca, büyüme geriliğine, diş hastalıklarına, kırılğan saçlara ve tırnaklara, mide bulantısına ve hatta pulmoner ödem oluşturduğuna dair verilerin elde edildiği çalışmalar vardır. Bakır seviyesinin fazla olması ve vücutta bakır birikiminin başlaması, wilson hastalığına neden olabilir. Talasemi majör hastalarında bakır seviyesi düşük, normal veya yüksek olabilir.

Talasemi major hastalarında bakır birikimi hemokromatozis ismi verilen hastalığa yol açabilir (104) .

Günlük 10 mg'dan daha yüksek seviyelerde bakır alımı, bulantı, kusma, kas ağrısı ve mide ağrısına yol açabilir. TM hastalarındaki bu farklı bulguların, demir şelatör kullanımı, bakır ve/veya su emilimin azalması, bakır: çinko oranının değişikliği gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre çinko alımının yüksek olması sekonder olarak bakır eksikliğine neden olabilir. Bu durum en sık talasemi majör hastalarında görülür bundan dolayı düzenli olarak çinko kullanan hastalarda çinko ve bakır seviyesi sık aralıklar ile kontrol edilmelidir.

2.8.5.Magnezyum

Magnezyum, vücut fonksiyonlarını düzenli sürdürebilmek için gerekli olan başka bir eser elementtir.

Magnezyum, vücutta en çok bulunan minerallerden biri olarak bilinir. Özellikle ATP metabolizmasında görevli enzimler olmak üzere, hücrel metabolizmaya dahil olan bir çok enzimin aktivitesinde hayati öneme sahiptir. Düşük ve yüksek magnezyum düzeyleri, kardiyovasküler hastalık, hipoparatiroidizm ve böbrek fonksiyon bozukluğu

gibi bazı hastalıkların belirteci olarak düşünülebilir. Özellikle talasemi major hastalarında magnezyum düzeyleri değişkenlik gösterir hipomagnezemi nedeni azalmış diyet alımı, böbrek ya da gastrointestinal kayıp ve antiasit tedavisi olabilir.

Düşük magnezyum düzeyleri çeşitli hastalıklara neden olabilir. Bunlar alzheimer hastalığı, insülin direnci ve tip-2 diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, migren baş ağrıları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olarak sıralanabilir.

Magnezyum eksikliğinin özellikle kardiyovasküler hastalık ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (105). Diğer yandan talasemi majör hastalarında kardiyomiyopati hastalığı ölüm oranının en önemli nedeni olarak bilinir. Bundan dolayı magnezyum eksikliği talasemi hastaları için büyük bir risk oluşturur.

Yapılan bir çalışmada, kardiyak problemi olan talasemi major hastalarında magnezyum replasmanının yararlı etkisi gösterilmiştir (106).

Başka bir çalışmada, hidroksiüre tedavisi alan talasemi intermedia hastalarında magnezyum replasmanının kardiyak açıdan yararlı olduğu tespit edilmiştir. Magnezyum eksikliğinin diğer bir dezavantajı ise eritrosit morfolojisindeki değişikliklerle karakterize olan, hemolitik aneminin ortaya çıkmasına neden olabilmesidir (107).

Talasemi hastalarında karşılaşılan diğer bir durum ise hipomagnezeminin aşırı demir yükü olan talasemi hastalarında sık görülen bir endokrin komplikasyonu olan hipoparatiroidiye neden olmasıdır.

Beta talasemi hastalığının neden olduğu osteoporozis nedeniyle takip edilen hastaların düşük kemik magnezyum konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Hipomagnezemi gibi hipermagnezemi de çeşitli hastalıklara yol açar. Özellikle kardiyovasküler ve nöromusküler sistemde fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Bazı çalışmalar, hipermagnezemiye bağlı böbrek yetmezliğinin geliştiiğini ortaya çıkarmıştır (108,109).

İlaçlar magnezyum homeostazisine etki edebilir [96] ve özellikle talasemi hastalarında kullanılan şalatörler magnezyum üzerine etkilidirler. Yapılan çalışmalarda

DFX kullanan talasemi hastalarında magnezyum seviyeleri, diğer şalatörlere ve sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur.

Bunun nedeninin DFX'te bulunan magnezyum stearatı olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan, yapılan başka bir çalışmada, beta talasemi nedeniyle takipli DFX tedavisi alan hastalarda DFX ile indüklenen tubüler nefropati ve DFX tedavisi sonrası magnezyum seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (110).

Bu farklılığın nedeni kullanılan DFX dozu ve süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Talasemi hastaları, özellikle DFX kullananlarda belirli aralıklarla, böbrek fonksiyonu ve magnezyum seviyeleri takip edilmelidir.

2.9.Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasite

2.9.1.Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Normal metabolizma esnasında ya da patolojik intra ve ekstrasellüler olaylar sonucu çeşitli radikaller meydana gelir. Bu radikaller, reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizlik oksidatif stres olarak adlandırılır ve bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bu oluşan oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar meydana gelir (111).

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi olan serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkarlar.

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri; O₂ - (Süperoksit) Radikali, H₂O₂ (Hidrojen Peroksit), HO- (Hidroksil Radikali) ve Singlet Oksijen şeklinde sıralanabilir (112).

Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri

Serbest radikaller etkilerini protein, lipid, karbonhidrat ve DNA oksidasyonu yaparak gösterirler. Hücre zarında, hücre organelerinde ve DNA'larda patoloji meydana getirirler. Bunların sonucunda işlev bozukluğu veya hücre ölümü ortaya çıkmakta ya da mutant özellikler meydana gelerek tümör oluşturabilmektedirler. Diğer yandan trombosit

agregasyonunu arttırabilirler. Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri hasara uğratabilirler (113) .

Lipitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler

Serbest oksijen radikalleri en önemli etkilerini lipidler üzerinde gösterirler. Özellikle lipidlerin oksidatif modifikasyonunu katalizlerler. Biyomembranlar, hücre içi organellerin membranları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerler, dolayısı ile hücre ve organel membranlarında oksidatif hasarlara yol açarlar. Bunun sonucunda lipid radikali oluşur. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur.

Hücre zarlarının önemli bir komponenti olan lipit peroksitleri Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunu hızlandırır (114).

Bu olayların sonucunda hücre zarının akışkanlığı ve permabilitesi azalır. Zar bütünlüğü geri dönüşümsüz olarak bozulmaya başlar. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine neden olur. Hücre fonksiyonlarını bozar ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açar. Lizozomal membranların harabiyeti hidrolitik enzimlerin salınmasına neden olur ve bu da intrasellüler sindirimi başlatır.

Diğer yandan biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin dışında duyarlı aminoasit kalıntılarını okside eder veya polimeraz zincir reaksiyonlarıyla enzimleri inaktif hale getirebilirler (114).

Peroksi radikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside eder. Bu olay, radikallerin ve aldehidlerin oluşmasına yol açan hidroperoksitlerin ortaya çıkmasını sağlayabilmektedir. Bu maddelerin yıkılması sırasında ortaya çıkan aldehidler uzun ömürlüdürler. Bu nedenle hücre hasarının yayılmasına yol açabilmektedirler. Yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan malondialdehitdir (MDA) Aldehidler arasında en iyi bilinen sitotoksik üründür (115).

MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olarak düşünülmez, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon gösteren son ürün olduğu bilinmektedir. Peroksidasyon sonucu ortaya çıkan MDA, membran

komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur. Deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmesi bu olaylar sonucunda ortaya çıkar (114).

Proteinlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler

Proteinler, radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az hassastır. Amino asit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Proteinlerin, sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikaller etkileşir ise protein moleküllerinin yapısı değişime uğrar. Bu olayların sonucu proteinlerin fragmentasyonu, agregasyonu amino asitlerin modifikasyonu veya çapraz bağlanmaları gibi hasarlar ortaya çıkabilmektedir (116).

Proteinin temel yapısındaki değişiklikler çeşitli sonuçlar ortaya çıkartır. Bunlar antijenitesindeki değişim ve proteolize hassas olma gibi durumlardır. Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde de değişiklik ortaya çıkar.

Radikaller, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilirler. Bunun nedeni membran proteinleri ile reaksiyona girebilmeleridir (116).

Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle methemoglobin oluşumu buna örnektir. Bu durum oksihemoglobinin O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkar (114) .

Nükleik Asitlerde Meydana Gelen Değişiklikler

Stabil bir molekül olan DNA'da lipidler, karbonhidratlar ve proteinler gibi kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedirler. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge bozulur ise bu hasar meydana gelmektedir. Bu dengenin bozulmasına yol açan sebepler vardır. Bunlar antioksidan enzim düzeylerindeki azalma, DNA onarım mekanizmalarında defekt olması şeklinde sıralanabilir. Bu dengenin bozulması durumunda oksidatif DNA hasarının ortaya çıktığı görülür (117).

DNA'da oksidatif hasar oluşturan radikaller vardır bunlar OH ve O₂-radikalleridir. Mutasyonlar, kanserogenezis ve yaşlanma, hücre ölümleri bu durumlarda ortaya çıkan oksidatif DNA hasarları sonucu daha sık ortaya çıkar.

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen verilerde Fe⁺³ ve Cu⁺² iyon seviyelerinin artması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda bakır ve/veya demir şelatörlerinin oksidatif hasardaki rolü ortaya konulmuştur. Örneğin H₂O₂'ile maruz kalan hücrelerde şelatörlerin varlığında DNA'daki oksidatif hasarı engellediği tespit edilmiştir (118).

