



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİYE ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ HASTALARINDA DEMİR YÜKÜ İLE
KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLARIN
EKOKARDİYOGRAFIK İNDEKSLERLE KORELASYON
ÇALIŞMASI**

Dr. Gamze AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emel GÜRKAN

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki değerli bilimsel katkıları, asistanlığım süresince gösterdiği ilgi, sabır ve anlayıştan dolayı hocam Doç. Dr. Emel GÜRKAN'a teşekkür ederim. Asistanlığım süresince verdiği manevi desteği ve anlayışı nedeniyle hocam Prof. Dr. Hikmet AKKIZ, Prof. Dr. Murat SERT'e teşekkür ederim Ayrıca asistanlığım süresince bilimsel katkıları nedeniyle tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm çalışma arkadaşlarıma ve kardiyo­loji ABD çalışanlarına teşekkür ederim. Gerek meslektaşım gerek hayat arkadaşım olan eşime hayatımın her döneminde beni destekleyen anneme ve canım oğluma teşekkürler.

Dr. Gamze AKKUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VIII
ABSTRACT and KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Talasemi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Talasemi Tipleri	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Moleküler Patoloji ve Genetik	3
2.1.4.1. Beta Talaseminin Moleküler Patolojisi	4
2.1.4.2. Alfa Talaseminin Moleküler Patolojisi.....	5
2.1.5. Fizyopatoloji	6
2.1.5.1. Beta Talaseminin Fizyopatolojisi	6
2.1.5.2. Alfa Talaseminin Fizyopatolojisi	7
2.1.6. Diğer Talasemi Tipleri	8
2.2. Klinik Bulgular.....	9
2.2.1. Beta-Talasemia Majör	10
2.2.2. Alfa Talasemiler.....	13
2.3. Laboratuar Bulguları	14
2.4. Tanı	16
2.5. Talasemi Hastalarında Tedavi.....	17
2.5.1. Transfüzyon	17
2.5.2. Hemosiderozis ve Demir Şelasyonu	18
2.5.3. Şelasyon Tedavisi	20
2.5.3.1. Desferrioksamin (DFO)	20
2.5.3.2. Deferipron (DFP).....	21

2.5.3.3. Deferasirox	21
2.5.4. Splenektomi	22
2.5.5. Kök Hücre Nakli	22
2.5.6. Diğer Tedaviler	22
2.6. Diğer Talasemilerin Tedavisi	23
2.7. Eradikasyon ve Prenatal Tanı.....	23
2.8. Prognoz	24
2.9. Arteriyel Sertlik.....	24
2.9.1. Talasemi Hastalarında Arteriyel Sertlik.....	24
2.9.2. Arteriyel Sertlik ve Oluşum Mekanizmaları	24
2.9.3. Arter Sertleşmesi ve Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi	25
2.9.4. Arteriyel Sertlik İndeksleri.....	28
2.9.5. Arteriyel Sertlikte Genetik ve Biyolojik Mekanizmalar	31
2.9.6. Nabız Dalga Yayılımı ve Dalga Yansıması	32
2.9.7. Arteriyel Sertleşmenin ve Dalga Yansımasının Farmakolojisi	33
2.9.8. Arteriyel Sertlik Ölçümü.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Ekokardiyografik İnceleme	37
3.1.1. M-mod Ekokardiyografi	38
3.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi	38
3.1.3. Doku Doppler Ekokardiyografi	38
3.2. Arteriyel Sertlik Ölçümü.....	39
3.3. İstatistiksel Yöntemler	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Talasemi ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	41
4.1.1. Grupların Demografik Özellikleri.....	41
4.1.2. Hematolojik Bulgular.....	41
4.1.3. Biyokimyasal Bulgular	42
4.1.4. Ekokardiyografik Bulgular	43
4.1.5. Hemodinamik Değişkenler	44
4.1.6. Grupların Arteriyel Sertlik Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....	46
4.2. Sigara Kullanım Durumuna Göre Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	47

4.3. Demir Birikim Durumuna Göre Bulgular	50
4.3.1. Demografik Özellikler	50
4.3.2. Hematolojik Bulgular.....	51
4.3.3. Biyokimyasal Bulgular	51
4.3.4. Ekokardiyografik Parametreler	52
4.3.5. Arteriyel Sertlik Bulguları	53
5.TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	63
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. K.C. Demir Birikimi (LIC).....	19
Tablo 2. Talasemi ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	41
Tablo 3. Gruplar Arası Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4. Gruplar Arası Ekokardiyografik Parametreler.....	44
Tablo 5. Gruplar Arası Ekokardiyografik Olarak Ölçülen Doku Doppler Parametreleri.....	44
Tablo 6. Gruplar Arası Hemodinamik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 7. Gruplar Arası Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 8. Talasemi Hastalarının Sigara Kullanım Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	49
Tablo 9. Talasemi Hastalarının Ferritin Düzeyine Göre Demografik Özellikleri.....	51
Tablo 10. Talasemi Hastalarının Ferritin Düzeyine Göre Hematolojik Parametreleri.....	51
Tablo 11. Ferritin Düzeyine Göre Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 12. Ferritin Düzeyine Göre Gruplar Arası Ekokardiyografik Parametreler.....	52
Tablo 13. Ferritin Düzeyine Göre Gruplar Arası Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Periferik yaymada talasemik eritrositlerin hipokromileri (sol) ve mikrositerliği (sağ). Eritrositlerin merkezindeki solukluk çapının % 30'undan fazlasını kaplamakta ve eritrositlerin çapları 7 µm'den küçük gözleniyor.	15
Şekil 2. Arteriyelsertlik oluşum mekanizmaları.....	27
Şekil 3. Karotid nabız dalgasında artırma basıncının şematik gösterimi P1: Erkensistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik; ΔP sistolik ve diyastolik basınç farkı ⁶³	29
Şekil 4. Murgo tip A dalga ve tip C dalgaları görülmekte. PP = nabız basıncı; Ppk = pik basınç; Pi = infleksiyon basıncı; ΔP = Ppk - Pi.....	33
Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarında tanı algoritması	37
Şekil 6. TENSIOMed arteriograf ve ölçüm için hasta pozisyonu	39
Şekil 7. Talasemili hastalarda kontrollere göre lipid düzeyleri belirgin olarak düşük bulundu (P<0,05).....	43
Şekil 8. Talasemik hastalarda ortalama kan basıncı ile E/A oranı arasındaki korelasyon	45
Şekil 9. Talasemik hastalarda ortalama kan basıncı ile Aortik AG arasındaki korelasyon	46
Şekil 10. Talasemi ve sağlıklı kontrol grubu arasında aortik sertlik indeksi.....	47
Şekil 11. Talasemi hastalarında sigara kullanımına göre NDH	50
Şekil 12. Talasemi hastalarında ferritin düzeyine göre NDH aortik değişimi	54

KISALTMALAR LİSTESİ

VYA	: Vücut yüzey alanı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
OEV	: Ortalama eritrosit hacmi
BK	: Beyaz küre
BNP	: Beyin natriüretik peptid
CRP	: C reaktif protein
Total-K	: Total kolesterol
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
SV DŞÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SV SŞÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
FS	: Fraksiyonel kısalma
SVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
E'	: Doku doppler erken diyastolik pik doluş hızı
A'	: Doku doppler atriyal sistol pik doluş hızı
IVRT	: İzovolümik gevşeme zamanı
MK-DT	: Mitral kapak deselerasyon zamanı
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
NB	: Nabız basıncı
NDH	: Nabız dalga hızı
Aortik AG	: Aortik arttırma göstergesi
DFP	: Deferipiron
HPFH	: Fetal hemoglobin herediter persistansı
DFO	: Desferrioksamin

ÖZET

Talasemi Hastalarında Demir Yüğü İle Kardiyovasküler Fonksiyonların Ekokardiyografik İndekslerle Korelasyon Çalışması

Amaç: Beta talasemi kronik hemolitik anemi ile karakterize hayat boyu transfüzyon bağımlılığının olduğu bir hastalıktır. Damarsal etkilenme sonucunda endotelial disfonksiyon ve arteriyel sertlik görülmektedir. Kronik hemoliz sonucu myokardiyumda demir birikimi kalp krizi dahil birçok kardiyak komplikasyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda talasemi majör ve intermedia hastalarında arteriyel sertlik parametrelerinin ekokardiyografik ve osilometrik (arteriyograf) yöntemlerle incelenmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya her iki cinsiyetten 44 gönüllü katılımcı (24 talasemi hastası, 20 kontrol grubu) alındı. Hastaların hematolojik ve hemodinamik parametreleri kayıt edildi. Arteriyel sertlik göstergesi olarak aortik arttırma göstergesi (aortic AG), nabız dalga hızı (NDH), aortic strain, distensibilite ve aortic sertlik indeksi bakıldı. Nabız dalga hızı ve aortic AG arteriyograf ile diğer parametreler ekokardiyografik olarak ölçüldü.

