



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA PLAZMA
LİPOPROTEİN İLİŞKİLİ FOSFOLİPAZ A2 İLE SİSTATİN C DÜZEYİ VE
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hayrettin ZERDALI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN - 2019



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA PLAZMA
LİPOPROTEİN İLİŞKİLİ FOSFOLİPAZ A2 İLE SİSTATİN C DÜZEYİ VE
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hayrettin ZERDALI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

Bu tez, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 22.04.2019 tarih ve TTU-2019-7868 proje kodu ile desteklenmiştir.

VAN - 2019

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : ..Hayrettin...ZARALI... UZMANLIK DALI: Çocuk...fizyoloji...ve hastalıkları

TEZİN ADI : ..Beta-talazemi...majan...tanılı hastalarda plazma lipoprotein ilişkili
Asfalipt A2 ile SİTATİN C düzeyi ve karotid intima media kalınlığının
değerlendirilmesi

- | | |
|--|------------------------------|
| 1- Sayfa Sayısı | :(.....113.....) |
| 2- Tablo Sayısı | :(.....19.....) |
| 3- Şekil Sayısı | :(.....20.....) |
| 4- İstatistik Sayısı | :(.....5.....) |
| 5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu | :(.....300.....) |
| 6- Yazı Tertibi | :(.....Times New Roman.....) |
| 7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet | :(.....iyi.....) |
| 8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu | :(.....orjinal.....) |
| 9- Orijinal Olup Olmadığı | :(.....orjinal.....) |

SONUÇ : (...BAZARLI.....)

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE
Prof. Dr. Özgür PUNCER
Y.U. Tıp Fakültesi
Çocuk Sağ. ve Hast. A. B. D. Başkanı
Dip. Tes. No: 53952-43249

ÜYE
Doc. Dr. Mecidi ÇETİN
Dip. Tes. No: 106047
Pediyatrik Kardiyoloji Uzmanı
Y. D. Dursun Özalp Tıp Merkezi

ÜYE
Doç. Dr. Üyesi Burcu GÜVEN
Çocuk Hast. ve Çocuk Gastroenteroloji
Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı

ASLI GİRİŞİM Şef

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyiminden yararlandığım, yoğun çalışma temposuna rağmen benden emeğini, ilgisini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Mecnun Çetin'e,

Eğitimimde büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e, Sn. Prof. Dr. Ahmet Fayik Öner'e, Sn. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Murat BAŞARANOĞLU'na, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Burcu GÜVEN'e ve çok emeği olan diğer hocalarıma,

Tez çalışmamda; hem proje aşamasında hem de istatistiksel analiz konusunda bana sürekli destek veren ve her türlü yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk Kömüroğlu'na, bu çalışmada katkıları bulunan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Cemil GÖYA ve Tıbbi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Projeme maddi destek sağlayan YYU bilimsel Araştırmalar Projeler Koordinatörlüğü'ne,

Tüm hayatım boyunca bana desteklerini ve emeğini esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemoglobin:.....	3
2.1.1. Hemoglobinin moleküler yapısı:.....	3
2.1.2. Hemin yapısı:	3
2.1.3. Globin zincir gen yapısı:	4
2.1.4. Normal hemoglobinler:	5
2.2. Talaseminin tanımı ve tarihçesi:	6
2.2.1. Talasemilerin epidemiyolojisi:.....	6
2.2.2. Türkiye’de beta talasemi:.....	7
2.2.3. Talasemilerin patofizyolojisi:	9
2.3. Talasemilerde sınıflandırma ve klinik:.....	10
2.3.1. Alfa talasemiler:	11
2.3.2. Beta talasemiler:.....	12
2.4. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2:.....	33
2.4.1. Fosfolipaz A2 enzim ailesi:.....	33
2.4.2. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2’nin yapısı ve özellikleri:.....	34
2.4.3. Lp-PLA2’nin lipoproteinlerle ilişkisi:	36

2.4.4 Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve ateroskleroz:	37
2.5. Sistatin C:	41
2.6. Arteriyel sertlik ve karotis intima media kalınlığı:	43
2.6.1. Arteriyel sertlik:	43
2.6.2. Karotis intima media kalınlığı:	47
3. MATERYAL VE METOD.....	50
3.1. Hemogram ölçümü:.....	51
3.2. Ferritin Ölçümü.....	51
3.3. ALT, AST, üre, kreatinin, Ca, K, P, TC, TG, HDL ve LDL ölçümü:	51
3.4. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ölçümü:.....	51
3.5. Sistatin C ölçümü:	52
3.6. Ultrasonografik incelemeler:.....	54
4. BULGULAR.....	55
TARTIŞMA	65
7. KAYNAKLAR:	75

KISALTMALAR VE SİMGELER

AA	:Araşidonik asit
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
Cyc-C	: Sistatin C
DBP	: Diyastolik kan basıncı
DFO	: Deferoksamin
DFP	: Deferipron
DFX	: Deferasiroks
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
Fe+2	: Ferröz demir
Fe+3	: Ferrik demir
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
HbA	: Hemoglobin A
HbA2	: Hemoglobin A2
HbC	: Hemoglobin C
HbE	: Hemoglobin E
HbF	: Hemoglobin F
HbH	: Hemoglobin H
HbS	: Hemoglobin S
HBV	: Hepatit B virüs
HCT	: Hematokrit
HCV	: Hepatit C virüs
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü

MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu
KadÇ	: Karotid arter diyastolik çap
KAH	: Koroner arter hastalığı
KasÇ	: Karotid arter sistolik çap
KIMK	: Karotis intima media kalınlığı
KTA	: Kalp tepe atımı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LCR	: Lokus kontrol bölgesi
LPC	: Lizofosfatidilkolin
Lp-PLA2	: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
oxFA	: Okside yağ asidi
oxLDL	: Okside LDL
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PC	: Fosfatidilkolin
PE	: Fosfatidiletanolamin
PI	: Fosfatidilinozitol
PS	: Fosfatidilserin
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PLA2	: Fosfolipaz A2
RDW	: Kırmızı küre dağılım genişliği

SBP	: Diyastolik kan basıncı
TA	: Tansiyon Arteriyel
TC	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
TD- β TM	: Transfüzyon bağımlı beta talasemi majör
VA	: Vücut ağırlığı
ve ark.	: Ve arkadaşları
VKİ	: Vücut kitle indeksi
A	: Alfa
B	: Beta
β TI	: Beta talasemi intermedia
β TM	: Beta talasemi majör
γ	: Gamma
δ	: Delta
ϵ	: Epsilon
ζ	: Zeta

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri (28)	6
Tablo 2. Dünyada görülen doğumsal hemoglobin bozukluklarının dağılımı (39,40)	7
Tablo 3. Türkiye’de bildirilmiş β talasemi taşıyıcılığı (50).....	8
Tablo 4. Türkiye’de en sık görülen β -talasemi mutasyonları (76)	13
Tablo 5. Talasemi intermedia ve talasemi major karşılaştırılması (90).....	17
Tablo 6. İdeal bir demir şelatörünün sahip olması gereken özellikler (107)	21
Tablo 7. Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri (106)	24
Tablo 8. Talasemide endokrin komplikasyonlar (152).....	30
Tablo 9. Lp-PLA2 Ürünlerinin Ateroklerozdaki Rollerini (183)	38
Tablo 10. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 standartlarının hazırlanması.....	51
Tablo 11. Sistatin C standartlarının hazırlanması	53
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	56
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda Hb, ferritin, ALT ve AST düzeyleri.....	57
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunda üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri.....	57
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL ve HDL düzeyleri	58
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C düzeyleri	59
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda karotis doppler USG değerlendirmeleri	60
Tablo 18. Hasta grubunda parametreler arası korelasyon.....	60
Tablo 19. Kontrol grubunda parametreler arası korelasyon	61
Tablo 20. Hasta grubunda hastalık süresi ve Lp-PLA2 arasındaki korelasyon.....	62

Tablo 21. Hasta grubunda hastalık süresi ve Cys-C arasındaki korelasyon	62
Tablo 22. Hasta grubunda hastalık süresi ve KIMK arasındaki korelasyon.....	63
Tablo 23. Hasta grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C arasındaki korelasyon.....	63
Tablo 24. Hasta grubunda Lp-PLA2 ve KIMK arasındaki korelasyon	64
Tablo 25. Hasta grubunda Cys-C ve KIMK arasındaki korelasyon	64



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hemoglobin molekülünün yapısı (19).....	3
Şekil 2. Hemin yapısı (19).....	4
Şekil 3. α -globin ve β -globin gen ailesi (25).....	5
Şekil 4. Talasemi majörün patofizyolojisi (57).....	10
Şekil 5. Fosfolipaz A2'nin fosfolipidleri hidrolizi (168).....	33
Şekil 6. PAF'ın PAF-AH tarafından hidrolizi (174).....	35
Şekil 7. Okside LDL'nin Lp-PLA2 tarafından hidrolizi (180).....	36
Şekil 8. LDL ve Lp-PLA2 (183).....	37
Şekil 9. Lp-PLA2'nin Aterosklerozdaki Rolü (193).....	39
Şekil 10. Arteriyel stiffness oluşum mekanizmaları.....	44
Şekil 11. Karotis arterine ait yapıların ultrasonografik görünümü.....	48
Şekil 12. Gruplar arası cinsiyet dağılımı.....	55
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL ve HDL düzeyleri.....	58
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C düzeyleri.....	59

ÖZET

Zerdali H. Beta talasemi majör tanılı hastalarda plazma lipoprotein ilişkili fosfolipaz a2 ile sistatin c düzeyi ve karotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık tezi, Van, 2019.

Amaç: Beta talasemi majör, nadir görülmesine rağmen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, yüksek maliyetli tedavi ve takip yönünden hassasiyet gerektiren bir hastalıktır. Hastaların çoğu ikinci dekatta tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Hastalarda doku ve organlardaki demir birikime bağlı olarak kardiyak, hepatik ve endokrin organ disfonksiyonları olabilmektedir. Özellikle kardiyak tutulumun hayatı ciddi şekilde etkileyebilmesinden dolayı bu çalışmayı yapmaya karar verdik. Bu çalışmada hastanemizde izlenmekte olan beta talasemi majörlü hastalarda hastalığın komplikasyonlarının ve düzenli kan transfüzyonunun kardiyovasküler sistemde meydana getirdiği değişikliklerin erken saptanması için son zamanlarda çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülen Lp-PLA2 (Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2) ve Cys-C (Sistatin C) düzeyinin değerlendirilmesi ve karotis intima media kalınlığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde beta talasemi majör tanısı ile izlenmekte olup, kan transfüzyon programında yer alan 30 hasta çalışma grubunu ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Çocuk Polikliniğine başvuran kronik herhangi bir hastalığı olmayan 30 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma ve kontrol grupları prospektif olarak incelendi. Çalışma grubundan transfüzyon öncesi kan örnekleri alındı ve KIMK (karotis intima media kalınlığı)'ları ölçüldü. Kontrol grubundan ise başvuru anında kan örnekleri alındı ve KIMK kalınlıkları ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta ve 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hasta grubunda ortalama yaş $8,07 \pm 4,03$ yıl iken kontrol grubunda ortalama yaş $11,03 \pm 3,99$ yıl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Hasta grubunda KasÇ ve KaPSH kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p: 0,029$, $p: 0,003$). Hasta grubunda CAS ($0,115 \pm 0,049$) ve CAD ($10,08 \pm 5,28$) kontrol grubuna göre (CAS: $0,148 \pm 0,035$ ve CAD: $13,53 \pm 4,93$) anlamlı (sırasıyla $p: 0,004$, $p: 0,011$) düşük bulundu. Hasta grubunda KIMK ve KadÇ kontrol grubuna göre yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta grubunda lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (hasta grubu ortalama Lp-PLA2: $4,1$ ng/mL, kontrol grubu ortalama Lp-PLA2: $3,4$ ng/mL $p: 0,164$ ve hasta grubu ortalama Cys-C: $3,5$ ng/mL, kontrol grubu ortalama Cys-C: $2,7$ ng/mL $p: 0,137$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre hemogloblin anlamlı derecede düşük, ferritin ise anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Hasta grubunda TG kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). TC, LDL ve HDL ise hasta grunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0,05$).

Sonuç:

Beta talasemi majör hastalarında hastalığın komplikasyonları ve düzenli kan transfüzyonlarına bağlı olarak kardiyovasküler sistemde hasar oluşabilmektedir. Bu hastalarda erken dönemde CAS ve CAD değerleri ilerleyen dönemlerde ise KIMK artışı kardiyovasküler hasar açısından bir belirteç olarak düşünülebilir. Bulgularımız bu konuda yapılacak geniş ölçekli çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, plazma lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, sistatin C, Karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

Keywords: Zerdali H. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase a2 and cystatin c levels, and carotid intima-media thickness in patients diagnosed with beta thalassemia major, Van Yüzüncü yıl University, Faculty of Medicine, Department of pediatrics, Thesis, Van, 2019.

Purpose: Despite its rare occurrence, beta thalassemia major is a significant health problem all around the world, which requires delicate treatment and follow-up with high costs. Most of the patients lose their life in the second decade due to treatment related complications. Patients might suffer cardiac, hepatic and endocrin organ dysfunction due to aggregation of iron in tissues and organs. We decided to make this study since especially cardiac arrest may seriously affect life functions. In order for early detection of changes in cardiovascular system caused by complications and periodic blood transfusion in beta thalassemia major patients we follow in our hospital; we aimed at evaluating Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) and Cys-C (Cystatin C) levels, which are proposed to be indicators of cardiovascular diseases in various recent studies, and also comparing these values with carotid intima-media thickness.

Material and Method: The study group consisted of 30 patients with beta thalassemia major diagnosis who are being followed and included in blood transfusion program in Yüzüncü Yıl University Medical School Pediatric Health and Diseases Department's Pediatric Hematology and Oncology Unit; and the control group consisted of 30 patients with no chronic disease who applied to Yüzüncü Yıl University Medical School Pediatric Health and Diseases Department's General Pediatric Clinic. The study and the control groups were analyzed prospectively. Blood samples were collected from the study group before transfusion and CIMT (carotid intima-media thickness) values were measured. Blood samples were collected from the control group immediately after their application and CIMT values were also measured.

Findings: 30 patients and 30 healthy children were included in our study. Average age was 8.07 ± 4.03 years in the patient group while 11.03 ± 3.99 years in the control group, and there was statistically significant difference between the groups in that regard ($p < 0.05$). CSD (carotid artery systolic diameter) and PSV (peak systolic velocity) were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p: 0.029$, $p: 0.003$ respectively). CAS (0.115 ± 0.049) and CAD (10.08 ± 5.28) were significantly lower in the patient group when compared to the control group (CAS: 0.148 ± 0.035 and CAD: 13.53 ± 4.93) ($p: 0.004$, $p: 0.011$ respectively). Although CIMT and CDD (carotid artery diastolic diameter) were higher in the patient group compared to the control group, there was no statistically meaningful difference ($p > 0.05$). Although lipoprotein-associated phospholipase A and cystatin C levels were higher in the patient group compared to the control group, the difference was not statistically meaningful (average Lp-PLA2: 4.1 ng/mL for the patient group, average Lp-PLA2: 3.4 ng/mL for the control group, $p: 0.164$; average Cys-C: 3.5 ng/mL for the patient group, average Cys-C: 2.7 ng/mL for the control group, $p: 0.137$). Hemoglobin was meaningfully lower and ferritin was meaningfully higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). TG was meaningfully higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). TC, LDL and HDL were meaningfully lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: There might be damage in the cardiovascular system due to disease-related complications and periodic blood transfusion in beta thalassemia major patients. In these patients, CAS and CAD values in the early period, and CIMT in later periods might be considered as indicators for cardiovascular damage. Our findings may be guiding for further large-scale studies in that field.

Keywords: Thalassemia, plasma lipoprotein-associated phospholipase A2, cystatin C, carotid intima-media thickness.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler, hemoglobinin polipeptid zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinde azalma ya da yokluğu sonucunda ortaya çıkan hematolojik bozukluklardır. Günümüzde talasemiler; hatalı sentezlenen hemoglobin polipeptid zincirine göre alfa (α), beta (β), delta beta ($\delta\beta$), delta (δ) ve gama delta beta ($\gamma\delta\beta$) talasemiler olarak sınıflandırılmaktadırlar (1). Beta talasemi; 11. Kromozomda yer alan beta globülin genlerinin çoğu kez nokta mutasyonlarına bağlı bir veya ikisinde oluşan mutasyona bağlı gelişmektedir (2).

Beta talasemi major (β -TM), Cooley ve Lee tarafından 1925’de ilk kez İtalyan çocuklarında tanımlanmış olup, esas olarak anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve kemik değişikliklerinin görüldüğü ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulan ciddi bir hastalıktır (3).

Ülkemizde talasemiler içinde en sık görülen tip beta talasemidir (4). Akraba evliliği ile hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2’dir. Talasemi ülkemizde sıklıkla akdeniz bölgesinde görülmekte olup, taşıyıcı sıklığı %0,7 ile %13,1 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda β talasemiden sorumlu olan 45’den fazla farklı mutasyon bildirilmiştir (5).

Hedef organ olarak çoğunlukla kalp, karaciğer, endokrin organlar ve akciğer gibi diğer parankimal organlar tutulmaktadır. Bu organlarda gelişen komplikasyonları önlemek için hastalar düzenli şelasyon tedavisi almaktadırlar. Hastalığın küratif tedavi yöntemi kök hücre transplantasyonudur (6).

Talasemi major (TM) tanılı hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri de kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyak fonksiyonların bozulmasının sebepleri demir birikimi, ventriküllerde genişleme ve kronik hemolitik anemiye bağlı ventriküler kontraktilite artışıdır. Demir birikimi ile ilişkili kardiyomyopatinin ileri evrelerinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, pulmoner ve periferik ödem, aritmiler ve konjestif kalp yetersizliği görülür (7,8).

Plazma lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA₂), esas olarak monositlerden / makrofajlardan oluşan hematopoetik hücreler tarafından üretilir (9,10). Lp-PLA₂, LDL ile ilişkili plazma enzim seviyelerinin ana belirleyicisidir ve son yıllarda yapılan çalışmalar bu enzimin vasküler inflamasyonun ve aterosklerozun gösterilmesinde iyi bir biyogösterge olduğunu ortaya koymuştur (11,12). Sistatin C post gamma globulin olarak adlandırılan nonglikolize, düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir proteindir (13,14). Serum Sistatin C düzeylerinin amiloidozis, lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalıkta arttığı bilinmekle birlikte son yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda artan mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Bizim çalışmadaki amacımız; transfüzyona bağımlı beta talasemi majörlü (TD-βTM) pediatrik hastalarda sistatin C, plazma lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve karotis intima media kalınlığını inceleyerek bu parameterler arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

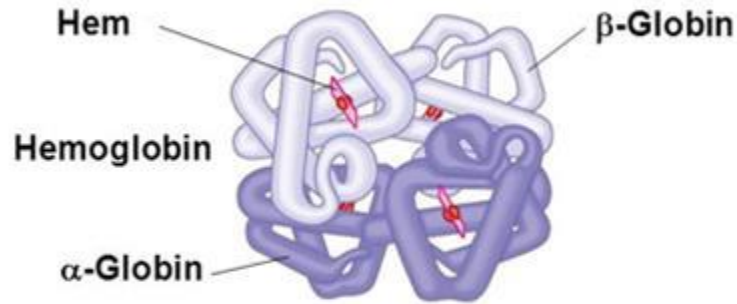
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemoglobin:

Hemoglobin eritrositlerin içindeki temel protein olup, başlıca görevi, akciğerlerde bulunan alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır (16). Omurgalı eritrositlerinde bulunan hemoglobin molekülünün moleküler ağırlığı 64.500 dalton, maksimum çapı ise 6,4 nm'dir (17). Hemoglobin molekülü, yaklaşık olarak hücre kuru ağırlığının %60'ını, kan proteinlerinin 2/3'nü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, kadınlarda ise 13 gr hemoglobin bulunmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu değer yaklaşık 20 gr'dır (18).

2.1.1. Hemoglobinin moleküler yapısı:

Hemoglobin molekülü Tetramer yapıda olup 'globin' adı verilen protein parçası ile 'hem' halkasından oluşmaktadır. Hemoglobin molekülünde bulunan hem halkası bütün hemoglobinlerde aynıdır. Fakat globin zincirleri, aminoasitlerin cins, sıra ve sayısı açısından farklılık gösterir. Molekülün globin kısmında 4 adet polipeptid zinciri bulunur, bu polipeptidlerin her biri, bir hem grubuna bağlıdır (17) (şekil 1).

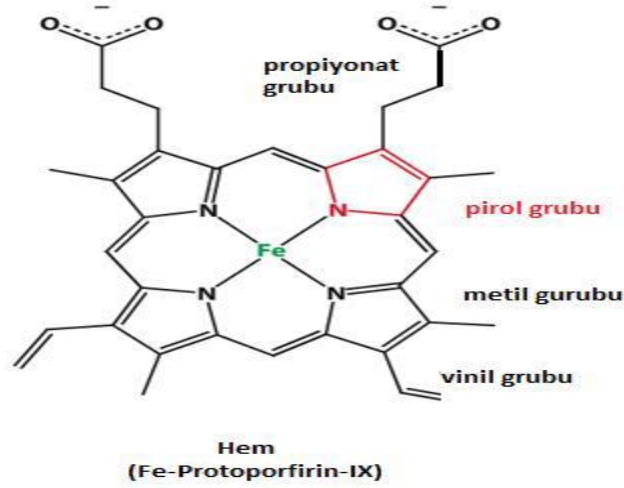


Şekil 1. Hemoglobin molekülünün yapısı (19)

2.1.2. Hemin yapısı:

Hem grubu, 4 piroal halkasından meydana gelen protoporfirin IX halka sistemi ile bir demir atomundan oluşmaktadır. Metinil köprüleriyle birbirine bağlanan dört piroal halkasından meydana gelen tetrapiroal halkasına yan zincir olarak iki vinil, iki

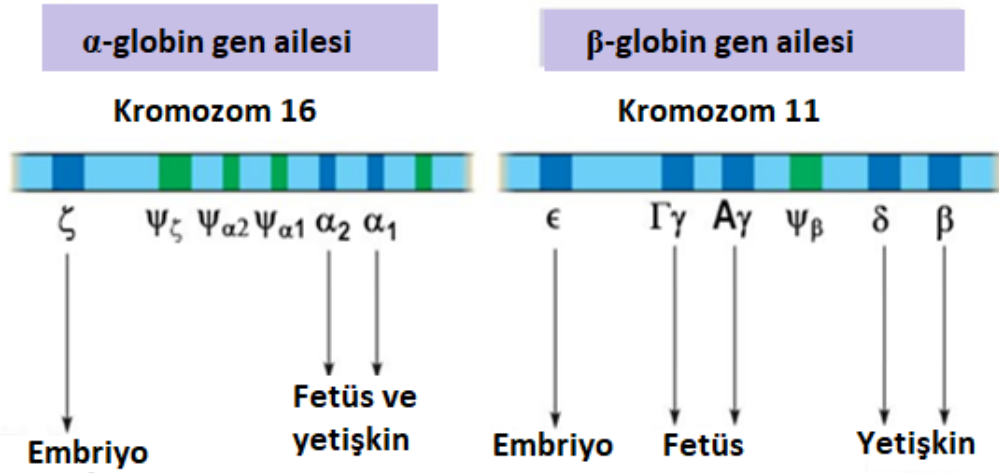
propiyonat ve dört metil bağlanmıştır (20). Hemin Fe^{+2} 'i her biri düzlemsel porfirin halkasının ayrı tarafında olan iki bağ daha yapar. Bunlardan biri globin molekülünün bir histidin kalıntısının yan zincirine bağlanırken diğeri ise oksijen bağlamaya uygundur. Böylelikle hemoglobin oksijen taşıma pozisyonuna sahip olur (18) (şekil 2).



Şekil 2. Hemin yapısı (19)

2.1.3. Globin zincir gen yapısı:

Globin zincirlerini sentezleyen genler alfa ($\zeta 2-\Psi\zeta 1-\Psi\alpha 2-\Psi\alpha 1-\alpha 2-\alpha 1-\theta$) ve beta ($\varepsilon-G\gamma-A\gamma-\Psi\beta-\delta-\beta$) genler olmak üzere iki kümeden oluşmaktadır. β polipeptid zincirleri 146 aminoasitten, α polipeptid zincirleri ise 141 amino asitten oluşmaktadır (21). Globin zincirleri üzerindeki aminoasit değişimi sonucunda hemoglobin molekülünde farklılıklar oluşmaktadır. Bu değişim ise hemoglobin molekülünün sentezinden sorumlu 11 ve 16 nolu kromozomların içine yerleşmiş genler tarafından kodlanmaktadır (22) (Şekil3). Talasemiler hemoglobindeki bozuk zincire göre adlandırılırlar ve α -talasemi ve β -talasemi olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Hastalık alfa globin etkilenmişse α talasemi, β globin etkilenmişse β talasemi olarak adlandırılır (23,24).



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

Şekil 3. α -globin ve β -globin gen ailesi (25)

2.1.4. Normal hemoglobinler:

Farklı globin zincir tipleri, farklı hemoglobin tipleri oluşturur. Sağlıklı bir erişkin insanda hemoglobin elektroforezinde >95 HbA ($\alpha_2\beta_2$), $2-3,5$ Hemoglobin A2 (HbA2, $\alpha_2\delta_2$) ve <2 Hemoglobin F (HbF) bulunur. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri Tablo 2’de verilmiştir. Gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta üretilen embriyonik hemoglobinler, eritrositleride ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik hemoglobinler, $\zeta_2\epsilon_2$ (Gower I), $\alpha_2\epsilon_2$ (Gower II), $\zeta_2\gamma_2$ (Portland) gibi farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Epsilon zincirleri gebeliğin ikinci trimesterinden sonra görülmemektedir. Kord kanında Hb Portland az da olsa bulunabilir (26). Fetus ve yenidoğanın major hemoglobini Fötal Hb (HbF) ($\alpha_2\gamma_2$). Sıklıkla postnatal yaklaşık 3. ayda HbF dominant Hb olma özelliğini HbA’ya bırakır. Bu durum γ ve β globin genleri arasında “switch” olması sonucu oluşur. Hemoglobin F genellikle yaşamın ikinci yılında 2 ’nin altına iner (27). Doğumdan kısa bir süre sonra HbF yerini erişkin insanların başlıca hemoglobini olan HbA’ya bırakır.

Tablo 1. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri (28)

YAŞ	% HbA2	% HbF	% Hb A
0-7 gün	<3.5	69-85	15-30
1 hafta- 2 ay	<3.5	60-82	20-40
1-6 ay	<3.5	20-60	40-80
6 ay-1 yaş	<3.5	0.5-7	87-98
1-3 yaş	<3.5	0-2	94-98
> 3 yaş	<3.5	0-2	94-99

2.2. Talaseminin tanımı ve tarihçesi:

Thalasemia terimi, Yunanca; Thalassa (deniz) ve haima (kan) kelimelerinden köken almaktadır. Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan polipeptit yapıdaki zincirlerden bir veya daha fazlasının sentezindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan normal hemoglobin sentezinin tamamen ya da kısmen azalmasıyla oluşan bir grup kalıtsal hematolojik hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere farklı talasemiler olarak adlandırılmaktadır (2,29). 1889 yılında ilk kez Von Jaksch tarafından anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir erkek çocuğu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak tanımlanmış ve bu klinik duruma “von Jaksch anemisi” adı verilmiştir. Yaşamın erken döneminde ortaya çıkan ve splenomegali ve kemik değişiklikleri ile ilişkili şiddetli anemi formu ilk olarak 1925 yılında Cooley ve Lee tarafından tanımlanmıştır (30). 1932'de ise George H. Whipple ve William L. Bradford, bu hastalıktaki patolojik bulguları kapsamlı bir şekilde değerlendirerek Yunan dilinde “deniz” anlamına gelen “thalassa” kelimesinden hareketle ortaya atılan “talasemi” kelimesini ilk kez ifade etmişlerdir (31,32).