2.9.2.Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları

Organizma içindeki süperoksit ve hidroksil radikalleri, geri dönüşümsüz hücre hasarına neden olabilirler. Reaktif oksijen türlerine karşı hücreleri koruyabilmek için çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bunlar arasında antioksidan sistem en önemli yerdedir. Hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler.

2.10.Antioksidan Sistemler

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için olan savunma mekanizmaları "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak adlandırılırlar.

Bu antioksidanlar iki grupta incelenir. Endojen ve eksojen kaynaklı şeklinde gruplandırılırlar (90) .

Endojen antioksidanlar da iki gruba ayrılır. Enzim olarak görev yapan ve enzim olmayan antioksidanlar. Bu antioksidanlardan bir kısmı hücre içinde bir kısmı hücre dışında görev alır. Enzim olan antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz şeklinde sıralanabilir (90).

Antioksidanlardan SOD, CAT ve GPx aktif oksijen türlerini direkt olarak etkileyebilirler ve bu savunma mekanizmasındaki ilk basamağı oluştururlar (90).

Tüm bu savunma yetersiz kaldığında ise hücre geri dönüşümsüz hasara uğrar ve ölür.

2.10.1.Enzimatik Antioksidanlar

2.10.1.1.Glutatyon Peroksidaz (GPX)

GPX, hücrelerin sitozollerinde bulunur. Yapısında selenyum bulunduğu tespit edilmiştir. Eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidan olarak bilinen GPX dır. Antioksidan olarak görevi sitozol ve mitokondrilerde SOD nin oluşturduğu H₂O₂ ve lipid hidroperoksitlerini yok etmektir. Bu nedenle GPX aktivitesindeki azalma, H₂O₂'in artmasına yol açar. Dolayısı ile şiddetli hücre hasarı oluşumu başlar (119).

2.10.1.2. Katalaz (CAT)

SOD ve GPX ten farklı olarak glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. H₂O₂'yi okside edebilen enzimlerin yardımı ile direkt olarak suya dönüştürebilir.

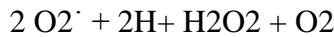


Vücutta çeşitli yerlerde bulunur. Örneğin kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda fazla miktarda bulunur (112).

2.10.1.3.Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz reaktif oksijen türlerine karşı primer sorumlu antioksidan enzim olarak bilinir. Substrat olarak oksijen radikallerini kullanır. Bakır, çinko ve manganez yapısında bulunur.

SOD, süperoksit molekülünün hidrojen peroksite ve moleküler oksijene dönüşümünde görevlidir (119).



Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak bilinir.

Bu mekanizmalar hücresel süperoksit düzeylerini belirli düzeylerde tutmada görevlidir. Yapılan çalışmalarda SOD aktivitesinin fazla oksijen kullanan dokularda yüksek olduğu ve SOD nin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (119).

2.11.Talasemi ve Oksidatif Stres

Talasemi hastalarında eritrositlerin yaşam süreleri değişkindir hastalığın şiddetine ve biyokimyasal değerlere bağlıdır (120).

Serbest demir salınımının artışı, demir toksisitesi, serbest radikallerin artışı, lipid peroksidasyonu nedeni ile talasemi hastalarında oksidatif hasara daha sık karşılaşıldığı bilinmektedir (120).

Diğer yandan oksidatif stresin gelişmesini sağlayan etkenler arasında talasemi hastalarındaki hb düşüklüğü, eşleşmemiş fazla α -globin zincirlerinin oluşu sayılabilir. Oksidatif stresi başlatan olay olarak da bilinen en önemli durum serbest, eşleşmemiş unstable α -globin subünitlerinin oluşudur (9).

Hücre membranının yapısında bozulma, stabilitesinde azalma, membran lipidlerinde peroksidasyon ve eritrosit yaşam süresinin azalması, hücre içi ve dışı elektrolit dengesinin bozulması gibi olaylara yol açmaktadırlar (9).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı ve Hatay Devlet Hastahanesi Talasemi Merkezinde takipli 65 talasemi tanısı olan ve anemisi olmayan 56 sağlıklı kişiler arasında ekim 2017-ekim 2018 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Ayrıca çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi komisyonu tarafından desteklendi. Çalışmaya katılan kişilerden çalışma başlangıcında bilgilendirilmiş onam formu alındı (65 hasta 56 kontrol).

Hastalara talasemi tanısı hemoglobin elektroforezi, biyokimyasal tetkikler ve moleküler genetik teknik ile konuldu. Düzenli olarak kan transfüzyonu alan ve demir şelatörü kullanan/kullanmayan hastalar çalışmaya alındı. Hbs-Ag, HCV, HIV pozitifliği olması, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve/veya operasyon öyküsü olması çalışmadan çıkarılma kriteri olarak kabul edildi.

Kan örnekleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarı'nda çalışıldı. Kan örnekleri son kan transfüzyonu üzerinden iki hafta geçtikten sonra toplandı. Alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, serum demir, ferritin, karaciğer fonksiyon testleri olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), böbrek fonksiyon testleri olarak üre, kreatinin, b12 düzeyleri çalışıldı. Geriye kalan kan örneğinin serumu ayrılarak SOD, GPX, CAT ve eser element ölçümleri için -80°C'de saklandı. Sağlıklı kontrol grubundan da çalışmanın başlangıcında kan örnekleri toplandı. Tam kan sayımı, AST, ALT, üre, kreatinin taze olarak çalışıldı daha sonra geriye kalan kan örneğinin serumu ayrılarak SOD, GPX, CAT ve eser element ölçümleri için -80°C'de saklandı. Tüm bireylerin ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı, genel fizik muayenesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, splenektomi varlığı, transfüzyon

sayısı ve sıklığı, son transfüzyon tarihi, kullandığı şelatör ajan; bu ilacı hangi dozda ne sıklıkta, ne kadar süredir kullandığı sorgulandı.

3.1.Örneklerin Toplanması ve Ölçümler

3.1.1Talasemi Mutasyonlarının Belirlenmesi

EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu elde etmek için Nucleospin Blood yöntemi kullanıldı. Örneklerin lysis'e olması için proteinaz K ile 70° C'de inkübe edildi. Lizat solüsyonu DNA bağlayan silika membrana aktarılıp üzerine ethanol eklendi. Spesifik Nükleik asit örnekleri reversible olarak membrana bağlandı. Daha sonra kontaminasyonu uzaklaştırmak için Washing buffer ile yıkama yapıldı. Elde edilen saf genomik DNA alkali ortam olan elution buffer içinde -20° C'de saklandı.

PCR amplifikasyonu, HBB genine ait Forward ve Reverse primerleri kullanılarak iki ayrı tüpte yapıldı. Daha sonra PCR amplifikasyon örnekleri ABI PRISM Big Dye Terminatör Cyle Sequencing yöntemine göre sekanslandı. Sekans reaksiyonları floresan tabanlı Applied Biosystems dizileme yöntemine göre analiz edildi.

3.1.2.Oksidatif Stres Düzeylerinin Belirlenmesi

Gpx Çalışma Planı

Paglia ve ark. Metoduna göre çalışma planlandı.

-GPX tamponu hazırlandı (edtalı fosfat tamponu)

-Kokteyl hazırlandı

-H₂O₂ çözeltisi hazırlandı

-Pipetleme yapıldı

-340 nm de kinetik okuma yapıldı

*GPX tamponu hazırlama: 500 ml fosfat tamponu+1,04 gr EDTA

*Kokteyl hazırlama:

Kokteyl için gerekli çözeltiler;

a)(NH₄)₂SO₄ (AMONYUM SÜLFAT) : 1,056 gr (NH₄)₂SO₄ + 2500 µL su (bu çözelti GSH-redüktaz çözeltisi yapmak için kullanıldı)

b)GPX Tamponu: 132,5 ml (önceden hazırlanan tampon)

c)GSH: 0,25 gr GSH + 5 ml GPX tamponu

d)NADPH

e)NaN₃ : 0,0325 gr NaN₃ + 500 µL GPX tamponu

f)GSH-redüktaz: 25 µL GSH-redüktaz + 750 µL amonyum sülfat çözeltisi

Kokteyl için hazırlanan b, c, d, e ve f. çözelti karıştırıldı

*H₂O₂ çözeltisi hazırlama

%30 luk H₂O₂ den 15 µL + 5 ml GPX tamponu

*Pipetleme

Tablo 1: GPX Çalışma Planı Pipetleme İşlemi

KOKTEYL	2870 µL
NUMUNE	20 µL
30 DK 25 °C BENMARI	
H ₂ O ₂ ÇÖZELTİSİ	100 µL

*Kinetik Okuma

Spektro 340 nm ye kinetik ölçüm için ayarlandı, havaya karşı sıfırlandı. Numuneler kuvarz küvette 1 dk boyunca kinetik okuma yapıldı. Absorbans azalışı kaydedildi.

Cat Çalışma Planı

Aebi yöntemine göre çalışma planlandı.

a)Fosfat tamponu hazırlandı

b)H₂O₂ çözeltisi hazırlandı

c)Pipetleme yapıldı

d)240 nm de kinetik okuma yapıldı

a)Fosfat Tamponu

413 ml A solüsyonu+587 ml B solüsyonu (PH:7.00)

A solüsyonu hazırlanışı: NaH₂PO₄ ten 6,805 gr alındı 1000 ml distile su ile tamamlandı.