Bulgular: Vasküler kompliance belirleyicisi olarak bakılan parametrelerden aortic strain ve arteriyel sertlik indeksi iki grup arasında anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$). Aort nabız dalga hızı talasemi hasta grubunda sınırda anlamlı saptandı. Ferritin düzeyi yüksek hasta grubunda nabız dalga hızı düşük ferritin düzeyli hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,047$). Doku doppler ölçümlerinden erken (E') ve geç (A') mitral anüler diyastolik doluş hızları beta talasemi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla; $p = 0,06$, $p < 0,01$)

Sonuç: Ekokardiyografik doku doppler değerlendirmesi talasemi hastalarında diyastolik disfonksiyon gelişimini belirlemede yararlı bulunmuştur. Arteriyel sertlik indeksleri, özellikle aortic strain, arteriyel sertlik indeksi ve nabız dalga hızı, talasemi hastalarında demir birikimine bağlı vasküler yaşlanmayı belirlemede başvurulabilecek kolay ve güvenilir ölçümlerdir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, demir yüğü, arteriyel sertlik, ekokardiyografik indeksler

ABSTRACT

The Correlation Study of Cardiovascular Functions and Iron Overload by Echocardiographic Indices in Thalassemia Patients

Aim: Beta thalassemia is a disease which is characterized by chronic hemolytic anemia and multiple transfusion dependence. Endotelial disfunction and arterial stiffness can develop. Therefore, iron overload may lead to myocardial infarction and other cardiac complications. In this study, we planed to evaluate arterial stiffness with echocardiographic and oscillometric (TensioMed arteriography) methods in thalassemia patients.

Methods: We enrolled 44 participants from both gender (24 thalassemia patients, 20 control patients). Hematologic and hemodynamic parameters were recorded. Arterial stiffness was assessed non-invasively by measurement of pulse wave velocity, augmentation index, aortic strain, distensibility and arterial stiffness index by using TensioMed arteriography and echocardiography.

Results: Aortic strain and arterial stiffness index were found to be significant between two groups ($p=0.003$ versus $p<0.001$, respectively). Pulse wave velocity had borderline significance between thalassemia and control patients. Pulse wave velocity was higher in increased ferritin level group ($p=0.047$). Tissue doppler early (E') and late (A') mitral annular diastolic filling velocities in patients with beta thalassemia were significantly lower than the control group ($p = 0.06$, $p < 0.01$, respectively).

Conclusions: Our findings suggest that tissue Doppler echocardiographic evaluation was useful in determining the development of diastolic dysfunction in patients with thalassemia. Arterial stiffness indices, especially aortic strain, arterial stiffness index and pulse wave velocity are a useful and easy methods to predict risk of vascular aging at thalassemia patients.

Keywords: Thalassemia, iron overload, arterial stiffness, echocardiographic indices.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi kronik hemolitik anemi ile karakterize hayat boyu transfüzyon bağımlılığının olduğu sistemik bir hastalıktır. Kronik hemoliz ve transfüzyonlar sonucu tüm vücutta demir birikimi ile seyrederek kalp krizi dahil birçok kardiyak komplikasyonlara neden olmaktadır.⁽⁴¹⁾ Kardiyak bulgularla birlikte damarsal etkilenme sonucunda endotelial disfonksiyon ve artmış arteriyel sertlik görülmektedir.⁽⁴¹⁾

Artmış demir yükünün diğer etkileri damar endotelinde lipid peroksidasyonu sonucu aterogenezi başlatması ve endotel bağımlı nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile oluşur. NO sentezinin inhibisyonu ile elastik dokuda bozukluk ve sonuçta arteriyel sertlik ilerler.⁽⁴²⁾

Ateroskleroz, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ölüm ve morbidite sebepleri arasında önemli yer tutmakta olup, önlenmesi ve yeni erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için araştırmalar sürmektedir. Klinik belirtileri oluşmadan önce ateroskleroza belirlemek için kullanılan yöntemlerden birçoğu endotel işlev bozukluğu saptamaya yöneliktir. Yapılan çalışmalarda, talasemi hastalarında ateroskleroz gelişimi açısından vücut demir yükünün öneminden bahsedilmiştir.⁽⁷⁴⁾ Ateroskleroz gelişimine arteriyel sertlik artışı eşlik eder. Arteriyel sertlik ilerledikçe nabız dalga hızı (NDH) artar ve hastalarda mortalitenin önemli belirleyicisidir. Bu etkinin klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden üstün olduğu gösterilmiştir.⁽⁷⁵⁾

Arteriyel sertlik basınç sensörlerine dayanan yöntemler, lokal değerlendirme yapan ultrasonografik ölçümler, ekokardiyografik olarak ve osilometrik bir yöntem olan arteriograf ile belirlenebilir.

Biz çalışmamızda beta talasemi majör ve talasemi intermedia hastalarında kronik hemoliz ve transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesinin kardiyovasküler etkilerini araştırmayı ve bunu ekokardiyografik ve osilometrik olarak değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi

2.1.1. Tanım

Talasemi hemoglobinin globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapımının azalması veya hiç olmamasına bağlı genellikle hipokrom mikrositer anemiyle karakterize hereditör bir grup hastalıktır. Talasemi ilk kez Detroitli bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından 1925 yılında derin anemi, dalak büyümesi, gelişme geriliği ve kemik deformiteleri gibi bulguları olan çocuklarda ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 1932 yılında Whipple ve Bradford, inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldikleri için hastalığa eski Yunanca “deniz” anlamına gelen “thalass”dan türetilen talasemi adını vermişlerdir.⁽¹⁾

2.1.2. Talasemi Tipleri

Talasemiler yapımı azalmış veya hiç yapılamayan globin zincirlerine göre alfa, beta, delta beta vb. gibi isimlendirilir. Kolay anlaşılabilirliği yönünden talasemiler alfa ve beta olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ayrıca hastalık kantitatif özellikte olduğundan ve klinik bulguların şiddeti globin zincirinin sentezinin miktarına bağlı olduğundan β^0 ve β^+ talasemi örneğinde olduğu gibi etkilenen globin zincirinin tam veya kısmi eksikliğine göre sınıflandırma yapılabilir. Kalıtsal fetal hemoglobinin varlığı β globin sentezinin azalması ve kompensatuar olarak γ globin üretimindeki artışının görüldüğü benzer hastalık oluşturabilir. Hastalığın homozigot formu olan talasemi majör kromozom 11 üzerinde yer alan iki ayrı beta talasemi allellerinin kalıtımı sonucu oluşur ve Cooley anemisi olarak isimlendirilir. β -talasemi için kullanılan diğer terimler Akdeniz anemisi, Von Jaksch anemisi, target hücre anemisi, eritroblastik anemi ve ailesel mikrositozdur.

2.1.3. Epidemiyoloji

Talasemiler, Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri, Hindistan, Güney Doğu Asya ve Pasifik adalarını içine alan geniş bir kuşakta yayılım gösterir. Güney Doğu Asya toplumlarında alfa-talasemi, beta-talasemiye göre daha fazla görülür.⁽²⁾ Alfa talasemi için Tayland’da % 4,8-10 gibi bir insidans bildirilmiştir.⁽³⁾ Alfa talasemiye bağlı hastalık sıklıkla Güney Doğu Asya ve Çin’de belirgin iken sporadik olanlar Hindistan, Kuveyt,

Ortadoğu, Yunanistan, İtalya ve Kuzey Avrupa’da saptanmıştır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 3 kadarı (150 milyon) beta-talasemi geni taşıyıcısıdır. Bu genler özellikle İtalya ve Yunanistan’da yaşayanlarda daha sıktır. Taşıyıcıların en yüksek prevalansı azalan sıklıkta olmak üzere; Sardunya % 11-34, Po nehrinin Ferrara yakınındaki delta bölgesinde % 20 ve Sicilya % 10’dur. Beta talasemiye Kuzey ve Batı Afrika, Türkiye, İran ve Suriye’de daha az rastlanmaktadır. Hindistan ve Pakistan’da; Yahudiler ve Araplarda da tarif edilmiştir. Kuzey Amerika’da talasemi İtalyan ve Yunan kökenli olan ve siyah ırkta bildirilmiştir. Sağlıklı siyah erkeklerde yapılan bir taramada heterozigot beta talasemi % 1,4 oranında saptanmıştır. Göç, değişken etnik gruplarla evlilikler ve nüfusun göreceli büyüme dağılımı talasemi prevalansını değiştirebilmektedir. Talasemi’nin eski dünya’da ve Malezyada dağılımı sıtma dağılımı ile benzerlik gösterir. Talasemik kırmızı hücrelerdeki düşük Hb konsantrasyonu sıtma paraziti için hayati bir besin kaynağıdır. Türkiye’de Akdeniz bölgesinde İçel ilinde yapılan bir çalışmada beta talasemi taşıyıcı sıklığının (% 3,1) olduğunu göstermiştir.⁽⁴⁾

2.1.4. Moleküler Patoloji ve Genetik

Hemoglobinler değişen çevreye göre oksijen taşıma işlevini sürdürebilmeleri için embriyo, fetus ve erişkinde farklılık gösterir. Her hemoglobin çift halinde iki farklı globin zincirine birer “hem” molekülünün bağlanmasından oluşan bir tetramerik yapıya sahiptir. Embriyonik hemoglobinler sırasıyla Hb Gower 1, Hb Portland, Hb Gower 2, fetal hemoglobin (HbF); erişkin hemoglobinleri ise HbA ve HbA2 yapısındadır.