2.2.1. Talasemilerin epidemiyolojisi:

Talasemiler dünyada en yaygın görülen otozomal resesif kalıtmı tek gen hastalıklarından birisidir. 1980'li yıllardan itibaren (dünya sağlık örgütü) DSÖ hemoglobinopatiler ile ilgili veriler toplamaya başlamış ve son verilere göre dünya nüfusunun %4,8'inin talasemilerden etkilendiği raporlanmıştır. (33). Dünya genelinde, anormal hemoglobinleri olan ve bunların 80 milyonu beta talasemi taşıyıcısı olan 270 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda yapılan

çalışmalarda her yıl 300.000 ile 400.000 arasında bebeğin ciddi bir hemoglobin bozukluğu (talasemi majörlü 23.000) ile doğduğunu ve bu doğumların %90'ının düşük veya orta gelirli ölkelerde meydana geldiğini göstermektedir (34,35). Talasemiler çeşitli ölkelerde ve aynı ölkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından heterojenite göstermektedir. Heterozigotların malaryanın ciddi formlarına karşı selektif direncinin olması nedeniyle özellikle malaryanın sık göröldüğu Asya, Akdeniz ve Orta Doğu bölgelerinde beta talasemi sıklığı artmıştır (36). Alfa talasemiler daha çok Asya ve Afrika'da görölmektedir beta talasemiler ise Akdeniz ve Afrika bölgelerinde daha sık görölmektedir (37). Talasemi insidansının en yüksek olduğu yer Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Güneydoğu Asya ve Hindistan'ı içine alan bölgedir. Avrupa'da talasemi insidansı %1,5'tir. Afrika'da, Ortadoğu'da, Güneydoğu Asya'da özellikle Plasmodium falciparum'un yaygın olarak göröldüğu yerlerde görölmektedir. Bu nedenle bu bozukluğun Plasmodium falciparum'dan korunmaya yönelik bir adaptasyon olduğu düşünölmektedir (38).

Tablo 2. Dünyada görölen doğumsal hemoglobin bozukluklarının dağılımı (39,40)

Majör hemoglobin bozuklukları ile doğum sayıları	Sayı (kişi)
Beta talasemi majör	22,989
HbE beta talasemi	19,128
HbH hastalığı	9568
Hb Bart's Hidrops (a ⁰ /a ⁰)	5183
Orak Hücreli Anemi	217,331
S Beta talasemi	11,074
Hemoglobin SC hastalığı	54,736

2.2.2. Türkiye'de beta talasemi:

Türkiye'de ilk talasemi vakaları 1940 yılında Prof. Dr. S. Tavat ve Prof. Dr. E. Frank tarafından bildirilmiştir. Beta talasemi insidansına yönelik ilk çalışma Aksoy ve Lehmann tarafından yapılmıştır (41). Arcasoy ve Çavdar 1970'li yıllarda ölk genelinde sağlıklı toplumda beta-talasemi sıklığını %2,1, alfa-talasemi sıklığını %0,25, anormal hemoglobinlerden HbS sıklığını %0,26, HbD sıklığını %0,12 ve HbE sıklığını %0,03 olarak yayınlanmıştır (42,43). Akar ve ark. Tarafından 1987 yılında

Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar yapılmıştır (44). Altay ve ark. tarafından 1983 yılında ilk defa prenatal tanı işlemi gerçekleştirmiştir (45). Başak ve ark. tarafından 1992 yılında Türk toplumunda beta talaseminin moleküler spektrumu yayınlanmıştır (46). Özerkan ve ark. tarafından talasemide ilk kemik iliği nakli yapılmıştır (47).

Türkiye’de beta talasemi taşıyıcılığı ortalama %2 olup bazı bölgelerde bu sayı %10’a kadar çıkmaktadır (42). Türkiye’de son yıllarda ciddi oranda bir azalma görülmekle birlikte yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4000 civarında beta talasemi hastası olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yüksek oranda taşıyıcı içeren ülkelerden göçün artışı ile bu azalmanın yavaşlayacağı öngörülmektedir (48).

Türkiye’de taşıyıcılık oranları bazı bölgelerde %10’ları geçmektedir. Taşıyıcılığın en fazla olduğu il Antalya’dır. Ege, Akdeniz ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın en fazla olduğu bölgelerdir. Farklı yıllarda değişik bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda talasemi taşıyıcılığı İzmir’de %2,7, Denizli’de %3,6, Adana’da % 3,9, Antalya’da %5,7, Batı Trakya göçmenlerinde ise %10,8 olarak bulunmuştur. Bu nedenle β -talasemi toplum sağlığını ciddi bir şekilde tehdit eden bir sorun olarak değerlendirilmelidir (49). 2000 yılında kurulan Ulusal Hemoglobinopati Konseyi’nin Hemoglobin Kontrol Programı adında yayınladığı rapora göre ülkemizde 2008 yılında 5451 talasemi hastası olup bunların 3329’u beta talasemi major hastasıdır (50).

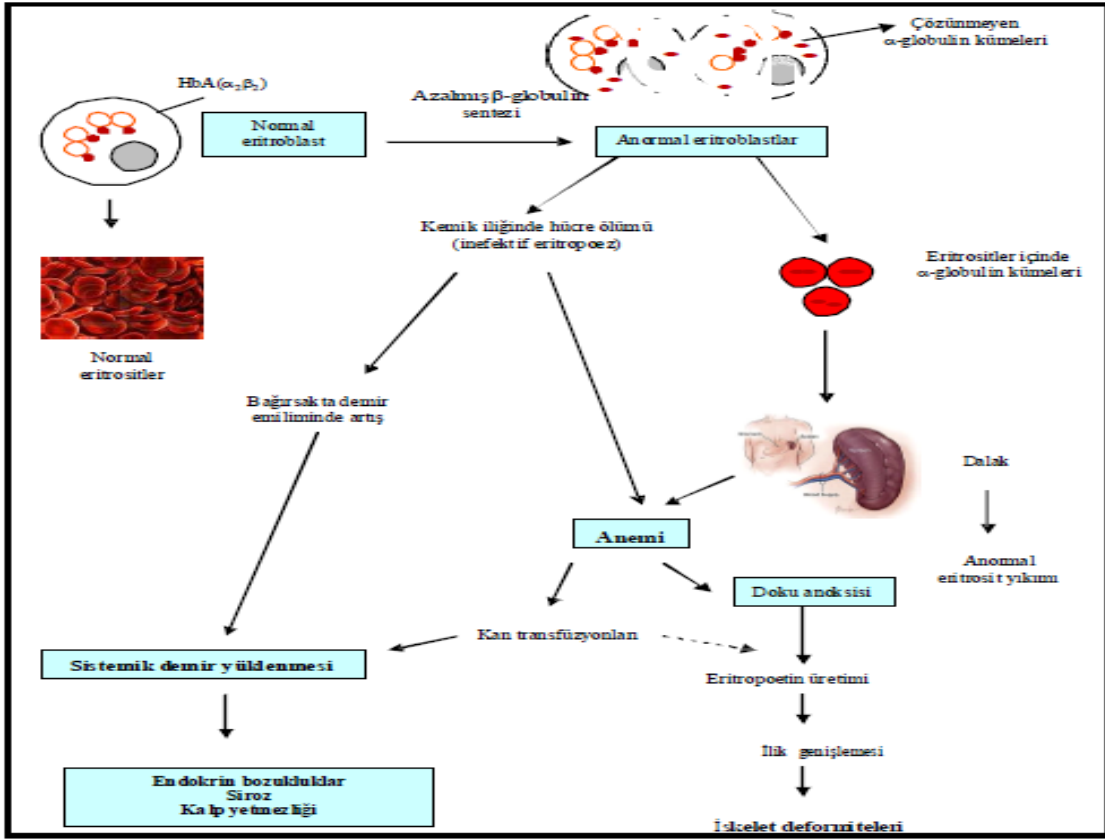
Tablo 3. Türkiye’de bildirilmiş β talasemi taşıyıcılığı (50)

İl	β talasemi taşıyıcılığı sıklığı
Adana	% 3 - 13
Antakya	% 0,8 - 1,4
Antalya	% 2-13,7
İzmir	% 2,1-4,9
Mersin	% 1,7 - 2,4
Van	% 2,6

2.2.3. Talasemilerin patofizyolojisi:

İnsan globin genleri, embriyonal dönemden erişkin döneme kadar ontogenetik bir programın kontrolü altındadır. Farklı globin zincirlerinin üretimini spesifik genler sağlamaktadır. Globin zincirini kodlayan genler 2 küçük küme şeklindedir. Alfa (α) ve zeta (ζ) zincirleri 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan genler tarafından kodlanır; bunların sentezi embriyonik ζ geninin yukarı tarafında bulunan 40 kb olan bir element (HS-40) tarafından kontrol edilir (51). Alfa geni dublike olarak $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerini oluşturur; $\alpha 2$ genleri, $\alpha 1$ genlerinden 2-3 kez daha fazla eksprese edilir. β benzeri genler ($\delta, \epsilon, \text{G}\gamma, \text{A}\gamma$ ve β) 11. kromozomun kısa kolunda (11p15.5) bulunur. Bu genler kümenin uç kısmında olan lokus kontrol bölgesi (LCR) tarafından düzenlenmektedir. Beta globin geninin işlevini etkileyen 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonun şekline bağlı olarak globin sentezinin etkilenme oranı talasemi hastalığının hafif veya ciddi olma seyrini belirler (51).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda 30'dan fazla mutasyon tespit edilmiştir (52,53). Türkiye'de en sık görülen β -talasemi mutasyonu IVS-I-110 (52,54)'dur; bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (53,55). Beta globin genindeki mutasyonlar sonucunda beta globin sentezi etkilenebilir. Bu etkilenme kısmi veya tam olabilir. Böylece hemoglobin sentezinde azalma, alfa ve diğer zincirler arasında uyumsuzluk ortaya çıkar. Alfa zincir yapımında relatif artış meydana gelir ve bunun sonucunda alfa zincirleri eritrositler içinde çöker (56). Bu eritrositlerin kemik iliğinde yıkıma uğraması ile inefektif eritropoez oluşur. Periferik dolaşıma ulaşan eritrositler ise dalaktan geçerken yıkılır (ekstravasküler hemoliz) (57,58). Anemiye sekonder olarak oluşan doku hipoksisi eritropoetin sentezini artırır ve kemik iliğinin aşırı genişlemesine yol açar. Kemik iliğindeki oluşan bu aşırı genişleme, kafa ve yüz kemiklerinde daha belirgin olmak üzere osteopeni, iskelet deformiteleri ve bağırsak lümeninden artmış demir Emilimi ile sonuçlanır. Karaciğer ve dalakta eritrosit yapımı devam eder, bunun sonucunda karaciğer ve dalak büyür. Hemoglobin üretiminin azalmasıyla birlikte eritrositlerde hipokrom, mikrositoz ve anizositoz, hemolitik anemi nedeniyle poikilositoz ve polikromazi, inefektif eritropoez nedeniyle ise periferik kanda normoblastlar ve retikülositoz görülür (37,59,60).



Şekil 4. Talasemi majörün patofizyolojisi (57)

2.3. Talasemilerde sınıflandırma ve klinik:

Talasemiler hatalı üretilen globin zincirine göre sınıflandırılmaktadır. Talasemiler arasında en sık görülenler α ve β talasemilerdir. Daha nadir görülenler ise $\delta\beta$ talasemi ve $\gamma\delta\beta$ talasemilerdir. Beta talasemilerde artmış olan α globin zincirlerinin, alfa talasemilerde artmış olan β globin zincirlerine göre daha az çözünür olmaları nedeniyle, β talasemilerdeki eritrosit membran hasarı daha fazla olmaktadır. Bu da hastalıkların klinik seyirlerinde farklılıklara neden olmaktadır (56,61).

α -Talasemi: Azalmış α -globin sentezi (α^+ -talasemi) ya da α -globin sentezinin olmaması (α^0 -talasemi)

β -Talasemi: Azalmış β -globin sentezi (β^+ -talasemi) ya da β -globin sentezinin olmaması (β^0 -talasemi)

$\delta\beta$ -Talasemi: Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalma ya da hem δ - hem de β -globin sentezinin olmaması (62).

Hereditær persistan fetal hemoglobin: Bu durumda, fetal hemoglobinin fazla miktarda sentezi erişkin yaşamda devam eder. Bu durum klinik olarak hastalığa sebep olmaz (63).

2.3.1. Alfa talasemiler:

16. kromozomun kısa kolunda yer alan alfa globülin geni çift kopyadır ve diploid hücrelerde dört adet bulunur. Alfa globülin genini etkileyen 30'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu delesyonlar şeklindedir. Bazı mutasyonlarda α globin gen ekspresyonu olmazken (α^0), bazılarında ise farklı derecelerde gen ekspresyonu azalır (α^+). Klinik etkilenen gen sayısı ile ilişkili olarak değişmektedir (26, 64). Sıklıkla Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha az sıklıkla Akdeniz bölgesi ve Afrika'da görülür. Türkiye'de Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3,3'tür (65).

1. Dört α geninden biri etkilendiğinde; sessiz taşıyıcılık
2. İki gen etkilendiğinde; α -talasemi taşıyıcılığı
3. Üç gen etkilendiğinde; HbH hastalığı
4. Dört gen etkilendiğinde; Hb barts, hidrops fetalis

Alfa talaseminin klinik bulguları mevcut α genlerinin sayısı ile ilişkilidir. Alfa talaseminin 4 subtipi vardır. Bu tipler globin genindeki kayıp veya yokluğun sayısı ile belirlenir. Bir gen hatalı ya da yoksa sessiz taşıyıcıdır. Semptom olmaz ve tedavi gerektirmez. İki gen hatalı ya da yoksa α talasemi minör ya da α talasemi triat denilir. Hafif bir anemi vardır ve tedavi gerekmez. Üç gen hatalı ya da yok ise HbH hastalığı denilir. Hafiften bir anemiden ağır bir anemiye kadar değişiklik gösterebilir. Ağır formlarda kan transfüzyonu gerekebilir. Dört gen hatalı ya da tamamen yoksa Hb barts denilir. Hb barts'da bebek hidrops fetalisli ya da ölü doğar. Doğduktan sonra yaşasa bile kısa süre sonra ölür (24,66).

2.3.2. Beta talasemiler:

Beta talasemiler 11. Kromozomda bulunan β globin geninde oluşan nokta mutasyonlar sonucu oluşur (26). Beta talasemi, genellikle otozomal resesif (OR) geçişli olmasına rağmen nadir olarak otozomal dominant (OD) geçişli olabilir (67). Hastalık, asemptomatik olabilir ya da şiddetli anemiye kadar değişkenlik gösterebilir (68). Ülkemizde 20 yıl öncesine kadar yüksek oranda görülen akraba evlilikleri nedeniyle çok sayıda beta talasemi tanılı çocuk doğmaktaydı. Ancak Ulusal Talasemi ile mücadele programı (2002) ile birlikte evlilik öncesi talasemi taramaları yapılarak yeni doğan talasemi tanılı çocuk sayısında %90'ları bulan azalma sağlanmıştır (69). Dünya genelinde beta talasemi taşıyıcılığı %5,1'dir. Ülkemizde ise bu oran %2,1'dir. Akdeniz'e kıyısı olan illerimizde ise bu oran daha yüksektir (39,70,71).

Alfa talasemilerde çoğunlukla delesyonel mutasyonlar olurken, beta talasemilerde ise çoğunlukla nokta mutasyonlar görülür (26). Hemoglobinin β zincirini kodlayan β globin geni tetramerik yapıda bir protein olup, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p), β globin gen kümesi içinde yer alır. 3 ekson, 2 intron ile 5' ve 3' düzenleyici bölgelerden oluşan bu gendeki mutasyonlar beta talasemi, orak hücreli anemi ya da diğer anormal Hemoglobinlere neden olmaktadır (72).

Yapılan araştırmalarda β globin geninde 200'den fazla mutasyon olduğu belirtilmektedir. Mutasyonlar oldukça çeşitlidir ve genin değişik bölgelerinde bulunabilir. Bu mutasyonlar promotor bölge mutasyonları, RNA işleme (splicing) mutasyonları, mRNA'nın 5' ucuna CAP 3' ucuna poli A kuyruğunun eklenmesi ile ilişkili mutasyonlar, dur kodonuna neden olan nonsens mutasyonlar ya da çerçeve kayması mutasyonları olarak sınıflandırılır. β talasemide genin tamamının kaybına neden olan mutasyonlar çok nadir görülür. Eğer bir tane hatalı β globin geni varsa β talasemi taşıyıcısı veya β talasemi minör, iki gende hata varsa β talasemi majör hastalığı oluşmaktadır (72,73). Ülkemizde otuzdan fazla mutasyon tanımlanmış olup en sık görülen mutasyonlar: IVS-I-110 (%40), bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (74,75).

Tablo 4. Türkiye’de en sık görülen β -talasemi mutasyonları (76)

Mutasyon	Tip	Türkiye'deki Genel Dağılımı %
IVS-I-110(G-A)	b^+	39,3
IVS-I-6(T-C)	b^+	10,1
FSC-8(-AA)	b^0	5
IVS-I-1(G-A)	b^0	5
IVS-II-745(C-G)	b^+	4,7
IVS-II-1(G-A)	b^0	3,8
Cd 39(C-T)	b^0	3,1
30 (T-A)	b^+	2,2
FSC-5(-CT)	b^0	1,3
FSC-8/9(+G)	b^0	1,3

Hastalarda β^0 ya da β^+ mutasyonlar olmak üzere kliniği değiştiren iki farklı mutasyon grubu vardır (26).

1. β^0 talasemi: β globin zincir sentezi yoktur. α_4 tetramerleri stabil değildir ve kemik iliğinde eritrositlerin hemolizine neden olur. Homozigot formlarda talasemi major kliniği görülür (77).

2. β^+ talasemi: β globin zinciri sentezi az miktarda vardır. Homozigot ya da bileşik heterozigot hastalarda HbA yapımı normalin altındadır ve talasemi intermedia fenotipine neden olur. Klinik farklılıklar α talasemilerde fonksiyonel genlerin sayısı nedeniyle oluşurken, β talasemide mutasyonların çeşitliliği nedeniyle oluşur. Çoğu mutasyonda β globin geni hiç eksprese edilemez iken bazı mutasyonlarda β globin geninde azalmış ekspresyon mevcuttur (78).

Hastalarda klinik şiddeti belirleyen tek etmen β globin miktarı değildir. α ve β globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik de bunda etkilidir. Homozigot veya heterozigot β talasemi hastalarında ek olarak α globin geni mutasyonu da varsa zincirler arasındaki dengesizlik azalır ve klinik daha hafif seyreder (26).

2.3.2.1. Beta talasemilerin sınıflandırması:

Sessiz β talasemi taşıyıcılığı: Bu kişilerin HbA2 seviyesi normal sınırlarda olup sağlıklı bir fenotipe sahiptirler. Genelde hafif bir mikrositoz görülür. Bir kısmında periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisine ait tipik talasemik özellikler görülürken, bir kısmının ise periferik kan yayması normaldir. Altta yatan moleküler bozukluk, bu hastalarda β -globin sentezinde hafif bir azalma ile sonuçlanabilir. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promotor ve +1 cap site Inr bölge mutasyonları gösterilebilir (26).

Talasemi minör (β Talasemi Taşıyıcılığı): Tek bir defektif β -globin genine sahip taşıyıcılardır. Yaşamları boyunca semptom vermezler ve fizik muayeneleri doğaldır (79). Hastaların hemoglobin elektroforezi incelemesinde tipik olarak HbA2 düzeyi artmış bulunur (%3,5-8). Bazı hastalarda HbF düzeyi de mutasyonla ilgili olarak artabilir (%1-5). Demir eksikliği anemisinde, HbA2 düşerek, β talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Öte yandan, folik asit ya da vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde HbA2 yüksek bulunabilir (80).

Talasemi minör tanılı hastaların periferik kan yaymalarında hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma, “target” hücreleri görülebilir (81). Kemik iliği incelemesinde ise eritroid serilerde hafif derecede hiperaktivite görülebilir. Eritrosit ömrü hafif derecede kısalmıştır. Delta ve β genlerinde heterozigot mutasyonu olan hastalarda artmış HbF (%5-15) ve düşük HbA2 bulunur. Sessiz taşıyıcılardan farklı olarak, bir grup β talasemi taşıyıcısında eritrosit indeksleri talasemi taşıyıcılığı ile uyumlu iken (hipokrom mikrositer), hemoglobin elektroforezinde HbA2 normal olarak bulunur. β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği anemisinin her ikisi de hipokrom mikrositer anemiye yol açtığından birbirlerinden ayırt edilmeleri gerekir. Beta talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha belirgindir. Beta talasemi taşıyıcılarında hafif eritrositoz varken, bir yapım eksikliği anemisi olan demir eksikliği anemisinde eritroist miktarı düşüktür (80). Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), taşıyıcılarda normal bulunurken, demir eksikliği anemisinde düşük olabilir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise genellikle talasemi taşıyıcılarında normal, demir eksikliği anemisinde artmış olmakla birlikte; talasemi taşıyıcılığında da artabileceğinden güvenilir bir belirteç değildir. Beta talasemi taşıyıcılığı ve demir

eksikliği anemisini sadece eritrosit parametrelerini kullanarak ayırt etmek için Mentzer indeksi, England ve Fraser formülü gibi bazı hesaplamalar geliştirilmişse de bu formüller bir hastada iki durumun birden bulunması halinde yetersiz kalmaktadır. Öte yandan transferin saturasyonu ve serum ferritini demir eksikliği anemisini doğrulama ya da dışlamada kullanılır. Ülkemizde 6 ay–5 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sık görüldüğünden dolayı talasemi taşıyıcılığının, demir eksikliği anemisi ile birlikte görüldüğü vakalarda HbA2 normal veya düşük bulunabilir. Böyle bir durum varlığında öncelikle demir eksikliği tedavi edilmeli, daha sonra elektroforez tekrarlanmalıdır (82,83,66).

Talasemi intermedia: Talasemi intermedia klinik olarak talasemi minör kadar hafif olmayan veya talasemi major kadar şiddetli olmayan beta talasemi hastalarını tanımlar (84). Rietti Greppi Micheli 1955'te Talasemi minor ve TM arasında klinik fenotipi olan talasemi hastalarını, talasemi intermedia olarak tanımlamıştır (85). Hemoglobin değerleri ortalama 6-10 gr/dl düzeyindedir. HCT, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW'de artış görülebilir. Hemoglobin elektroforezinde HbA düşük (%10-20), HbF ise yüksektir (%70-80) (86). Talasemi intermedia hastalarının bazıları normal büyüme, gelişme ve seksüel maturasyon göstererek erişkin yaşa kadar ulaştıkları halde bazı talasemi intermedia'lı hastalarda kardiyomegali, osteoporoz, kırıklar, artrit, splenomegali ve hipersplenizm gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar talasemi majordaki gibi endojen eritropoezi baskılayacak şekilde transfüzyon programları ile Hb seviyesini normal düzeylerde tutarak önlenmektedir (87).

Beta globulin geninde homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon olması sonucu meydana gelir. Beta talasemi intermedia klinik ve genetik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubu olup, hastalığın şiddeti asemptomatik taşıyıcılığa yakın olabildiği gibi ağır transfüzyon bağımlı forma da yakın olabilir. Beta talasemi intermedia tanılı hastalarda görülebilen semptomlar; solukluk, sarılık, kolelitiazis, hepatosplenomegali, iskelet değişiklikleri, trombotik komplikasyonlar (özellikle splenektomize hastalarda) dır (29). Talasemi intermedialı hastalarda genotip analizi yapmak önemlidir, böylece hastalığın tanısı erken konularak düzenli kan transfüzyonlarının verilmesi önlenebilir. Genetik ve çevresel faktörlere bağlı genotipe

göre fenotipi tahmin etmek halen zordur (88). Klinik bulgular genellikle iki yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Talasemi majora göre daha az sıklıkta transfüzyon ihtiyacı olmaktadır. Bazen hafif olgular transfüzyon almadan erişkin yaşa gelebilmektedir. Bu olgularda inefektif eritropoeze bağlı dalak boyutlarında zamanla artış gözlenebilmekte olup, bazen büyüyen dalağa bağlı transfüzyon ihtiyacında artış görülebilmektedir. Bu hastalardaki demir yükü, genellikle inefektif eritropoeze bağlı olarak meydana gelen artmış intestinal demir emilimi sonucunda gelişir. Bu durumdan GDF (growth differentiation factor)-15 hormonun artışı neticesinde karaciğerden hepsidin hormonu sentezinin azalmasının sorumlu olduğuna dair bulgular vardır (89,29).

Talasemi intermedialı hastaların tedavisinde ilk adım genellikle transfüzyon olmadığı için talasemi intermedia ve talasemi major arasındaki ayırıcı tanı önemlidir (90).

Tablo 5. Talasemi intermedia ve talasemi major karşılaştırılması (90)

Klinik bulgular	Talasemi intermedia	Talasemi major
Görülme Yaşı	>2	<2
Splenomegali	Orta-Şiddetli	Hafif (Uygun yönetim durumunda)
Transfüzyon	Bağımlı değil/Nadiren	Bağımlı
Solgunluk ve Sarılık	Genellikle Var	Yok ya da hafif (Uygun yönetim durumunda)
İskelet Deformiteleri	Genellikle Var	Yok ya da hafif (Uygun yönetim durumunda)
Hemetolojik Veriler		
Hb Düzeyleri(g/dL)	>6-7	<6-7
HbF(%)	10-50 (%100'e kadar yüksek olabilir)	>50 (%50'den daha az olabilir)
HbA2(%)	>3,5	<3,5
Ortalama Eritrosit Hacmi(MCV)	Düşük	Normal (Uygun yönetim durumunda)
Çekirdekli Eritrosit(NRBC)	Yaygın	Normal (Uygun yönetim durumunda)
Lökosit(WBC)	Yüksek	Normal (Uygun yönetim durumunda)
Komplikasyonlar		
Tromboz	Yaygın	Daha az yaygın
Pulmoner hipertansiyon	Yaygın	Nadir
Sağ kalp yetmezliği	Yaygın	Nadir
Sol kalp yetmezliği	Nadir	Yaygın
Bacak ülseri	Yaygın	Nadir
Ekstramedüller hematopoez	Yaygın	Nadir
Endokrin komplikasyonlar	Yaygın değil	Yaygın
Viral hepatitler	Nadir	Yaygın
Genetik ve moleküler özellikler		
Ebeveynler	Biri ya da ikisi atipik beta talasemi taşıyıcısı	İkisi tipik beta talasemi taşıyıcısı
Mutasyon tipi	Sessiz-hafif	Ağır

Talasemi major (homozigot beta talasemi): İlk defa 1925 yılında Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Akdeniz anemisi veya Cooley anemisi olarak da bilinir (4). Her iki gen de defektiftir. Hastalar ya homozigot ya da bileşik heterozigot olarak talasemi mutasyonunu taşırlar (64). Genellikle otozomal resesif kalıtlımlı olmasına rağmen nadiren otozomal dominant kalıtlımlı olabilir (91). Beta talasemi major hastalığında oluşan patolojilerin temelinde alfa globin zincirinin hücrelerde birikmesi ve beraberinde eritrositlerdeki hemoglobin eksikliğinin yol açtığı kronik hemolitik anemi sorumludur (92). Hemoglobin paterni beta talasemi türüne göre değişir. Beta globin zincir sentezinin olmaması ile karakterize β^0 -talasemide HbA yoktur, HbF %95-98 ve HbA2 %2-5'dir. β^0 /Beta bileşik heterozigotlarda veya rezidüel beta globin içeriği olan β^+ talasemi homozigotlarda, hemoglobin paterni % 10-30 arasında HbA, % 70-90 kadar HbF ve % 2-5 HbA2 şeklindedir (93).

Klinik olarak beta talaseminin en şiddetli formudur. Yenidoğan döneminde HbF %70-90 civarında olduğu için bebeklik döneminde normaldir. Genellikle üç aydan sonra gama geni yapımının durdurulup beta gen yapımının aktifleşmesi gereken dönemde anemi ortaya çıkar (59,94). Yaşamın ilk aylarında hafif olan anemi giderek derinleşir. Doğumdan sonraki ilk 6-12 ay içinde solukluk, irritabilite, büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, ateş atakları, batın distansiyonu ve diyare gibi gastrointestinal sistem bulguları görülebilir. Hastalar genellikle 1 yaş civarında transfüzyona bağımlı hale gelir (95). Yeterli transfüzyon almayan çocuklarda zamanla maksiller hiperplazi, frontal çıkıklık, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne doğru fırlaması gibi kraniofasiyal değişiklikler (talasemik yüz) ortaya çıkar. Radyolojik olarak uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler ve kaba görünüm, özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm saptanabilir. Yetersiz tedavi, demir birikimi ve transfüzyonlara bağılı olarak komplikasyonlar gelişebilir. Hastalar ilk 5 yıl içinde tedavi edilmezlerse şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeniyle kaybedilebilirler (1). Erken tanı alan düzenli kan transfüzyonu programındaki hastalar 10-11 yaşına kadar asemptomatik seyrederler. Daha sonrasında hastaların kliniği kullandıkları şelatör tedavinin etkinliğine göre değişir. Etkin şelasyon tedavisi almayan hastalarda demir birikimine bağılı olarak hepatik, endokrin, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar görülmektedir (96).