B solüsyonunun hazırlanışı: Na₂HPO₄*12H₂O dan 17,907 gr alınıp 1000 ml ye distile su ile tamamlandı.

b)H₂O₂ Çözeltisi

50 ml FOSFAT TAMPONU+ 8-25 µl H₂O₂

Çözeltinin absorbansı 240 nm de 0,500 olacak şekilde ayarlandı, H₂O₂ ilavesi yapıldıkça çalkalandı.

c)Pipetleme

Tablo 2:CAT Çalışma Planı Pipetleme İşlemi

	KÖR (µL)	NUMUNE (µL)
FOSFAT TAMPONU	3000	-
H ₂ O ₂ ÇÖZELTİSİ	-	2990
STANDART/NUMUNE	-	10

d) Ölçüm

Spektro çalışma öncesinde açıldı, 240 nm de kinetik ölçüme ayarlandı, havaya karşı sıfırlandı, ikinci kısma fosfat tamponu koyulup sıfırlandı ve ölçüm boyunca çıkarılmadı, numunelerin kinetik okuması 1. Kısımda 1 dk boyunca 5 sn aralıklarla okundu.

Superoxide Dismutase (Total) Enziminin Aktivite Tayini

a) Ekstrakt Hazırlanması(Doku için)

Homojenatlardan elde edilen süpernatantlar kullanıldı.

- Kloroform(3V) / etanol(5V) – 100 numune için 30 ml kloroform+50 ml etanol karışımı hazırlandı.

Bu şekilde karışım yapıldığında klororm+etanol fazı elde edilmiş oldu.

- Kloroform(3V) / etanol(5V) / numune (8V) – 800 µl etanol-kloroform karışımı+800 µl numune.

- Vortekslendi

- 3220 rpm de +4 derece 40 dakika santrifüj edildi.

- Süpernatant kısmı kullanıldı (ekstrakt)

b) Assay Reaktifinin Hazırlanması

Tablo 3:SOD Enziminin Aktivite Tayini Assay Reaktifinin Hazırlanması

	SOD aktivite ölçümü için gerekli reaktifler:	Madde miktarı (gr)	Son hacim Distile su ile (mL)
1	Xanthine (2damla 1 M NaOH ilâve edilirse çabuk çözünür)	0.00913 gr	200 mL Distile Su
2	EDTA (2 Na tuzu)	0.02424 gr	100 mL Distile Su
3	NBT	0.0123 gr	100 mL Distile Su
4	Na ₂ CO ₃	2.54 gr	60 mL Distile Su
5	Bovine serum albumin (BSA)	0,03 gr	30 mL Distile Su
İlk 5 kimyasal koyu renk cam şişeye köpürtülmeden birleştirildi (ASSAY reaktifi).			

Diğer Kimyasallar			
6	CuCl ₂	0,0108 gr	100 mL Distile Su
7	(NH ₄) ₂ SO ₄ (Amonyum sülfat)	2.64 gr	10 mL Distile Su (2-8°C'de soğutuldu)
8	Xanthine Oxidase (XO) (Enzim çalışma çözeltisi olup deney esnasında hazırlandı. (Işıktan etkilendiği için folyolu kapta hazırlandı)	100 Numune için : 50 µL XO	5 ml soğuk amonyum sülfat çöz.) Tüp Bir kaç kez alt-üst edildi.

Deneyin Yapılışı

Tablo 4: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Tam Hacim Çalışılacaksa) Pipetleme İşlemi

	Kör (µL)	Numune (µL)
ASSAY reaktifi	2850 µL	2850 µL
Ekstrakt (Etanol fazı)	-	100 µL
Bidistile Su	100 µL	-
XO	50 µL	50 µL

Tablo 5: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Yarı Hacim Çalışılacaksa) Pipetleme İşlemi

	Kör (µL)	Numune (µL)
ASSAY reaktifi	1425 µL	1425 µL
Ekstrakt (Etanol fazı)	-	50 µL
Bidistile su	50 µL	-
XO	25 µL	25 µL

Vortekslendi.

20 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı

İnkübasyonun ardından bakırklorür ilavesi ile reaksiyon durduruldu

Tablo 6: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Tam Hacim Çalışılacaksa) CuCl Hazırlanması

CuCl ₂	KÖR TÜPÜNE 1 ml	NUMUNE TÜPÜNE 1 ml
-------------------	--------------------	-----------------------

Tablo 7: SOD Enziminin Aktivite Tayini (Yarı Hacim Çalışılacaksa) CuCl Hazırlanması

KÖR TÜPÜNE 500 µL	NUMUNE TÜPÜNE 500 µL
----------------------	-------------------------

Distile suya karşı körden başlayarak numuneler 560 nm.'de okundu. ilk küvete saf su koyulup yerleştirildi, absorbans sıfırlandı. 2. küvete ise körler sırasıyla alındı, FOTOMETRİK ölçüldü, ortalaması hesaplanıp kaydedildi.

Diğer numuneler de manuel olarak okunup kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, sayı ve ortalama \pm standart sapma ile verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Lilliefors's düzeltilmeli Kolmogorov – Smirnov testi, diklik, çarpıklık katsayıları ve histogram ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde kategorik veriler için Pearson ki-kare testi; bağımsız gruplarda iki grup karşılaştırması için veriler normal dağılıma uyuyorsa t testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi ve iki ölçüm verisi arasındaki ilişki veriler genellikle normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Tip I hata düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmada 65 hasta, 56 kontrol; toplam 121 katılımcı yer almıştır. Katılımcıların %58,7'si, (n=71) erkek, %41,3'ü (n=50) kadın ve yaş ortalaması $21,29 \pm 3,99$ (en küçük:12, en büyük:31) yıldır. Çalışmada hasta grubunun %60,0'ı (n=39) erkek, %40,0'ı (n=26) kadın iken; kontrol grubunun %57,1'i (n=32) erkek, %42,9'u (n=24) kadındır ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,750$). Hasta grubunun yaş ortalaması $20,87 \pm 5,37$ yıl iken kontrol grubunun $21,75 \pm 1,43$ ' yıldır ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,152$). Katılımcıların gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımları tablo 8' de sunulmuştur.

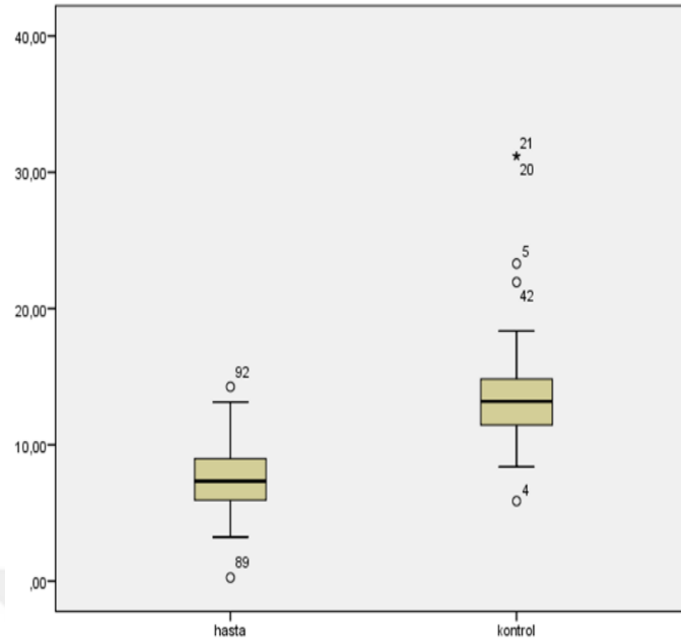
		Hasta		Kontrol		χ^2/Z	p
		n/ort	%/ss	n/ort	%/ss		
Cinsiyet	Kadın	26/-	40,0/-	24/-	42,9/-	0,101/-	0,750
	Erkek	39/-	60,0/-	32/-	57,1/-		
Yaş		-/20,87	-/5,37	-/21,75	-/1,43	-/1,433*	0,152*

*Mann Whitney U testi uygulanmış ve Z değeri ile birlikte sunulmuştur

Hasta ve kontrol gruplarında SOD, katalaz ve GPX değerleri karşılaştırılmıştır. SOD hastalarda $7,54 \pm 2,43$; kontrollerde $13,81 \pm 4,56$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Katalaz hastalarda $109,83 \pm 91,21$; kontrollerde $85,34 \pm 55,20$ olup hasta ve kontroller arasında fark yoktur ($p=0,089$). GPX hastalarda $737,45 \pm 485,47$; kontrollerde $591,00 \pm 87,26$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha yüksektir ($p < 0,001$). Katılımcıların gruplarına göre SOD, katalaz ve GPX dağılımları tablo 9' da sunulmuştur.