Hemoglobin molekülününübin zincir genleri ikin gli farklı gen kümesinden oluşur. Bunlardan Alfa gen kümesi 16. kromozom üzerinde lokalize, bir embriyonik zeta geni, bir çift erişkin alfa geni, üç psödogen ve fonksiyonu bilinmeyen teta geni içerir. Beta gen kümesi 11. kromozom üzerinde yer alır; embriyonik bir ϵ geni, bir çift fetal gen $G\gamma$ (G =glisin), $A\gamma$ (A =alanin), erişkin tip delta ve beta geni ve psödogenden oluşmaktadır. Genlerin kromozomlar üzerindeki dizilimi beta gen kümesinde $5'-\epsilon-G\gamma-A\gamma-\psi\beta-\delta-\beta-3'$ ve alfa gen kümesinde ise $\zeta_2-\psi\zeta_1-\psi\alpha_2-\psi\alpha_1-\alpha_2-\alpha_1-\theta_1-3'$ düzenindedir. Psödogenler gelişimin erken evrelerinde aktif olmakla birlikte ilerleyen dönemlerde fonksiyonlarını kaybederek kalıntı halinde bulunan genlerdir.

Gobin zincirlerinin oluşumu herhangi bir proteinin yapılmasından farklı değildir. Yapısal genin DNA’sından m-RNA aracılığı ile sitoplazmaya bir bilgi akımı

olmaktadır. Globin geni kopyalandığı sırada RNA polimeraz enzimi etkisiyle bir mRNA molekülü oluşur. Globin genlerinin ilk kopyası hem intronları hem de ekzonları içeren geniş bir öncül mRNA molekülüdür. Bu molekül çekirdekte küçük değişikliklere maruz kalır. İlk olarak intronlar kesilir ve ekzonlar birbiriyle uç uca birleşir. Takiben mRNA molekülünün 5' ucuna bir "CAP" nükleotidi 3' ucuna ise bir poly A' ilave edilir. Bu şekilde işlenmiş mRNA globin zincir yapımı için bir kalıp vazifesi görmek üzere sitoplazma içine hareket eder.

Aminoasitler taşıyıcı RNA'larla (tRNA) kalıba aktarılır. Her aminoasit için özel bir tRNA vardır. Bir globin zincirinde aminoasitlerin düzeni üçlü baz yapısıyla tayin edilir. Üç bazdan oluşan (kodon) belirli bir aminoasiti tanımlar. Buna karşılık t-RNA'lar üç baz içerir (antikodon). Bunlar belirli aminoasitlerin mRNA kodonlarının tamamlayıcılarıdır. Taşıyıcı RNA'lar ve kodon/antikodon bazları çift teşkil etmesiyle gereken doğru pozisyonu bulur. İlk t-RNA pozisyona girince birkaç protein başlama faktörüyle ve ribozomal alt üniteler arasında bir başlangıç kompleksi oluşturur. Globin zincirleri bu şekilde iki aminoasit uzunluğuna ulaşır. Daha fazla tRNA'ların uygun pozisyonlara hareketiyle globin zincirleri büyür. Spesifik başlamada AUG ve sonlanmada UAA, UAG, UGA kodonları mevcuttur. Ribozomlarda sonlanma kodonuna erişince nakil olayı durur ve tamamlanmış globin zincirleri serbest hale gelir. Herbir globin zinciri "hem" ile birleşir ve hemoglobin molekülünün son şeklini vermek üzere iki globin zinciri birleşirler.

Genin normal kopyalanmasını, mRNA'nın oluşumunu veya proteine dönüşümünü engelleyen bozukluklar talasemi kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur.

2.1.4.1. Beta Talaseminin Moleküler Patolojisi

Beta talasemi fenotipine neden olan iki yüzden fazla gen mutasyonu mevcuttur.

⁽⁵⁾ Bu mutasyonların bazıları beta globin genlerini inaktive ederek β^0 -talasemi fenotipi oluşturur. Diğerleri ise globin zincir yapımını kısmen sağlayarak β^+ -talasemiye neden olur. Beta talasemi geninin büyük bir kısmının kaybına neden olan mutasyonlar nadirdir. Mutasyonlar beta geninin intronlarında , ekzonlarında veya genin uç kısımlarında (5' veya 3' bölgelerinde) bulunur. Bazı ekzonlarda baz değişikliği anlamsız (nonsense) mutasyonları oluşturur. Örneğin bir kodonda bir baz değişimi mRNA'nın kodlayan kısmının ortasında bir kodonun durmasıyla sonuçlanır. Böylece

globin zincir yapımı erken sonlanır, globin zinciri kısalır ve fonksiyon kaybı olur. Diğer ekzon mutasyonlarından biri de çerçeve kayması “frameshift” ile sonuçlanır. Bu durum kodonda bir veya iki bazın kaybolması veya araya girmesiyle kusurlu bölgenin ilerisinde genetik kodun okuma çerçevesinin dışında kalmasına yol açar. İntron/ekzon birleşme noktalarındaki tek bazlı yer değiştirmeler ekzonların uç uca gelme olayını tamamen engellediği için β^0 -talasemi fenotipinin oluşumuna neden olur. Bazı intron mutasyonları ise, ekzonlar için değişik uç uca gelme bölgeleri yarattığından, hem normal hem de anormal m-RNA ürünlerinin oluşmasını sağlar. Bu duruma bağlı olarak oluşan fenotip β^+ talasemidir. Beta globin geninin baz değişimi ile oluşan mutasyonlarından bazıları, beta globin geninin transkripsiyonunu etkileyen mutasyonlardır. Bu mutasyonlar klinik olarak hafif veya çok hafif beta-talasemi fenotipine neden olur.⁽⁵⁾

Beta talasemide genel moleküler patoloji beta gen bölgesindeki tek nokta mutasyonudur.⁽⁶⁾ Ülkemizde talasemi mutasyonları çok heterojendir. Toplam 35’in üzerinde mutasyon olduğu bilinmektedir. Mutasyonların dağılımı büyük farklılıklar göstermez.⁽⁷⁾

2.1.4.2. Alfa Talaseminin Moleküler Patolojisi

Alfa talasemi çoğunlukla alfa globin oluşumunu sağlayan zincir genlerin kaybına bağlı olarak gelişir. Alfa-talasemi, 16. kromozom üzerinde yer alan, her iki alfa genin kısmen veya tamamen kaybı veya ζ genini de içine alan α -gen kümesi kaybına bağlı olarak gelişir. Daha nadir olarak alfa talasemi, alfa globin genlerinin ifadelerini düzenleyen elemanların bulunduğu, alfa-geninin 5’ tarafında çok hassas bölgenin kaybıyla da ilişkilidir.⁽⁵⁾

Alfa-talaseminin moleküler temeli beta talasemilere göre daha karışıktır ve kromozom üzerinde iki adet bulunan alfa-genlerinden biri sabit kalırken diğerinin kaybı söz konusu olabilir.

Alfa-talasemiye neden olan diğer bir neden de alfa globin zincir gen kaybına neden olmaksızın beta talasemiye benzer şekilde alfa genini kısmen veya tamamen inaktive eden mutasyonlardır. Bu mutasyonlar alfa- globin zincir yapımı için alfa geninde mRNA oluşumundan globin zincirinin tamamlanmasına kadar olan safhalardaki gen kusurlarına neden olur.^(1,5)

2.1.5. Fizyopatoloji

2.1.5.1. Beta Talaseminin Fizyopatolojisi

Beta talasemide beta zincir genindeki mutasyonlar nedeniyle beta-globin zincirleri ya hiç yapılamaz ya yapımı azalmıştır. Bunun sonucunda hemoglobin yapımında azalma ve yapımı normal hızda devam eden alfa globin zincirleri lehine oluşan zincir dengesizliği gelişir.