Talasemi majorlu hastalar genellikle araya giren enfeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşalarında kaybedilirler (97).

Talasemi majorlu hastalarda laboratuvar bulgusu olarak, eritrosit sayısı, MCV, ortalama korpusküler hemoglobini (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinde azalma sonucu hipokrom ve mikrositer bir anemi görülür. Anizositoz belirgindir. Çok sayıda hedef hücre ve belirgin bazofilik noktalanma görülür. Retikülosit sayısı genellikle %5-15 arasındadır. Ancak inefektif eritropoez ve intramedüller eritroblast yıkımına bağlı olarak retikülosit sayısı beklenenden düşük olabilir. Serum demiri artmış, serum transferrini satredir ve transferrine bağlanmayan demir fraksiyonu artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde, Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde HbA2 ve HbA düzeyleri saptanır. Talasemi majorda trasfzyon öncesinde HbF %60'ın üzerindedir. Sekonder hipersplenizm gelişmemiş ise trombosit ve lökosit sayısı hafifçe artmış bulunabilir. Splenektomiden sonra periferik yaymada çok sayıda çekirdekli eritrositlere rastlanır (1,98). Beta talasemi majörün genetik tanısında β globin geninde görülen mutasyonlar sıklıkla PCR tabanlı prosedürlerle tespit edilir (99). Etkilenen toplumda, en yaygın 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 kullanılabilir (29).

2.3.2.2. Beta talasemi majorda tedavi:

Beta talasemi major hastalarının tedavisi genel olarak: eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır (26,86).

1. Transfüzyon: Düzenli kan transfüzyonu hastaların yaşam süresini uzatan ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayan en önemli etkenlerden biridir. Transfüzyonun amacı, anemiye düzeltmek, hipoksiye azaltmak, hiperaktif kemik iliğini baskılamak, gastrointestinal demir absorpsiyonunu engellemektir (100,101). İdeal bir kan transfüzyonu için hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, yedi günden fazla beklememiş, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Human İmmundeficiency Virus (HIV) gibi viral belirteçleri çalışılmış eritrosit

süspansiyonu kullanılmalıdır (102). Hastaya uygulanacak transfüzyon miktarı ve hızı hastanın yaşına, klinik durumuna, üründeki koruyucu maddeye, hasta Hb'i ve hedef Hb değerlerine bağlıdır. Hastanın Hb değeri transfüzyon öncesi 9.5 g/dL'nin altında, transfüzyon sonrası 13,5 g/dL üzerinde olmamalı, ortalama 10–12 g/dL'de tutulmalıdır (103). Hastanın gereksinimine göre, 2–4 hafta aralıklarla, 10–15 ml/kg ve 2–5 ml/kg/saat hızında ve kesinlikle hasta başı ya da laboratuvar tipi lökosit filtreleri ile uygulanmalıdır. Transfüzyon programının etkinliği Hb'deki haftalık düşmelerle belirlenir bu düşüş 1 g/dL/hafta, splenektomililerde 1,5 g/dL/haftayı aşmamalıdır. Daha hızlı bir düşüş varsa; eritrositlere karşı alloimmünizasyon, hipersplenizm ve/veya hepatomegali, ürün kalitesinde yetersizlik, ömrü kısa eritrosit, kanama (GİS kanaması vb.) gibi nedenler araştırılmalıdır.

Düzenli Transfüzyon sonucu büyüme ve gelişme artar, ekstremiteler hematopoez, yüz ve iskelet anormallikleri, barsaktan aşırı demir Emilimi, splenomegali ve hipersplenizm gelişmesi azalır, komplikasyonlar azalır ya da daha geç ortaya çıkmaktadır (104). Talasemi majorda transfüzyon yapılmaz ise yaşam ortalama 7 yıl, yalnız transfüzyon ile ortalama 20 yıl, düzenli transfüzyon ve şelasyon ile ise normal yaşam süresi beklenmektedir (105). Transfüzyon tedavisinin en önemli ve kronik komplikasyonu hemosiderozistir. Transfüzyona bağlı diğer komplikasyonlar ise şunlardır (29,106):

- Alloimmünizasyon
- Febril reaksiyon ve allerjik reaksiyonlar
- Graft Versus Host Hastalığı
- Akut hemolitik reaksiyon
- Geç hemolitik reaksiyon
- Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı
- Viral enfeksiyonların geçişi

2. Şelasyon tedavisi: Talasemili hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni hemokromatozistir. Bu nedenle tedavide demir şelatörleri kullanılmaktadır. Demir şelasyonunun amacı, tekrarlanan transfüzyonlarla birlikte vücutta biriken demir yükünün azaltılması ve aşırı demir birikimine bağlı olarak gelişen organ hasarının önlenmesidir (107). Transfüzyona bağımlı anemilerde demir birikimi, splenektomisiz hastalarda 0,5 mg/kg/gün ve splenektomili hastalarda 0,4 mg/kg/gün kadardır. Transfüzyonlarla kazanılan demir ilk olarak kemik iliği ve retiküloendotelial sistem (karaciğer ve dalak) makrofajları tarafından depolanır. Retiküloendotelial sistemin depolama kapasitesi ortalama 10-15 gram civarındadır. Bu depolama kapasitesi aşıldığında, demir makrofajlardan plazma transferrinine aktarılır ve oradan da parankimal hücrelere girerek doku hasarına neden olur. Demir şelasyon tedavisinin amacı, demir yükünü, toksik etkisinin olmadığı, güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmek ve bu amaca ulaşıncaya kadar aşırı demiri detoksifiye ederek, organizmayı demir toksisitesinden korumaktır. Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır. Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/L seviyelerinde tutulması hedeflenmektedir (83,100). İdeal bir demir şelatöründe olması gereken özellikler Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. İdeal bir demir şelatörünün sahip olması gereken özellikler (107)

Fe ³⁺ afinitesi ve spesifitesi yüksek olmalı
Metabolizması yavaş olmalı
Şelasyon etkinliği yüksek olmalı
Doku penetrasyonu iyi olmalı
Demirin geri salınımına izin vermemeli
Negatif demir dengesini sağlamalı
Toksik olmamalı, yan etkileri kabul edilebilir ve tolerabilitesi iyi olmalı
Ucuz ve oral kullanımı olmalı

Günümüzde demir şelasyonu için kullanılan üç temel şelatör bulunmaktadır:

Deferoksamin (DFO): Streptomyces pilosus kültüründen elde edilen heksadentat yapıda ve Fe^{+3} 'e yüksek afinitesi olan bir şelatördür. Spesifik ve düşük toksisiteli bir ilaç olan trihidroksamik asit yapısındaki DFO, vücutta aşırı olarak biriken demiri atmak için 1962 yılından beri kullanılmaktadır (28). Büyük molekül ağırlıklı bir preparat olduğundan dolayı intestinal emilimi iyi değildir ve oral kullanılmaz. Yarı ömrü kısa olması nedeniyle intramuskuler uygulaması etkili değildir. Düzenli kan transfüzyonu alan hastalarda ideal DFO kullanımı, her gün 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde subkutan uygulamadır. DFO infüzyonu Altı yaşın altında kullanılmamaktadır. Küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozunda başlatılır. 5 yaşından sonra en fazla 40 mg/kg'a ve büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/kg'a kadar yükseltilebilir (108). Transfüzyon ihtiyacı az olan talasemi intermedialı hastalarda, haftada 2-3 gün DFO kullanımı demir dengesini sağlamada yeterli olmaktadır. DFO doz ayarlaması, ilacın vücut ağırlığı başına kullanılan miktarının ferritin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilen terapötik indeksin 0.025 değerinin altında kalmasına dikkat edilerek yapılır (109,110). C vitamini demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına neden olduğu için infüzyon öncesi C vitamini kullanılması önerilir (111).

Desferoksaminin en sık görülen yan etkileri uygulama yerinde oluşan eritem ve subkutan nodüllerdir. Özellikle yüksek dozlarda sensorinöral tipte işitme kaybı yapabilmektedir (112). Gece körlüğü, renk körlüğü ve görme alanı kaybı tanımlanan olgular vardır (113). Bu nedenle, hastaların düzenli olarak altı ayda bir odiyometrik ve oftalmolojik muayenelerinin yapılması önerilmektedir. Ayrıca iskelet toksisiteleri, pulmoner fibrozis, yersinia enterokolitica sepsisi, anaflaksi bildirilmiştir. Bu yan etkilerin görüldüğü hastalar, genellikle yüksek dozda DFO kullanan veya düşük ferritin düzeyi olan bireylerdir. Bu nedenle DFO kullanan hastalar için, DFO terapötik indeks hesabın kullanılması önerilmektedir (110).

Deferipron (DFP): Bidentat demir şelatörü olan Deferipron (DFP) 1,2 dimetil-3-hidroksi-prid-4-ir yapısındadır. Moleküler ağırlığı 139 daldondur. Küçük ve lipofilik özellikte olması nedeniyle bağırsaklardan emilimi ve doku penetrasyonu iyidir. Yarılanma ömrü 53-156 dakika olduğundan günde 3 defa verilir. Plazma klirensi 3 dozda kullanımında yeterli plazma konsantrasyonlarını sürdürülmesini

sağlayacak kadar uzundur. Glukronidasyonu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır (114,115). Deferipron klinik çalışmalarda ilk olarak 1987'de kullanılmıştır. 1994'ten beri Hindistan'da lisanslı demir şelatörüdür. 1999'da EMA (European Medicines Agency) onayı almış olup 2004 yılından itibaren ülkemizde, talasemi major olgularındaki demir yükünde, ruhsatlı demir şelatörü olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar, DFP'nun 75 mg/kg/gün dozda, bazı talasemi major hastalarında negatif demir dengesini sağlamada tek başına etkin olabildiğini ancak bazı hastalarda yetersiz kaldığını göstermiştir. Bu durumda doz 100 mg/kg/gün'e yükseltilebilir. Deferipronun yüksek dozları (100 mg/kg/gün), tolerabilite ve yan etki açısından standart (75 mg/kg/gün) uygulamadan farklı bulunmamıştır (89). İngiltere ve İtalya gibi çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda DFP'un, kardiyak olarak biriken demiri uzaklaştırarak kalp fonksiyonlarını düzeltmede subkutan DFO tedavisine üstün olduğunu gösterilmiştir (116). Deferipronun yüksek dozlarının etkisiz kalması halinde DFO ile kombine tedavi edilebilir. Yapılan çalışmalar, DFP'nun DFO ile kombine kullanılması ile demir yükünün daha etkin uzaklaştırılabildiğini göstermiştir (117).

Deferipronun kullanımında yan etki olarak eklemelerde, özellikle diz, dirsek, ayak ve el bileklerinde ağrı, şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi ise agranulositozdur. DFP alan olguların %0,5-1'inde idosinkratik agranulositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (118).

Deferasiroks (DFX): Deferasiroks (DFX) tridentat yapıda bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül deferasiroks gerekmektedir (119). DFX, transfüzyonlara bağlı aşırı demir yükünün tedavisi için günde bir kez oral monoterapi olarak geliştirilmiştir. İlaç, dünya çapında 100'den fazla ülkede beta talasemi major için birinci basamak monoterapi olarak lisans almıştır. Oral alımdan sonra yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılmasını sağlar (120). DFX oral efervesan tabletlerle sabah saatlerinde alınmalıdır. Genelde 30 mg/kg/gün dozunda günde bir kez şeklinde uygulama ile negatif şelasyon sağlar. Yeterli yanıt alınamadığında 40 mg/kg doza kadar arttırılabilir. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi hafif-orta derecede gastrointestinal

yakınmalar hastaların %26'sında gözlenmiştir. Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı geliştiğinden dolayı tedavi başlangıcında ve sonrasında yılda bir kez olmak üzere lensin katarakt gelişimi açısından değerlendirilmesi ve hastaların odimetrik tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (121,122). DFX tedavisi sırasında agranulositoz, nötropeni, anemide ağırlaşma ve trombositopeni vakaları bildirilmiştir. Ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Bu yan etkiler genellikle hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olup, tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde görülürler (123). Tablo 7'de Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri (106)

	Desferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Molekül ağırlığı	560	139	373
Doz	40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Uygulama	Subkutan ya da İV sürekli infüzyon	Oral günde 3 defa	Oral Günde 1 defa
Yarı ömrü	20 dakika	1-3 saat	8-16 saat
Atılımı	İdrar, fekal	İdrar	Fekal
Kardiyak demire etkisi	Uyum sorunu, sürekli infüzyon daha etkin	En etkin, Kalp yetmezliğinde DFO ile uygulanır.	Kardiyak demiri 3 yıl içinde uzaklaştırır.
Yan etkiler	Lokal reaksiyon, alerji, iskelet toksisitesi, işitme ve görme bozukluğu, Yersinia enfeksiyonu	GİS yan etkileri, Agranülositoz, karaciğer enzim yüksekliği, nötropeni, artralji,	GİS yan etkileri, döküntü, karaciğer enzim yüksekliği, renal yan etkiler.
Avantaj	36 yıllık deneyim	Kardiyak demiri en iyi uzaklaştırması	Günde tek doz uygulama
Dezavantaj	Uygulama ve uyum zorluğu	İlk yılda haftalık kan sayımı takibi	Pahalı

3. Splenektomi: Kan transfüzyon ihtiyacı sürekli olup orta derecede anemisi olan beta talasemi majorlu hastalarda ekstremiteler eritropoeze bağlı olarak zamanla hipersplenizm görülebilir. Hipersplenizm gelişen hastalarda kan transfüzyonu gereksinimi artar ve splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir. 5 yaşından büyük hastalarda, dalağın 6-8 cm'den büyük olması ve karında distansiyona neden olması veya hastanın yıllık transfüzyon ihtiyacının 200-220 ml/kg/yıl'dan daha fazla arttığı

durumlarda splenektomi yapılabilir (123). Splenektomiden sonra akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemlerde kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlarda (Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae ya da Niesseria meningitidis) artış gibi komplikasyonlar görülebilir. Enfeksiyon riskini azaltmak için splenektominin 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve H. Influenzae aşılarının uygulanması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması gerekir. Endemik yerlerde yaşayan bireylere splenektomi sonrası malaria (sıtma) için profilaksi uygulanması gerekebilir (124,125).

4. Hematopoetik kök hücre nakli: Hematopoetik kök hücre nakli talasemi majorlu hastalar için tek küratif tedavi yöntemidir. İlk kez 1981 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından başarıyla uygulanmıştır (127). Kök hücre naklinde temel amaç infektif eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiyi ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemektir (128).

Aralarında akrabalık olmayan vericilerden yapılan nakillerde komplikasyon ihtimali yüksek olduğu için, Human Leucocyte Antigene (HLA) uyumlu kardeşlerden nakil yapılması önerilmektedir. Ancak akraba olmayan ama HLA uyumlu ya da haploidentik donörden yapılan nakillerde başarılı olgular bildirilmiştir. Günümüzde Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği; Beta talasemi majorlu hastaların hemapotoetik kök hücre naklini, sadece HLA uyumlu aile içi donörlerden yapılmasını önermektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan veya kord kanı kullanılabilir (129). HLA tam uygun kardeş vericisi olan hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği transplantasyonu erken dönemde yapıldığında başarı oranının %58-91 arasında değiştiği bildirilmiştir (130). Çocuklarda başarı oranları erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenle kemik iliği nakli; erken yaşta, uyumlu kardeşten ve demir yüküne bağlı komplikasyonlar gelişmeden yapılmalıdır. (131). Kök hücre nakli yapılan hemoglobinopatili hastalarda kök hücre nakline bağlı komplikasyonlar ile uzun süreli izlemlerinde hastalıkları ile ilgili ortaya çıkabilecek komplikasyonlar nedeniyle hastaların düzenli takip edilmesi önerilmektedir (68).

5. Destek Tedavileri: Folik asid replasmanının sürekli kan transfüzyonu yapılan hastalarda gerekli olmamakla birlikte transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia tanılı hastalarda günlük 1 mg dozunda kullanılması önerilmektedir (132). Bununla birlikte antioksidan etkinliği olan E vitamini ve çinko kullanımını öneren araştırmacılar da mevcuttur (133). Hepatit B aşısının bütün hastalara yapılması önerilmektedir. Endokrinolojik açıdan anormallikler olması durumunda endikasyona uygun şekilde tiroksin, büyüme hormonu, östrojen ve testosteron gibi hormonların yerine konulması önerilmektedir (134).

2.3.2.3 Beta talasemi majorda komplikasyonlar:

Beta talasemi majorde dokuların oksijenlenmesinde azalma, inefektif eritropoez ve demirin aşırı birikimi ile sonuçlanan anormal bir hemoglobin sentezi vardır. Hastalar kanın oksijen taşıma kapasitesini düzeltmek için düzenli transfüzyon tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu transfüzyonlar, dokularda ilerleyici demir depolanması ve organ hasarı ile birlikte olan demir birikimine yol açar. Hedef organ olarak kalp, karaciğer, endokrin organlar ve akciğer gibi diğer parankimal organlar tutulur (38).

1. Hematolojik komplikasyonlar:

Hipersplenizm: Dalak normalde 20-30 ml eritrosit içermektedir, yetersiz transfüzyon alan ve sürekli olarak anemisi mevcut olan hastalarda 1000 ml veya daha fazla eritrosit bulundurabilir. Bunun nedeni, anemiye bağlı olarak dalakta ekstrasplenic eritropoezin gerçekleşmesidir. Ayrıca anormal eritrositlerin retiküler endotelial sistemin bir parçası olan dalakta yıkılması sonucu dalak giderek büyür (68).

Tromboembolik hastalık: Beta talasemi major hastalarında karaciğer yetmezliğine benzer şekilde koagülasyon bozuklukları görülebilir. Tromboembolik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Periferik arterial ve venöz trombozlar olduğu kadar, geçici ve tekrarlayan iskemik serebral ataklar ve inme atakları tanımlanmıştır (101,135). Michaeli ve arkadaşları beta talasemi majorlu hastalarda tromboembolik komplikasyonların görülme oranını %4 olarak

bildirmişlerdir (136). Ülkemizde yapılan 12 merkezli bir çalışmada ise talasemili hastalarda tromboemboli insidansı %3,27 olarak bildirilmiştir (137).

2. Kardiyak komplikasyonlar: Talasemilerden kaynaklanan ölümlerin en sık nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Talasemi major hastalarında kardiyak komplikasyonlar kalpte demir depolanmasından ve artmış kardiyak debiden kaynaklanır. Yapılan kan transfüzyonları ve barsaktan demir emiliminin artması nedeni ile kardiyomiyositlerde demir depolanır. Myosit içindeki serbest demir atomu serbest radikal üretimini arttırmaktadır. Artmış serbest radikaller hücre membranının yapısındaki lipid ve proteinlere hasar verir. Aynı zamanda serbest radikaller mitokondrial solunum zincirinin yapısını da bozmaktadır. Kalp ileti sistemlerinde de demirin birikebilir. Bunun sonucunda ekstra atrial ve ventriküler atımlar, paroksizmal atrial tasikardi, flutter ve fibrilasyon görülebilir. Bütün bu olayların sonucu olarak kalp kasının kontraktilitesi azalmaktadır. Ayrıca talasemi majorda genişlemiş kemik iliği bir şant görevi görür ve göreceli bir hipervolemiye yol açar. Bu durum artmış kardiyak debili kalp yetmezliğine yol açar (81).

Beta talasemi majorlu hastalarda kalp fonksiyonlarını olumsuz etkileyen başka bir faktörde sistemik arteriyel tutulumdur. Talasemide sistemik arteriyel tutulum yakın zamanda klinik, fonksiyonel ve anatomik çalışmalarla gösterilmiştir ve kalbin ard yükünü etkileyerek kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişiminde rol oynar (138,139). Bu hasarda hemoliz ve demir birikimi büyük olasılıkla labil plazma demiri (LPI) aracılığıyla rol oynar. Hemoliz sırasında açığa çıkan serbest hem ve eritrosit membran elemanlarının nitrik oksit ve arjinin üzerinde negatif etkisinin olduğu ve bunun da vazokonstriksiyonu arttırdığı bildirilmiştir (140). Aynı zamanda endotel disfonksiyonunu artırarak nitrik oksitin daha da azalmasına ve yaygın elastik doku hasarına yol açarlar (141). Öte yandan, arter duvarında elastik lamina ve adventisyada görülen dejeneratif lezyonlar damarı nabız basıncı artışlarıyla dilatasyona daha yatkın hale getirir. Son olarak bu hastalarda, arteriyel tutulumun fonksiyonel komponenti incelenmiş ve endotel disfonksiyonu ile birlikte arteriyel sertleşme görülmüş ve bu durum sık görülen iki patojen mekanizmaya, yani hemoliz ve demir yüküne bağlanmıştır (138,142).

Özellikle talasemi intermedialı hastalarda pulmoner hipertansiyon (PHT) kalp yetmezliğinin en sık nedenidir (85). Aessopos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 205 β - talasemi major hastasının 28'inde (%13,6) klinik olarak belirgin kalp hastalığı, 74 talasemi intermedia hastasının 17'sinde (%23) ise belirgin PHT saptanmıştır (81). Vasküler disfonksiyonun temelinde serbest demirle birlikte eritrosit membran parçacıklarının, hemin ve serbest Hb'nin yer aldığı düşünülmektedir. Talasemili hastalardaki kronik hemolitik süreç içinde eritrositlerin parçalanması sırasında arjinaz açığa çıkmaktadır. Arjinazın nitrik oksit temel prekürsörü olan arjinini parçalaması sonucunda nitrik oksit üretimi azalmaktadır. Bu durum PHT gelişimine yol açmaktadır. Aynı zamanda oksidatif stres nedeni ile endotelial enzimler inhibe olmakta ve bu nedenle nitrik oksit üretimi azalmaktadır. Kronik doku hipoksisinin talasemi major hastalarındaki PHT patofizyolojisinde temel bir rol oynadığını öne süren çalışmalar vardır. Pulmoner hemosideroz ve lokal tromboz gibi faktörler de patofizyolojide rol almaktadır (81).

Endokrin organlarda biriken demirde kalbin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Tiroid bezindeki demir birikimine bağlı olarak gelişen hipotiroidizm perikardiyal effüzyona, sol ventrikül fonksiyonunda azalmaya, bradikardiye ve vasküler rezistansta artışa yol açabilir. Hipoparatiroidizme bağlı olarak gelişen hipokalsemi de kalp fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (81). Bütün bu mekanizmalara bağlı olarak gelişen kalp yetmezliği 10 yaşından sonra herhangi bir zamanda bulgu vermektedir. Pignatti ve arkadaşlarının 1073 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların % 60,2'sinin kalp yetmezliği nedeni ile hayatını kaybettiği saptanmıştır (143). Bu nedenle tanının subklinik evrede konulması, 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik elektrokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonüklid sineanjiografi, yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değerlendirilmesi yapılması oldukça önemlidir (7,144).

3. Hepatobiliyer komplikasyonlar: Vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde bulunur. Karaciğer demir dengesinin sağlanmasında çok önemli bir organ olup transfüzyonel hemosideroziste hedef organlardan biridir. (145). Eritrosit yıkımındaki artış ve ekstramedüller hematopoezle birlikte hepatomegali erken dönemde ortaya

çıkabilir. Transfüzyon alan hastalarda, karaciğer sorunları esas olarak fagositik ve parankimal hücrelerde demir depolanmasına ve kan transfüzyonlarıyla bulaşan hepatitlere bağlı olarak gelişir. Hemakromatozis sonucu siroz meydana gelir (59). Düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyonu ile bu durum önlenir (146). Şiddetli hemoliz sonucu ortaya çıkan hiperbilirubinemiye bağlı olarak zamanla koyulaşmış safra sendromu ortaya çıkar. Safra pigment taşları genellikle yaşamın 4. yılından sonra oluşmaya başlar (98). Talasemili hastalarda safra taşı insidansı %2-4 olarak bildirilmiştir (147).

4. Endokrin komplikasyonlar: Beta talasemi major Endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hemoglobinopati hastalık grubunu oluşturur. Sık kan transfüzyonu alan hastalarda vücutta biriken demir yükünün erken dönemde endokrin sistemde yaptığı ciddi etkiler nedeniyle, uygun zamanda şelasyon tedavisi başlansa dahi endokrin komplikasyonlara çok rastlanmaktadır (148). Bununla birlikte tedavide kullanılan bazı şelatör ajanlarında nadiren endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Talasemili hastalarda sık görülen endokrin komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel disfonksiyon, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm olarak sayılabilir. Hipofiz bezindeki demir birikimine bağlı gonadotropik hücrelerde hasarlanma sonucunda panhipopituitarizm ve hipogonadotropik hipogonadizm gelişebilir (149). Bu durum özellikle erkek hastalarda fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Düzenli şelasyon tedavisi ile infertilite probleminin önüne geçilebilir (150). Son yıllarda tedavi olanaklarının gelişmesi ile hastaların yaşam süreleri uzarken, daha yüksek yaşam kalitesinde bir hayat sürmeleri için endokrin komplikasyonların erken dönemde tanı ve tedavisinin önemi artmıştır (151). 29 ülkeden toplam 3.817 talasemi hastasıyla yapılan çalışmada endokrin komplikasyonların sıklığı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Talasemide endokrin komplikasyonlar (152)

		Hasta Sayısı	%
Boy kısalığı	Erkekler	664	31
	Kızlar	513	31
Hipogonodizm	Erkekler	353	43
	Kızlar	243	38
İnsülin bağımlı diyabetes mellitus	Erkekler	75	3,5
	Kızlar	46	2,7
Bozulmuş glukoz toleransı	Erkekler	109	5,1
	Kızlar	136	8
Hipoparatiroidizm	Erkekler	40	6,5
	Kızlar	125	7,4
Primer hipotiroidi	Erkekler	60	2,8
	Kızlar	64	3,8
Büyüme hormonu eksikliği	Erkekler	53	7,1
	Kızlar	148	8,8

5. Renal komplikasyonlar: Beta talasemi major hastalarında aşırı demir yükü daha çok kalp, karaciğer, akciğerler ve endokrin bezler gibi organları etkilemektedir. Böbrekler üzerindeki etkisi daha az bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda anemi, aşırı demir yükü ve bazı demir şelatörleriyle tedavinin böbrek fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Son yıllarda talasemi major hastalarının tıbbi bakımındaki gelişmeler ile mortalite azalmış ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi çok görülmeyen komplikasyonlar ortaya çıkmaya ve daha iyi tanımlanmaya başlanmıştır (153,154). Transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında komplikasyon sıklığını araştıran ve 613 hastanın dahil edildiği bir çalışmada renal komplikasyonlar hastaların %1,8 inde saptanmıştır (155). Talasemi hastalarında 1975'ten itibaren, artmış böbrek kan akımı, idrar konsantrasyon defekti ve renal tübüler asidoz gibi böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri bildirilmiştir (156).

Beta talasemi majorlu 166 çocukta Sadeghi-Bojd ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperürikosüri (%38), hiperkalsüri (%12,9), fosfatüri (%9,2), proteinüri (%8,6) ve magnezyümüri (%8,6) gibi önemli renal tübülopati belirtileri saptanmıştır (157). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise talasemi intermedia ve talasemi majorlu hastalar arasında tübüler ve glomerüler fonksiyonel parametrelerin

benzer oranlarda etkilendiği ve hastalığın bu formlarındaki etkilenmenin talasemi minör ve sağlıklı kişilerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla beta talasemi hastalarında gelişen tübüler ve glomerül disfonksiyonların kan transfüzyon sıklığına, aneminin şiddetine ve demir yüküne bağlı olabileceği bildirilmiştir (158).