	Hasta (n=65)	Kontrol (n=56)	p Değeri
SOD	$7,54 \pm 2,43$	$13,81 \pm 4,56$	$<0,001^*$
Katalaz	$109,83 \pm 91,21$	$85,34 \pm 55,20$	$0,089^*$
GPX	$737,45 \pm 485,47$	$591,00 \pm 87,26$	$<0,001^*$

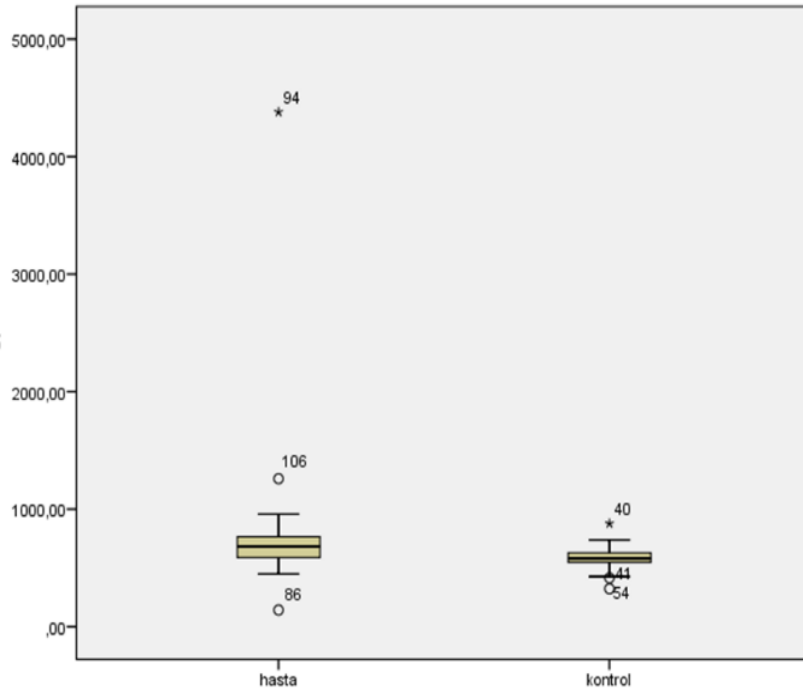
*Mann Whitney U testi



Şekil 1. Hasta ve Kontrol Gruplarında SOD Düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarında Ca, Fe, Cu, Zn ve Mg'nin Raw intensities değerleri karşılaştırılmıştır. Ca hastalarda $16,200,74 \pm 5.098,54$; kontrollerde $34,116,92 \pm 11,430,86$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Fe hastalarda $99,636,51 \pm 27,399,26$; kontrollerde $104,267,71 \pm 28,745,58$ olup hasta ve kontroller arasında fark yoktur ($p = 0,367$). Cu hastalarda $27,909,12 \pm 11,723,51$; kontrollerde $62,538,53 \pm 24,727,62$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Zn hastalarda $4,481,38 \pm 1.701,48$; kontrollerde $6,956,45 \pm 2.346,50$ olup hasta grubunda

Kontrollere göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Mg hastalarda $58,337,25 \pm 22,023,29$; kontrollerde $122,320,54 \pm 38,868,56$ olup hasta grubunda kontrollere göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarında Ca, Fe, Cu, Zn ve Mg'nin raw intensities değerleri tablo 10' da sunulmuştur.



Şekil 2. Hasta ve Kontrol Gruplarında GPX Düzeyleri

Tablo 10 Hasta ve Kontrol gruplarında Ca, Fe, Cu, Zn ve Mg'nin Raw İntensities Değerleri			
Parametre	Hasta (n=65)	Kontrol (n=56)	p Değeri
Ca	16.200,74±5.098,54	34.116,92±11.430,86	<0,001
Fe	99.636,51±27.399,26	104.267,71±28.745,58	0,367
Cu	27.909,12±11.723,51	62.538,53±24.727,62	<0,001
Zn	4.481,38±1.701,48	6.956,45±2.346,50	<0,001
Mg	58.337,25±22.023,29	122.320,54±38.868,56	<0,001*
*Mann Whitney U testi			

5. TARTIŞMA

Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün protein kısmı olan "globin" sentezindeki bozukluklardan kaynaklanan kalıtsal bir hastalığın ismidir (1) .

Talasemi kalıtsal bir hata sonucu bir veya daha fazla globin zincirinde yapısal bir bozukluk görülmeden yapım hızındaki azalmaya veya hiç yapımın olmamasına bağlı gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize edilen heterojen bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır (16, 17) . α zincir yapımı azlığı alfa talasemiye neden olurken, beta talaseminin, beta globin zincir sentezinin azalmasına (β^+) veya yokluğuna (β^0) neden olan mutasyonlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir (18, 19) . Eğer tedavi edilmezse, bu hastalıkların birçoğu yaşamın ilk birkaç yılı içerisinde ölüme sonuçlanabilmektedir (2) .

Eritrosit yaşam süresinin azalması patogeneizde önemli yer tutar. Eritrosit yaşam döngüsünün bu durumu hücre yapı taşı oluşturulan elementlerin seviyesinin de dengesizliğine neden olur.

Belirli fizyolojik seviyelerde bulunan demir, bakır gibi eser elementler talasemi hastalarında patolojik seviyelere ulaşabilir. Fizyolojik koşullarda plazmadaki demirin çoğunluğu transferrine bağlı olarak vücut içinde taşınır iken hücre içine ise transferrin reseptörleri ile alınır. Talasemi hastalarında olduğu gibi tedavi amaçlı kullanılan eritrosit transfüzyonu gibi durumlarda demir birikimi ile karşılaşılır. Bu gibi patolojik durumlarda, plazma demir düzeyleri transferrinin bağlama kapasitesini aşar. Bu nedenle serbest demir seviyesi artar. Bu demir, labil plazma demiri olarak bilinir. Bu demirin önemi ise indirgeyici reaksiyonlarda rol almasıdır. Reaktif oksijen ürünlerinin artmasına serbest plazma demiri neden olur ve bu olay antioksidan kapasitenin azalmasına yol açarak oksidatif stresin artmasına ve sonuç olarak birçok hücre bileşeninin hasarlanmasına yol açar (9).

Biz çalışmamızda talasemi hastalarında oksidatif stres ve eser element düzeylerini araştırdık.

Çalışmamızda talasemi hastalarında antioksidan parametrelerden olan GSH, SOD ve CAT ve oksidatif eser elementlerden Fe, Cu, Zn, Mg ve Ca düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişkiler araştırıldı. İki grup sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Talasemi tanısı ile takibimizde olan 65 hastamız ve 56 kontrol grubu arasında yapıldı.

Talasemi hastalarında oksidatif stres ve hasarla ilgili bağlantıyı araştıran sınırlı çalışmalar mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda demir eksikliği anemisi, major alfa ve beta talasemili hastalarda oksidatif stresin arttığı tespit edilmiştir (121-125) .

Talasemi hastalarının eritrositlerinde reaktif oksijen türleri ile oksidatif hasar oluşur. Bu oluşumu anlayabilmek için çeşitli yollar vardır. Örneğin protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemi bileşenleri ile bu oluşumlar tespit edilebilir. Talasemi hastalarında eritrosit membranı oksidatif hasara uğramaktadır bunun nedeni globin zinciri sentezinin neden olduğu defektlerdir. Talasemi hastalarında görülen aneminin nedeni ise metabolik ve biyokimyasal değişimlerden kaynaklanan eritrosit membranındaki hasar olarak tespit edilmiştir.

Vives ve ark. tarafından BTM'li hastalarda oksidatif hasar ile ilgili çalışma yapılmış olup oksidatif hasarın talasemi hastalarında arttığını gözlemlenmiştir (10).

Vücudumuzda çoğu hücrede ve eritrositlerde reaktif oksijen türleri üretimine neden olan etkenler mevcuttur. Reaktif oksijen türlerinden süperoksit ve hidrojen peroksidin hücre içinde birikimi engellemede görevli antioksidan olarak bilinen enzimler SOD ve CAT dir.

Anemi ve talasemilerde yapılan çalışmalarda CAT ve SOD etkilerine bağlı farklı veriler mevcuttur (124) (126).

Çalışmamızda talasemi hastalarının eritrosit SOD enzim aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş iken CAT enzim aktivitesinde ise hasta ve

kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu fark artan oksidatif stres nedeniyle antioksidan savunma sisteminin yetersiz kaldığını göstermektedir.

Oksidatif stresin düzeyi, SOD ve CAT etkilerinde de değişkenlik gösterir. Araştırmamızda SOD ve CAT enzimlerinin aktivitesinde görülen farklılık, serbest oksijen radikallerinin tam olarak detoksifiye edilemeyeceği ve bunun sonucunda da eritrosit membranı ve diğer hücrel yapılar da ciddi hasarın ortaya çıkması ile açıklanabilir.

Pavlova ve ark. ları, yaşları 5-21 yıl arasında değişkenlik gösteren 22 β -talasemili hasta arasında çalışma yapmıştır. Bu çalışmada lipid peroksidasyon ürünlerinin belirgin arttığını tespit etmiştir. Buna rağmen SOD enzimi ve total antioksidan aktivitenin ise belirgin azaldığını gözlemlemiştir.

Sonuç olarak β -talasemili hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin ve serbest radikallerin seviyesinin arttığını, antioksidan aktivitenin azaldığını ve bu nedenle oksidatif stresi arttırdığını tespit etmişlerdir (122).

Pavlova ve ark. ları bu çalışmadaki veriler ile β -talasemili hastalarda oksidatif stresin neden olduğu total antioksidan kapasitedeki azalmanın nedenlerini şu şekilde belirtmişlerdir. Antioksidan enzimlerin yapım-aktivasyonunda azalma veya yetersizlik antioksidanların salınımında yetersizlikten kaynaklandığını ifade etmişlerdir (122).

SOD ve CAT enzimatik olarak bilinen antioksidanlardır. Diğer yandan enzimatik olmayan antioksidanlar da mevcuttur. GSH bunlardan bir tanesidir. GSH in görevi eritrosit membranını lipid peroksidasyonundan ve hemoglobini oksidasyondan korumak olarak bilinmektedir.

Yılmaz ve ark. GSH in demir eksikliği anemisinde düzeyinin azaldığını tespit etmişlerdir (127).