Hemoglobin yapımında kullanılmayan alfa globin zincirleri hemoglobinin yapıldığı tüm kırmızı seri hücrelerinde çözünmeyen inklüzyon cisimleri oluşturarak hücre içinde çöker ve hücre membranının bozulmasına neden olur. Eritrosit membran hasarı, ortamda fazla bulunan α zincirlerinden hemikrom oluşumu ve α zincir ürünlerinin parçalanması olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Membrana bağlı hemikromlar, membranlarda band 3 kümelenmesini oluşturur. Bu kümeler IgG ve kompleman ile opsonize olur ve makrofajlarca yokedilir. Serbest α zincirlerinin yıkım ürünleri de eritrosit membranlarına hasar verir. Demir birikimi, serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olarak eritrosit membranındaki lipid ve protein gibi komponentlere ve intrasellüler organellere hasar verir. Sonuç olarak esnekliği olmayan, sert ve dehidrate eritrosit oluşumuna neden olur. Eritrosit içerisinde esnekliği olmayan cisimciklerin varlığı, eritrositlerin dalaktan geçişi sırasında yıkılmasına da katkıda bulunur. Böylece kemik iliğinde çekirdekli kırmızı seri hücreleri olgunlaşmalarını tamamlamadan , yapıldıkları yerde parçalanırlar ve etkisiz (inefektif) eritropoiez oluşur. Alfa-inklüzyon cisimcikleri içeren eritrositlerde ise yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gelişir. Eritrosit iskelet proteinlerinde değişmeler, eritrositlerin rijiditesinde artış, deforme olma kabiliyetinde azalma ve yüzeylerinde yeni antijenik oluşumlar gelişir.⁽⁹⁾ Dolayısıyla eritrositler normal yaşama sürelerini tamamlamadan dalakta parçalanırlar. Dalak aktivitesindeki artıştan dolayı hipertrofiye uğrar ve gelişen splenomegali, anemiye katkısı olan plazma volumunun artışına ve hipersplenizme neden olabilir.

Eritroid seri hücreleri normal yaşam sürelerini tamamlamadan kemik iliği ve periferik kanda parçalanmalarından dolayı ürik asit ve indirekt bilirubinde artma, haptoglobinde azalma görülür. Anemi eritropoietin yapımı için bir uyarıcıdır. Beta-talasemi majörlü olgularda hemoglobin yapısının önemli bir kısmını oluşturan HbF'in, oksijene afinitesi yüksek bir hemoglobin olduğu için doku anoksisi artarak, eritropoietin yapımının da artışına neden olur. Eritropoietinin etkisi ile kemik iliği aktivitesi artar,

eritroid doku genişler, iskelet deformiteleri, osteoporoz ve ekstramedüller hemapoiyetik kitleler gelişir. Bu kitlelerin hem dalak büyüklüğüne hem de kemik deformitelerine katkısı vardır.^(1,3,10)

İnefektif eritropoieze sekonder olarak aşırı kemik iliği eritroid seri aktivitesi artışı demir absorpsiyonunda artışa yol açarak demir birikimine katkıda bulunur. Eritrosit ömrünün kısalması ve yapılan transfüzyonlar aşırı demir birikiminin diğer nedenleri arasındadır. Aşırı demir bu hastalarda miyokard, karaciğer, endokrin organlarda birikir.^(1,11) Ağır talasemili bazı olgularda tromboza eğilimin artışı görülmüştür. Eritrosit membran değişikliğinin kronik trombosit aktivasyonuna katkısı vardır. Ayrıca bu olgularda protein C, protein S eksikliği ve plazma thrombin-antitrombin III kompleksi seviyelerinin artışı gözlenmiştir.^(3,12)

Doğumdan sonra fetal hemoglobinin yapımı durur. Ancak erişkinde kırmızı seri genç hücreleri gamma zincir üretimine az da olsa devam eder. Kemik iliğinde rölatif olarak fazla gamma zincir yapan hücreler ve bu zincirlerin HbF'i oluşturmak için alfa zincirleri ile birleşmesi sayesinde bu hücreler serbest alfa zincirleri inklüzyonlarının zararlı etkilerine karşı kısmen korunmuş olur. Bu hücreler selektif yaşam avantajına sahip oldukları için çevre kanında da bulunur. HbF yüksekliği beta-talasemi major ve intermedialıların karakteristik bulgusudur. Delta zincir yapımı bozulmadığı için HbA₂'de göreceli artış beta-talasemiye özgü diğer bir bulgudur.

2.1.5.2. Alfa Talaseminin Fizyopatolojisi

Alfa-talasemi sendromları, ağır (α talasemi tip 1) ve hafif (α talasemi tip 2) formlara yol açan defektler şeklinde sınıflandırılmıştır; α^0 -talasemi ve α^+ talasemi. Alfa zincir yapımının hiç bulunmadığı α^0 -talasemiler, öte yandan azalmakla birlikte α globin genlerinden, değişken miktarlarda globin zinciri sentezlenmesinin olduğu α^+ talasemi şeklinde tanımlanmaktadır. Alfa⁰-talasemiler genellikle cis pozisyonunda α genlerinin, primer düzenleyici sekansın tamamı (HS40) veya sadece HS40'yı düzenleyici unsurun delesyonu sonucu gelişir.

Alfa⁺ talasemiler genellikle tek α geninin delesyonu veya daha az sıklıkta α^1 veya α^2 -genlerinden birinde talasemi oluşturan nokta mutasyonu sonucu gelişir. Transkripte edilmeyen proteinin 3'bölgesinin (α constant spring) nokta mutasyonu, talasemik hemoglobinopatiye bir örnek olup, hemoglobin dengesizliği oluşur.⁽¹²⁾

Beta talasemideki gibi alfa talasemide de zincir miktarlarında dengesizlik mevcuttur. Alfa globin zincir yetersizliğinden dolayı hemoglobin yapımında kullanılmayan β ve γ globin zincirlerinin birikimi mutadır. Beta-talasemiden farklı olarak embriyonik fetal hemoglobinlerin yapımları da etkilenir. Alfa talasemi mutasyonlarına bağlı olarak bu hemoglobinlerin yapımı ya azalır veya olmaz. Bu durum gamma zincir birikimine neden olur. Doğumdan sonra, majör hemoglobin olan HbA'nın yapımının azalmasından dolayı beta globin zincirleri birikir. Beta ve gamma globin zincirleri kısmen çözünebilen ve stabil olmayan (unstable) hemoglobin tetramerlerini oluşturur. Bu tetramerlerden dört gama globin zinciri Hb Bart'ı ve dört beta globin zinciri de HbH'ı oluşturur. Alfa talasemide zincir miktarlarındaki dengesizlik çoğunlukla olgun eritrositlerin, daha az oranda da eritroid seri öncül hücrelerinin yıkımına ve dolayısıyla kısmen inefektif eritropoeze neden olur.

HbH hastalığında beta globin tetramerlerinin oluşturduğu inklüzyon cisimleri eritrositlerin içinde çöker ve membrana bağlanır. Bu cisimleri içeren eritrositlerin membranı bozulur ve bu eritrositler dalak kapillerlerinden geçerken akım hızını menfi olarak etkiler dalakta yakalanarak makrofajlar tarafından fagosite edilir. HbH hastalığında aneminin artışına katkısı olan en önemli faktör eritrositlerin hemolizi olmasına rağmen etkisiz eritropoezistir.⁽¹³⁾ Gama globin zincir tetramerleri (Hb Bart's) hücre içinde çökmeye, inklüzyon cisimleri oluşturmaya beta-globin zincir tetramerlerinden daha az eğilimlidir.⁽¹⁴⁾ Yüksek Hb Barts düzeyine sahip infantlarda ciddi intrauterin hipoksi, kapiller permeabilite artışı ve hidrops fetalis tablosu gelişir. Genellikle gebeliğin ileri dönemlerinde veya termde fetal ölüm görülür. Ayrıca fetal oksijen düşüklüğü, hipertrofik plasenta ve gelişim anomalilerine sebep olur .

HbH ve Hb Barts oksijene fazla ilgi duyan hemoglobinler oldukları için dokuları oksijen ihtiyacını sağlamada yetersiz kalırlar. Taşıdıkları oksijeni dokulara vermediklerinden dolayı doku anoksiktir.

2.1.6. Diğer Talasemi Tipleri

Talasemiler bir veya daha fazla globin zincir sentezinde bozukluk olması ve sonucunda defektif hemoglobin üretimi, yapısı bozulmuş kırmızı küre üretimi ile karakterizedir.

$\delta\beta$ – (delta beta) talasemiler: Heterojen bir gruptur. Bazı vakalarda delta veya beta globin zincirleri sentezlenmez. Bu vakalar HbF üretimine göre sınıflandırılırlar.

($\delta\beta^0$) talasemiler: Homozigot formlarında delta veya beta genlerinin sentezlenmemesi ile oluşur. Sadece HbF üretimi mevcuttur. HbA ve HbA2 yapılmaz. Heterozigot olanlarda HbA2 normal veya düşük olabilir. HbF seviyesi %5-20 arasında değişir.

($\delta\beta^+$) Talasemi ve Hb Lepore hastalığı: Bu talasemi tipinde normal üretilen alfa zincirleri ile birlikte nonalfa zincirlerinden olan delta zincirinin N terminal ucu ile beta zincirinin C terminal ucunun birleşmiş olması sonucunda meydana gelir.