6. İskelet değişiklikleri: Yetersiz transfüzyon alan bata talasemi major hastaların da kemik iliği hiperplazisine bağlı olarak kemik iliği genişler, kemik korteksi inceler. Metakarpal ve metatarsal kemiklerde genişleme, radyolojik olarak kafatasında, uzun kemiklerde ve ellerde diploe mesafesinde artış görülür (37). Yeterli ve düzenli transfüzyon alan hastalarda ise hemoglobün değerlerinin normale yakın düzeylerde tutulması ile eritropoez baskılanmakta ve kemik anormallikleri geri dönüşümlü olabilmektedir (159). Ancak transfüzyon nedeni ile artmış serum demirinin sinoviyumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi sonucunda da iskelet değişiklikleri oluşabilmektedir (160).

Talasemili hastalarda görülebilecek diğer değişikliklerde yaygın osteoporoz ve osteopenidir. Osteoporoz insidansı yeterli transfüzyona ve şelasyon tedavisine rağmen %90'lara kadar çıkabilmektedir (161). Demir selatörü olarak kullanılan desferrioksaminin kemiklerdeki büyüme plağı üzerine olumsuz bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamışsa da desferrioksaminin metafizial kollajen sentezini ve osteoblastları inhibe ettiği öne sürülmektedir. Son yıllarda şelatör olarak kullanımı giderek artan bir diğer ilaç olan deferipronun yan etkilerinden birisi de artropatidir. Deferipron kullanan 14 talasemili hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %64'ünün eklem yakınmasının olduğu saptanmıştır (162).

7. Enfeksiyonlar: Beta talasemi major hastalarında kan transfüzyonları, anemi, demir yükü, ve splenektomiye bağlı olarak normal popülasyona göre daha yüksek enfeksiyon riski vardır. Yeterli transfüzyon almayan hastalarda anemiye bağlı enfeksiyonlar görülürken, iyi transfüzyon alan ancak yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda ise demir yüküne bağlı olarak enfeksiyon sıklığı artmaktadır (37). Kan transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir. Splenektomi yapılan hastalarda ise

Streptococcus pneumoniae, hemofilus influenza ve neisseria meningitidis gibi patojenlere bağılı olarak ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir (94).

2.3.2.4. Beta talasemi majorde takip:

Talasemi major'lu kişilerde, kan transfüzyonlarının ve şelasyon tedavilerinin etkinliklerinin ve yan etkilerinin izlemi aşağıdakileri içerir:

- ✓ Etkilenen kişiye ve hastalığa tecrübeli bir doktor tarafından her ay fizik muayene
- ✓ Her 2 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi (alanin transaminazın serum konsantrasyonu)
- ✓ Her 3 ayda bir serum ferritin konsantrasyonunun değerlendirilmesi
- ✓ Her 6 ayda bir büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi (pediyatrik hastalar için)
- ✓ Yıllık değerlendirmeler;
 - Oftalmolojik ve odyolojik muayene
 - Tiroid, endokrin pankreas, paratiroid, adrenal ve hipofiz fonksiyonlarının tam kardiyak değerlendirmesi ve değerlendirilmesi.
 - Karaciğer ultrason değerlendirmesi, hepatokarsinomanın erken tespiti için hepatit C ve demir yüklemesi bulunan erişkinlerde serum alfa-fetoprotein konsantrasyonunun belirlenmesi.
 - Karaciğer ve kalp demirin MR ile değerlendirilmesi genel olarak 10 yaşından sonra önerilmeli ve aşırı demir yüklemesi, transfüzyon ve şelasyon rejimlerinin şiddetine göre tekrarlanmalıdır (163).

2.3.2.5. Beta talasemi majorda önlemler:

Beta talasemi majorun morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olup önlenmesi için hastalık hakkında toplum yeterince bilgilendirmeli, toplum taramaları ile

taşıyıcılar saptanmalı, bunlara genetik danışmanlık verilmeli ve prenatal tanı metodları kullanılarak yeni hastalıklı bebek doğumunun önlenmesi sağlanmalıdır (164).

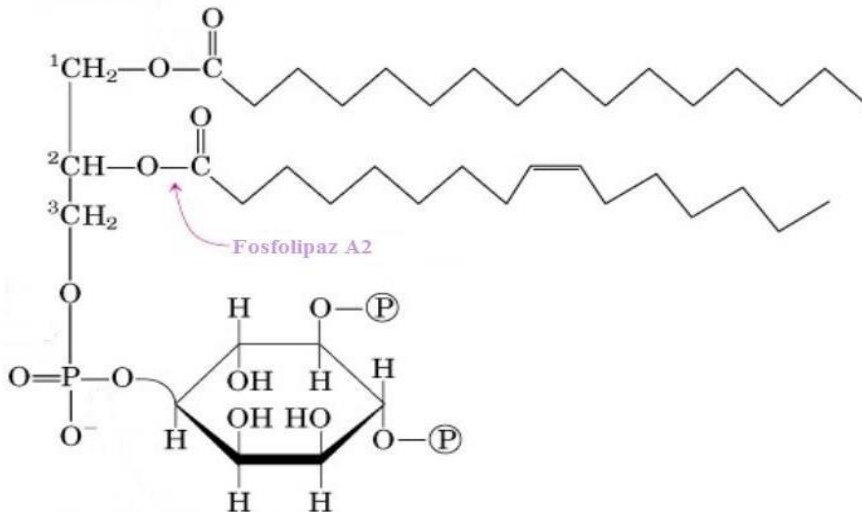
Önlem açısından dünyada en yaygın olarak kullanılan yöntem prenatal tanıdır. Hemoglobinoopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında Kan ve arkadaşları tarafından fetal fibroblastlardan elde DNA ile hibridizasyon tekniğiyle konulmuştur (165). Prenatal tanı başlarda in vitro hemoglobin sentezi kullanılırken 1986 yılından sonra otomatik PCR tekniğinin devreye girmesi ile DNA yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (166).

2.4. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2:

2.4.1. Fosfolipaz A2 enzim ailesi:

Fosfolipaz A2 (PLA2); fosfatidilkolin (PC), fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS) ve fosfatidilinozitol (PI) gibi fosfolipidlerin spesifik olarak sn-2-açıl grubunun hidrolizini katalizler (167,168) (Şekil 5).

Şekil 5. Fosfolipaz A2'nin fosfolipidleri hidrolizi (168)



Fosfolipaz A2 reaksiyonunda hidroliz sonucu serbest yağ asitleri ve lizofosfolipidler oluşur. PLA2'ler tarafından serbest hale getirilen araşidonik asit (AA; 5,8,11,14-eikozatetraenoik asit) ve oleik asit (OA;9-oktadekanoik asit) gibi yağ asitleri, enerji depoları olmaları açısından önemli bir role sahiptirler. Ancak bundan

daha önemli olarak AA inflamasyon ile sinyal iletiminin kuvvetli mediyatörleri ve ikincil mesajcı olan eikozanoidlerin prekürsörleri olarak görev yapmaktadır (169,170). Lizofosfolipid PLA2 hidrolizinin diğer önemli ürünüdür. Lizofosfolipid hücre sinyallerinde ve fosfolipidlerin yeniden oluşumunda görev alır. PLA2'nin hücre sinyallerindeki rolüne ek olarak sistemik ve akut inflamatuvar durumlardan kansere kadar değişkenlik gösteren çok sayıda patofizyolojik durumda rol aldığı belirlenmiştir (170).

Fosfolipaz A2 akut faz yanıtında, bakteriyel invazyona karşı savunmada önemli bir role sahiptir ve fagositoz, kemotaksis, süperoksid ve lizozomal enzimlerin açığa çıkışı gibi nötrofil fonksiyon değişiklikleri ile ilişkilidir. PLA2 aynı zamanda permeabilite artırıcı protein ile birlikte lökositlerde bakterilerin öldürülmesinde de rol almaktadır. Polimorf nüveli lökositlerin inflamatuvar yanıtta önemli bir işlevleri, PAF, eikozanoidler gibi mediatörlerin üretilmesidir. Bu olaylardaki birinci basamak ise, hücrel fosfolipidlerin PLA2 ile hidrolizidir. Açığa çıkan AA'de, çeşitli sitokinlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır. PLA2 mast hücrelerinden histamin salınımında da bir mediyatör olarak görev almaktadır. Kandaki PLA2'nin kaynağının büyük oranda monosit, makrofajlar, trombositler ve tümör hücrelerinin olduğu bildirilmektedir. (169,171).

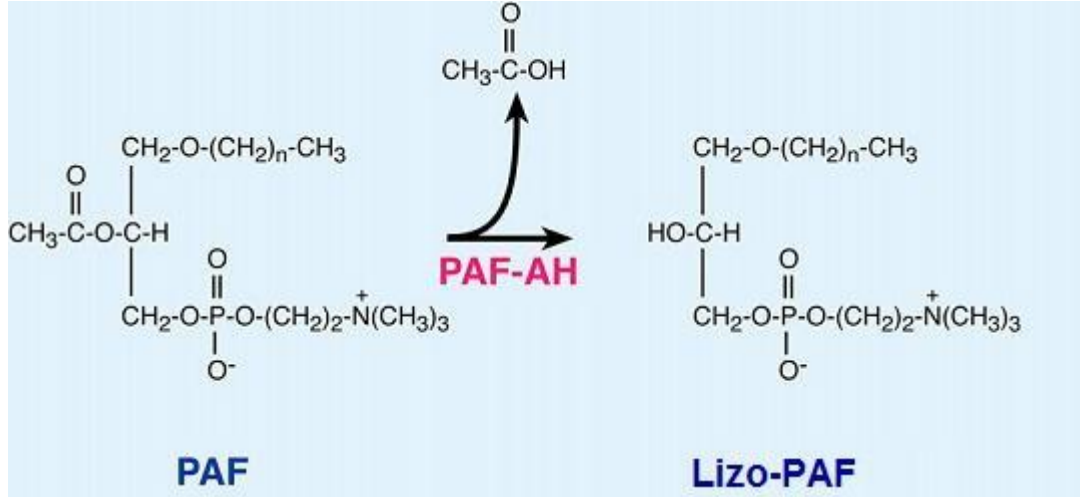
Fosfolipaz A2 enzim ailesi üç grup altında incelenebilir;

1. Sitoplazmik Ca²⁺ bağımlı fosfolipaz A2 (cPLA2)
2. Salgılanan düşük molekül ağırlıklı fosfolipaz A2 (sPLA2)
3. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (170).

2.4.2. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2'nin yapısı ve özellikleri:

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), fosfolipaz A2 ailesinin 7. grubudur. Gliserofosfolipidlerin sn-2 pozisyonundan yağ asitlerinin hidrolizini katalizleyen ve araşidonik asit, lizofosfolipid gibi serbest yağ asitlerini oluşturan bir enzim ailesindedir. Lp-PLA2 aktivitesi ilk kez 1980 yılında Farr ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (172). Lp-PLA2, Platelet aktive edici faktöründe (PAF)

hidroliz ettiğinden aynı zamanda platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH) olarak da adlandırılmaktadır. PAF'ın PAF-AH tarafından hidroliz edilmesiyle lizo-platelet aktive edici faktör (Lizo-PAF) oluşur (173,174) (Şekil 6).



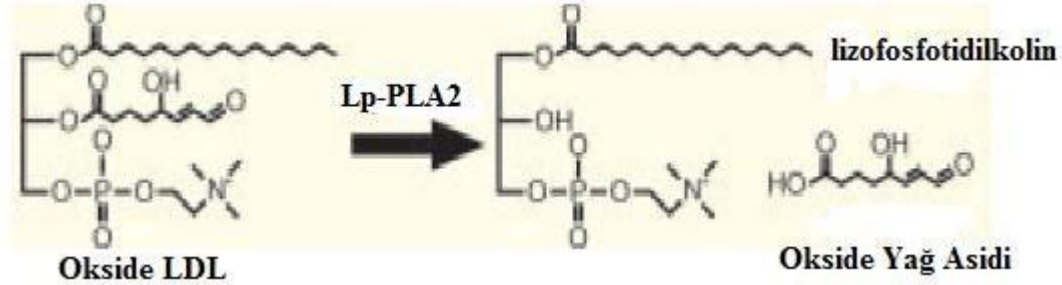
Şekil 6. PAF'ın PAF-AH tarafından hidrolizi (174)

Şu ana kadar PAF-AH'ın üç izoformu belirlenmiştir. Bunlar; Plazma PAF-AH (Lp-PLA2), PAF-AHII ve PAF-AH Ib'dir.

Plazma PAF-AH, lipoproteinlerle karakteristik ilişkisinden dolayı Lp-PLA2 olarak adlandırılmıştır. Lp-PLA2, 45 kDa moleküler ağırlığında monomerik bir polipeptittir. PAF-AHII ise molekül ağırlığı 40 kDa olan bir intraselüler enzimdir. Bu enzim karaciğer ve böbreklerden yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Lp-PLA2 ile %41 olarak sekans benzerliği vardır. PAF-AH'ın intraselüler diğer bir formu olan PAF-AH Ib kompleksi ise beyinde bulunur. Bu kompleks 26 kDa molekülül ağırlığında olup $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olarak iki tane katalitik subunitlerden oluşmaktadır. Diğer enzimlerle %3 sekans benzerliği bulunmaktadır (175,176).

PLA2 enzimlerinin aksine Lp-PLA2 enzimatik aktivite için Ca^{+2} 'a ihtiyaç duymamaktadır. Lp-PLA2, başlıca, monositler, makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücrelerinde bulunmaktadır. Lp-PLA2'nin yaklaşık %80'i LDL'ye, %20'si ise HDL'ye bağlanmaktadır. Ancak LDL ve HDL partikülleri arasındaki Lp-PLA2 dağılımının daha değişken olabileceği de belirtilmektedir. HDL ve LDL partikülleri arasındaki Lp-PLA2 dağılımının plazma Lp-PLA2 aktivitesini etkileyen glikozilasyon boyutuna bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (177,178).

Lp-PLA2 invitro platelet aktive edici faktörü hidroliz edici etkisine ek olarak, arter duvarının etrafında LDL oksidasyonu ile üretilen okside LDL'deki modifiye fosfolipidlerin, lizofosfatidilkolin (LPC) ve okside yağ asitlerine (oxFA) hidrolizini gerçekleştirir (178,179) (Şekil 7).

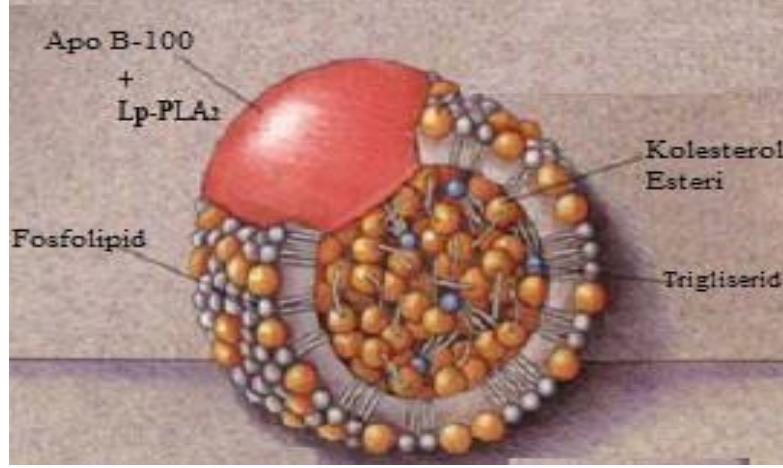


Şekil 7. Okside LDL'nin Lp-PLA2 tarafından hidrolizi (180)

2.4.3. Lp-PLA2'nin lipoproteinlerle ilişkisi:

Lp-PLA2 aktivitesinin %80'i LDL-K ile ve kalan %20'si HDL-K ile ilişkilidir. İn vivo olarak, Lp-PLA2 iki lipoprotein arasında transfer olabilmektedir. Bu özellik, Lp-PLA2 aktivitesinin regülasyon mekanizmalarından biridir (181).

Lp-PLA2- LDL İlişkisi: Lp-PLA2 aktivitesi lipit kompozisyonu ve lipoprotein yapı değişikliklerinden etkilenmektedir. Hücrel Lp-PLA2 sekresyonu LDL ve diğer lipoprotein partiküllerinin sekresyonundan bağımsız olarak oluşmakta ve Lp-PLA2 sekrete olduktan sonra plazma lipoprotein partiküllerine bağlanmaktadır. Bu lipoprotein partikülleri havuzunda Lp-PLA2 genellikle küçük, yoğun LDL (LDL-5) ve HDL3c ile ilişki içersindedir LDL'deki ApoB'nin karboksil terminal ucu Lp-PLA2 ilişkisinde önemli rol oynar. Lp-PLA2 aktivitesinin LDL-5 içinde bol miktarda bulunan LDL'nin elektronegatif subfraksiyonu [LDL (-)] ile ilişkisi gösterilmiştir. LDL (-)'nin MCP-1 ve IL-8 gibi kemokinlerin salınımını indüklediği saptanmıştır (182,183).



Şekil 8. LDL ve Lp-PLA2 (183)

Lp-PLA2- HDL İlişkisi: Lp-PLA2 genellikle HDL subfraksiyonlarından HDL3c ile ilişkedir. HDL-ilişkili Lp-PLA2'nin rollerinden birisi Lp-PLA2 rezervuarı olarak davranmaktadır. Apolipoprotein E eksikliği olan farelerde apolipoprotein I aşırı ekspresyonunun HDL-Lp-PLA2 düzeyini arttırdığı görülmüştür. Hiperkolesterolemili hastalarda da HDL-Lp-PLA2 aktivitesinin önemli derecede azaldığı bildirilmiştir. HDL ilişkili Lp-PLA2'nin HDL'nin antioksidatif ve anti-inflamatuvar potansiyeline katkı sağladığı düşünülmektedir (184,185).

2.4.4 Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve ateroskleroz:

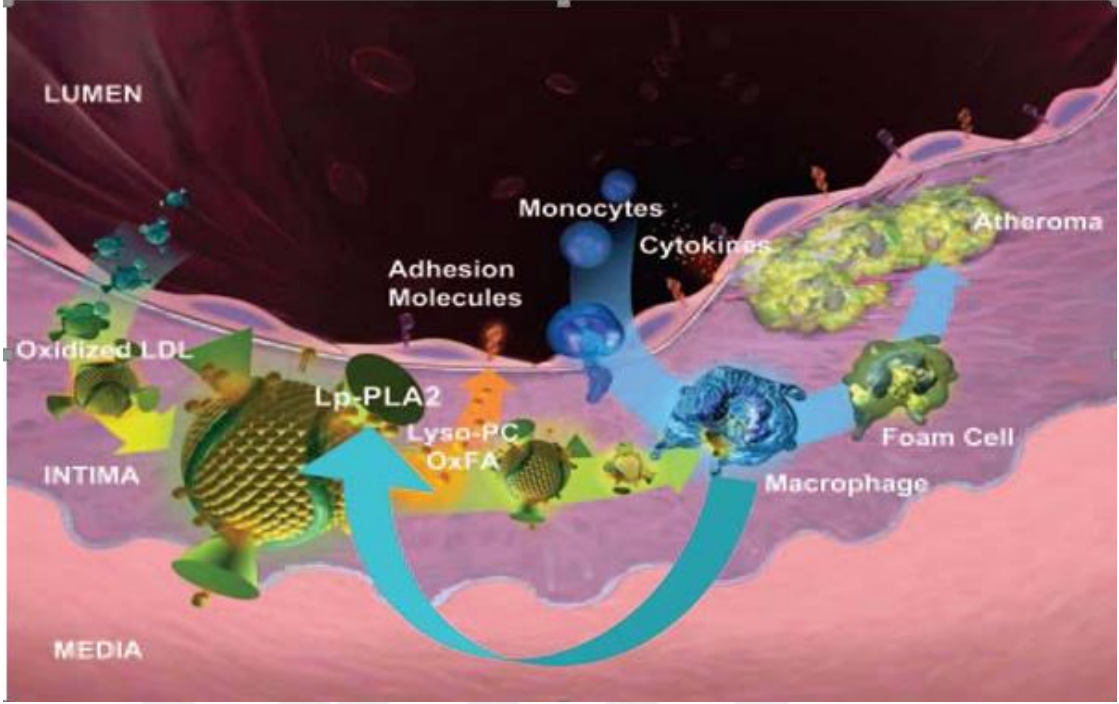
Lp-PLA2'nin aterosklerozdaki rolü okside LDL (oxLDL) ve membran fosfolipidlerini hidroliz etmesinden kaynaklanır (186,187). Bu etki sonucunda proinflamatuvar ürünler olan LPC ve oxFA açığa çıkar (188). Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan oxLDL'yi hidroliz etmesinden dolayı Lp-PLA2'nin ilk olarak antioksidan ve antiaterojenik olduğunu varsayılmıştır (189), ancak daha sonraları oxLDL'nin Lp-PLA2 sonucu yıkılan ürünleri olan LPC ve oxFA'nın proinflamatuvar, proliferatif ve proaterojenik rollere sahip olduğu gösterilmiştir (185). Bu her iki molekül de hücrel adezyon moleküllerinin (E-selectin, P-selectin, ICAM 1, 1-VCAM 1) ekspresyonuna ve MCP 1 gibi sitokinlerin endotelde salınımına neden olur. Yine bu moleküller, düz kas hücrelerinde de proliferasyona yol açarlar. MCP 1 monositleri subendotelial bölgeye attrakte ederek burada makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından makrofajlara differansiasyonlarına neden olur. Bu makrofajların görevi de okside olan ya da enzimatik modifikasyona uğrayan lipoproteinlerden ayrılan lipidlerin kuşatılarak yapılarına dahil edilmesidir, böylelikle

bu lipid yüklü makrofajlar köpük hücrelerine dönüşürler (188-192). Bu arada düz kas hücreleri de lezyon alanına göç ederek intimada proliferasyona uğrar ve fibröz başın oluşumuna katkıda bulunurlar. Lipidle yüklü bu makrofajlar sitokin stimülasyonu, CD40 ligasyonu, nekroz, apoptoz ve matriks metalloproteinazlarının salınımı gibi basamaklarla endotelin incelmesinde rol oynayabilirler (Tablo 9).

Tablo 9. Lp-PLA2 Ürünlerinin Ateroklerozdaki Rollerini (183)

Mediatör	Hedef Hücre	Etki
LisoPC	Endotel Hücresi	Adezif molekülleri (VCAM, ICAM) ve MCP-1 upregülasyonu
		NO bağlı vazodilatasyonun azalması ve proliferasyonun bozulması
		Sitotoksosite ve apoptozis
	Düz Kas Hücresi	MCP-1 upregülasyonu
		NADPH oksidaz aktivasyonu yaparak oksidatif stres gelişimi
		Büyüme faktörlerinin gen ekspresyonu, proliferasyon ve migrasyon
		LDL retansiyonu
		Sitotoksosite ve apoptozis
	Monosit/Makrofaj	IL1 β gibi sitokinlerin upregülasyonu
		Kemotaksisin artması
		Sitotoksosite ve apoptozis
	T hücre	Kemotaksisin artması
	Nötrofil	NADPH oksidaz, myeloperoksidaz ve elastaz aktivasyonu ile oksidatif stres gelişimi
Kemotaksisin artması		
oxFA	Monosit/makrofaj	Sitotoksosite ve apoptozis

In vitro çalışmalarda mononükleer hücreler ve trombositlerin Lp-PLA2 üretebildiği gösterilmiştir, ancak in vivo ortamda Lp-PLA2'nin büyük çoğunlukla intimadaki makrofaj ve köpük hücreleri tarafından üretildiği görülür (192). Makrofajların ve köpük hücrelerinin intimada birikimi daha çok Lp-PLA2 üretimine neden olur ve böylece ateroskleroz ilerler (12) (Şekil 9).



Şekil 9. Lp-PLA2'nin Aterosklerozdaki Rolü (193)

Lp-PLA2'nin salınımının aterosklerozda arttığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Koroner sinüsten kan örneği alınarak yapılan bir çalışmada, ölçülen Lp-PLA2 değerlerinin aterosklerotik plağa sahip vasküler yatakta önemli ölçüde artmış olduğu, plak olmayan durumlarda ise düşük olduğu görülür. Hayvan ve insan dokularında inflamatuvar hücrelerin yoğun olduğu ileri derece aterosklerotik aortik örneklerde, Lp-PLA2 mRNA düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir (194). Genç erişkinlerde koroner arter risk gelişimiyle ilişkili bir çalışmada ise koroner arter kalsifikasyonu ile Lp-PLA2 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (195).

WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışması denekleri üzerinde yürütülen ve risk belirteçlerini belirlemeye yönelik olan olgu-kontrol düzeneğindeki bir çalışmada, kardiyak hastalık öyküsü olan 580 erkek hasta ile 1160 sağlıklı kişide Lp-PLA2 düzeyleri karşılaştırılmıştır. En yüksek quantildeki Lp-PLA2 düzeyi olanlarda, en düşük quantildeki hastalara göre 2 kat daha fazla KVH gelişme riski olduğu gösterilmiştir. WOSCOPS çalışmasında Lp-PLA2'nin yanında CRP, lökosit, fibrinojen gibi diğer inflamatuvar belirteçler de çalışılmıştır. Yapılan tek değişkenli analizde bu dört inflamatuvar belirtecin, KVH ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu görülmüş ve Lp-PLA2'ye benzer şekilde en yüksek quantildeki CRP ve lökosit düzeylerinde en düşük quantile göre 2 kat daha fazla KVH gelişme riski olduğu

gösterilmiştir. Ancak çok değişkenli analizlerde Lp-PLA2'nin tüm quantil değerlerinde KVH riski yüksek bulunurken CRP ve lökosit düzeylerinde en yüksek quantil dışında risk ilişkisi azalmıştır. Bu sonuç da; Lp-PLA2'nin kardiovasküler hastalık ile olan ilişkisinin lökosit, fibrinojen ve CRP'ye göre daha kuvvetli olduğunu düşündürmektedir. WOSCOPS çalışması sonucunda Lp-PLA2'nin; CRP, fibrinojen, lökosit gibi inflamatuvar risk faktörlerinden bağımsız yeni bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (196).

Lp-PLA2; sistemik inflamatuvar belirteçlerden farklı olarak aterosklerotik plaklardaki makrofaj ve köpük hücrelerinden salgılandığından vasküler inflamasyon için spesifik bir belirteçtir ve sistemik inflamasyondan etkilenmemektedir (194). Mayo kliniğinin yaptığı bir çalışmada ise koroner anjio endikasyonu olan hastalarda bazal Lp-PLA2 aktiviteleri ölçülmüş ve ardından olgular 4 yıllık bir izlem süresince takip edilmişlerdir. Daha yüksek bazal Lp-PLA2 değerleri, kardiovasküler olay gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur (197).

Koroner arter ve karotis arter dokusu boyamaları yapılan bir çalışmada; Lp-PLA2'nin rüptüre yatkın plaklarda ve ince fibröz kaplı plaklarda bol miktarda bulunduğu, erken dönem plaklarda ise az miktarda bulunduğu görülmüştür (199,200). Lp-PLA2'nin inhibisyonunun ise ateroskleroza karşı etkileri olduğu bilinmektedir. Hücre kültüründe Lp-PLA2 inhibitörünün eklenmesi sonucunda oxLDL bağımlı monosit kemotaksisinin azaldığı gösterilmiş (188,200), ayrıca LipoPC ve oxFA konsantrasyonlarında önemli azalmalar saptanmıştır (188). Lp-PLA2 inhibisyonu yapılan hiperlipidemik tavşanlarda ise aterogenezde önemli oranda azalmalar görülmüştür (186).

Lp-PLA2'nin çocuklarda ateroskleroz ile ilişkisini gösteren çalışmalar ise kısıtlıdır., G. Nagel ve ark. yapıları bir çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile kardiak belirteçler arasındaki ilişkiyi incelemişler, Apo B, CRP ve fibrinojen değerleri ile VKİ arasında ilişki buldukları gibi Lp-PLA2 ile de artmış VKİ arasında bir ilişki bulmuşlardır (101).

Seham M. Ragab ve ark.'nın 42 talasemi ve 30 tane kontrol grubundan oluşan çocuklarla yaptıkları bir çalışmada talasemi tanılı prematüre ateroskleroza olan hastalarda plazma Lp-PLA2 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (202).