GPX aktivitesi araştırılan diğer bir çalışma ise Suthutvoravut ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olarak literatürde bulunmaktadır. Talasemi nedeniyle takip edilen çocuk hastalarda araştırılan GPX aktivite düzeyinde yükseklik belirtilmiştir (128).

BTM'lü hastalarda GPX seviyesinin azalması talasemi hastalarının eritrositlerinin oksidatif hasara uğradıklarını belirtmektedir.

Çalışmamızda ise bu bilginin ışığında farklı bir veri elde edilmiştir. Eritrosit GPX düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Kassab-Chekir ve ark. ları, 56 transfuzyona bağımlı olan yaşları $8\pm 3,4$ yıl arasında değişen talasemili çocukta araştırma yapmışlardır. Oksidan parametre olarak TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), antioksidan olarak TRAP (total peroxy radical-trapping antioxidant parameter), SOD (Süperoksit dismutaz), GPX (glutatyon peroksidaz) seviyelerini araştırmışlardır. Araştırmacılar β -talasemili hastalarda GPX, SOD ve TBARS seviyelerinde yükselme, TRAP seviyesinde ise düşme tespit etmişlerdir. Bu verilere göre serumdaki transferrine bağılı olmayan demirin ve intraselüler demir havuzunun oksidatif hasarı arttırdığı düşünülmüştür (123).

Diğer yandan, eritrosit içerisinde seviyesi fazla olan α -globin zincirlerinin oksidasyonunun reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna neden olduğu tespit edilmiştir (121) (124) (125).

Corrons ve arkadaşları SOD aktivite düzeyini demir eksikliği anemisi grubu ve talasemi hasta grubunda karşılaştırmışlardır. Talasemi grubunda SOD düzeyi yüksek bulunur iken GPX aktivite düzeyinde ise iki grup arasında fark gözlenmediğini tespit etmişlerdir (10).

Talasemili olgularda yapılan çalışmalarda Meral, Asma Kassab-Chekir, Suthutvoravuti, Chakraborty, Vives, Miguel-Garcia ve arkadaşları GPX enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit etmiş olup, Gerli, Corrons ve arkadaşları yaptığımız çalışmaya benzer sonuçlar elde etmiş kontrol grubu ile talasemi grubu arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Yapılan literatür taramasında talasemi majorlül olgularda CAT ve GPX enzim aktiviteleri normal eritrosit değerlerinde bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada ise CAT enzim aktivitelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmediği halde GPX enzim aktivitesinde kontrol grubunda hasta grubuna göre düşük bulunmuştur.

Eritrosit öncül hücreleri gelişim süresince hemoglobin birikimi meydana getirirler. Eritrositler sürekli vücudumuzda oksijen taşımakla görevli olduklarından dolayı bu durum onların yüksek oranda oksidatif strese maruz kalmalarına yol açar. Eritrositler kendilerini yenileyemedikleri için yaşamlarının erken döneminde kendilerinin

ürettikleri proteinler ile kendilerini reaktif oksijen ürünlerinden korumak zorundadırlar. Bu antioksidan proteinler; süperoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon sistemidir (129).

Talasemi hastalarında süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz aktivitelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu artan SOD aktivitesi O₂- radikalinin parçalanmasına yol açar. Artan glutatyon peroksidaz aktivitesi ise de OH- radikallerinin etkisiz olmasını sağlar. Yapılan araştırmalar hücre içerisindeki yüksek demir seviyelerinin yol açtığı oksidatif strese yanıt olarak antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığını göstermektedir. Ancak bu kompensatuar mekanizmanın yetersiz olduğu tespit edilmiş ve oksidatif zedelenme ile ilgili biyokimyasal markerların seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (123) .

Naithani ve arkadaşları, β-talasemi majör hastası 50 çocuk hastada yaptıkları çalışmada serum demirini ortalama 183± 89 µg/ml, ferritin düzeyini 3709± 1625 mg/dl şeklinde tespit etmişler. Kan örneklerinde sağlıklı kontrollere göre süperoksid dismutaz, antioksidan olan glutatyon peroksidaz seviyesinin düşük, glutatyon seviyesinin ise benzer olduğunu tespit etmişlerdir (124).

Bu veriler ile beraber serum ferritini ile oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif korelasyon, glutatyon peroksidaz ile olan ilişkide ise negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun aksine Cheng ve arkadaşları (130) ise uzun dönem oksidatif strese maruziyet durumunda süperoksid dismutaz seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Chakroborty ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki veriler doğrultusunda sağlıklı kontrollere göre talasemi hastalarında süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin yüksek, redükte glutatyon düzeyinin ise önemli ölçüde düşük olduğu rapor edilmiştir (131).

Oksidatif hemolize karşı koruyucu özellikleri olan savunma mekanizması antioksidan sistem olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda hemolitik anemilerde oksidatif stresi nötralize etmek için hidrofobik ve hidrofilik antioksidanlara ihtiyaç artar. Bu nedenle bu antioksidanların seviyeleri azalır (132) .

Talasemi hastalarında da bu durum görülmektedir. Glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesi artar. Bu artış oksidatif hasarı önlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle de antioksidan kapasitesi azalmaktadır (123)

Antioksidan sistemin yapı taşı olarak bilinen eser elementlerden Cu, Zn, Fe, CAT, SOD ve GSH ile ilişkilidir. GSH nun bakır transportunda rol aldığı bilinmektedir (133).

Eser elementler birbirleri ile etkileşim içerisinde. Beydoğan ve ark. demir eksikliği anemisi tanısı konmuş bir hastada Fe ve Zn preparatı tedavisi ile anemi tablosunun düzeldiğini tespit etmişlerdir (134).

Örneğin Fe'in dokulardan plazmaya dağılımı ve bağırsaklardan emilimi üzerinde etkili olduğu bilinen eser element Cu dur. Diğer yandan Fe'in Hb oluşumunda ve eritrosit yapım aşamalarında rol alabilmesi için önemli rol oynar. Keriman yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastaların eritrosit antioksidan enzim aktivitelerini ve plazmada oksidatif hasar ürünlerinin seviyelerini araştırmışlardır. Demir eksikliği olan 20 hastanın eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) aktivitelerine ve redükte glutatyon (GSH) seviyelerini değerlendirmişler. Eritrosit GSH konsantrasyonu kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuş fakat SOD ve CAT aktiviteleri yüksek olarak gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucunda eritrosit membran stabilitesini sağlayan önemli komponentlerden biri olan GSH'nın demir eksikliği anemisinde azalması membran instabilitesine yol açarak eritrosit yaşam süresinin kısılmasına yol açabileceği düşünülmüştür (127).

Bizim çalışmamızda ise Fe elementi değerlendirilmiş olup hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak talasemi hastalarının düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alması olarak ön görülmüştür. Eritrosit süspansiyonunda belirli seviyede bulunan demir in talasemi hastalarında demir seviyelerini normal/yüksek tuttuğu düşünülmektedir.

Diğer bir eser element Zn ise vücudumuzda hayati önem taşıyan basamaklarda rol alır. Hücre membranı ve damar endotelinin stabilizasyonundan sorumlu olmak en önemli görevlerinden biridir. Diğer önemli görevlerinden bazıları gen ekspresyonu, embriyogenez, protein, karbonhidrat, enerji, nükleik asit, lipid ve hem sentezi, doku sentezi şeklinde sıralanabilir (135) .

Zn'nun, Fe ve Cu a göre redoks aktivitesi olmadığı bilinmektedir. Bu sayede bağlandığı proteini dayanıklı duruma getirir. Fe ve Cu redoks aktif metaller olduğundan dolayı RNA ve DNA'ya kilitlenir. Bu olay sonrasında radikal reaksiyonlar başlar. Bu olaylar sonrasında nükleik asitlerin hasara uğraması kaçınılmazdır. Bu nedenlerden

dolayı Zn'nun lipid peroksidasyonunu engellediği düşünülmektedir. Cu ve Fe in ise lipid peroksidasyonuna yol açtığı bu durumu da hidroksil radikal oluşumunu arttırarak yaptığı tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında redoks aktif geçiş metallere olan Fe ve Cu oksidatif hasarı arttırdığı kayıt altına alınmış olup eksikliklerinde antioksidan savunmanın azaldığı tespit edilmiştir (136).

Al-Samarrai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada talasemi majör nedeni ile takipli hastalarda esansiyel elementlerin seviyelerini araştırmışlardır. Magnezyum ve serum çinko seviyelerini düşük, serum bakır seviyesini ise yüksek tespit etmişlerdir. Bu veriler ile talasemi hastalığının çeşitli komplikasyonları ile esansiyel elementlerin serumdaki seviyelerinin farklılık gösterebileceği öne sürülmüştür (137).

Arcasoy ve arkadaşları talasemi majörlü hastalarda serum çinko seviyesini sağlıklı grup ile karşılaştırmışlardır. Serum çinko seviyesi talasemi hastalarında sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir (138).

Kajanachumpol ve arkadaşları ise talasemi nedeniyle takipli olgularda çinko ve bakır durumunu araştırmışlardır. Talasemi hastalarının plazma ve çinko seviyeleri sağlıklı gruba göre daha düşük, fakat eritrosit çinko düzeyleri daha yüksek bulunulmuştur (139).

Vatanavicharn ve arkadaşları, 36 beta-talasemili, 14 hemoglobin H hastası ve 30 sağlıklı olgunun çalışmaya alındığı araştırmada beta-talasemi ve hemoglobin H hastalığı nedeni ile takipli kişilerde sağlıklı kişiler ile kıyaslandığında bakır seviyesi daha yüksek serum çinko seviyesi ise düşük olarak tespit edilmiştir (140).