Delta talasemiler azalmış delta zincir yapımı buna bağlı azalmış HbA2 ile karakterize klinik durumlardır. Klinik olarak beta talasemi trait'e benzerler.

Diğer bir talasemi çeşidi epsilon, gama, delta ve beta (ϵ –, γ –, δ –, β –)zincir sentezinin defektif olması ile karakterizedir. Homozigot olanların yaşamla bağdaşması mümkün değildir.

Fetal hemoglobin hereditör persistansı (HPFH): Delesyonel ve nondelesyonel form olarak sınıflandırılır. HPFH'nin delesyonel formu $\delta\beta$ talasemiye benzer.

($\delta\beta^0$) HPFH de delta zincir yapımı iyi derecede korunmuş diğer zincir yapımlarının azaldığı klinik durumlardır. Delesyonel form olarak da isimlendirilir.

HPFH'nin nondelesyonel tipleri beta globin geninde birçok nokta mutasyonu ile ilişkilidir. Bu klinik tip birçok farklı populasyonda bulunmaktadır. Sonuç olarak heterojen grup HPFH formları azalmış fetal Hb ile karakterizedir.⁽¹⁵⁾

2.2. Klinik Bulgular

Beta talasemi klinik durum göz önüne alınarak sınıflandırıldığında majör klinik bulguları ve derin anemisi olan hastalar talasemi majör, anemisi düzenli transfüzyon gerektirmeyen hastalar talasemi intermedia, anormal eritrosit morfolojisi olmasına rağmen anemisi olmayan veya hafif olan hastalar talasemi minör, talasemi geni taşımasına rağmen anormal eritrosit morfolojisi göstermeyen hastalarda talasemi minima olarak sınıflandırılır.

Beta talasemideki oluşan patolojilerden biri temelde α zincirinin hücrelerde birikmesi ve beraberinde eritrositlerdeki hemoglobin eksikliğinin yol açtığı kronik hemolitik anemidir. Ancak bu patolojilere sonradan, hastaların ikinci dekadaki

sorunlarının başlıcalarından sorumlu olan demir birikimi eklenir. Demir, kan transfüzyonları, gastrointestinal sistemden emilim, hemoliz ve inefektif eritropoezis ile vücutta birikir. Bu son komplikasyonlar, birçok organda biriken demirin yol açtığı organ hasarlanması ve işlev kayıpları ile ilgilidir. 1980'lerden sonra giderek yaşam sürelerinde önemli iyileşmeler kaydedilmiştir. 1960'larda doğan hastaların sadece % 40'ı 25 yaşına kadar yaşarken standard tedavilerin daha iyi monitorizasyonun etkisi ile 1970'li yıllarda doğan hastalarda bu oran % 96'ya ulaşmıştır.⁽¹⁶⁾ Bu belirgin ilerlemeye rağmen, kalpte demir birikimi halen ölümlerin % 70'inden sorumludur.

2.2.1. Beta-Talasemia Majör

Beta talasemi majör beta talaseminin en ağır kliniğini gösteren tipidir. Kliniğin ağırlığı moleküler bozukluğun derecesine, yani mutasyona bağlıdır. Beta talasemi majörlü olguların bir kısmı beta-talasemi mutasyonunun homozigotu ve bir kısmıda farklı mutasyonların çift heterozigot genotipine sahiptir. Klinik bulgular hayatın ilk yılı içinde görülür. Bebekler doğumda HbF'in yüksekliğinden dolayı sağlıklıdır. Gamma zincir yapımı hayatın ilk 4-6 ayı içinde hızlı bir şekilde azalır ve bu zaman süresinde bebeklerde giderek ağırlaşan anemi gelişir. Anemi ile birlikte ikter, splenomegali ve hafif hepatomegali de mevcuttur. Bebekler büyüdükçe Cooley anemisinin tipik görünümünü alır. Çocuklarda gelişme geriliği, maksiler bölge kemiklerinde hipertrofi ve frontal kemiklerde çıkıntı ile yüz özel bir görünüm alır. Buna eskiden mongoloid görünüm denirdi. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifizindeki çizgilerin erken birleşmesi sonucu kemikler kısalır. Kafa kemiklerinde belirgin olan değişiklikler, artan hemopoietik doku aktivitesi nedeniyle medullanın kemik dokusu aleyhine genişlemesinden ileri gelir. Aynı değişiklikler kostalarda, ekstremitelerin küçük kemiklerinde ve uzun kemiklerin proksimal ve distal bölgelerinde de dikkati çeker. Kraniyumda tabula interna ve eksternanın incelip ayrılması sonucu, radyolojik bir bulgu olan, diploe kalınlaşması ve diploe içinde ince kemik speküllerinin genişlemesine bağlı olarak dikine duran saç görüntüsü meydana gelir. Ekstremitelerin uzun ve küçük kemiklerinde korteksin incilmesi ve osteoporoz görülmesi aşıkardır. Sonuç olarak patolojik kırıklar görülür. Osteopeni, kompresyon kırıklarına neden olan osteoporoz ve vertebraların trabekülasyonu, düzenli transfüzyon uygulanan ve demir şelasyonu yapılan hastalarda bile görülebilen ciddi komplikasyonlardır. Talasemi hastalarında

kollajen geni COLIA1'de gözlenen Sp 1 polimorfizminin vertebral osteoporoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁽¹⁷⁾ Kemik rezorbsiyonundaki artış D vitamini eksikliği ile ilişkili olabilir.⁽¹⁸⁾ Osteoporoza yol açan diğer faktörler düşük hemoglobin düzeyleri, hipogonadizm, folat eksikliği, hipoparatiroidizm, hipotiroidi, demir yükü, desferoksamin ile terapötik indeksi aşan yoğun tedavilerdir.

Deri safra pigmentleri ve demir birikiminden dolayı (hemokromatozisten) dolayı kirli sarı renktedir. Ateş, kilo kaybı, hiperürisemi hipermetabolik duruma bağlı olarak gözlenebilmektedir. Özellikle çocuklarda enfeksiyona yatkınlık ölüme neden olabilmektedir. Artmış eritroid aktiviteye bağlı olarak folik asit eksikliği sıklıkla görülür. Maksiler kemik deformitelerine bağlı olarak diş problemleri ile ısırma ve çiğneme bozuklukları gelişir. Ekstramadüller hematopoietik kitlelerin lokalizasyonlarına bağlı olarak nörolojik bulgular görülebilmektedir.

Epistaksis ve hemostatik diğer problemler karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak gelişir ve daha çok koagülasyon faktörleri sentez bozukluğu sonucu oluşur. Hemoglobin yıkım ürünlerinin renal tübüllerde birikimine bağlı olarak oluşan renal tübül dilatasyona bağlı böbreklerde büyüme, orta derecede proteinüri ve mikroskobik hematüri, interstiyel nefrit demir depolanmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı hiponatremik ve hipokloremik alkalozda gelişebilmektedir.

Erişkin hasta grubunda safra taşları, kolesistit ve diyare oluşabilir. Bu oran talasemi majör hastalarında % 2,3-76 arasında olduğu bilinmektedir.⁽¹⁹⁾ Talasemi intermedia grubunda ise 2001 yılında yapılan kapsamlı bir çalışmada Talasemi majör grubuna oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.⁽²⁰⁾ Artan bilirubin üretimi ile birlikte safra kesesi motilite bozukluğu ince barsak hareketlerinde yavaşlama ve otonom nöropati talasemi majör hastalarında pigment taşlarını oluşturmakta ve sıklıkla siyah pigment taşları görülmektedir.⁽²¹⁾ Kolelitiazis, kolanjit, safra yollarında tıkanıklık ve pankreatit gibi komplikasyonlar yapabilmektedir. Yaş arttıkça kolelitiazis olasılığı da artmaktadır. Buna rağmen her talasemi majör hastasında kolelitiazis görülmemesi UGT1-A1 geninin promotor bölgesinde yer alan Gilbert genotipinin bulunması ile ilişkilendirilmiş, bu geni bulunduran olgularda kolelitiazis sıklığının artmış olduğu saptanmıştır.^(22,23)

Talasemi hastalarında ayrıca boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm görülebilmektedir. Bu olgularda büyüme gelişme geriliğinin nedenleri olarak kronik aneminin neden olduğu hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı, artmış demir yükünün hipotalamohipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme atağının gerçekleşmemesi, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir.⁽²⁴⁾ Ayrıca şelasyon amaçlı kullanılan Desferioksaminin hem çinko eksikliğine yol açan hemde yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine yaptığı toksik etkileri nedeniyle büyümeyi olumsuz yönde etkilediğini gösteren belirlen bir çok çalışma vardır.⁽²⁵⁾ Hipoparatiroidinin patogeneğinde ise artmış demir yükünün paratiroid bezde serbest radikalleri arttırması, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezlerde toksik etki yapması sonucu parathormon sekresyonunun bozulması ileri sürülmektedir. Diyabet ise bu olgularda azalmış insülin salınımından ziyade artmış insülin direnci söz konusudur. Azalmış insülin salınımı pankreasta demir birikiminin geç bulgusu olarak daha sonra karşımıza çıkmaktadır. Hipotiroidi genelde ikinci dekatta ortaya çıkar. Tiroid bezinde demir birikimine sekonder olarak görülebilmekle beraber bu olguların zaten kronik hastalıklarının olmasının neticesinde hipotiroidi gözlenebilmektedir. Yine bu hastalarda demir birikimine bağlı olarak adrenal yetmezlik görülebilmektedir.