Lp-PLA2'nin aterosklerotik plaktan bölgesel salınması, sistemik inflamasyondan etkilenmemesi, plak hassasiyetini göstermesi, düşük biyolojik dalgalanmaya sahip olması ve invazif bir yöntem gerektirmemesi en önemli avantajlarını oluşturur ve bu molekülün kardiovasküler risk hesaplanmasında gelecek vadede belirteçler arasında yer almasını sağlar. Lp-PLA2'nin koroner kalp hastalığı ve strokta uzun dönem prognostik riski belirlemek için kullanılması 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Koroner kalp hastalığı ya da iskemik strok olayları için orta ya da yüksek risk taşıyan hastalarda Lp-PLA2 tayini, risk ve tedavi izlemi için kullanılabilir. Lipid profili bozulmamış olan, ancak 2 ya da daha fazla risk faktörü taşıyan tüm olgular da Lp-PLA2 ile tarama için uygundur. Lp-PLA2 miktarlarının değerlendirilmesinde 200 ng/ml altındaki değerler düşük risk, 200-235 ng/ml arası sınırlı risk, 235 ng/ml üstündeki değerler ise yüksek risk olarak kabul edilir.

2.5. Sistatin C:

Sistatin-C sistein proteaz inhibitörleri sistatin süperailisinin bir üyesidir. Bu ailenin 11 üyesi bulunmaktadır ve sistatin C endojen sistein proteazlarının fizyolojik olarak en önemli inhibitörü olarak görülmektedir (203,204). Post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin-C nonglikolize, 13 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (205, 206). Sistatin-C, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için hassas bir biyobelirteçtir ve renal tübüller tarafından salgılanmaz. Boy, cinsiyet, diyet ve kas kütlelerinden etkilenmediğinden dolayı böbrek fonksiyon bozukluğu tanısında kreatinin klirensinden daha iyi olarak değerlendirilmektedir (207). İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin hücre içi katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin-C, ölü hücrelerden sızan hücre içi enzimlerin bağ dokusuna zarar vermesini önlemektedir. İnflamatuvar olaylarda sistatin-C'nin bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı da hücre savunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (208,209).

Sistatin-C, vücuttaki çekirdekli hücrelerden sentezlenir. Sentezinden sorumlu gen, 20. kromozom üzerinde bulunmaktadır (210,211). Patojenlerden salgılanan ekzojen veya endojen proteazlardan, organizmayı koruma görevini üstlenmektedir (212). Sistatin-C'nin, inflamatuvar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir. Hem kemotaktik hem de kemokinetik etkisi olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13). Sistatin-C, sistemik dolaşımında sabit hızla üretilmekte ve elimine edilmektedir. Serum düzeyleri, yaş, cinsiyet, inflamatuvar ve immünolojik süreçler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir (209-212).

İlk olarak 1961'de Clausen, normal serebrospinal sıvıda alkalin özellikte bir protein saptamış ve bunu γ -CSF olarak isimlendirmiştir. Aynı yıl tübüler proteinürisi olan hasta gruplarının idrarında post- γ globulin proteini saptanmıştır. 1984'te yeni bir sistatin proteinaz inhibitörü (insan sistatini) elde edilmiş ve insan γ -trace proteiniyle aynı yapıda olduğu saptanmıştır. İnsandan izole edilen sistatin, tavuk yumurtası ve memelilerdeki sistatin A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı sistatin C olarak isimlendirilmiştir (213).

Çocuklarda 2 yaşına kadar artış gösteren böbrek matürasyonuna paralel şekilde, yaşamın ilk gününde en yüksek konsantrasyonda olan serum sistatin-C düzeyi sonraki aylarda hızla düşmektedir. Pretermelerde, term bebeklere göre sistatin-C düzeyi daha yüksektir. Kreatininin aksine transplasental geçiş görülmemektedir. Bu nedenle yenidoğanlarda hatta fetuslarda bile GFR için daha faydalı bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (214).

Sağlıklı bireylerde düzeyi yaklaşık 1 mg/l'dir. Düzeyi Sigara, yüksek CRP, steroid kullanımı ve tiroid bozukluklarından etkilenebilir (215-217). Tubuler sekresyonu yoktur. Normal renal fonksiyonlarda idrardaki miktarı önemsenmeyecek kadar düşüktür (0.033–0.29 mg/l) (6,13). Renal tubuler disfonksiyonu olanlarda özellikle defektif reabsorbsiyona bağlı olarak idrardaki miktarı artar (218-220).

Sistatin-C'nin aterosklerozun başlaması ve ilerlemesini önlediği düşünülmektedir (221). Aterosklerotik değişiklikler ile ilişkili inflamasyon sürecinin, sistatin-C ve kardiyovasküler risk arasındaki bağlantıda rol oynadığı düşünülmektedir

(222). Bu bağlantı böbrek fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olabileceği gibi, yüksek sistatin-C düzeyleri inflamasyon ve aterosklerozun direkt ilişkili olduğu bir durum olabilir. Singh ve ark.'nın geniş popülasyonlu bir çalışmada ise, preklinik böbrek yetmezliği olgularında sistatin-C'nin, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle doğrusal ilişkisini saptanmıştır. Böylece böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın inflamatuvar belirteçlerdeki yükselmeler ile karakterize olduğu gösterilmiştir (223). Stevens ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KAH gelişiminde bağımsız risk faktörü olan diabetes mellitusun sistatin C ortalamalarını %8,5 arttırdığını belirlenmiştir (224).

Sukhova GK, Shi GP ve ark.'ları tarafından yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, normal arter duvarının bol miktarda sistatin-C içermesine karşılık aterosklerotik plaklar ve abdominal aort anevrizmalarından alınan örneklerde çok az miktarda sistatin-C saptanmıştır (225). Koç M ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise koroner arter hastalarında sistatin-C konsantrasyonu ile koroner arter hastalığı şiddet skoru anlamlı şekilde körele bulunmuştur (226).

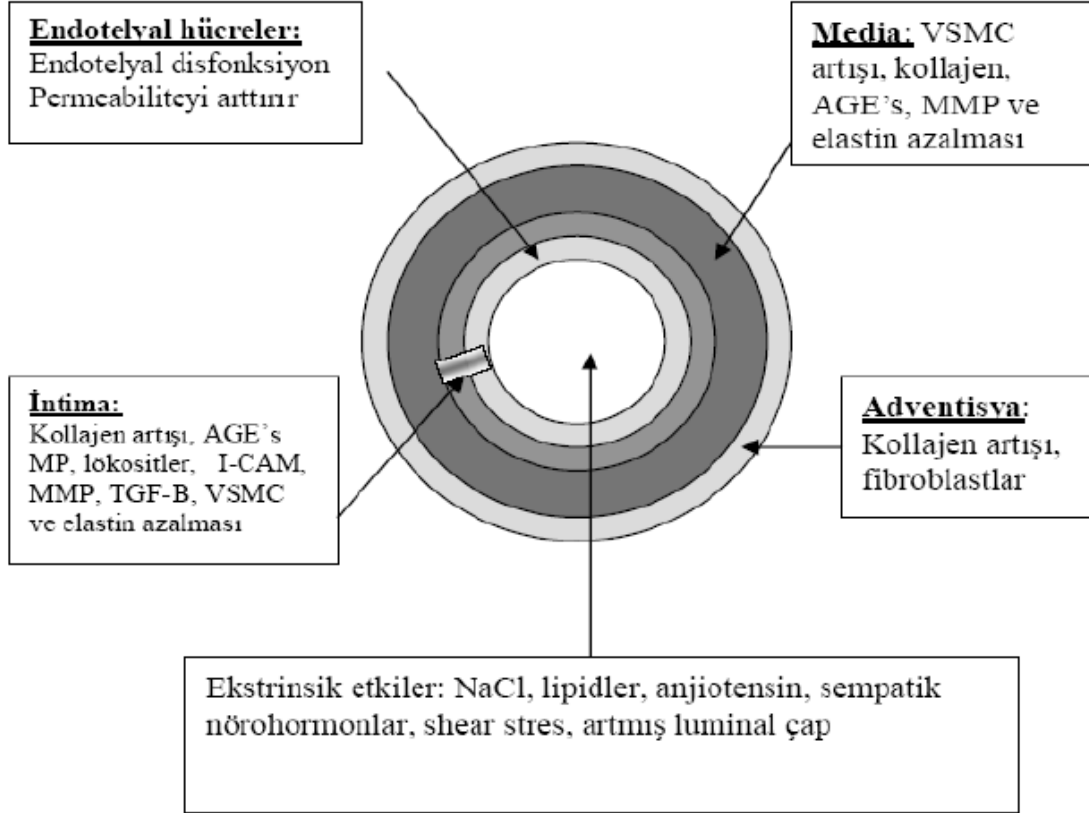
Son dönemde yapılan çalışmalar, yüksek serum sistatin-C seviyelerinin asemptomatik yaşlı olgularda, kalp yetmezliği veya akut koroner sendromu olan hastalarda kardiyovasküler olaylardaki riskle ilişkili olduğunu göstermiştir (227,228). Avrupa Kardiyoloji Birliği 2007 yılında, sistatin C kullanımını; MI ve non-ST yükselmeli akut koroner sendromlu hastaların uzun dönemde mortalite tahmini açısından önermiştir (229). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda koroner ateroskleroz risk faktörleri ile sistatin-C arasındaki etyolojik ilişki net aydınlatılamamıştır. Stabil (koroner arter hastalığı) KAH olanlarda, sistatin C değeri ile aterosklerozisin ilişkisini araştıran çalışma sonuçlarında çelişki bulunmaktadır.

2.6. Arteriyel sertlik ve karotis intima media kalınlığı:

2.6.1. Arteriyel sertlik:

1. Arteriyel sertliğin mekanizmaları: Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (230). Bu damarsal değişiklikler glukoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler

(231). Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (232,233).



Şekil 10. Arteriyel stiffness oluşum mekanizmaları (AGE: İleri glutasyon son ürünleri, I-CAM: Hücre içi adezyon molekülü, MMP: Matriks metaloproteazlar, TGF-B: Transforme edici büyüme faktörü-B, VSMC: Damar düz kas hücresi).

2. Arteriyel Sertliğin Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkisi: Endotel, damar yatağını döşeyen tek sıralı hücre tabakasıdır. Kardiyovasküler hemostazda önemli rol oynar. Bu hücreler NO ve endotelin-1'i de içeren bir takım vazodilatör maddeler salgırlar. Potent bir vazodilatör olmasının yanı sıra NO'nin önemli anti-aterosklerotik etkileri vardır, trombosit kümelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi bunlardan bazılarıdır. Bir takım farmakolojik ve kimyasal uyarıların NO üretimini düzenlemesine rağmen shear stres in vivo olarak en önemli fizyolojik uyarandır. Arterler stiff hale geldikçe ortalama shear stress artabilir fakat shear stress oranı düşer (234), böylece endotelial NO üretimi azalır, ateroskleroz oluşumunda bir başlangıç anahtarıdır. Gerçekte karotislerdeki ateroskleroz plaklarının belirgin olarak düşük shear stress oranı olan bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (235). NO'nin biyoyararlanımının

azaldığı endotel disfonksiyonu da KAH ve hipertansiyonu olanlarda, kardiyovasküler ve koroner olaylar için öngörücüdür (236,237). Azalmış NO üretimi, arteriyel sertliğin ilerlemesine katkıda bulunur. NO sentez blokajının lokal arteriyel sertlikte artışa yol açtığı gösterilmiş ve bu da in vivo olarak endotelial NO'nun arteriyel sertlik regülasyonundaki rolü hipotezini desteklemiştir (238,239).

3. Arteriyel Sertlik-Ateroskleroz İlişkisi: Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında kompleks olmakla beraber açık bir ilişki vardır. Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur ve bazı çalışmalar aterosklerotik yük ile aort sertliği arasında korelasyon tanımlamıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında yol göstericidir. Arter sertliği ve ateroskleroz her ne kadar ikisi de ortak risk faktörlerini (HT, sigara gibi) paylaşıyorlar da patolojik ve klinik olarak ateroskleroz ve arteriyosklerozu farklı başlıklar altında değerlendirmek gerekir. Büyük arterlerin sertliği kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna farklı mekanizmalarla katkıda bulunur (240,241).

Aort stiff hale geldikçe, tamponlama mekanizmasının azalmasına ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur (241). Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını azaltır, durumu iyice kötüleştirir ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar. Arter sertleşmesi aynı zamanda arteriyel duvardaki dairesel stresi ve elastik liflerin yorgunluk kırılmasını artırır, damarın iyice sertleşmesine ve bir kısır döngüye sebep olur.

4. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi: Bölgesel ve lokal arteriyel sertlik arteriyel sistemin değişik bölgelerinde noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Bunun en büyük avantajı arteriyel duvar sertliğiyle ilişkili parametrelerin direkt olarak değerlendirilmesidir.

Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap (veya alan) değişikliği yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness (sertlik)

ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

Kompliyans: Birim basınç değişimine karşın hacimde meydana gelen değişim (cm/mmHg veya cm²/mmHg). Kan damarlarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar iç basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı oluşturmaktadır (242).

Distensibility: Esneyebilme. Kompliyans ile aynı anlamda kullanılıyor. Arterin yapısında elastin oranı arttıkça esneklik artar ve nabız dalga hızı düşer.

Katılık (Strain): Elastik bir maddenin kendisine uygulanan saptırma gücüne karşı olan direnci. Fizyolojik olarak kompliyansın tersidir. Arterin yapısında kollojen oranı arttıkça esneklik azalır nabız dalga hızı yükselir ve sertlik artar.

Karotik Arter Elastik Belirteçlerinin Hesaplanması:

Karotik arterin elastik özelliklerini gösteren 2 belirteç hesaplandı.

KAsÇ = karotik arter sistol çap.

KAdÇ = karotik arter diastol çap.

"Karotik distensibility" (cm².dyn⁻¹.10⁻³) = 2 × (KAsÇ-KAdÇ) / KAdÇ x NB formülü kullanılarak,

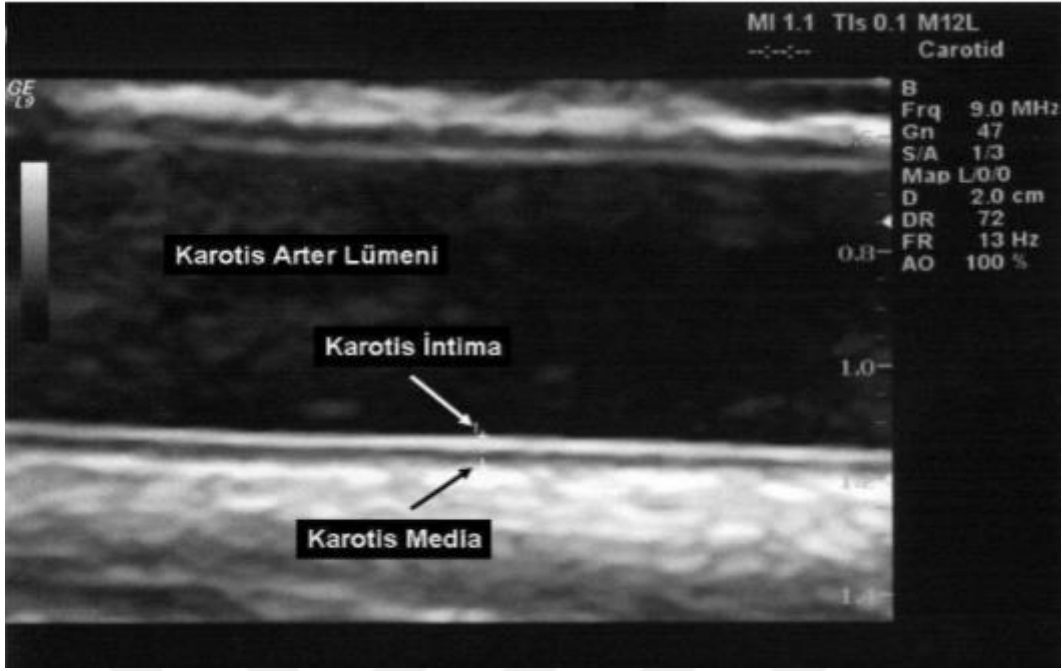
CAS (carotid arterial strain) (%) = (KAsÇ-KAdÇ) / KAdÇ formülü kullanılarak hesaplanmıştır (243-245).

Karotik arter strain, distensibility ve kompliyansa azalma karotik arter stiffness artışı lehine bulgudur.

2.6.2. Karotis intima media kalınlığı:

İntima media kalınlığı (IMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod US ile ölçülmüştür (246). Daha sonra cerrahi olarak çıkartılan aortadaki kalınlığın IMK'deki ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesinden dolayı IMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanmıştır (247). Karotis intima media kalınlığı, intima'nın luminal sınırı ile karotid arterin uzak duvarının medyanın dış sınırı arasındaki mesafeyi ölçmek için kullanılır. Karotis arteri, ortak karotid arter (CCA), bifurkasyon (ampul), harici karotid arter ve internal karotid arter (ICA) olmak üzere dört bölümden oluşur. IMK, CCA, ampul ve ICA'da ölçülebilir (246).

Yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile arteriyel duvarda meydana gelen değişiklikleri göstermek mümkündür. Teknik invaziv değildir ve kolay uygulanabilir. Bu ultrasonografi tekniği ile karotis arter IMK'nın da ölçümü mümkündür. Giderek daha sık kullanılmaya başlanılan karotis IMK ölçüm yönteminin standardize edilmesine yönelik çalışmalar vardır. B-mode ultrasonografi aterosklerozun gelişmediği bir damara uygulandığında düzgün bir vasküler yüzey görüntülenir. Damarın intima ve media tabakası vasküler lümeninden adventisya tabakasına kadar uzanmaktadır. Tariflenen intima media ultrasonografik olarak net bir şekilde ayırt edilebilir (şekil 10). Yaş arttıkça intima medianın diffüz olarak kalınlaştığı belirtilmektedir. Ateroskleroz için risk faktörleri veya genetik eğilim varsa bu kalınlaşma hızlanmaktadır. Aterosklerozun geç dönemlerinde (plak oluşumu, stenoz, oklüzyon) tanı standart ultrasonografik yöntemlerle de konabilir. Plak oluşumu ile IMK artışı ayırt edilebilmelidir. Yöntemin standardize edilebilmesi için plak oluşumu şu şekilde tanımlanmıştır; plak fokal bir oluşumdur, lümen içine doğru en az 0.5 mm veya ölçülen IMK'nın en %50'si kadar büyüme gösterir. Ayrıca media adventisya sınırı ile intima-lümen sınırı arasında yapılan ölçümün 1.5 mm'nin üzerinde olması plak formasyonu lehine yorumlanmaktadır (248).



Şekil 11. Karotis arterine ait yapıların ultrasonografik görünümü.

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0,25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0,01-0,02 mm artış gösterir (249). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1 mm sınırı çocuklarda normal olarak kabul edilmez. Yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle çocuklarda 0,75 mm üzerindeki değerler veya karotis İMK progresyon hızında 0,03 mm/yıl artışı anormal kabul edilmektedir (250).

Yapılan çalışmalar İMK ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (251). Karotis İMK'nın miyokard infarktüsü, inme gibi aterosklerozla ilişkili birçok klinik olayı doğru olarak öngördüğü gösterilmiştir (252). Karotis arter darlığı olan hastalarda koroner arter darlığı olasılığı yüksek bulunur. Erişkinlerde İMK ≥ 1 mm olması gelecekteki MI ve inme riskindeki artışla ilişkilidir (253-255). İMK artışı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli çalışmalardan biri ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasıdır. Bu çalışmada 45-64 yaş arasında klinik olarak koroner kalp hastalığı tanısı konmayan 7 289 kadın ve 5 552 erkek hasta, 6-8 yıl boyunca izlenmiş ve İMK >1mm olan kişilerde, İMK <1mm olan kişilere göre yeni gelişen kardiovasküler olay riski anlamlı yüksek bulunmuştur (256). Benzer şekilde başka bir çalışmada koroner arter intravasküler ultrasonografi (IVUS) yapılan 45 hastada karotis İMK ölçülmüş ve sol ana koroner arterdeki aterosklerotik plak alanı ile ortalama karotis

IMK arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (257). Seif El-din Abaza ve ark.'nın 2016'da yaşları 3 ile 30 arasında değişen 42 beta talasemi majorlu hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada artmış demir yükünün KIMK'nın artışına yol açtığı, bununda erken ateroskleroz ile nedensel bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir (258).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde tanı alan ve takibi yapılan yaşları 0-18 yıl arasında değişen, düzenli eritrosit süspansiyonu alan, sistemik hipertansiyon veya bilinen herhangi bir kardiyak problemi olmayan toplam 30 beta talasemi majör hastası üzerinde Aralık 2018 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır.

Polikliniğe başvuran Beta talasemi majör tanılı hastaların hemogram ve biyokimyasal parametrelerden ferritin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, Ca, K, P, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL değerlerine bakıldı. Bütün hastaların boy ve vücut ağırlıklarına, istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basınç değerlerine ve kalp hızlarına bakıldı. Hastaların ultrasonografik görüntülemeleri hemogram ve biyokimyasal parametrelerin alındığı günde aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi.

Kontrol grubunda ise genel çocuk polikliniğine başvuran ve kronik bir hastalık öyküsü ve kardiyak hastalık bulgusu olmayan toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastalarının boy ve vücut ağırlıklarına ve 15 dakika dinlenmeleri sonrasında sessiz bir ortamda sistolik ve diastolik kan basınçlarına bakıldı. Kontrol grubunun ultrasonografik görüntülemeleri aynı gün ve aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Çalışma 13.11.2018 tarihli ve 2018/02 numaralı karar ile etik kuruldan onay almıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve hasta velilerinden ayrıntılı onam alınmıştır.

Verilerin Toplanması: Çocuk hematoloji polikliniğimizde beta talasemi majör tanısı ile takip edilen hastalardan hemogram ve biyokimyasal parametrelerden ferritin, ALT, AST, üre, kreatinin, Ca, K, P, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri bakılması için transfüzyon öncesi venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubundaki çocuklardan ise başvuru anında venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden hemogram ve biyokimyasal parametreler hemen çalışılırken, lipoprotein

ilişkili fosfolipaz A2 ve sistatin-C için alınan kan örnekleri 4000 devir /dk da 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar endorf tüplere konularak çalışma gününe kadar -80 °C’de saklandı.

3.1. Hemogram ölçümü:

YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Hematoloji laboratuvarında Nihon KOHDEN Celltac G otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

3.2. Ferritin Ölçümü:YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarında Immulite 2000 XPI immunassay system otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

3.3. ALT, AST, üre, kreatinin, Ca, K, P, TC, TG, HDL ve LDL ölçümü:

YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarında Architect Ci16200 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

3.4. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ölçümü:

Çalışma gününe kadar -80 °C’de endorf tüplerde saklanan serum çözüldü ve sistatin C düzeyi Elabscience marka (Cat.No: E-EL-H2286) ELİSA kiti kullanılarak Biotekelx800 marka ELİSA okuyucuda, üretici firmanın prospektifte belirtilen talimatlarına göre çalışıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 standartlarının hazırlanması

Standart no	Konsantrasyon	İşlem
Standart no:7	10 ng/ml	500 µl orijinal standart+500 µl standart dilüsyon
Standart no:6	5 ng/ml	500 µl standart no:7+500 µl standart dilüsyon
Standart no:5	2.5 ng/ml	120 µl standart no:6+120 µl standart dilüsyon
Standart no:4	1.25 ng/ml	120 µl standart no:5+120 µl standart dilüsyon
Standart no:3	0.63 ng/ml	120 µl standart no:4+120 µl standart dilüsyon
Standart no:2	0.31 ng/ml	500 µl standart no:3+500 µl standart dilüsyon
Standart no:1	0 ng/ml	500 µl standart dilüsyon

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 test prensibi:

1. Her bir kuyucuğa 100 µl numune ve standartlar eklendi. Daha sonra 90 dakika 37 °C’de inkübe edildi.

2. İnkübasyondan sonra kuyucuklarda ki sıvı uzaklaştırıldı ve 100 µl Biotinylated Detection Antibodi eklendi. Antibadi eklendikten sonra 60 dakika °C’de inkübe edildi.

3. Kuyucukladaki sıvı aspire edilerek uzaklaştırıldı ve kuyucuklar üç kez yıkandı.

4. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl HRP Conjugate eklendi, 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.

5. İnkübasyondan sonra kuyucuklar aspire edilerek 5 kez yıkandı.

6. 90 µl Substrate reagent eklenerek 15 dakika 37 °C’de inkübe edildi.

7. İnkübasyonda sonra 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

Curve Expert 1.4 programı kullanılarak standart grafiği oluşturuldu. Numune absorbansları standart grafiği kullanılarak konsantrasyon hesabı yapıldı.

3.5. Sistatin C ölçümü:

Çalışma gününe kadar -80 °C’de ependorf tüplerde saklanan serum çözündü ve sistatin C düzeyi Elabscience marka (Cat.No: E-EL-H3643) ELİSA kiti kullanılarak Biotekelx800 marka ELİSA okuyucuda, üretici firmanın prospektifte belirtilen talimatlarına göre çalışıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Sistatin C standartlarının hazırlanması

Standart no	Konsantrasyon	İşlem
Standart no:7	10 ng/ml	500 µl orijinal standart+500 µl standart dilüsyon
Standart no:6	5 ng/ml	500 µl standart no:7+500 µl standart dilüsyon
Standart no:5	2.5 ng/ml	120 µl standart no:6+120 µl standart dilüsyon
Standart no:4	1.25 ng/ml	120 µl standart no:5+120 µl standart dilüsyon
Standart no:3	0.63 ng/ml	120 µl standart no:4+120 µl standart dilüsyon
Standart no:2	0.31 ng/ml	500 µl standart no:3+500 µl standart dilüsyon
Standart no:1	0 ng/ml	500 µl standart dilüsyon

Sistatin C test prensibi:

1. Her bir kuyucuğa 100 µl numune ve standartlar eklendi. Daha sonra 90 dakika 37 °C’de inkübe edildi.

2. İnkübasyondan sonra kuyucuklarda ki sıvı uzaklaştırıldı ve 100 µl Biotinylated Detection Antibodi eklendi. Antibadi eklendikten sonra 60 dakika °C’de inkübe edildi.

3. Kuyucuklardaki sıvı aspire edilerek uzaklaştırıldı ve kuyucuklar üç kez yıkandı.

4. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl HRP Conjugate eklendi, 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.

5. İnkübasyondan sonra kuyucuklar aspire edilerek 5 kez yıkandı.

6. 90 µl Substrate reagent eklenerek 15 dakika 37 °C’de inkübe edildi.

7. İnkübasyonda sonra 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

Curve Expert 1.4 programı kullanılarak standart grafiği oluşturuldu. Numune absorbansları standart grafiği kullanılarak konsantrasyon hesabı yapıldı.

3.6. Ultrasonografik incelemeler:

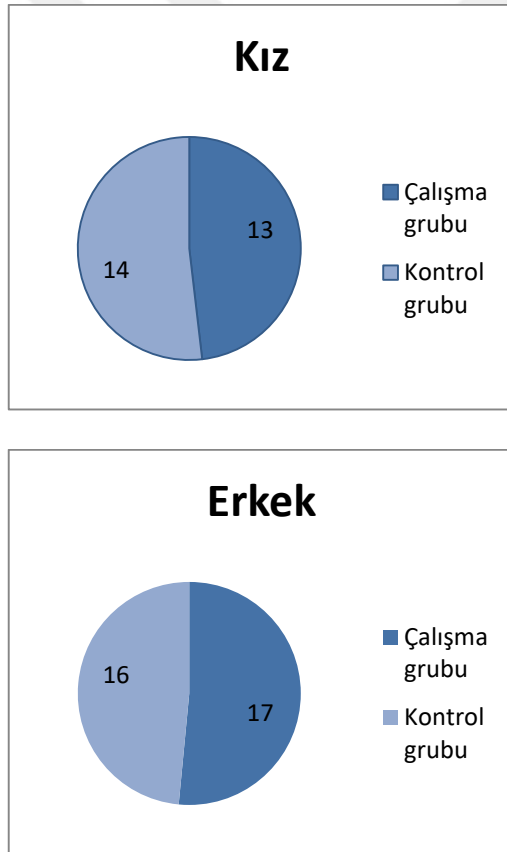
Karotis arter doppler Ultrasonografi (USG) incelemesi Siemens ACUSON S2000™, (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) marka cihazla 14L5 lineer probu kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün USG incelemeleri aynı deneyimli radyolog tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Hastalar supin pozisyonda iken karotik bifurkasyondan yaklaşık 1cm öncesinde common carotid arter intima media kalınlığı, sistol ve diastolde damar lümeni çapı ölçüldü. Karotis arter doppler USG ile CIMK, PSH (pik sistolik hız), KasÇ (karotid arter sistolik çap) ve KadÇ (karotid arter diastolik çap) parametrelerine bakıldı. CAS(karotik arter strain) ve CAD (karotik arter distensibility) hesaplandı. $CAS = (KAsÇ - KAdÇ) / KAdÇ$ olarak hesaplandı. $CAD = (2 \times ((KAsÇ - KAdÇ) / KAdÇ) \times (SBP - DBP))$ olarak hesaplandı. CAS ve CAD değerindeki düşüklük arteriyel stiffnestsın artmasına neden olur. Arteriyel stiffnestaki artış ise ateroskleroz için artmış risk anlamına gelmektedir.