Fikry ve arkadaşları TM'nedeni ile takipli hastalarda serum çinko seviyesini ve nutrisyonel durumu araştırmışlardır. Elde edilen verilerde talasemi hastalarında serum çinko seviyesi düşük tespit edilmiştir. Bu durumun nedenleri hemoliz, diyet ile yetersiz çinko alımı ve idrar ile çinko kaybı şeklinde düşünülmüştür. Beslenme eğitimi programı ve çinko desteği ile çinko eksikliğinin neden olduğu durumların düzelebileceğini öne sürmüşlerdir (141).

Bizim çalışmamızda da, talasemi hastalarının serum çinko düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum çinko düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Beta talasemi majör nedeni ile takipli çocuklarda serum çinko ve bakır seviyelerini arařtırmak için yapılan prospektif bir çalıřmada talasemi hastalarında çinko seviyesinin dūřuklūđunun yaygın olduđu, ancak bakır eksikliđinin olmadıđı ortaya konulmuřtur (142).

Vücutumuzda yapı taşı olarak bilinen diğer bir element ise magnezyumdur. Vücutun bağışıklık sistemi, kardiyovasküler ve kas iskelet sistemi için hayati önem taşır. Bu elementin eksikliğinin hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı bilinmektedir.

Yüz elli beş talasemi ve kan transfüzyonu bağımlı hasta ve 54 sağlıklı kontrolde yapılan çalışmada bazı temel elementlerin seviyesini değerlendirmek için başka bir çalışma yapılmıştır (137)

Talasemi majör hastalarında da kontrollere göre daha dūřuk serum çinko ve magnezyum düzeyleri bulunur iken, yine talasemi hastalarında daha yüksek bakır ve potasyum düzeyleri bulmuřlardır.

Bizim alışmamızda ise, talasemi hastalarının serum magnezyum düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum magnezyum düzeylerinden anlamlı olarak daha dūřuk saptandı.

Kalsiyum vücutta bulunan en bol eser elementlerden biri olarak bilinmektedir. Vücutun kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve sinir sistemi düzenlenmesi açısından büyük önem taşır. Kalsiyum eksikliği rikets, osteomalazi ve osteoporozu yol açabilir. Bu eser elementin eksikliği gibi fazlalığı da çeşitli hastalıklara yol açabilir. Böbrek taşlarına, böbrek fonksiyonlarına ve prostat kanserine yol açabilir.

Yapılan çalışmalarda, kalsiyumun, mitokondri ile reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin üretimindeki enzimleri aktif hale getirdiği gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların % 75'inin dūřuk kalsiyum seviyesine sahip olduğu görülmüş ve hastaların % 72.5' inde hipotiroidizm bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir (101).

40 beta talasemi majör hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada kolorekalsiferol olan bir megadozun intramüsküler enjeksiyonunun etkileri üzerine bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır (143).

Talasemi majör hastaları arasında, ikisinin hipoparatiroidisi ve düşük 25-OH D'si olduğunu ve bunların ikisinde hipofosfatemi, yüksek alkali fosfataz ,(ALP), yüksek PTH ve 10 ng / mL'nin altında serum 25-OH D olduğu tespit edilerek ile hipokalsemi olduğu görülmüştür. Kalan hastaların normal serum Ca ve PO4 konsantrasyonları ile düşük 25-OH D seviyeleri mevcut olarak bulunmuş.

Talasemi majörlü tüm hastalarda periyodik değerlendirme ve serum kalsiyumunun kontrolünü önerilir ve oral kalsiyum ile hızlı tedavi ve D vitamininin aktif formu beta talasemi majörlü hastalarda hipoparatiroidi ve nörolojik komplikasyonları önleyebilir.

Bazı çalışmalarda β -talasemili hastalarda demir yüklemesinin sonuçları araştırılmıştır. Yüksek serum Fe düzeylerinin olduğu kişilerde hücre ve organel membranlarında oksidatif hasarın daha çok görüldüğü gözlemlenmiştir (144).

Çalışmamızda talasemi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hastalarda Mg, Zn, Cu, Ca miktarının azaldığı, Fe miktarlarının da anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Ayrıca bulgularımız doğrultusunda talasemi hasta grubunda Zn, Cu, Mg ve Ca düzeylerindeki bu değişikliklerin artan oksidatif stresten kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca kontrol grubunda eser element ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki ilişki normal hemoglobin yapısına ve miktarına sahip olmaları nedeniyle hasta grubundaki oksidatif strese göre daha az maruz kalması, antioksidan sistem parametreleri ile eser element düzeylerinin normal fizyolojik sınırlarda bulunmasıyla açıklanabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda literatürde ilk olarak talasemi hastalarında ve sağlıklı kişilerde eser element düzeyleri ve oksidatif stres bakımından farklılıkları araştırarak gruplar arasındaki değişiklikleri inceledik. Talasemi hastalarında klinik seyir değişkenlik gösterir. Tedavi almayan vakaların büyük bir çoğunluğu yaşamının ilk birkaç yılında kaybedilir. Tedavi alan kişiler yeterli transfüzyon, şelasyon ajanlarının kullanımı ile çocukların gelişimi sağlanabilir. Yaşam süreleri yetişkin döneme kadar artabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda talasemi tanılı olgularımızda oksidan-antioksidan sistem değerlendirmesinde oksidatif ve antioksidatif sistem parametrelerinden SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı, GPX düzeylerinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu CAT düzeylerinin ise istatistiksel açıdan anlamlı olmasada iki grup arasında fark olmadığı saptandı. Ayrıca eser elementlerin değerlendirildiği bu çalışmada yine istatistiksel açıdan Mg, Ca, Cu, Zn talasemili hastalarda tespit ettiğimiz yüksek oksidatif stres durumundan dolayı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Demir seviyesinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada bulgularımız ışığında, hastalara doğal veya sentetik antioksidanlarla esas tedaviye destek tedavilerin verilmesinin oksidatif stresi azaltacağını veya önleyebileceğini, böylece tedavi etkinliğinin artabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında oksidatif stresin artışı ve bu nedenle antioksidan sistemde zayıflama görülür. Diğer yandan eser element düzeyindeki değişiklik talasemi hastalarında görülen anemi derinliği ile ilişkili olabilir. Aneminin derinleşmesini engellemek için antioksidan sistemin güçlendirilmesi ve azalan Zn, Mg, Ca, Cu düzeylerinin yükseltilmesi gibi önlemler alınabilir.

Çinko, insanlar için çok önemli bir eser elementtir ve çinko takviyesi, başlıca önleyici halk sağlığı stratejilerinden biridir. Talasemi hastalarında çinko düzeyleri genellikle normal değerden daha düşüktür, bu yüzden periyodik olarak izlenmeli ve bir

eksiklik fark edilirse çinko takviyeleri verilmelidir. Talasemi hastalarında yüksek çinko alımına ikincil bakır eksikliği oluşabilir, ancak bu konudaki bilgi hala eksiktir. Talasemi hastalarında selenoproteinler, tiroid ve kemik metabolizmasında rolleri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyarlar. Magnezyum diğer önemli minerallerden biridir, ancak talasemide magnezyum düzeylerini ölçen birkaç çalışma vardır. Düşük bir magnezyum düzeyi bir dizi kronik hastalık ile ilişkili olduğundan, magnezyum seviyesi bu hastalar için aralıklarla izlenebilir. Hipokalsemi, talasemi hastalığında yaygın bir durumdur. Bu nedenle, talasemi hastaları hipoparatiroidizm ve D vitamini eksikliği için düzenli olarak izlenmeli ve hipokalsemi önlemek için kalsiyum ve D vitamini ile desteklenmelidir. Genel olarak, mineral seviyeleri birçok faktöre göre farklılık gösterebilir; Bu nedenle, mineraller talasemi hastalarında periyodik olarak ölçülmelidir. Hastalar için düzenli transfüzyon ve kenetlenme tedavisi ile birlikte yeterli miktarda mineral takviyesi yaşam beklentilerini ve kalitelerini arttırmaya yardımcı olabilir.

Hemoglobinopatilerin önlenmesinde en önemli basamağı taşıyıcıların tespit edilmesidir. Taşıyıcılara genetik danışma verilmesi planlanmalı ve prenatal tanı yöntemlerinin kullanılması ile hemoglobinopatili bebek doğumunun önlenmesidir (64). Akdeniz bölgesinde yaygın görülen talasemi açısından antenatal tanı programları sık olarak kullanılmaktadır. Bunların yaygınlaştırılması için eğitim programları geliştirilmeli ve taşıyıcı taramaları desteklenmelidir (3)

Talasemi hastalarında oksidatif stres ve ilgili komplikasyonları azaltmak için selektif antioksidanların esansiyel eser elementler ve minerallerle birlikte uygulanması için daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. The history and geography of human genes: Princeton university press; 1994.
2. Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. 2006.
3. Weatherall D, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization. 2001;79:704-12.
4. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol. 2002;19(1):63-74.
5. Tadmouri GO, Bilenoglu O, Kutlar F, Markowitz R-B, Kutlar A, Başak AN. Identification of the Chinese IVS-II-654 (C→ T) β -Thalassemia Mutation in an Immigrant Turkish Family: Recurrence or Migration? Human biology. 1999:295-302.
6. Başak A, Özçelik H, Özer A, Tolun A, Aksoy M, Ağaoğlu L, et al. The molecular basis of β -thalassemia in Turkey. Human genetics. 1992;89(3):315-8.
7. Arcasoy A. Türkiye’de Thalassemia taşıyıcı sıklığı ve anormal hemoglobinler. Ankara Talasemi Derneği. 1994.
8. Aydemir B, Kiziler AR, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Akyolcu MC. Impact of Cu and Fe concentrations on oxidative damage in male infertility. Biological trace element research. 2006;112(3):193-203.
9. Şimşek F, Öztürk G, Kemahli S, Erbaş D, Hasanoğlu A. Oxidant and antioxidant status in beta thalassemia major patients Beta talasemi major hastalarında oksidan ve antioksidan düzeyleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2005;58(01).
10. Corrons JV, Miguel-Garcia A, Pujades M, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S, Linares M, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. European journal of haematology. 1995;55(5):327-31.