Klinik seyir çok değişik olmasına rağmen beta talasemi majörlü olgular bebeklikten itibaren periyodik olarak eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Dalağın tedricen büyümesi ile gelişen hypersplenizm aneminin derinleşmesine neden olur. Tüm olgularda hemokromatozis kaçınılmaz bir bulgudur. Miyokarda demir birikmesinden dolayı oluşan kalp yetmezliği 10-20 yaş civarında ortaya çıkar. Ölümünün % 70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır.⁽²⁶⁾ İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir. Ventrikülde özellikle epikardiumda daha fazla, endokardiumda orta derecede, orta tabakada ise en az demir birikimi olur.⁽²⁶⁾ Kardiyak disfonksiyonun temel belirleyicisi demir yüküdür. Hafif kardiyak disfonksiyonu olanlarda genellikle demir birikimi perinükleer alanlarla sınırlıdır ve bir kaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda demir depolanması genellikle çok sayıda miyokard lif hücrelerini etkiler.

Ritm bozuklukları sıklıkla ikinci dekatta atriyal ekstrasistollerle başlamaktadır. Onbeşli yaşlarda ventriküller ekstrasistoller ortaya çıkar ve sıklığı giderek artar. Ekokardiyografi ve radyonüklid sintigrafi, pompa yetersizliğinin delik olmaksızın, ventrikül duvarının kalınlaştığının ve eforu takiben ejeksiyon fraksiyonunun bozulduğunu gösterir. Demir birikimi önlenmedikçe, kalp yetersizliği kardiak belirtilerin başlangıcından itibaren 2-3 yıl içinde gelişir.

2.2.2. Alfa Talasemiler

- Sessiz (hafif) alfa taşıyıcılığında (alfa talasemi-2) dört alfa geninden birinde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Bu hastalar klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldir. HbH'lı hastaların aile taraması sırasında tesbit edilirler. Eritrosit indeksleri, HbA2 ve HbF değerleri normaldir. Retikülositlerden yapılan globin zincir sentezinde alfa-globin zincirlerinin betaya oranı 0,9 civarındadır.

- Ağır alfa taşıyıcılığı (alfa talasemi-1) ise İki alfa geninde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Alfa-talasemi trait veya eskiden bilindiği gibi alfa talasemi-1 yenidoğanda yüksek Hb Barts seviyeleri erişkinde ise hafif derecede hipokrom mikrositer anemi ile karakterizedir. Çocuk büyüdükçe Hb Barts kaybolur. HbA2 hafifçe düşük veya normal bulunabilir. Alfa globin zincirlerinin betaya oranı 0,7 civarındadır. Beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulgulara benzer bulgular gözlenir.

- HbH hastalığı dört alfa geninden üçünde parsiyel veya tam delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır.⁽⁹⁾ HbH hastalığında klinik bulgular talasemi intermedia veya ondan daha hafif bir tabloya yol açar. Genel olarak hastalara tanı geç olarak yirmili yaşlarda konur. Hastalarda hafif splenomegali ve sarılık vardır. Olgularda safra taşıda bulunabilir. Hastaların yüz görünümlerinde bir özellik veya gelişme geriliği yoktur.⁽²⁷⁾ Bu olgularda değişik derecede anemi mevcuttur. Hemogloblin değerleri 7-10 g/dl civarındadır ve anemi hipokrom mikrositerdir.

- Hemogloblin Bart Hidrops fetalis sendromu, dört alfa geninin dördünde de tam veya kısmi delesyon veya fonksiyon kaybı Hb Barts'a bağlı hidrops fetalise neden olur. Bu sendromun klinik durumu ağır anemi, aşikar hepatosplenomegali, kalp yetmezliği, jeneralize ödem ve ekstremitelerde hemapoiez odakları ile karakterizedir. Hemogloblin 3-8 g/dl civarındadır. Eritrositlerin şekilleri ileri derecede bozuk ve çevre kanında bol

çekirdekli eritrositler (normoblastlar) mevcuttur. Hb Barts'ın oksijene afinitesinin çok yüksek olması nedeni ile fetus genellikle hipoksiye bağlı ölü doğar veya doğumdan sonraki birkaç saat içinde kalp yetmezliğinden kaybedilirler.⁽²⁷⁾

2.3. Laboratuvar Bulguları

Beta talasemi minör: Beta talasemi minör veya heterozigot beta talasemili şahıslarda tek bir beta-talasemi geni mevcuttur. Bu olguların klinik bulguları yoktur. Beta talasemi minörün tipik fenotipi HbA2 yüksekliği ve eritrosit indekslerinin (ortalama eritrosit volümü, ortalama eritrosit hemoglobini) düşüklüğü ile karakterizedir. Anemi hafiftir, hemoglobin kadınlarda 9-11 g/dl ve erkeklerde 11-12.7 g/dl civarındadır. Retikülosit sayısı ancak normalin iki katı kadar yüksektir.

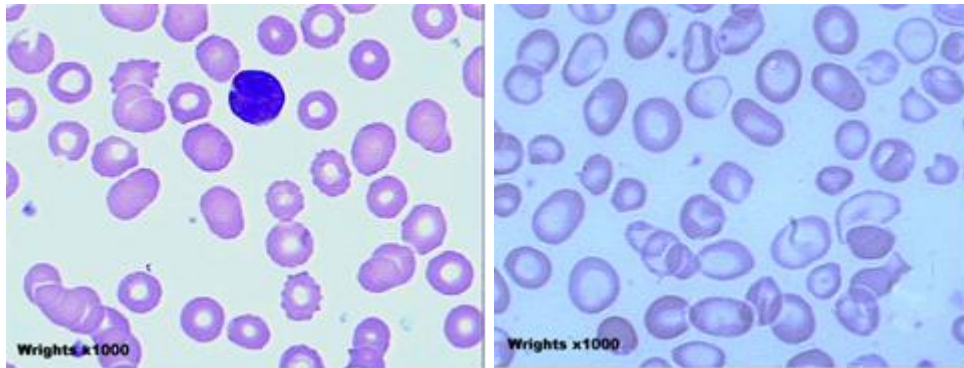
Eritrosit yaymalarında hafif hipokromi, bazofilik noktalanma, mikrositoz, hedef hücreleri görülür (şekil 1) β^0 talasemi ile β^+ talasemi heterozigotlarında aşikar olarak anemi, HbA2 ve HbF değerleri arasında fark tesbit edilmez. Hemoglobin incelemelerinde genellikle normalin iki katı yüksekliğinde HbA2 artışı ile birlikte ancak olguların yarısında HbF'de çok hafif artış tesbit edilir.^(1,2,34,35) Retikülositlerden yapımı sağlanan globin zincirlerinden beta globin zincirlerinin alfaya oranı 0.5 civarındadır. Kesin tanı DNA incelemeleriyle genetik mutasyonları göstermeye dayanır.^(1,2)

Beta talasemi intermedia: Beta talasemi majörden daha hafif klinik ve hematolojik bulgu gösteren, ileri yaşı bulabilen, transfüzyon ihtiyacı seyrek veya hiç olmayan beta talasemili olgulardır. Genotipik olarak beta talasemi intermedialılar aynı beta talasemi mutasyonunun homozigotu veya çift heterozigotu olabilir.^(1,28,29) Bu olgularda gelişme geriliği yoktur. Fakat değişik derecede anemi, hafif sarılık ve zamanla büyüklüğü artan splenomegali mevcuttur. Hiç transfüzyon yapılmaksızın bu hastaların hemoglobinleri 7-7,5g'dl'nin üstündedir. Hipersplenizm aneminin derinleşmesine ilaveten lökopeni ve trombositopeniye neden olabilir. Beta talasemi majördeki benzer şekilde kemik değişiklikleri gelişir. Bu değişiklikler eritropoetik aktivite artışı ile ilgilidir. Demir birikimi mutadadır. Olgular transfüzyon almamış veya birkaç transfüzyon almış dahi olsa ferritin değerleri yüksektir. Bunun nedeni demir emiliminin artışı ile birlikte etkisiz eritropoiez ve eritrositleri yaşama ömürlerinin kısalmasıdır.