İstatistik Analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji ve Genel Çocuk Polikliniğine Aralık 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran 30 beta talasemi major hastası ve 30 kontrol olmak üzere toplam 60 çocuk alındı.

Hasta grubunda düzenli eritrosit transfüzyonu alan beta talasemi majörlü 30 hastanın 17'si (%57) erkek, 13'ü (%43) kızdı. Kontrol grubunda ise 30 çocuğun 16'sı (%53) erkek, 14'ü (%47) kızdı. Cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 11).



Şekil 12. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Hasta grubunda ortalama yaş $8,07 \pm 4,03$ yıl iken kontrol grubunda ortalama yaş $11,03 \pm 3,99$ yıl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p: 0.006$). Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 6,7 yıldı. Kontrol grubunda vücut ağırlığı (VA) anlamlı olarak yüksekti (kontrol grubu ortalama VA:34,81 kg, hasta grubu ortalama VA: 23,73 kg $p: 0,004$). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında boy, vücut

kitle indeksi (VKİ), kalp tepe atımı (KTA), SBP, DBP açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
Yaş (yıl)	8,074±4,03	11,03±3,99	0,006
Va (kg)	23,73±10,56	34,81±17,11	0,004
Boy (cm)	118,53±24,05	132,05±28,91	0,054
VKİ (kg/m²)	16,01±1,40	17,32±3,82	0,084
KTA (atım/dk)	75,93±7,32	74,87±7,15	0,571
SBP (mmHg)	111,67±14,16	114,67±12,52	0,388
DBP (mmHg)	66±11,01	70,67±9,07	0,079

Hasta grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin anlamlı derecede düşük, ferritin ise anlamlı olarak yüksekti (hasta grubu ortalama Hb: 8,4 g/dL, kontrol grubu ortalama Hb: 14,3 g/dL $p: 0,001$ ve hasta grubu ortalama ferritin: 1450,9 $\mu\text{g/L}$, kontrol grubu ferritin: 45,8 $\mu\text{g/L}$ $p: 0,001$) (Tablo 11).

ALT ve AST hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek çıksa da klinik olarak anlamlı değildi (hasta grubu ortalama ALT: 24,5 U/L, kontrol grubu ortalama ALT: 15,8 U/L $p: 0,017$ ve hasta grubu ortalama AST: 34,5 U/L, kontrol grubu ortalama AST: 23,5 U/L $p: 0,01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda Hb, ferritin, ALT ve AST düzeyleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
Hb (g/dL)	8,4±1,3	14,3±1,2	0,001
Ferritin (µg/L)	1450,9±1156,1	45,8±26,6	0,001
ALT (U/L)	24,5±18,2	15,8±6,8	0,017
AST (U/L)	34,5±12,1	23,5±7,4	0,001

Hasta grubunda üre düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşüktü (hasta grubu ortalama üre: 125,5 mg/dL, kontrol grubu ortalama üre: 89,5 mg/dL p: 0,001 ve hasta grubu ortalama kreatinin: 0,53 mg/dL, kontrol grubu ortalama kreatinin: 0,64 mg/dL p: 0,001)

Kontrol grubunda Ca düzeyi anlamlı olarak yüksekti (kontrol grubu ortalama Ca: 10,17 mg/dL, hasta grubu ortalama Ca: 9,75 mg/dL p: 0,002). Her iki grup arasında K ve P düzeylerinde ise anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 14).

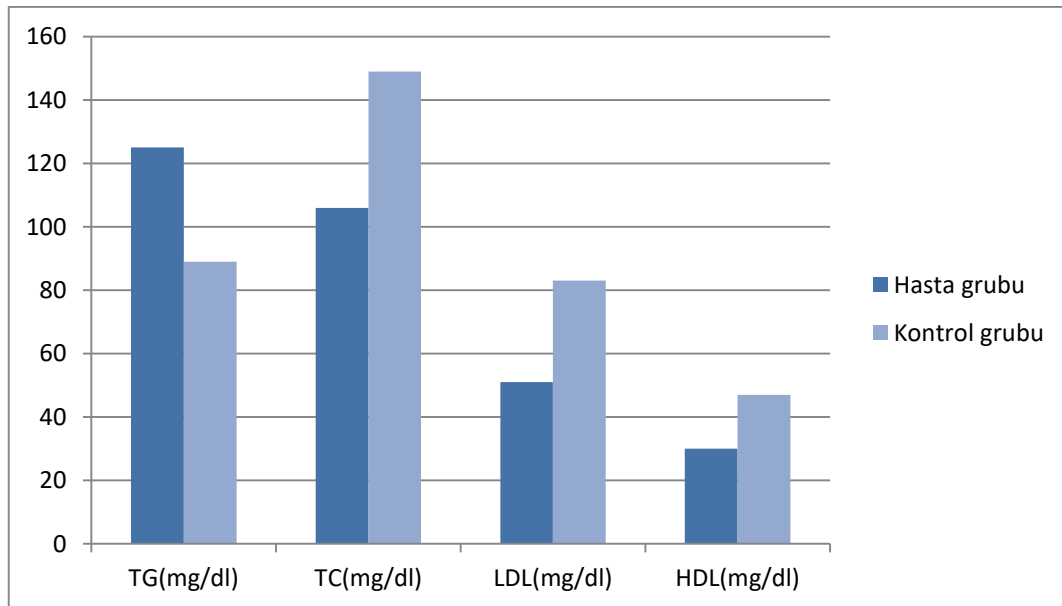
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunda üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
Üre (mg/dL)	125,5±38,4	89,5±41,8	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,53±0,1	0,64±0,1	0,001
Ca (mg/dL)	9,7±0,5	10,1±0,4	0,002
K (meq/L)	4,3±0,4	4,4±0,4	0,224
P (meq/L)	4,5±0,8	4,8±0,7	0,177

Hasta grubunda trigliserid kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı (hasta grubu ortalama TG:125,5 mg/dL, kontrol grubu ortalama TG:89,5 p: 0,001). Fakat total kolesterol (hasta grubu ortalama TC: 106,6 mg/dL, kontrol grubu ortalama TC: 149,2 mg/dL p<0,001), düşük dansiteli lipoprotein (hasta grubu için ortalama LDL: 51,5 mg/dL, kontrol grubu ortalama LDL: 83,4 mg/dL p: 0,001) ve yüksek dansiteli lipoprotein (hasta grubu ortalama HDL: 30,8 mg/dL, kontrol grubu ortalama HDL: 47,07 mg/dL p: 0,001) kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL ve HDL düzeyleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
TG (mg/dL)	125,5±38,4	89,5±41,8	0,001
TC (mg/dL)	106,6±29,1	149,2±21,2	<0,001
LDL (mg/dL)	51,5±23,6	83,4±21,3	0,001
HDL (mg/dL)	30,8±10,9	47±9,5	0,001

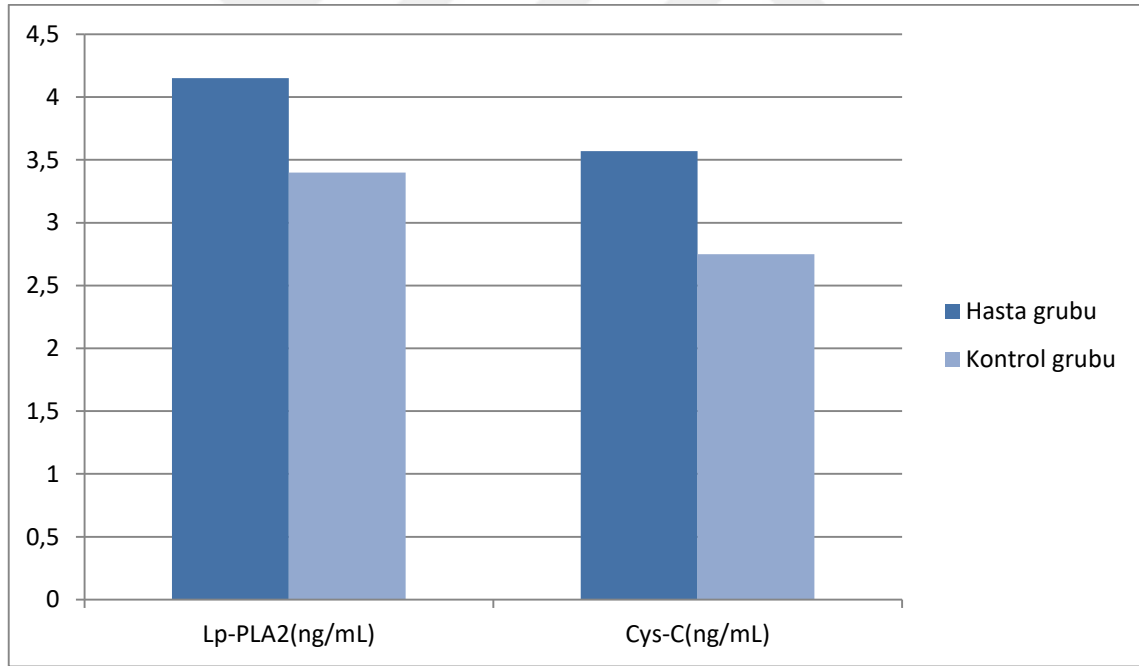


Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL ve HDL düzeyleri

Hasta grubunda lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (hasta grubu ortalama Lp-PLA2: 4,1 ng/mL, kontrol grubu ortalama Lp-PLA2: 3,4 ng/mL p:0,164 ve hasta grubu ortalama Cys-C: 3,5 ng/mL, kontrol grubu ortalama Cys-C: 2,7 ng/mL p:0,137) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C düzeyleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
Lp-PLA2 (ng/mL)	4,15±2,15	3,4±1,92	0,164
Cys-C (ng/mL)	3,57±2,27	2,75±1,91	0,137



Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C düzeyleri

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda karotis doppler USG değerlendirmeleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
KIMK (mm)	0,398±0,064	0,391±0,051	0,676
KasÇ(mm)	6,56±1	6,1±0,48	0,029
KadÇ(mm)	5,71±0,92	5,47±0,39	0,185
KaPSH(cm/sn)	144,5±24	124,8±25,7	0,003
CAS	0,115±0,0497	0,148±0,0355	0,004
CAD	10,08±5,28	13,53±4,93	0,011

Hasta grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Hasta grubunda ferritinin Lp-PLA2, Cys-C ve KIMK ile korelasyonu bulunmamaktadır. Hasta grubunda Cys-C; CAS ve CAD ile pozitif koreledir. Hasta grubunda CAS ve CAD arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 18).

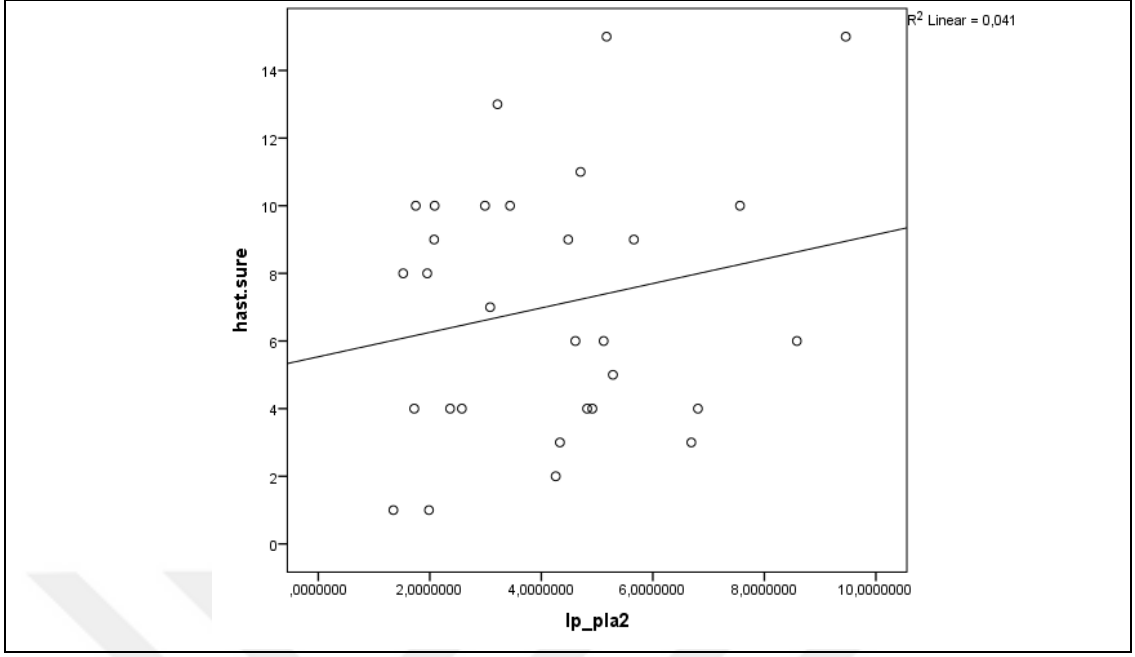
Tablo 18. Hasta grubunda parametreler arası korelasyon

	Ferritin (µg/L)	Lp- PLA2 (ng/mL)	Cys-C (ng/mL)	KIMK (mm)	KaPSH (cm/sn)	CAS	CAD
Ferritin (µg/L)	1						
Lp- PLA2 (ng/mL)	,330	1					
Cys-C (ng/mL)	-,237	,450*	1				
KIMK (mm)	-,012	,206	-,030	1			
KaPSH (cm/sn)	,126	,093	,283	-,121	1		
CAS	-,085	,152	,547**	,152	,102	1	
CAD	-,135	,256	,497**	-,026	,136	,841**	1

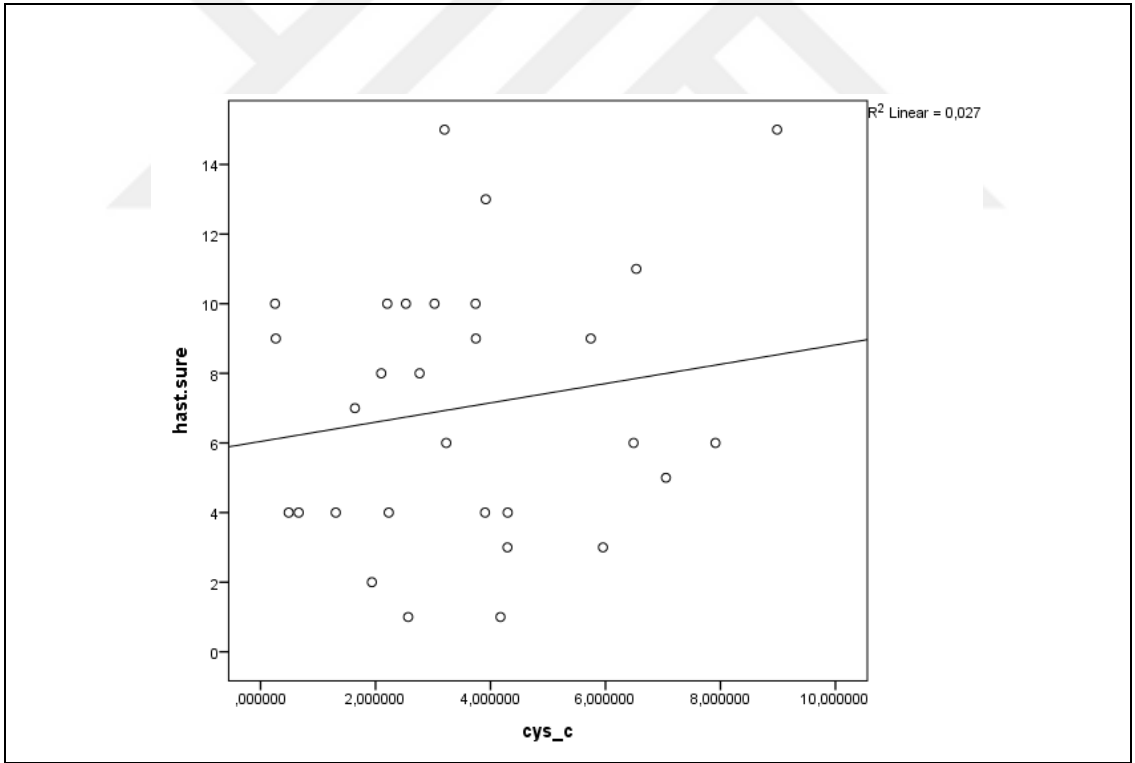
Kontrol grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Ferritinin Lp-PLA2, Cys-C ve KIMK ile korelasyonu bulunmamaktadır. Kontrol grubunda CAS ve CAD arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 19).

Tablo 19. Kontrol grubunda parametreler arası korelasyon

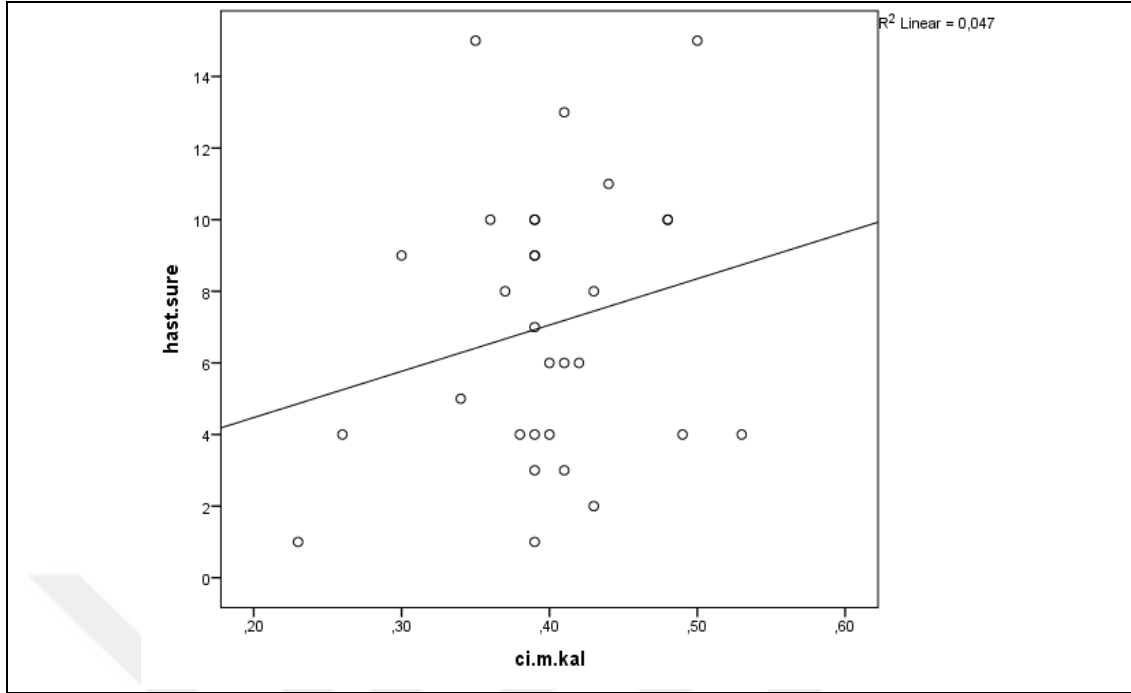
	Ferritin (µg/L)	Lp- PLA2 (ng/mL)	Cys-C (ng/mL)	KIMK (mm)	KaPSH (cm/sn)	CAS	CAD
Ferritin (µg/L)	1						
Lp- PLA2 (ng/mL)	-,275	1					
Cys-C (ng/mL)	-,305	,572*	1				
KIMK (mm)	,204	-,155	-,067	1			
KaPSH (cm/sn)	,138	-,272	,213	,177	1		
CAS	-,036	,012	-,142	-,084	,154	1	
CAD	-,135	,183	,050	,087	,065	,687**	1



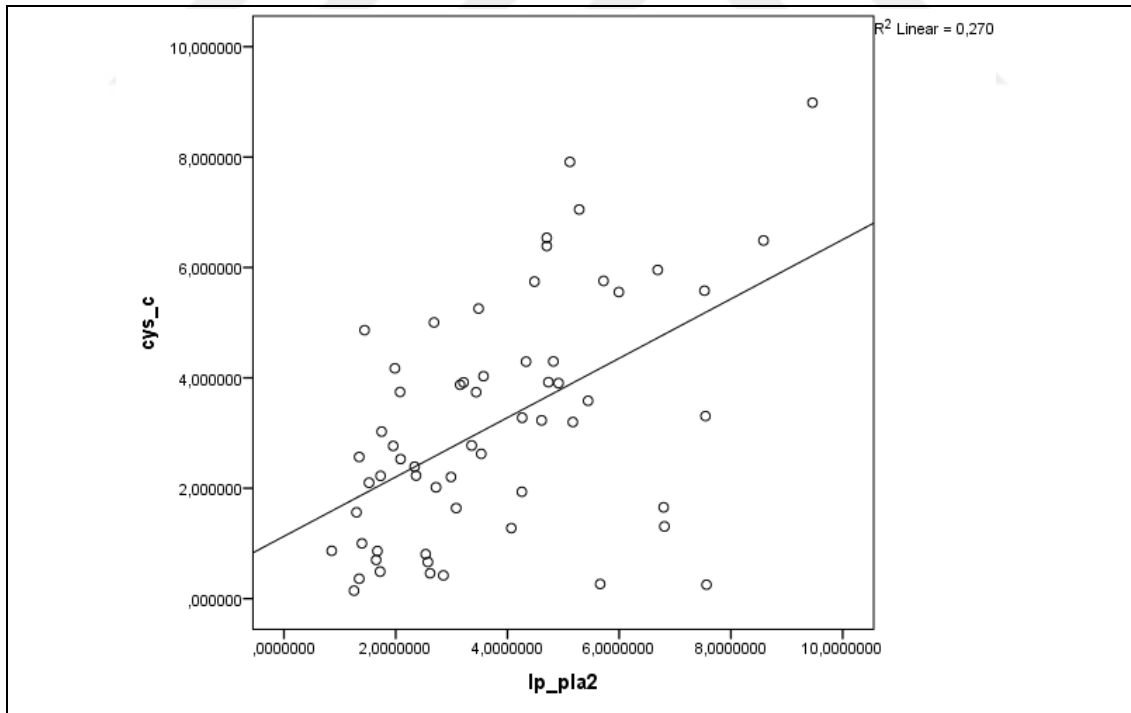
Tablo 20. Hasta grubunda hastalık süresi ve Lp-PLA2 arasındaki korelasyon



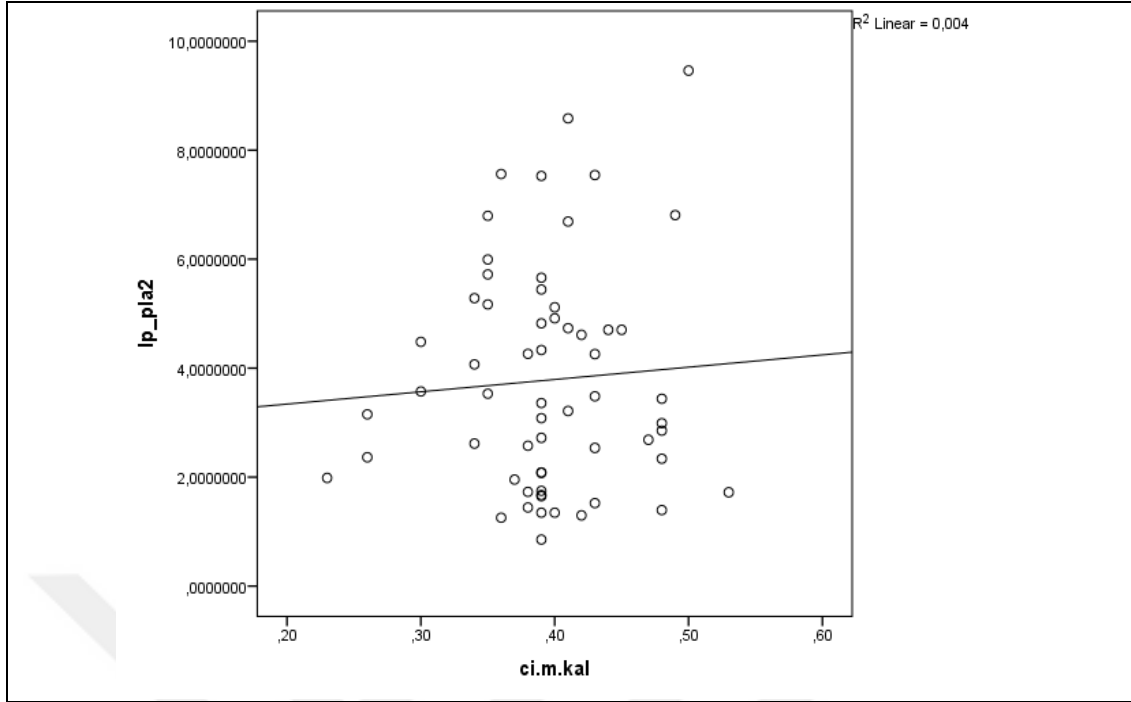
Tablo 21. Hasta grubunda hastalık süresi ve Cys-C arasındaki korelasyon



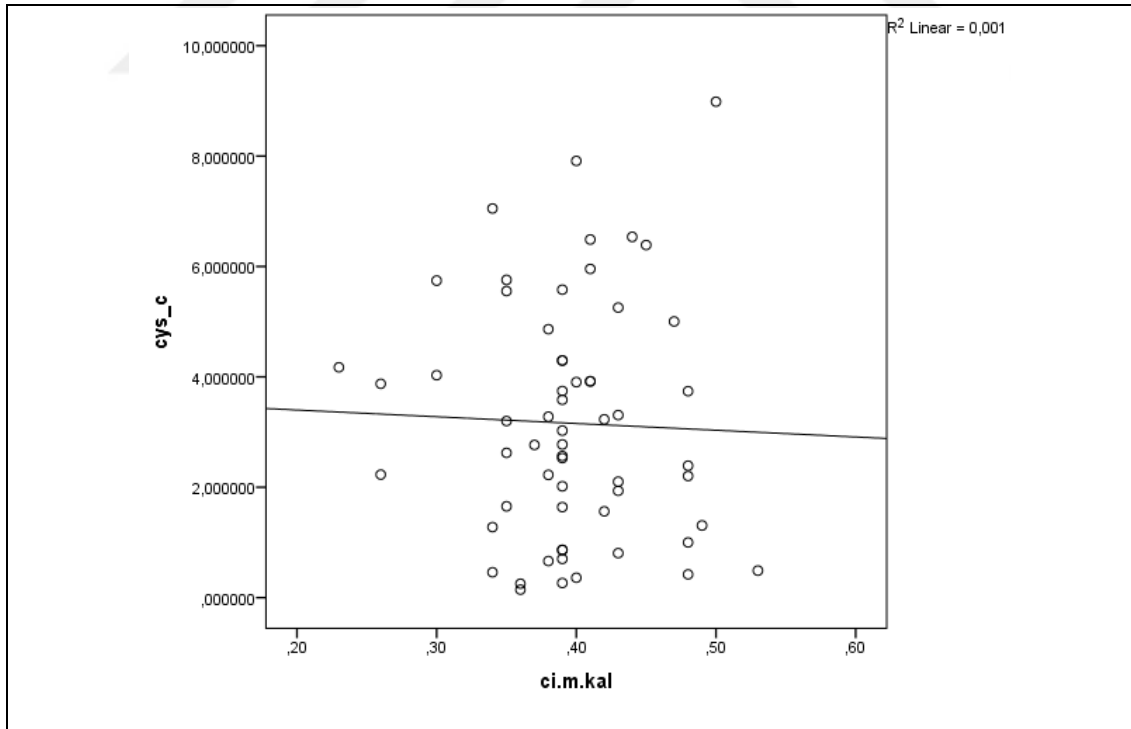
Tablo 22. Hasta grubunda hastalık süresi ve KIMK arasındaki korelasyon



Tablo 23. Hasta grubunda Lp-PLA2 ve Cys-C arasındaki korelasyon



Tablo 24. Hasta grubunda Lp-PLA2 ve KIMK arasındaki korelasyon



Tablo 25. Hasta grubunda Cys-C ve KIMK arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

Talasemiler, hemoglobinin polipeptid zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinde azalma ya da yokluğu sonucunda ortaya çıkan hematolojik bozukluklardır ve hatalı sentezlenen hemoglobin polipeptid zincirine göre sınıflandırılmaktadırlar (1). Beta talasemi; 11. Kromozomda yer alan beta globülin genlerinin çoğu kez nokta mutasyonlarına bağlı bir veya ikisinde oluşan mutasyona bağlı gelişmektedir (2) ve genellikle otozomal resesif (OR) geçişli olmasına rağmen nadiren otozomal dominant (OD) geçişli olabilir (67).