11. Cakmak A, Soker M, Koc A, Erel O. Paraoxonase and arylesterase activity with oxidative status in children with thalassemia major. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009;31(8):583-7.
12. Buege JA, Aust SD. [30] Microsomal lipid peroxidation. *Methods in enzymology*. 52: Elsevier; 1978. p. 302-10.
13. Huisman TH. 1 The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 1993;6(1):1-30.
14. Weatherall D, Clegg J. *The Thalassaemia Syndromes*. 4th edn Oxford. UK: Blackwell Scientific Publications. 2001.
15. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
16. Olivieri NF. The β -thalassemias. *New England journal of medicine*. 1999;341(2):99-109.
17. Tuzmen S, Schechter A. Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating β -thalassemia mutations. *Blood reviews*. 2001;15(1):19-29.
18. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5(1):11.
19. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genetics in medicine*. 2010;12(2):61.
20. Weatherall DJ, Clegg JB. *Avoidance and population control*: Wiley Online Library; 2001.
21. Başak N. Beta-Talasemi'de Moleküler Tanı Ve Yöntemleri. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. 2007:49-60.
22. Aksoy M, Tanrikulu K. The Hemoglobin E Syndromes. I. Hemoglobin E in Eti-Turks. *Blood*. 1960;15(5):606-9.
23. Soylemez-Gokyer D, Kayaalti Z. Distribution of Sickle Cell Anemia in Turkey, Pathophysiology and Iron Toxicity. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2016;20(2).
24. Çürük Ma, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2007;3(10):17-23.
25. Weatherall D, Clegg J. *The Thalassaemia Syndromes*. Blacwell Scientific Pub. Oxford; 1981.

26. Rund D, Rachmilewitz E, editors. Pathophysiology of α -and β -thalassemia: therapeutic implications. Seminars in hematology; 2001: Elsevier.
27. Huisman T, Carver M, Baysal E, Augusta G. The Sickle Cell Anemia Foundation. Augusta, GA. 1997.
28. Ho-PJ T-S. Gene regulation and deregulation: a beta globin perspective. Blood-Rev. 2000;14(2):78-93.
29. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia: molecular biology and clinical medicine. Hemoglobin. 1997;21(4):299-319.
30. Higgs D, Buckle V, Gibbons R, Steensma D. Disorders of hemoglobin. Steinberg, MH Forget, BG Higgs, DR Weatherall, DJ. 2009:239-320.
31. Apak UDH. Hemoglobinopatiler ve Talasemiler. ĐÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Eğitim Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, Đstanbul. 2001.
32. Lieberman G. Radiological Manifestations of β -Thalassemia.
33. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology: Elsevier; 2005.
34. Shinar E, Rachmilewitz EA. Differences in the Pathophysiology of Hemolysis of α -and β -Thalassemic Red Blood Cells. Annals of the New York Academy of Sciences. 1990;612(1):118-26.
35. Rund D, Rachmilewitz E. Advances in the pathophysiology and treatment of thalassemia. Critical reviews in oncology/hematology. 1995;20(3):237-54.
36. Thein SL. Genetic modifiers of beta-thalassemia. haematologica. 2005;90(5):649-60.
37. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2007;67(1):11-26.
38. Weatherall D, Clegg J, Wood W, Old J, Higgs D, Pressley L, et al. The clinical and molecular heterogeneity of the thalassemia syndromes. Annals of the New York Academy of Sciences. 1980;344(1):83-100.
39. Glader B. Anemia: general considerations. Wintrobe's clinical hematology. 2004.
40. Borgna C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. 2004.

41. Ferhanoglu B. Kalıtsal Hemolitik Anemiler. Edited By: Ferhanoglu B: PDQ Hematoloji İstanbul. 2005:98-100.
42. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012;2(12):a011726.
43. Forget B, Cohen A. Thalassemia syndromes. Hematology: Basic principles and practice. 2000;3.
44. Pootrakui P, Wasi P, Na-Nakorn S. Haematological Data in 312 Cases of β -Thalassaemia Trait in Thailand. British Journal of Haematology. 1973;24(6):703-12.
45. Van Der Weyden MB, Fong H, Hallam LJ, Harrison C. Red cell ferritin and iron overload in heterozygous beta-thalassemia. American journal of hematology. 1989;30(4):201-5.
46. Yılmaz İ. Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin rolü. 2010.
47. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood. 2002;99(1):36-43.
48. Scheps KG, Francipane L, Nash A, Cerrone GE, Copelli SB, Varela V. Bases moleculares de alfa-talasemia en la Argentina. Medicina (Buenos Aires). 2015;75(2):81-6.
49. Thein SL, Wood WG. The Molecular Basis of δ Thalassemia, $\delta\delta$ Thalassemia, and Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. 2009:323.
50. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion. 1997;37(2):135-40.
51. Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Malamis G, Kanavakis E. Rapid screening of multiple β -globin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. Clinical chemistry. 2003;49(5):769-76.
52. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood. 1997;89(3):739-61.

53. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moyssakis I, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in β -thalassemia. *Annals of hematology*. 2005;84(6):353-7.
54. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi Ve Hemoglobinopatilerde Endokrin Komplikasyonlar Ve Tedavisi. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler tanı ve tedavi*. 2007:193-200.
55. Raiola G, Galati M, De VS, Caruso MN, Pintor C, De MS, et al. Growth and puberty in thalassemia major. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2003;16:259-66.
56. Malik S, Syed S, Ahmed N. Complications in transfusion dependent patients of B-thalassemia major. *Pak J Med Sci*. 2009;25(4):678-82.
57. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta haematologica*. 1995;93(1):20-4.
58. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 2004;127(2):127-39.
59. Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *British journal of haematology*. 2006;133(6):667-74.
60. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood E-Book: Elsevier Health Sciences; 2008.
61. Fettah A, Bayram C, Yarali N, Isik P, Kara A, Culha V, et al. Beta-globin gene mutations in Turkish children with beta-thalassemia: results from a single center study. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2013;5(1).
62. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today—prediction, prevention and management. *European journal of haematology*. 2008;80(2):93-106.
63. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *ASH Education Program Book*. 2003;2003(1):40-61.
64. Karakaş Z. Talasemi tedavisinde güncel yaklaşımlar ve yeni şelatörler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2009;5(1):15-27.

65. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):637S-46S.
66. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;72:23-40.
67. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. *Williams Hematology 5th ed* New York, NY: McGraw-Hill. 1995:369-80.
68. Evans RW, Rafique R, Zarea A, Rapisarda C, Cammack R, Evans PJ, et al. Nature of non-transferrin-bound iron: studies on iron citrate complexes and thalassemic sera. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2008;13(1):57-74.
69. Weatherall D. Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nature reviews genetics*. 2001;2(4):245.
70. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in β -thalassemia. *Haematologica*. 2007;92(5):583-8.
71. Link G, Pinson A, Hershko C. Iron loading of cultured cardiac myocytes modifies sarcolemmal structure and increases lysosomal fragility. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1993;121(1):127-34.
72. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity¹². *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(9):833-40.
73. Derneği(THD) Th. Ulusal Tedavi Klavuzu. *Türk Hematoloji Deneği*. 2011:Bölüm 8.
74. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *Journal of tropical pediatrics*. 2002;48(1):50-4.
75. Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, Lin K-H, Khuhapinant A. Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *International journal of hematology*. 2009;90(4):435-45.
76. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta haematologica*. 1996;95(1):26-36.