Beta talasemi majör: Anemi çok ağır ve hipokrom mikrositer tiptedir. Hemoglobin 2 g/dl kadar düşük değerlerde dahi bulunabilir. Eritrosit indeksleri tipik

olarak düşüktür. Ortalama eritrosit hacmi 50-70 fl ve ortalama eritrosit hemoglobini 12-18 pg civarındadır. Çevre kanı yaymalarında eritrositlerin büyüklük ve şekillerinde çok aşikar değişiklikler görülür. Santral solukluğu çok artmış eritrositler (hipokromi), küçük bozuk şekilli eritrositler(mikrosit), bazofilik noktalanma, hedef hücreleri (target), hemoglobinden fakir ve büyük eritrositlerin (makrositlerin), normoblastların görülmesi görülmesi mutaddır.

Splenektomiden sonra çevre kanında bozuk şekilli eritrositlere ve normoblastlara daha çok rastlanır.Hafif retikülositoz mevcuttur. Kemik iliğinde aşikar eritroid seri hiperplazisi ve normoblastlarda demir granüllerinde artış görülür. HbF total hemoglobinin %10-90'nını hatta fazlasını oluşturur. Hemoglobinin kompozisyonu hastanın genotipine göre değişir. Hasta homozigot β^0 -talasemili ise hemoglobin A'ya sahip değildir ve mevcut hemoglobin artmış HbF ve HbA2'den oluşmaktadır. Bu durum β^+ talaseminin homozigot formu veya β^+ talasemi ve β^0 talasemi genlerinin kombinasyonu sonucu ise değişik miktarda HbA yapımı görülür. HbA2 seviyeleri ise total hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edildiği zaman normal veya genellikle yüksek değerlerde bulunur. HbF'in eritrositlerde dağılımı heterojendir. Tanı için hemoglobinlerin incelenmesi gerekir. Hemoglobin çeşitli metotlarla incelenebilir. Asit ve alkali pH' da yapılan hemoglobin elektroforezi ve kromatografik incelemeler buna dahildir. Transfüze olmuş olgularda teşhis periferik kan retikülositlerinden yapılan globin zincir sentezlenmeleriyle mümkündür. Bu incelemeyle globin zincirlerindeki dengesizlik ortaya konulur. Günümüzde globin zincir sentez incelemelerinden çok beta globin gen incelemeleriyle mutasyonlar gösterilmektedir.^(1,5)



Şekil 1. Periferik yaymada talasemik eritrositlerin hipokromileri (sol) ve mikrositerliği (sağ). Eritrositlerin merkezindeki solukluk çapının % 30'undan fazlasını kaplamakta ve eritrositlerin çapları 7 μ m'den küçük gözleniyor.

2.4. Tanı

Tarihsel olarak, beta talasemi ve alfa talasemi tanısı ağırlıklı olarak klinik ve hematolojik özelliklere dayanarak konmuştur. Hastalar sıklıkla aneminin ve/veya mikrositozun değerlendirilmesi veya yenidoğan ve toplum taramaları nedeniyle refere edilir. Otomatik tam kan sayımlarında, ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobinin düşüklüğünün fark edilmesi ile başvurular artmıştır. Normal demir parametreleri varlığında, kantitatif hemoglobin analizi ile, artmış HbA2 (%4-6) ve/veya artmış HbF (%5-20) saptanması tanıyı destekler. Eğer HbA2 ve/veya HbF düzeylerinde beklenen artış yoksa, demir eksikliği anemisi ve beta talasemi veya alfa talasemi taşıyıcılığı arasındaki ayırım pratikte zor olabilir. Birlikte demir eksikliği varsa, β -talasemili bireylerde HbA2 normal sınırlarda olabilir. Bu gibi durumlarda kesin tanı için retikülositlerde genellikle H-lösin kullanılarak globin zincir üretimi analiz edilerek, β -globin, α -globin zincir sentez oranının modifiye olduğunun gösterilmesi gerekir.

Çağdaş DNA teknolojisi döneminde, referans laboratuvarlarında talasemi sendromundan şüphelenilen hastalarda, kısa zamanda α -globin veya β -globin genlerini kodlayabilir ve direkt sekans analizi veya diğer tekniklerle DNA analizi yapılabilir. Bu yaklaşım şiddetli talasemi sendromlarının prenatal tanısında devrim yapmıştır. Gebeliğin 14. haftasında amniyotik sıvı hücrelerinde ve 10. haftasında koriyonik villüs örnekleme yapılır. Bu işlemlerin sırasıyla % 1 ve % 5 gibi düşük riski vardır.

Alfa globine özgül probalar kullanılarak, DNA da α -globin genlerinin tam yokluğu ile hidrops fetalis (--/--) genotipi gösterilebilir. Beta talasemi mutasyonları için antenatal tanı, beyaz kan hücrelerinden elde edilen DNA' dan polimeraz zincir reaksiyonu ile gen amplifikasyonu ve hastanın etnik grubunda sık görülen mutasyonlara özgü DNA problemleri paneli kullanılarak yapılır. Talasemi sendromlarının tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan diğer DNA' ya dayalı metotlar; ligaz zincir reaksiyonu, denatüre edici gradyan elektroforezi, renk komplementasyonu ve direk DNA sekanslama analizidir. Bu basamakların hepsinde ilk basamak olarak, polimeraz zincir reaksiyonu gen amplifikasyonu kullanılır.⁽³⁰⁾

2.5. Talasemi Hastalarında Tedavi

Beta talasemi majörde tedavinin amacı aneminin sebep olduğu komplikasyonları önlemek için elverişli hemoglobin seviyelerini idame ettirmektir. Bu da düzenli transfüzyonlarla sağlanır.

2.5.1. Transfüzyon

Şiddetli β -talaseminin tedavisinde ilerlemelerle birlikte yaşam beklentisi de iyileşmiştir. 1920'li yıllarda transfüze edilmeyen hastalarda ortalama sağkalım 2 yıl olmasına rağmen, hemoglobinin 11-13 g/dl düzeyinde idame ettirilmesini hedefleyen tedavisi ile ortalama sağkalımın ikinci dekada kadar uzadığı, kemik anormalliklerinin en aza indiği ve seksüel gelişimin iyileştiği gösterilmiştir. Genellikle transfüzyon desteği infeksiyon veya kan kaybı olmadan, hemoglobin düzeyi 7g/dl nin altına inince başlatılır. Geç dönemlerde izoimmünizasyon ve minör kan grup uyumsuzluklarının yönetimi için ilk kez transfüzyon yapılacak hastalarda transfüzyon öncesi eritrositlerin genotipi ve kan grupları belirlenmelidir. Eritrositte bulunan 2,3-difosfoglisarat düzeyi zamanla azaldığı için kan ürününün mümkün olduğunca yeni hazırlanmış olması sağlanmalıdır. Kan volümünün hızlı artmasını önlemek için transfüzyon miktarı günde 15-20 ml/kg'ı saatte 5 ml/kg'ı geçmemelidir. Yıkanmış eritrosit veya lökosit filtreleri kullanılarak eritrosit transfüzyonu yapılırsa lökositlerin sebep olduğu febril reaksiyonlar en aza indirilmiş olur, böylece gelecekteki potansiyel kemik iliği nakli uygulaması olumsuz etkilenmemiş olur. Uygulanan kan miktarı ve tarihi, transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyleri ve oluşan herhangi bir transfüzyon reaksiyonunun kayıtlarının düzgün olarak tutulması optimal tedaviyi kolaylaştırır. Transfüzyon sayısı hipersplenizm açısından kaydedilmelidir. Aşık hipersplenizm bulguları olmaksızın dahi yıllık transfüzyon ihtiyacı 200 ml/kg'yi aşarsa splenektomi endikasyonu söz konusudur. Hastalar hepatit B antikorları yönünden araştırılmalı, negatif olanlar aşılanmalıdır. Aferez tekniği ile genç eritrositlerden zenginleştirilmiş eritrosit transfüzyonları, ömrü kısalmış yaşlı eritrositleri ortadan kaldırdığı için transfüzyona bağlı olan demir yükünü azaltmaktadır. Bu uygulamanın zorluğu fazla sayıda vericiye ihtiyaç duyulmasıdır.⁽¹⁶⁾

2.5.2. Hemosiderozis ve Demir Şelasyonu

Hemosiderozis uzamış transfüzyon tedavisinin istenmeyen ve fatal neticesidir. Çünkü her 200 ml eritrosit suspansiyonunda 200 mg olan demir fizyolojik olarak atılamaz. Vücudumuzda biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma yoktur.