Beta talasemi major (β -TM), Cooley ve Lee tarafından 1925'te ilk kez İtalyan çocuklarında tanımlanmış olup, esas olarak anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve kemik değişikliklerinin görüldüğü ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulan ciddi bir hastalıktır (3). Beta talasemi major hastalığında oluşan patolojilerin temelinde alfa globin zincirinin hücrelerde birikmesi ve beraberinde eritrositlerdeki hemoglobin eksikliğinin yol açtığı kronik hemolitik anemi sorumludur (92).

Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı ortalama %2 olup bazı bölgelerde bu oran %10'a kadar çıkmaktadır (42). Türkiye'de son yıllarda ciddi oranda bir azalma görülmekle birlikte yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4000 civarında beta talasemi hastası olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yüksek oranda taşıyıcı içeren ülkelerden göçün artışı ile bu azalmanın yavaşlayacağı öngörülmektedir (48). Bu yüzden hastalığın tedavisinde en temel hedeflerden birisi de talasemi majörlü hasta çocukların doğmasını engellemektir. Bu amaçla taşıyıcı ailelerin ve bireylerin saptanarak evlilik öncesi genetik danışmanlık verilmesi çok önemlidir (259).

Hedef organ olarak çoğunlukla kalp, karaciğer, endokrin organlar ve akciğer gibi diğer parankimal organlar tutulmaktadır. Bu organlarda gelişen komplikasyonları önlemek için hastalar kan transfüzyonları ve düzenli şelasyon tedavisi almaktadırlar. Hastalığın küratif tedavi yöntemi ise kök hücre transplantasyonudur (6). Talasemilerden kaynaklanan ölümlerin en sık nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Talasemi major hastalarında kardiyak komplikasyonlar kalpte demir depolanmasından ve artmış kardiyak debiden kaynaklanır (81). Kardiyak komplikasyonlardan arteryel

tutulmuş ve bu durum hemoliz ve demir yüküne bağlanmıştır (142). Son yıllarda Beta talasemili hastalarda erken aterosklerozun belirlenmesi için yapılan çalışmalar artmaktadır. Ancak Çocuk popülasyonunun değerlendirildiği çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Biz de beta talasemi majorlu çocuk hastalarda Lp-PLA2, Cys-C ve KIMK'ın birbirleriyle ilişkisini araştırarak erken aterosklerozun belirlenmesi üzerine prospektif bir çalışma yaptık.

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), fosfolipaz A2 ailesinin 7. grubudur. Gliserofosfolipidlerin sn-2 pozisyonundan yağ asitlerinin hidrolizini katalizleyen ve araşidonik asit, lizofosfolipid gibi serbest yağ asitlerini oluşturan bir enzim ailesindedir (172). Lp-PLA2, başlıca, monositler, makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücrelerinde bulunmaktadır. Lp-PLA2'nin yaklaşık %80'i LDL'ye, %20'si ise HDL'ye bağlanmaktadır. Ancak LDL ve HDL partikülleri arasındaki Lp-PLA2 dağılımının daha değişken olabileceği de belirtilmektedir. Lp-PLA2'nin aterosklerozdaki rolü oxLDL ve membran fosfolipidlerini hidroliz etmesinden kaynaklanır (186,187). Bu etki sonucunda proinflamatuvar ürünler olan LisoPC ve oxFA açığa çıkar (188). Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan oxLDL'yi hidroliz etmesinden dolayı Lp-PLA2'nin ilk olarak antioksidan ve antiaterojenik olduğunu varsayılmıştır (189), ancak daha sonraları (okside LDL) oxLDL'nin Lp-PLA2 sonucu yıkılan ürünleri olan (lizofosfotidilkolin) LPC ve (okside yağ asidi) oxFA'nın proinflamatuvar, proliferatif ve proaterojenik rollere sahip olduğu gösterilmiştir (190).

Genel olarak özellikle erişkin yaş grubunda Lp-PLA2'nin aterosklerotik hastalıklardaki düzeyini araştıran birçok çalışma vardır, bu çalışmaların bazılarında Lp-PLA2 ateroskleroz ile ilişki bulunmuş (260,261), diğerlerinde ise bir ilişki bulunamamıştır (262,263). Aterosklerozda Lp-PLA2 düzeylerinin arttığını gösteren araştırmalardan biri de, Caslake ve ark.'nın anjiyografik olarak (kardiyovasküler hastalık) KVH'ı kanıtlanmış 48 hastanın Lp-PLA2 düzeylerini 54 sağlıklı erkeklerle karşılaştırdıkları çalışmadır (264). Benzer şekilde Khuseynova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anjiyografik olarak kanıtlanmış KVH olan hastalarla kontrol grubunu Lp-PLA2 düzeyleri açısından karşılaştırdıklarında KVH olan grupta Lp-PLA2 düzeylerinin anlamlı yüksek ($p<0.0001$) olduğunu bulmuşlardır (265).

Ateroskleroz ve Lp-PLA2 arasındaki ilişkiyi gösteren bir başka kesitsel çalışma, Iribarren ve ark.'nın genç erişkinlerde Lp-PLA2 kütle ve aktivitesini ölçtükleri ve bu değerleri olguların koroner arter kalsifikasyonu dereceleriyle karşılaştırdıkları çalışmadır. Bunun sonucunda da, Lp-PLA2 kütle ve aktivite düzeyi olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur (195). Lp-PLA2 düzeylerini saptayarak prospektif olarak düzenlenen izlem çalışmaları da vardır. Bunlardan biri olan Koenig W. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 45-64 yaşları arasında 934 sağlıklı erkeğin Lp-PLA2 düzeyleri ölçülmüş ve izleyen 15 yıllık süreçte bu kişilerde KVH gelişimi izlenmiştir. Bu periyod içinde 97 kişide KVH gelişmiş ve Lp-PLA2 değerinin 1 SD artışında koroner riskin %37 arttığı görülmüştür (266).

İskoçya Koroner Önleme Çalışmasında (WOSCOPS) yüksek Lp-PLA2 düzeylerinin iki kat artmış (koroner arter hastalığı) KAH riski ile ilişkisi saptanmış ve geleneksel risk faktörlerinin ve CRP'nin KAH'dan bağımsız olduğu belirlenmiştir (267). Packard ve ark. hiperlipidemik, 5 yıldır takip edilen orta yaşlı 580 KAH olan erkek, ve 1160 kontrolün katıldığı çalışmada artmış Lp-PLA2 kütle düzeylerini belirlemişlerdir ve CRP gibi diğer inflamasyon belirteçlerinden bağımsız olarak KAH için kuvvetli bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (196). Lp-PLA2 ile yapılan en bilinen çalışmalardan biri de Ballantyne ve arkadaşlarının yaptığı ARIC çalışmasıdır. Toplam 12 819 sağlıklı olgunun 6-8 yıl boyunca KVH gelişimi açısından izlendiği ARIC çalışmasında KVH gelişen olgular ile sağlıklı olgular karşılaştırıldığında, KVH'lı olgularda Lp-PLA2 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (268).

Aterosklerozun çocukluk çağına başladığı ve primer-sekonder korunmanın önemi bilinmesine rağmen, erişkinlerde yapılmış bu çalışmalara karşın çocukluk çağında Lp-PLA2 düzeylerini araştıran çok fazla çalışma yoktur. Nagel G. ve ark.'nın yaptığı çapraz kesitsel bir çalışmada (201), fazla kilolu ve obez 450 çocukta VKİ ile Lp-PLA2 arasındaki ilişkiye bakılmış, Lp-PLA2 ile artmış VKİ arasında bir ilişki bulunmuştur. Bilindiği gibi obesite, oluşturduğu insülin direnci, yaygın inflamatuvar yanıt gibi faktörlerle aterosklerozu tetiklemektedir. Obesitede Lp-PLA2 düzeylerinin artışı da aterosklerotik plağa katkıda bulunarak obesitenin bir risk faktörü olarak

ateroskleroza tetiklemesinin bir başka açıklamasını göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise VKİ ile Lp-PLA2 arasında pozitif bir korelasyon bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak hasta ve kontrol grubumuzdan hiçbirinin VKİ referans aralıklarına göre obez sınıfında olmadığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Alexandros D. Tselepis ve ark.'nın erişkin 25 β TI'lı ve 30 β -TM'lü hastada yaptıkları çalışmada Lp-PLA2 düzeyi kontrol gruna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Lp-PLA2'deki bu artışın, monosit ve makrofajlardan salgılanan enzimlerin yanı sıra artmış inflamasyon ile oksidatif stres ve sdLDL partiküllerinin plazmadaki baskınlığına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (269). Seham M. Ragab ve ark.'nın 22 β -TM, 20 β -TI ve 30 tane kontrol grubundan oluşan çocuklarla yaptıkları ve TNF- α , Lp-PLA2 ve KIMK'ı karşılaştırdıkları bir çalışmada talasemi tanılı hastalarda serum ferritin, transaminazlar, TNF- α , Lp-PLA2, KIMK ve TG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken LDL, HDL, TC anlamlı düşük bulunmuştur. Lipid profilindeki bu değişikliğin monosit makrofaj sistemi aktivasyonu ile birlikte hepatik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı çalışmada talasemili hastalarda yüksek TNF- α ve Lp-PLA2 düzeyleri ile KIMK arasında anlamlı korelasyon bulunmuş ve bunun erken ateroskleroz ile bağlantılı olduğunu savunmuşlardır (202).

Ülkemizde yakın zamanda Gürsel O. ve arkadaşlarının yaş ortalaması 10.84 ± 4.38 olan 31 β -TM'lu çocukta yaptıkları bir çalışmada ise hasta grubunda kontrol grubuna göre ferritin ve KIMK anlamlı yüksek bulunurken, yine aynı çalışmada TG yükse ancak LDL, HDL ve TC anlamlı düşük bulunmuş olup lipid profilindeki bu değişikliğin aktive monosit makrofaj sistemleri ve hepatik fonksiyon bozukluğuyla ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir (270). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde hasta grubunda ferritin ve transaminazlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunsada ($p < 0,005$) Lp-PLA2 ile ferritin ve transaminazlar arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. TG ise hasta grubunda anlamlı yüksek bulunurken LDL, HDL ve TC kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Biz de lipid profilindeki bu değişikliklerin aktive monosit makrofaj sistemleri ve hepatik fonksiyon bozukluğuyla ilgili olabileceğini düşündük. Lp-PLA2 düzeyi ise

hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulursa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeni olarak çalışma grubumuzdaki çocukların yaş ortalamasının düşük olması, hastalık sürelerinin çok uzun olmaması ve düzenli kan transfüzyonu ile şelatör kullanımına bağlı olabileceğini düşündük.

Sistatin C sistein proteaz inhibitörleri sistatin süperaillesinin bir üyesidir. Bu ailenin 11 üyesi bulunmaktadır ve Cys-C endojen sistein proteazlarının fizyolojik olarak en önemli inhibitörü olarak görülmektedir (203,204). Sistatinler endojen ve ekzojen sistein proteinaz aktivitesini düzenlemektedir. Sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini düzenlemede sınırlamada rol oynadıklarına inanılmaktadır (68,71). Cys-C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunmaktadır. En yüksek konsantrasyonları seminal sıvı ve serebrospinal sıvıdadır. (14,209,271). Cys-C, sistemik dolaşımda sabit hızla üretilmekte ve elimine edilmektedir. Serum düzeyleri, yaş, cinsiyet, inflamatuvar ve immünolojik süreçler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir (209-212). Bu Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFR azalmalarında yapılan çalışmalarda kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (272,273). Aterosklerotik ve abdominal aortal anevrizmalar sıklıkla ekstraselüler matriksin aşırı yıkımı ve damar duvarının remodelingi ile seyreden inflamatuvar süreçlerdir. Bu vakalarda matriks metalloproteinazları, serin proteazları, katepsinlerin rolü olabilir. Bununla beraber normal düz kas hücrelerinden üretilen Cys-C katepsinlere karşı damar duvarını korumaktadır (211). Cys-C ile ilgili çalışmalar daha çok böbrek yetmezliği üzerine olsa da plazma sistatin-C düzeylerinin koroner kalp hastalıklarında ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanışlı bir marker olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (274). Bu çalışmalar genellikle erişkin yaş grubunda yapılmış olup pediyatrik yaş grubunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Koenig W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşkar koroner kalp hastalığı olan hasta grubunda ileride gerçekleşecek kardiyovasküler olayları tahmin etmede sistatin-C'nin önemi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda ilk kez Cys-C

konsantrasyonlarının gelecekte oluşacak sekonder kardiyovasküler olaylar ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (274). Yapılan bir başka çalışmada Sarnak ve arkadaşları Cys-C düzeyinde saptanan yüksekliklerin kalp yetmezliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (275).

Periferik arter hastalığında Cys-C düzeylerinin incelendiği çalışmalar da bulunmaktadır. O'Hare ve ark. yüksek sistatin-C düzeylerinin halen mevcut olmayan ama gelecekte oluşacak periferik arter hastalıklarıyla ilişkili olup olmadığını araştırmışlar ve güçlü bir ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (276). Brady ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise hafif-orta dereceli kronik böbrek hastalığı olan 891 çocuk ve ergenin kardiyak yapı ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Cys-C'yi bağımsız bir risk faktörü olarak ilişkilendirmiş ve anlamlı bulunmuşlardır (277). Bizim çalışmamızda ise Cys-C düzeyi beta talasemi majör tanılı hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.137). Her iki grupta Cys-C ve ferritin arasında anlamlı korelasyon bulunmazken Cys-C ve Lp-PLA2 arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Çalışmamızda Cys-C düzeyinin gruplar arasında anlamlı bulunmamasının nedeni olarak yapılan çoğu çalışmanın erişkin yaş grubundan oluşması ve seçilen örneklem grubunun tanılı koroner kalp hastalığı olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük. Beta talasemi majorlu çocuklarda sistatin-C düzeyi ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi saptamak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan çalışmalar arasında Şen ve ark. β TM'li çocuk hastalarda serum üre ve kreatinin değerlerinin normal sınırlar içinde olduğunu ve kontrol grubuyla benzer düzeylerde olduğu göstermişlerdir (278). Yine ülkemizde Aldudak ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise serum üre ile beraber potasyum, fosfor ve ürik asit düzeylerinin beta talasemi majör hastalarında yüksek olduğu bulunmuştur (279). Mohkam ve ark. talasemi hastalarında kontrol grubuna oranla yüksek serum kreatinin düzeyi bildirmiştir (280). Naderi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada β TM'li çocuk hastalarda kontrollere kıyasla kreatinin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (281). Buna karşılık, birkaç yazar β TM hastalarında normal serum kreatinin düzeyi tespit etmiştir (279). Literatürde β TM hastalarında büyüme geriliği ile ilgili birçok

araştırma mevcuttur. Soliman ve ark.'nın β TM'li çocuklar ve kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada büyüme geriliği oranını β TM hastalarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (282). Gomber ve ark. beta talasemi majörlü hastalarda boy kısalığının 10 yaşından sonra anlamlı olarak arttığını tespit etmişler ve boy kısalığı oranının ilk 10 yaşta %35,4 iken 10 yaş sonrası bu oranın %75 olduğunu bildirmişlerdir (283). Bizim çalışmamızda ise Ca değeri normal sınırlarda olmasına rağmen β TM'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p: 0,002). K ve P değerlerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Serum üre düzeyi ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken (p: 0,001) kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p: 0,001). Biz bunun nedeni olarak β TM'li hastalarda osteoporoz eğilimin artması, büyüme gelişme geriliği olması sebebiyle kas kütlesinin azalması ve kreatinin değerinin kas kütlesinden etkilenmesine bağlı olabileceğini düşündük.

Karotis intima-media kalınlığı arter duvarının 2 paralel ekojenik çizginin bir hipoekoik boşlukla ayrıldığı karakteristik B mod görüntüsüdür. Çizgiler arasındaki mesafe intima-media kalınlığı olarak ifade edilmektedir. (284). İntima media kalınlığı (IMK), ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (246). 1990'lı yıllardan itibaren KIMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır (247). 1990 yılından beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis intima media kalınlığı (KIMK) aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (246,247). Karotis intima-media kalınlığı ölçümü, arter duvarındaki değişimleri direk, noninvaziv, histolojiyle iyi bir korelasyon halinde gösterebilmektedir (285-287). Aterosklerozun öncü histolojik değişikliği, intima tabakasında sabunsu hücrelerin bir araya gelerek oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Çocuklarda yapılan otopsi serilerinde, bu yağlı çizgilenme değişikliği 3 yaşından sonra neredeyse tüm çocukların aortalarında görülmektedir. Dolayısıyla kalp ve damar hastalıkları klinik olarak bulgu vermese de yaşamın ilk yıllarında oluşmaya başlamaktadır (288).

Artmış karotid arter intima media kalınlığı (KIMK) erken aterosklerozun yapısal bir belirteçidir ve koroner arter hastalığının şiddeti ve boyutunun yanı sıra vasküler risk faktörleriyle koreledir (289). β TM'li hastalarda demirin aşırı yükü

arteriyel duvarda yapısal değişikliklere ve karotid arterlerde kalınlaşmaya neden olabilir, bu da prematür ateroskleroza yatkınlığa neden olabilir (290,291). Benzer şekilde, arteriyel sertliğin gelişebilecek kardiyovasküler olaylar ve aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir öngörüselle geçerliliği vardır (292). β TM'li adölesan ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda artmış KIMK'lı prematür ateroskleroz raporlanmıştır ve artmış KIMK'ın yansıttığı demir yükü ve prematür ateroskleroz arasında nedenselle bağlantı ileri sürülmüştür (291,293). Sağlıklı bireylerde normal IMK 0,25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0,01-0,02 mm artış gösterir (249). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1 mm sınırı çocuklarda normal olarak kabul edilmez. Yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle çocuklarda 0,75 mm üzerindeki değerler veya karotis IMK progresyon hızında 0,03 mm/yıl artışı anormal kabul edilmektedir (250).

Seif El-din Abaza ve ark.'nın 2016'da yaşları 3 ile 30 arasında değişen 42 beta talasemi majorlu hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada artmış demir yükünün KIMK'nın artışına yol açtığı, bununda erken ateroskleroz ile nedenselle bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir (258). Abdelsamei HA ve ark.'nın beta talasemi majör tanılı 62 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada β TM'li hastaların KIMK değerleri kontrolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış saptanmış ve bunun nedeni olarak kronik hemolizinin hem endotel disfonksiyon patofizyolojisine hem de vasküler, yapısal ve mekanik değişikliklere katkıda bulunmasından dolayı olduğunu belirtmişlerdir (289). Sherief ve ark.'nın yakın zamanda 65 β TM'li çocuk ve 50 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada ferritin, TG ve KIMK'nı β TM'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulurken LDL, HDL ve TC düzeylerini hasta grubunda anlamlı düşük bulmuş olup bunun nedeni olarak hemolizle nitrik oksitinin biyoyararlanımının bozularak vasküler disfonksiyona yol açtığı ve aneminin karaciğer dışı lipolitik aktivite üzerindeki olumsuz etkisinden olabileceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak subklinik aterosklerozun β TM'li çocuklarda erken başladığını bununda erken teşhisinin basit ve non-invazif bir yöntem olan KIMK ölçümüyle mümkün olabileceğini belirtmişlerdir (294).

Yapılan birçok çalışmada kalp ve damar hastalığı riski ve karotis intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Karotis intima media kalınlığı

ölçümlerindeki değişim, aterosklerozun zamanla nasıl ilerlediği yansıtmaktadır (288). Çocukluk çağında 9 yaş ve sonrasında yapılan ölçümlerin risk analizi açısından korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yaşa bağlı olarak fizyolojik bir artış gösterdiği (0.01-0.02 mm/yıl) fakat cinsiyete göre değişmediği gösterilmiştir (295). Çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmada Kusters ve ark. karotis intima media kalınlığı artmış hastalarda lipit düşürücü tedavi ile karotis intima media kalınlığının anlamlı düzeyde azaldığını göstermişlerdir. KIMK ölçümü ile tedavi stratejilerini değiştirerek vasküler hasarın önlenebileceğini savunmuşlardır (296). Lorenz ve ark. yapmış oldukları meta-analizde, karotis intima media kalınlığındaki her 0.1 mm'lik artış ile miyokard enfarktüsü geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik serebrovasküler olay geçirme riski ise %13'ten %18'e yükseldiğini bulmuşlardır (297). Jindal G. Ve ark'nın yine yakın zamanda β TM'li çocuklar ve kontrollerle yaptıkları çalışmada β TM'li çocuklarda oksidatif stres belirteçleriyle birlikte lipoprotein A ve KIMK'ın pozitif korelasyon göstererek anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (298).

CAS (carotid arterial strain), CAD (carotid arterial distensibility) ve kompliyansa azalma karotik arter stiffness (sertlik) artışı lehine bulgudur. Ülkemizde yakın zamanda Akyüz Özkan E. ve arkadaşları tarafından 22 astımlı ve 18 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada inhaler steroid kullanan çocuklarda renal, brakial ve karotik arterlerde CAS ve CAD değerinin arttığı ve arteriyel sertliğin azaldığı gözlenmiş ve inhaler steroid kullanımının aterosklerotik süreçte olumlu rol oynadığı belirtilmiştir (299). Gedikli O ve arkadaşlarınının 36 β TM'li ve 30 sağlıklı çocukla yaptıkları çıkan aortun elastik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre CAS ve CAD değerlerini anlamlı düşük bulurken damar sertliğini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Sonuç olarak aortun elastik özelliklerinin bozulmuş olup bununda sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir (300). Bizim çalışmamızda ise KIMK hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). KIMK ile ferritin, Cys-C ve Lp-PLA2 arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Hasta grubunda Cys-C ile CAS ve CAD arasında pozitif korelasyon saptanırken Lp-PLA2 ile CAS ve CAD arasında korelasyon bulunmadı. CAS ve CAD arasında pozitif korelasyon mevcuttu ve hasta grubunda kontrol grubuna göre CAS ve CAD değerleri anlamlı düşük idi ($p<0.05$). Bu durum damar elastisitesinin azalmasının arter

sertliğinin artmasına ancak erken dönemde karotis intima media kalınlık artışına neden olmayabileceğini göstermektedir. Yine de bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak arteriyel sertlik artışı bulgusu olan CAS ve CAD değerlerinin beta talasemili çocuklarda anlamlı olarak azaldığı ve KasÇ ile KaPSH'nın arttığı saptandı. Ayrıca TG, TC, LDL ve HDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptandı. Beta talasemi majör hastalarında hastalığın komplikasyonları ve düzenli kan transfüzyonlarına bağlı olarak kardiyovasküler sistemde hasar oluşabilmektedir. Bu hastalarda erken dönemde CAS ve CAD değerleri ilerleyen dönemlerde ise KIMK artışı kardiyovasküler hasar açısından bir belirteç olarak düşünülebilir. Ancak bunun için geniş ve kapsamlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR:

1. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams Wilkins, 1999: 1405-1448.
2. Ağaoğlu L, Karakaş Z. Anemiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (ed) Pediatri. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2010. Bölüm 16
3. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med [Internet]. 1994;331(9):574-8.
4. Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1843-1854.
5. Keser I. Hemoglobinopatilerde moleküler çalışmalar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 9.
6. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve hemoglobinopatiler. Eds; Arcasoy A, Canatan D, Kose M, Ustundağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi. Önlem-Tanı-Tedavi. Antalya; Siyah Grafik Matbaacılık, 2002: 13-17.
7. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassemia. *Congest Heart Fail.* 2001; 7(6): 312-314.
8. Ong ML, Hatle LK, Lai VM, Bosco J. Non-invasive cardiac assessment in beta-thalassaemia major. *Int J Clin Pract.* 2002; 56(5): 345-348.
9. Asano K., Okamoto S., Fukunaga K., Shiomi T., Mori T., Iwata M., Ikeda Y., Yamaguchi K. 1999. Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 261: 511-514.
10. Stafforini D. M., Elstad M. R., McIntyre T. M., Zimmerman G. A., Prescott S. M. 1990. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J. Biol. Chem.* 265: 9682-9687.

11. Shi Y., Zhang P., Zhang L., Osman H., Mohler E. R., 3rd, Macphee C., Zalewski A., Postle A., Wilensky R. L. 2007. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis*. 191: 54–62.
12. Lavi S., McConnell J. P., Rihal C. S., Prasad A., Mathew V., Lerman L. O., Lerman A. 2007. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2007; 115: 2715–2721.
13. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1):312-8. 47
14. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet*, 1988; 2: 603-604.
15. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*, 2000; 300: 83-95
16. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: Atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. 2013;52(47):8539–55.
17. Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. *Br Clin Haematol* 1993; 6:1.
18. Champe PC, Harvey RA. Globuler ve Fibroz Proteinler. Lippincott Biyokimya: Nobel Kitabevleri, Ankara 1997.
19. Berg JM (Jeremy M, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry* [Internet]. New York N.Y: W.H. Freeman; 2012. 196 p. Available from:<http://www.worldcat.org/title/biochemistry/oclc/731385766>
20. Şişli N. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara 2002.
21. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. Vol. 2, *Nature Reviews Genetics*. 2001. p. 245–55.

22. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. Vol. 79, Bulletin of the World Health Organization. 2001. p. 704–12.
23. Clarke G. M, Higgins T. N, Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias. Clinical Chemistry 2000;46:8 1284–1290
24. Grampurohit ND, Kadam SS, Thorat RM, Thalassemia: A Review. International Journal of Pharma Research and Development 2010;2:101-108
25. Campbell N, Reece J. Genoms and Their Evolution. In: Biology. 8th ed. San Francisco: Benjamin-Cummings; 2008.
26. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG OS. Cunningham M, et al: The Thalassemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 1015–106.
27. Salomon-Andonie J, Miasnikova G, Sergueeva A, Polyakova LA, Niu X, Nekhai S, et al. Effect of congenital upregulation of hypoxia inducible factors on percentage of fetal hemoglobin in the blood. Blood [Internet]. 2013 Oct 24 [cited 2017 Dec 30];122(17):3088–9.
28. Hoffman R. Thalassemia syndromes in hematology basic principles an practice In: *Hematology : basic principles and practice* (R Hoffman), 3 edn. Philadelphia. 2000; 485-509.
29. Galanello R. Origa, R. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5:5-11
30. Cooley TB LP. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am Pediatr Soc. 1925;37:29.
31. Whipple GH BW. Racial or familial anemia of children associated withfundamental disturbances of bone and pigment metabolism (Cooley von Jaksch). Am J Dis Child. 1932;44:336.
32. Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease-thalassemia(Erythroblastic anemia of cooley): Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. J Pediatr. 1936;9(3):279–311.
33. Gurbak M, Sivasli E, Coskun Y, et al. Prevalence and hematological characteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23:419-25.

34. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Sep;2(9):a011692.
35. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Feb;3(2):a011775.
36. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 1-51.
37. Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams's Hematology* (6th ed). New York: McGraw-Hill 2001; 547-80.
38. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In: *The Thalassemia Syndromes* (Weatherall DJ, Clegg JB). Oxford: Blackwell Science. 2001; 65-120.
39. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480-7.
40. Weatherall D. Thalassemia: the long road from the bedside through the laboratory to the community. *Nat Med*. 2010 Oct;16(10):1112-5.
41. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 1991; 33: 195-7
42. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol* 1971;45:313-318.
43. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş, et al. Türkiye'de thalassemia ve anormal hemoglobin insidansı. *Nuray Matbbası*. Ankara 1978,19-26.
44. Akar N, Çavdar AO, Dessi E, Loi A, Pirastu M, Cao A. Beta thalassemia mutations in the Turkish population. *J Med Genet* 1987;24:378-379.
45. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, Cakar N, Mumusoglu S, Ozyuncu O, Altay C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:51-55.
46. Başak AN, Özçelik H, Ozer A, Tolun A, Aksoy M, Ağaoğlu L, Ridolfi F, Ulukutlu L, Akar N, Gürgey A, et al. The molecular basis of beta-thalassemia in Turkey. *Hum Genet* 1992;89:315-318.

47. Canatan D, Arcasoy A. Talassemiada kemik iliği transplantasyonu. Ankara Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası 1993;46:173-186.
48. Paulukonis S, Currier R, Coates TD, Vichinsky E, Feuchtbaum L. Impact of Immigration and Migration on Thalassemia Surveillance in California, 2004-2008. *Blood*. 2014;124(21):4855.
49. Hemoglobinopati ve Talasemi Eds: A Arcasoy, D Canatan, MR Köse, M Üstündağ. Ulusal Hemoglobinopati konseyi, 2. Baskı. 2003;11-19.
50. Canatan D, et al. Hemoglobinopathy prevention program in Turkey. *Thalassemia Reports* 2011; 1(s2):e4.
51. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966; 41(5): 815-30.
52. Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Özçelik H. Molecular and population genetic analyses of betathalassemia in Turkey. *Am J Hematol* 1998; 57(3): 215-20.
53. Tadmouri GO, Başak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin* 2001; 25(2): 227-39.
54. Keser I, Şanlıoğlu AD, Manguoğlu E. Molecular analysis of beta- thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. *Acta Haematol* 2004; 111(4): 205-10.
55. Nişli G, Kavaklı K, Aydınok Y, Öztop S, Çetingül N. Beta-thalassemia alleles in Aegean region of Turkey: effect on clinical severity of disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14(1): 59-65.
56. DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia 2007; 2025-38.
57. Robins SL, Kumar V. The Hematopoetic and Lymphoid Systems in Basic Pathology. Philadelphia: WB Saunders 1987; 356-60.
58. Pootrakul P, Sirarikapracha P, Hemsorach S. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia. *Blood* 2000; 96(7): 2606-12.
59. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;16(3): 307-26.
60. Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, (4th ed). California, USA: Academic Press 2005; 136-208.

61. Winichagoon P, Fucharoen S, Chen P, Wasi P. Genetic factors affecting clinical severity in beta-thalassemia syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 573-80.
62. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* [Internet]. 1997 Jun 7 [cited 2018 Jan 7];314(7095):1675–8.
63. Weatherall DJ. The thalassaemias. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A, Majerus P, editors. *Molecular basis of blood diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 157.
64. Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes*, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2001.
65. Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova’da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. *Türkiye Klin Pediatr Bilim Derg* [Internet]. 2007 [cited 2018 Jan 14];3(10):17–23.
66. Ünal S, Alfa Talasemi Sendromları Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):18-22
67. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):313–22.
68. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği 9. mezuniyet sonrası eğitim kursu* 2006: 62-4.
69. Canatan D. Thalassaemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*. 2014;38(5):305–7.
70. Cavdar AO, Arcasoy A. The incidence of -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol* 1971; 45: 312-8.
71. Kocak R, Alparslan ZN, Agridag G *et al*. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 181-4.
72. Gülbay G, Yeşilada E, Aydoğdu İ, Özgen Ü, Otlı G. Malatya’da Beta-Talasemi Mutasyonları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;16: 209-212.
73. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, Özcan Z. Ö, Talasemiler. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:33-40

74. Basak AN, Tuzmen S. Genetic Predisposition to β -Thalassemia and Sickle Cell Anemia in Turkey: A Molecular Diagnostic Approach. In: Methods in molecular biology (Clifton, NJ) [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 14]. p. 291–307.
75. Altay C, Gürgey A. Beta-thalassemia intermedia in Turkey. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1990 [cited 2018 Jan 14];612:81–9.
76. Başak AN, Talasemi Moleküler Genetiği Temel Moleküler Hematoloji Kursu erişim: www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/nazlibasak.pdf
77. Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview. In: *Current Views on Thalassemia* (Roath Stuart). Switzerland: Harwood Academic Publisher. 1992; 31-40.
78. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E *et al.* Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013; 98: 833-44.
79. KALMAN S, ATAY AA, SAKALLIOGLU O, OZGURTAS T, GOK F, KURT I, et al. Renal tubular function in children with beta-thalassemia minor. Nephrology [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Aug 29];10(5):427–9.
80. Durmaz B, Özkinay F. Tek hücrede real time PCR ile beta talasemi mutasyonlarının tanımlanması. Doktora Tezi. Genetik Doktora Programı-2009. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İzmir
81. Aessopos A, Vasilios Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today–prediction, prevention and management. Eur J Haematol 2007; 80:93-106.
82. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. Lancet. 1973; 21:1: 882.
83. Thein SL. Beta Thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998; 11:91–126.
84. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. Br J Haematol [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jan 16];152(5):512–23.
85. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: Revisited. Blood Cells Mol Dis. 2006; 37: 12–20.

86. Cappellini, Cohen A, Eleftheriou A *et al.* In: *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*, 2nd Revised edn. Nicosia (CY). 2008.
87. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007;13: 291-304.
88. Canan V. Talasemi İntermedia İzlemi Ve Komplikasyonlarının Yönetimi. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu erişim: <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/5utybilimsel/9komplikasyon.pdf>
89. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11:127–46.
90. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for Diagnosis and Management of Beta-Thalassemia Intermedia. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2018 Jan 16];31(7):583–96.
91. Kazazian HH, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck a, Adams JG. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood* 74 [Internet]. 1992;79(11):3014–8.
92. Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353:1135–46.
93. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* [Internet]. 2010 Feb 21 [cited 2018 Jan 16];12(2):61–76.
94. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1992;76(3): 649-68.
95. Onur O, Sivri A, Gümrük F. Beta thalassaemia: a report of 20 children. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 42-4.
96. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF *et al.* The β thalassaemias. In: *The Thalassaemia Syndromes* (Weatherall DJ Clegg JB). Oxford: Blackwell Science. 2001; 287-356.
97. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J (eds). *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. Thalassaemia International Federation 2000.
98. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemys. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders 2003; 842-920.

99. Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetzis et al. Rapid screening of multiple beta-globin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. *Clin Chem*. 2003;49(5):769–76.
100. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89(3): 739-61.
101. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341(2): 99-109.
102. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *TTB Sürekli Tıp Eğitimi Derg* [Internet]. 2004;13:58–9.
103. Dubey AP, Parakh A, Dubish S. Current Trends in the Management of Beta Thalassemia. *Indian J Pediatr*. 2008; 75: 739–743.
104. Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Los Angeles: OPAMP Technical Books; 2000.
105. Propper RD, Button LN, Nathan DG: New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood* 1980;55(1):55-60.
106. Capellini MD, Cohen A, Piga A, Porter J, Taher A (eds). *Guidelines for the clinical management of thalassemia 2nd ed*. Published by Thalassemia International Federation. Cyprus: Team up Creations; 2007.
107. Cohen AR, Galanello R, Pennel DJ, Cunningham MJ, Vinchinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 14-34.
108. Aydınok Y, Yaprak I, Karakaş Z, Duru F. Talasemide Konvansiyel Tedavi. Arcasoy A (ed). *Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi* 2003.
109. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115(2): 239-52.
110. Porter JB, Jawson MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989; 73(3): 403-9.
111. Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve selasyon. In Canatan D, Aydınok Y Eds. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Talasemi Federasyonu. Antalya. 2007; 159–173.

112. Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. *Audiology*. 1988; 27: 207-214.
113. De Virgiliis S, Congia M, Turco MP, et al. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1988; 63: 250-255.
114. Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(1): 1-6.
115. Barman Balfour JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassemia major and other transfusion-dependent disease. *Drugs* 1999; 58(3): 553-78.
116. Ağaoğlu L, Talasemide Yaşam. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):9-13
117. Aydınok Y. Talasemide Demir şelasyonu. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi erişim: www.thd.org.tr/html/35thd/Yeşim%20AYDINOK.pdf
118. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002;360(9332):516–20.
119. Sheth S. Iron chelation: An update. Vol. 21, *Current Opinion in Hematology*. 2014. p. 179– 85.
120. Allegra S, Cusato J, De Francia S, Pirro E, Massano D, Piga A, et al. Deferasirox pharmacokinetic evaluation in beta-thalassaemia paediatric patients. *J Pharm Pharmacol*. 2017 May;69(5):525–8.
121. Liaska A, Petrou P, Georgakopoulos CD, Diamanti R, Papaconstantinou D, Kanakis MG, et al. beta-Thalassemia and ocular implications: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2016 Jul;16:102.
122. Walia HS, Yan J. Reversible retinopathy associated with oral deferasirox therapy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.

123. Alavi S, Ebadi M, Ghazizadeh F, Arzanian MT, Shamsian B, Abdollah Gorji F. Efficacy and safety of deferasirox in beta-thalassemia major patients in Iran: a prospective study from a single referral center in Iran. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Feb;31(1):76–86.
124. Smith CH, Erlandson ME, Stern G, Schulman I. The Role of Splenectomy in the Management of Thalassemia. *Blood*. 1960 Feb 1;15(2):197 LP-211.
125. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsihirunrat K, Pongjantharasatien K, Na-Bangchang K. Coexistence of Malaria and Thalassemia in Malaria Endemic Areas of Thailand. *Korean J Parasitol*. 2015 Jun;53(3):265–70.
126. Leone G, Pizzigallo E. Bacterial infections following splenectomy for malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):1–21.
127. Anak S. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talasemide kemik iliği transplantasyonu. S 231- 42.
128. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(12):1780–4.
129. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. [cited 2018 Jan 21]; Available from: https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_PrimePagine.pdf
130. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. A new approach for bone marrow transplantation in class 3 thalassemic patients aged less than 17 years. *Blood*. 2004;104(4):1201–3.
131. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. p. 196–205.
132. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi M-R, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebocontrolled clinical trial. *Arch Iran Med*. 2006 Jul;9(3):266–8.
133. Rashidi M, Aboomardani M, Rafraf M, Arefhosseini S-R, Keshtkar A, Joshaghani H. Effects of Vitamin E and Zinc Supplementation on

- Antioxidants in Beta thalassemia major Patients. *Iran J Pediatr.* 2011 Mar;21(1):8–14.
134. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, et al. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(3):187–94.
135. Pignatti CB, Carnelli V, Caruso V. Thromboembolic events in beta thalassemia major: An Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-9.
136. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 87(1-2): 71-4.
137. Akar N, Kemahlı S, Uysal Z, Cin Ş. Thromboembolism in β -thalassemia major. *Acta Haematol* 1998; 100(3): 166.
138. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation.* 2002;106:2561-2566.
139. Tsomi K, Karagiorga-Lagana M, Karabatsos F, et al. Arterial elastorrhexis in beta-thalassaemia intermedia, sickle cell thalassaemia and hereditary spherocytosis. *Eur J Haematol.*2001;67:135-141.
140. Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350:857-859.
141. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities in inherited haemolytic syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:640-642.
142. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, et al. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis.* 2007;191:427-432.
143. Pignatti C, Cappellini MD, Stefano P, Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and Complications in Thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054: 40–47.
144. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: Demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med.* 1996;36(1):16–20.

145. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118: 3479.
146. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4):226-33.
147. Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M. Hydroxyl radical generation in beta-thalassemic red blood cells. *Free Radic Biol Med* 1995; 18(3): 611-5.
148. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):8–18.
149. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40–7.
150. De Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Apr;19(4):471–80.
151. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016 Sep;5:42–5.
152. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: A multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). In: *Pediatric Endocrinology Reviews.* 2004. p. 249–55.
153. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev [Internet].* 2010 Nov [cited 2017 Aug 30];24(6):239–44.
154. Tantawy AAG, El Bablawy N, Adly AAM, Ebeid FSE. Early predictors of renal dysfunction in β -thalassemia major and intermedia patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet].* 2004 Sep 1 [cited 2017 Aug 29];6(1):2014057.

155. Yaghobi M, Miri-Moghaddam E, Majid N, Bazi A, Navidian A, Kalkali A. Complications of Transfusion-Dependent β -Thalassemia Patients in Sistan and Baluchistan, South-East of Iran. *Int J Hematol stem cell Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2018 Jan 22];11(4):268–72.
156. Quinn CT, Johnson VL, Kim H-Y, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL, et al. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Aug 29];153(1):111–7.
157. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Karimi M. Renal tubular function in patients with beta-thalassaemia major in Zahedan, southeast Iran. *Singapore Med J* [Internet]. 2008 May [cited 2017 Aug 29];49(5):410–2.
158. A. Eleftheriou. About thalassemia. In: Y CDA, editor. *Talasemi Hakkında Herşey*. Antalya: Retma Matbaa; 2005. p. 22–35.
159. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA *et al.* Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 397-9.
160. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R *et al.* The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol* 2006; 61: 40-52.
161. Goni MH, Markussis V, Tolis G. Bone mineral content by single dual photon absorptiometry in thalassaemic patients. In: Ando S, Brancatti C Eds. *Endocrine disorders in thalassaemic patients*. Springer. Berlin Heidelberg. 1995, 47–81.
162. Kellenberger CJ, Schmutz M, Saurenmann T. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta thalassemia. *Am J Radiol* 2004; 183: 989–994.
163. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, Coates TD, Galanello R. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(6):917–20.
164. Blanche PA. Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: A status report. *The Lancet* 1981; 2: 1152-6.

165. Kan WY, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *Biotechnology* 1992; 24: 473-5.
166. Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited disorders: lessons from hemoglobinopathies. *Hum Mutat* 2005; 26(5): 399-412.
167. Shukla D. Platelet-activating factor receptor and signal transduction mechanisms. *FASEB J*, 1992; 6: 2296-2301
168. Nelson DL, Cox MM. Lehninger. *Biyokimyanın İlkeleri* (Çeviri editörü: Prof. Dr. Nedret Kılıç). 3. Baskı Palme Yayıncılık, Ankara, 2005. sayfa 374.
169. Kaiser E. Phospholipase A2: Its usefulness in laboratory diagnostics. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1999; 36(2): 65.
170. Nevalainen JT. Serum phospholipase A2 in inflammatory diseases. *Clin Chem*, 1993; 39(12): 2453.
171. Nevalainen JT, Hietaranta AJ, Gronroos JM. Phospholipase A2 in acute pancreatitis. New biochemical and pathological aspects. *Hepato-gastroenterology*, 1999; 46: 2731.
172. Farr RS, Cox CP, Wardlow ML, Jorgensen R. Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet activating factor (PAF). *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1980;15:318-30.
173. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009; 23:73-83.
174. Karabina SA, Gora S, Atout R, Nino E. Extracellular phospholipases in atherosclerosis. *Biochimie*, 2010;XXX:1-7
175. Hattori K, Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Purification and characterization of platelet activating factor acetylhydrolase II from bovine liver cytosol. *J Biol Chem*, 1995;270:22308-13.
176. Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature*, 1994;370:216-8.

177. Stafforini DM, McIntyre TM, Carter ME, Prescott SM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *J. Biol Chem*, 1987; 262:4215–4222.
178. McConnell JP, Hoefner DM. Lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Lab Med*, 2006;26:679-97.
179. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J*, 2001;354:1–7.
180. <http://www.case.edu/artsci/chem/faculty/salomon/CardiovascularDisease.htm>
181. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Progress in Lipid Research*, 2003, 42:93–114.
182. Stafforini DM, Carter ME, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Lipoproteins alter the catalytic behavior of the platelet-activating factor acetylhydrolase in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989;86:2393–7.
183. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25:923-931.
184. Ostermann G, Kostner GM, Gries A, Malle E, Till U. The contribution of individual lipoproteins to the degradation of platelet-activating factor in human serum. *Haemostasis*, 1989;19:160–8.
185. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AK, Bairaktari E, Miltiados G, Goudevenos JA, Cariolou MA, Chapman MJ. Altered distribution of platelet-activating factor acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *J. Lipid Res*, 2002; 43:256–263.
186. Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 121–125
187. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.

188. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999; 338: 479–487.
189. Marathe GK, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor acetylhydrolase, and not paraoxonase-1, is the oxidized phospholipids hydrolase of high density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278: 3937–3947
190. Münzel T, Gori T. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), a marker of vascular inflammation and systemic vulnerability. *Eur Heart J*. 2009; 30(23): 2829-2831
191. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 2805– 2809.
192. Tselepis AD, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl*. 2002; 3: 57-68.
193. Sudhir K. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(5):3100–3105.
194. Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2909–2917.
195. Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, et al. Relation of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with coronary artery calcification in young adults: the CARDIA Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1–7.
196. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148–1155.

197. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J* 2005; 26: 137–144.
198. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2523–2529.
199. Mannheim D, Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2008; 39: 1445–1448.
200. Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *FEBS Lett* 2001; 505: 357–363.
201. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, et al. Prevalence and Cluster of Cardiometabolic Biomarkers in Overweight and Obese Schoolchildren: Results from a Large Survey in Southwest Germany *Clinical Chemistry* 2008; 54: 317–325.
202. Seham M. Ragab, Manal A. Safan, Osama M. Obeid & Asmaa S. Sherief (2015) Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and their relation to premature atherosclerosis in β -thalassemia children, *Hematology*, 20:4, 228-238.
203. Abrahamson M. human cysteine proteinase inhibitörs. Isolation, physiological importance, inhibitory mechanism, gene structure and relation to hereditary cerebral hemorrhage. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988;48: 21-31
204. Rawlings ND, Barret AJ. Evolution of proteins of the cystatin superfamily. *J Mol Evol* 1990; 30: 60 -71
205. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 106: 974-80, 2002.
206. Sarnak M, Stehman-Breen C, Fried L, Jenny NS, Psaty B, Newman A, et al. Cystatin-C as a risk factor for incident heart failure in older adults. *J Am Soc Nephrol* 15: 125-30, 2004.

207. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):1–5.
208. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 38: 20-7, 1992.
209. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function—review. *Clin Chem Lab Med* 37: 389-95, 1999.
210. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
211. Mares J, Stejskal D, Vavroušková J, Urbánek K, Herzig R, Hlustík P. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pap Med* 2003; 147(2): 177-80.
212. Krause MW, Shah SV, Çeviri: Sipahioğlu. Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım. Andreoli TE, Carpenter CJC, Griggs RC, Benjamin IJ. Andreoli and Carpenter's *Cecil Essentials of Medicine* 7 th Edition. Çeviri Editörü: Selçuk Mısıktık: 2008;278-284.
213. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005;38:1-8
214. Soergel M, Kirchstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-184.
215. Langlois V. Laboratory evaluation at different ages In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia 2007: 39-54.
216. Andersen TB, Eskil-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(5):929-41.
217. Phan V, Brophy PD, Fleming GM. Acute renal failure: Prevention, causes, and investigation In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia 2007:607-627.
218. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323:121–128.

219. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115-1122
220. Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961;14:172-8.
221. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
222. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de ZD, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
223. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22(4):1087-92.
224. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652-60.
225. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT, Ridker PM, Libby P, Chapman HA. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 1999;104:1191-1197.
226. Koç M, Batur MK, Karaarslan O, Abalı G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease. *Cardiol J*. 2010;17(4):374-80.
227. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96. 68
228. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342-8.
229. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007;28:1598-1660.

230. Aksu H. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda hastalığın yaygınlığı ile aortun elastikiyet özellikleri arasındaki ilişki. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, 2008.
231. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, ve ark. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2566–2572; 2000.
232. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497.
233. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, ve ark. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54; 2000.
234. Bergel DH, *Cardiovascular Fluid Dynamics*, vol 1 . London Academic Press, 1972.
235. Gow BS. The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH(ed): *Cardiovascular Fluid Dynamics* London Academic Press, 1972, pp66-97.
236. Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
237. Perticone F, ve ark. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-196.
238. Wilkinson IB, ve ark. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-217. 85. Nichols W, Denardo S, Wilkinson I, ve ark. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens* 2008;10:295-303.
239. Schmitt M, Avolio A, Qasem A, ve ark. Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension* 2005; 46:227- 231.
240. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-462.

241. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. I. Aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-146.
242. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.
243. Çiftel M, Yılmaz O, Kardelen F, Kocabaş A. Carotid intima media thickness and arterial stiffness in children with acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol* 2014;35:16-21.
244. Myung Y, Seo HS, Jung IH, Lee NH, Suh J, Choi JH, et al. The correlation of carotid artery stiffness with heart function in hypertensive patients. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:134- 139.
245. Godia EC, Madhok R, Pittman J, Trocio S, Ramas R, Cabral D, et al. Carotid artery distensibility: a reliability study. *J Ultrasound Med* 2007;26:1157-1165.
246. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
247. O'Leary DH, Polak JF. Intima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 18- 21.
248. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23: 75–80.
249. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
250. Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 20–26.
251. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased Aortic Intima-Media Thickness A

- Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children. *Circulation* 2001;104: 2943–2947.
252. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 182–185.
253. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden, Writing group III, *Circulation*, 2000; 101(1):E16-E22.
254. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al.: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators, *Stroke* 1993; 24(9): 1297-1304.
255. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, *New Eng J Med* 1999; 340: 14-22.
256. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
257. Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, et al. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography, *J Ultrasound Med* 2005; 24: 469-474.
258. Seif El-din Abaza, Amina Abdel-Salam, et al. Carotid Doppler ultrasonography as a screening tool of early atherosclerotic changes in children and young adults with b-thalassemia major. *J Ultrasound* (2017) 20:301–308.
259. Kızıler A.R, Aydemir B, Kurtoğlu E, Uğur A, Beta Talasemi Minörlü Hastalarda Eser Element ve Oksidatif Hasar İlişkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(1): 28-32

260. Ostermann G, Lang A, Holtz H, et al. The degradation of platelet-activating factor in serum and its discriminative value in atherosclerotic patients. *Thromb Res* 1988; 52: 529-540.
261. Satoh K, Yoshida H, Imaizumi T, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins from patients with ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23: 1090-1092.
262. Shohet RV, Anwar A, Johnston JM, Cohen JC. Plasma platelet activating factor acetylhydrolase activity is not associated with premature coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 109-111.
263. Tselepis AD, Goudevenos JA, Tambaki AP, et al. Platelet aggregatory response to platelet activating factor (PAF), ex vivo, and PAFacetylhydrolase activity in patients with unstable angina: effect of c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 183-191.
264. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150: 413–419.
265. Khuseyinova N, Imhof A, Rothenbacher D, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease: Focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. *Atherosclerosis*. 2005;182:181.
266. Koenig W, Khuseyinova N, Löwel H, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Adds to Risk Prediction of Incident Coronary Events by C-Reactive Protein in Apparently Healthy Middle-Aged Men From the General Population: Results From the 14-Year Follow-Up of a Large Cohort From Southern Germany *Circulation* 2004; 110: 1903-1908.
267. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006;26:1586-93.

268. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Risk for Incident Coronary Heart Disease in Middle-Aged Men and Women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Circulation* 2004; 109: 837-842.
269. Tselepis AD, Hahalis G, Tellis CC, et al. Plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A(2) are increased in patients with β -thalassemia. *J Lipid Res.* 2010;51(11):3331–3341.
270. Gursel O , kürekçi AE , Tascilar E , İleri T , Altun D , Tapan S , ve diğ. B-talasemi majörlü çocuklarda erken ateroskleroz. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 ; 34 (8): 630 - 4 .
271. Mussab M, Ruzzante N, varognolo M ve ark. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998 Nov;36(11):859-65.
272. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L ve ark. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005 Jul;64(1):41-6.
273. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila. Evaluation and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004 Nov;62(5):344-50
274. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rathenbacher D. Plasma Concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2005 Feb;51(12):321-7.
275. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO ve ark. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
276. O'hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incipient peripheral arterial disease events in the elderly: results from the health study. *Arch Intern Med* 2005 Dec 12- 26;165(22):2266-70.
277. Brady TM, Townsend K, Schneider MF, et al. Cystatin C and Cardiac Measures in Children and Adolescents With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):247–256.

278. Velat Şen, Aydın Ece, Ünal Uluca et al. Urinary early kidney injury molecules in children with beta-thalassemia major, *Renal Failure*, 37:4, 607-613.
279. Aldudak B, Karabay Bayazit A, et al. Renal function in pediatric patients with beta thalassemia major. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1–2):109–112.
280. Mohkam M, Shamsian BS, Gharib A, et al. Early markers of renal dysfunction in patients with beta thalassemia major. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):971–976.
281. Naderi M, Sadeghi-Bojd S, Valeshabad AK, et al. A prospective study of tubular dysfunction in pediatric patients with Beta thalassemia major receiving deferasirox. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(8):748–754.
282. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth And Pubertal Development İn Transfusion-Dependent Children And Adolescents With Thalassaemia Major And Sickle Cell Disease: A Comparative Study. *J Trop Pediatr* 1999;45(1):23-30.
283. Gomber S, Dewan P Physical Growth Patterns and Dental Caries in Thalassemia Indian Pediatrics 2006;43:1064-1069.
284. Bots M L, Sutton-Tyrrell K. Lessons From the Past and Promises for the Future for Carotid Intima-Media Thickness, *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1599–1604.
285. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria E E. Ultrasound Evaluation of Carotid IntimaMedia Thickness in Children, *J Atheroscler Thromb*, 2015: 22; 1141-1147 .
286. Geerts C C, Bots M L, Ent C K. Parental Smoking and Vascular Damage in Their 5- year-old Children, *Pediatrics*, 129; 1; 45-54.
287. Tamura H, Suzue T, Jitsunari F. Evaluation of Carotid Arterial Intima-Media Thickness (IMT) and Its Relation to Clinical Parameters in Japanese Children, *Acta Med. Okoyama*, 2011, 65;1: 21-25.
288. Dawson J D, Sonka M, Blecha M B. Risk Factors Associated with Aortic and Carotid Intimal-Medial Thickness in Adolescents and Young Adults: the Muscatine Offspring Study, *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(24): 2273–2279.
289. Abdelsamei HA, El-Sherif AM, Ismail AM, Abdel Hakeem GL (2015) The role of the carotid doppler examination in the evaluation of atherosclerotic

- changes in b-thalassemia patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 7(1):e2015023.
290. Smith SC, Greenland P, Scott M, Grundy SM (2000) Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: writing group III. *Circulation* 101:111–116.
 291. Cheung YF, Chow PC, Chan GC, Ha SY (2006) Carotid intimamedia thickness is increased and related to arterial stiffening in patients with beta-thalassemia major. *Br J Haematol* 135(5):732–734.
 292. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327.
 293. Tantawy AA, Adly AA, El Maaty MG, Amin SA (2009) Subclinical atherosclerosis in young b-thalassemia major patients. *Hemoglobin* 33(6):463–474
 294. Sherief LM, Dawood O, Ali A, et al. Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia major: New diagnostic marker. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):69.
 295. Koçyiğit A, Doğan M, Yılmaz İ. Relation of age and sex with carotid intima media thickness in healthy children, *Turk J Med Sci* 2014, 44: 422-426
 296. Kusters D M, Wiegman A, Kastelein A J P. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia *Circ Res.* 2014;114:307-310.
 297. Lorenz M W, Markus H S, Bots M L. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis, *Circulation*, 2007;115:459-467.
 298. Jindal G, Chavan P, Kaur R et al. (2016) Carotid intima-media thickness and oxidative stress markers for assessment of atherosclerosis in children with β thalassemia major. *Thalassemia Reports*, 6(1).
 299. Akyüz Özkan E, Serin Hİ, Khosroshahi HE ve ark. Astımlı Çocuklarda Arteriyel Sertlik, Ayrılabilirlik ve Gerinim. *Med Sci Monit* . 2016; 22: 251-257.

300. Gedikli O, Altinbas A, Orucoglu A, Dogan A, Ozaydin M, et al. Elastic properties of the ascending aorta in patients with beta-thalassemia major. *Echocardiography*. 2007;24:830–6.