77. Yardumian A, Telfer P, Constantinou G, Darbyshire P, Darlison M, Kinsey S, et al. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK: United Kingdom Thalassaemia Society; 2005.
78. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *International journal of dermatology*. 2002;41(9):606-11.
79. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107(9):3436-41.
80. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115(2):239-52.
81. Canatan D. Talasemi ve Transfüzyon. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2005;1(3):28-32.
82. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005;90(10):1309-14.
83. Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy: Presented in preliminary form at the 10th International Conference on Oral Chelators symposium on iron chelators held in Limassol, Cyprus, March 2000 (Transfusion Science, in press). *Blood*. 2001;97(3):792-8.
84. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108(9):3195-203.
85. Beratis S. Psychosocial status in pre-adolescent children with β -thalassaemia. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37(3):271-9.
86. Olivieri NF, editor *Reactivation of fetal hemoglobin in patients with beta-thalassemia*. *Seminars in hematology*; 1996.
87. Steinberg MH, Rodgers GP. Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Medicine*. 2001;80(5):328-44.
88. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Séchaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *The Lancet*. 2003;361(9369):1597-602.
89. Ozturk Z, Genc Ge, Gumuslu S. Minerals in thalassaemia major patients: An overview. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017;41:1-9.
 90. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*. 1987;107(4):526-45.
 91. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1368(1):56-64.
 92. Endokrinoloji SE. metabolizma ve beslenme hastalıkları, 1. Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul. 2001.
 93. Forbes R, editor Use of laboratory animals to define physiological functions and bioavailability of zinc. *Federation proceedings*; 1984.
 94. Piela Z, Szuber M, Mach B, Janniger CK. Zinc deficiency in exclusively breast-fed infants. *Cutis*. 1998;61(4):197-200.
 95. Bartakke S, Bavdekar S, Kondurkar P, Muranjan MN, Manglani MV, Sharma R. Effect of deferiprone on urinary zinc excretion in multiply transfused children with thalassemia major. *Indian Pediatr*. 2005;42:150-4.
 96. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *British journal of haematology*. 2000;108(2):305-12.
 97. Al-Refaie F, Wonke B, Hoffbrand A, Wickens D, Nortey P, Kontoghiorghes G. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1, 2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major [see comments]. *Blood*. 1992;80(3):593-9.
 98. Mehdizadeh M, Zamani G, Tabatabaee S. Zinc status in patients with major β -thalassemia. *Pediatric hematology and oncology*. 2008;25(1):49-54.
 99. Grundy R, Woods K, Savage M, Evans J. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Archives of disease in childhood*. 1994;71(2):128-32.

100. Del Baş Y, Nk K, Aydoğan G, Öztarhan K. Talasemi majorlu hastalarda kardiyoloji fonksiyonlarının değerlendirilmesi.
101. Tantawy A, El MK, Moustafa T, Elsedfy H. Bone mineral density and calcium metabolism in adolescents with beta-thalassemia major. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:132-5.
102. Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Aghamohamadzadeh N, Bahrami A, Mobasri M, Niafar M, et al. A cross-sectional study of metabolic and endocrine complications in beta-thalassemia major. *Ann Saudi Med*. 2008;28(5):361-6.
103. Solomon EI, Heppner DE, Johnston EM, Ginsbach JW, Cirera J, Qayyum M, et al. Copper active sites in biology. *Chemical reviews*. 2014;114(7):3659-853.
104. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC endocrine disorders*. 2003;3(1):4.
105. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiology in review*. 2014;22(4):182-92.
106. Hyman CB, Ortega JA, Costin G, Takahashi M. The clinical significance of magnesium depletion in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1980;344(1):436-43.
107. Karimi M, Mohammadi F, Behmanesh F, Samani SM, Borzouee M, Amoozgar H, et al. Effect of combination therapy of hydroxyurea with l-carnitine and magnesium chloride on hematologic parameters and cardiac function of patients with β -thalassemia intermedia. *European journal of haematology*. 2010;84(1):52-8.
108. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Erickson SB. Admission hypomagnesemia and hypermagnesemia increase the risk of acute kidney injury. *Renal failure*. 2015;37(7):1175-9.
109. Karahan MA, Kucuk A, Buyukfirat E, Yalcin F. Acute Respiratory and Renal Failure due to Hypermagnesemia, Induced by Counter Laxatives in an Elderly Man. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(12):UI01.

110. Naderi M, Sadeghi-Bojd S, Valeshabad AK, Jahantigh A, Alizadeh S, Dorgalaleh A, et al. A prospective study of tubular dysfunction in pediatric patients with Beta thalassemia major receiving deferasirox. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(8):748-54.
111. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY, Tyurin V, Ruppel RA, Adelson PD, et al. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric research.* 2002;51(5):571.
112. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure: Theochem.* 2003;666:387-92.
113. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system1. *Free radical biology and medicine.* 2001;31(11):1287-312.
114. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom Aylık Tıp Dergisi.* 2002;14(1):94-100.
115. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of dermatological science.* 2001;27:1-4.
116. Malarya ÇH. Hastalarında Oksidatif stres ve Mononükleer Lenfosit DNA Hasarının Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa. 2005.
117. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal.* 2003;17(10):1195-214.
118. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine: Oxford University Press, USA; 2015.*
119. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya.* 1995;32.
120. Kattamis C, Kattamis AC. Oxidative stress disturbances in erythrocytes of β -thalassemia. *Pediatric hematology and oncology.* 2001;18(2):85-8.
121. Scott MD, Van Den Berg J, Repka T, Rouyer-Fessard P, Hebbel RP, Beuzard Y, et al. Effect of excess alpha-hemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in model beta-thalassemic erythrocytes. *The Journal of clinical investigation.* 1993;91(4):1706-12.
122. Pavlova LE, Savov VM, Petkov HG, Charova IP. Oxidative stress in patients with beta-thalassemia major. *Prilozi.* 2007;28(1):145-54.

123. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Khelil AH, Feki M, Amri F, et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta*. 2003;338(1-2):79-86.
124. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, Verma P, Narayan S. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with beta-thalassemia major. *Pediatric blood & cancer*. 2006;46(7):780-5.
125. Ghone RA, Kumbar K, Suryakar A, Katkam R, Joshi N. Oxidative stress and disturbance in antioxidant balance in beta thalassemia major. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2008;23(4):337-40.
126. Scott MD. H₂O₂ injury in β thalassemic erythrocytes: protective role of catalase and the prooxidant effects of GSH. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;40(7):1264-72.
127. Yılmaz K, Kahraman A, Bodur S, Koçar S, Köken T. Demir Eksikliği Anemisinde Eritrosit Redükte Glutasyon Düzeyleri ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2004;24(4):305-8.
128. Suthutvoravut U, Hathirat P, Sirichakwal P, Sasanakul W, Tassaneeyakul A, Feungpean B. Vitamin E status, glutathione peroxidase activity and the effect of vitamin E supplementation in children with thalassemia. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet*. 1993;76:146-52.
129. Hattangadi SM, Lodish HF. Regulation of erythrocyte lifespan: do reactive oxygen species set the clock? *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(8):2075-7.
130. Cheng MI, Ho Hy, Tseng Hc, Lee CH, Shih Ly, Chiu DTy. Antioxidant deficit and enhanced susceptibility to oxidative damage in individuals with different forms of α -thalassaemia. *British journal of haematology*. 2005;128(1):119-27.
131. Chakraborty D, Bhattacharyya M. Antioxidant defense status of red blood cells of patients with β -thalassemia and E β -thalassemia. *Clinica chimica acta*. 2001;305(1-2):123-9.
132. Fibach E, Rachmilewitz EA. The role of antioxidants and iron chelators in the treatment of oxidative stress in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202(1):10-6.

133. Steinkühler C, Pedersen JZ, Weser U, Rotilio G. Oxidative stress induced by a di-Schiff base copper complex is both mediated and modulated by glutathione. *Biochemical pharmacology*. 1991;42(9):1821-7.
134. Beydoğan M, Afşar Ç, Pilancı K. Çinko eksikliği ve anemi: bir olgu sunumu. *TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2006;7(1).
135. O'Dell BL. Zinc plays both structural and catalytic roles in metalloproteins. *Nutrition reviews*. 1992;50(2):48-50.
136. Nasr M, Ali S, Shaker M, El Gabry E. Antioxidant micronutrients in children with thalassaemia in Egypt. 2002.
137. Al-Samarrai AH, Adaay MH, Al-Tikriti KA, Al-Anzy MM. Evaluation of some essential element levels in thalassemia major patients in Mosul district, Iraq. *Saudi medical journal*. 2008;29(1):94-7.
138. Arcasoy A, Cavdar A, Cin S, Erten J, Babacan E, Gozdasoglu S, et al. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta-thalassemia (a new approach). *Am J Hematol*. 1987;24(2):127-36.
139. Kajanachumpol S, Tatu T, Sasanakul W, Chuansumrit A, Hathirat P. Zinc and copper status of thalassemic children. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1997;28:877-80.
140. Vatanavicharn S, Pringsulka P, Kritalugsana S, Phuapairoj P, Wasi P. Zinc and Copper Status in Hemoglobin H Disease and β -Thalassemia/Hemoglobin E Disease. *Acta haematologica*. 1982;68(4):317-20.
141. Fikry S, Saleh S, Sarkis N, Mangoud H. Study of serum zinc in relation to nutritional status among thalassemia patients in Damanhour Medical National Institute. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2003;78(1-2):73-93.
142. Mahyar A, Ayazi P, Pahlevan A-A, Mojabi H, Sehhat M-R, Javadi A. Zinc and copper status in children with Beta-thalassemia major. *Iranian journal of pediatrics*. 2010;20(3):297.
143. Soliman A, Adel A, Wagdy M, Al MA, ElMulla N. Calcium homeostasis in 40 adolescents with beta-thalassemia major: a case-control study of the effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:149-54.

144. Livrea M, Tesoriere L, Pintaudi A, Calabrese A, Maggio A, Freisleben H, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood*. 1996;88(9):3608-14.



8.ÖZGEÇMİŞ

14 Ocak 1989 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu Cemil Şükrü Çolakoğlu İlkokulu'nda okudum. Ortaokulu Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2003-2007 yılları arasında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2007 yılında tıp eğitimine başladım. Tıp fakültesinden 2013 yılında mezun oldum ve eğitimimi tamamlayıp aynı yıl Hatay Altınözü Toplum Sağlığı Merkezi'ne mecburi kura ile atandım. Mecburi hizmetimi burada tamamladıktan sonra 12 Ocak 2015'te Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım. Hala burada görevime devam etmekteyim.