Transfüzyona bağlı anemilerde demir birikimi, splenektomisiz olgularda 0,5 mg/kg /gün splenektomili olgularda 0,4 mg/kg/gün kadardır. Transfüzyonlarla kazanılan demir ilk olarak, görece zararsız olduğu, kemik iliği ve retiküloendotelyal sistem makrofajları tarafından depolanır. Retiküloendotelyal sistem hücrelerinin demir depolama kapasitesi aşılnca eritrosit katabolizmasından açığa çıkan demir, plazma transferrinine bağlanarak parankimal hücrelere girer. Parankimal hücrelerdeki, katabolik olarak aktif, labil demir havuzu genişler ve transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak transferrin doyunca, transferine bağlı olmayan serbest demiri hücre içine girişi devam eder ve bu durum labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak, oksiradikal oluşumunu katalize eder. Oksiradikaller lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi hemen tüm hücresel komponentleri hasarlandırarak hücre nekrozu ve fibrozisine neden olur. Demir birikimi yer aldığı dokularla ilgili olarak akut ve kronik patolojik süreçlere yol açar. Talasemide bu süreçler:

1- Demirin kendisinin yarattığı etki: Retiküloendotelyal sistemde depolanma sürecini aştıktan sonra parankimal hücrelerde depolanmaya başlaması ile olur.⁽³²⁾ Bu durumun ilk olarak vücudun en büyük demir deposu olan karaciğerde başlayıp, belli bir yüklenme sonrasında diğer endokrin parankimal organlar ve myokard hücrelerinde devam ettiği varsayıldı. Ancak dokulardaki birikimin belirli bir sıra izlemediği ve homojen bir tutulum göstermediği görülmüştür.

2- Demirin serbest radikal oluşumuna yol açan tepkimelerde yer alması: Demirin (+2) ve (+3) değerleri arasında yükseltgenip indirgenme özelliği onu pek çok biyokimyasal reaksiyonda elektron transferi yapan ideal atom olma özelliği sağlar. Bu özelliği sayesinde oksijen taşıma dışında enzim sistemlerinin çalışmasında vazgeçilmez olmasına yolaçar.⁽³³⁾ Bu tepkimelerde ortaya çıkan serbest radikallerin sonucunda endotel disfonksiyonu ve akut organ disfonksiyonu ortaya çıkar. Bunun en şiddetli şekilde gözlendiği organ kalptir.

Demir yükünün saptanması;

Serum ferritini: Vücut demir depolarının en sık kullanılan indirekt göstergesidir. Uzun süreli ferritin izlemi vücut demir yükündeki dalgalanmalarla ilgili fikir verecektir. Demir şelasyon sağaltımı ile serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/ml düzeyinde sürdürülmesi hedeflenmektedir.

Karaciğer demir yoğunluğu: Karaciğer biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon ve emisyon spektrometri (AAS, AES) ile kimyasal ölçümü sağlanabilir. Ancak biyopsi materyalinin 0,4 mg kuru karaciğer ağırlığından daha küçük olduğu örneklerde demir görece yüksek bulunur. Ayrıca orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi varlığında fibrotik bantlara düşen biyopsi örneğinde demir yanıltıcı olarak düşük bulunabilir.⁽³⁴⁾ Bu yüzden karaciğer demirini doğrulukla ölçen noninvaziv teknik tercih nedenidir. Magnetik rezonans görüntüleme (R2 MRI) ile 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan bir tekniktir. Karaciğer demir yoğunluğu 3,2-7,0 mg /g kuru karaciğer ağırlığı düzeyinde korunması hedeflenmektedir

Tablo 1. K.C. Demir Birikimi (LIC)⁽³¹⁾

LIC mg/g d.w	Demir birikimi
0.6-1.2	Normal
3.2-7.0	Hafif
7.0-15.0	Orta
>15	Ağır

Kardiak demir birikimi: Myokardiyal demir birikimini ölçen noninvaziv teknikler riski belirlemede yardımcı olabilir.

Kardiak T2*MRI (T2 ağırlıklı manyetik görüntüleme) gradyan ekokardiyografi görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standartize ve geçerli bir yöntemdir.

MRI T2* nin 20 ms üzerinde bulunması kalpte normal demir birikimini tanımlarken, 14-20 ms değerleri hafif, 8-14 ms orta şiddette, <8 ms şiddetli demir yüküne karşılık gelmektedir.⁽³⁵⁾

Nitekim kalp yetmezliği bulunan talasemik olguların çoğunda (% 89) kalp MRI (T2*) şiddetli demir birikimine işaret etmektedir.

2.5.3. Şelasyon Tedavisi

Demir şelasyonu düzenli transfüzyon birinci yılını doldurduğunda ve/veya serum ferritini 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır. Demir şelasyon tedavisi kararında karaciğer demir yoğunluğunun saptanması koşul değildir

Demir birikimi ile ilgili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/L seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Serum ferritin seviyelerinin 15 yıl boyunca, ölçümlerin >2/3 ünde <2500 µg/L kaldığı olgularda, kardiyak hastalıksız yaşam şansı %91 ve >2500 µg/L bulunanlarda %20 olarak bulunmuştur.⁽³⁶⁾ Kardiyak demir birikimi ve karaciğerdeki yoğunluğu arasında ilişki gösterilememiştir.⁽⁹⁾ Bu nedenle 10 yaş üzerinde yılda bir kez kalp demir yoğunluğunun değerlendirilmesi, demir şelasyonunun yönetimine katkı sağlayabilir.

İdeal demir şelatörü; Fe⁺³ affinitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi, demirin geri salınmasına izin vermeyen, negatif demir dengesini sağlayan, sadece aşırı demiri uzaklaştıran, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmeyen, toksik olmayan, yan etkileri kabul edilebilir tolerabilitesi iyi ve kullanımı kolay demir şelatörüdür.

2.5.3.1. Desferrioksamin (DFO)

1970 lerin ortalarında şekillenen uygulaması ile 8-12 saatlik subkutan infüzyonu talasemik olguların yaşam süre ve kalitelerini iyileştiren bir ajan olmuştur.

Düzenli transfüzyon programındaki demir yüklü olgularda ideal DFO sağaltımı haftanın yedi günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan uygulamadır. İntravenöz infüzyon için periferik damar yolları kullanılmamalıdır. DFO periferik damarlarda tromboflebit ve fibrozis oluşturur. Bununla beraber haftanın mutlaka beş günü uygulanması yaşamsaldır.⁽³⁷⁾

Desferrioksamin infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozda başlatılmalı ve 5 yaşından sonra en fazla 40 mg/kg'a kadar yükseltilmelidir.

C vitamini: Demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla sadece DFO infüzyonu başlamadan hemen önce 200 mg p.o alınır.

Desferrioksaminin demir yükünün derecesi ile uyumlu uygun dozlarda uygulanması yanı sıra görsel ve işitsel toksisiteleri yönünden monitorizasyonu

gereklidir. Desferrioksamin ototoksik bir ilaçtır, yüksek dozlar işitme kaybına neden olur ve doz azaltılırsa bu komplikasyon düzelir. Desferrioksaminin oftalmik komplikasyonları ya yüksek dozla ilgili veya konvensiyonel dozlarda gelişmiş ise hipersensitiviteye bağlıdır. Semptomlar arasında bulanık görme, görme keskinliğinin kaybı, gece körlüğü, görme alanının periferik kaybı, retinada hafif ödem ve pigment değişiklikleri sayılır.

Lokalize reaksiyonlar: Subkutan infüzyon alanında ciltte şişlik ve kızarıklık şeklinde lokal reaksiyonlar gözlenebilmektedir.

2.5.3.2. Deferipron (DFP)

DFP ilk kez klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1999'da EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) DFO tedavisinin kontrendike olduğu veya DFO ile ciddi toksisite gösteren olgulardaki demir yükünün tedavisi" için sınırlı onay vermiş ve 2004 te endikasyonu "Standard tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu demir yükünün tedavi" sinde kullanılabileceği şeklinde genişletilmiştir.

DFP 500 mg bölünebilir tablet formunda bulunmaktadır. 75-100 mg /kg/g bölünmüş dozlarda (8 saat aralarla) ana öğünlerle bol su ile alınması ve hergün kullanımı önerilir.

Agranülositoz/nötropeni DFP'nin en ciddi yan etkileridir. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ALT düzeylerinde geçici dalgalanmalar beklenebilir. Bulantı, kusma, artralji ve artrit gözlenebilir.

2.5.3.3. Deferasirox

Fe⁺³'e affinitesi yüksek, tridentate demir şelatörüdür. Suda eriyebilir tablet formundadır. Günde tek doz oral kullanılabilir. Başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür.

Yan etkileri: Serum kreatinin düzeylerinde artış görülebilir. Serum kreatinini başlangıç bazal değerinin % 33'ünden fazla artış gösterir ise iki hafta sonra kontrol alınır. Serum kreatinini yine yüksek bulunursa doz 10 mg/kg/gün azaltılır. Serum kreatinini progressif olarak artmaya devam ediyorsa ilaç sonlandırılır. Diğer yan etkileri bulantı,

kusma, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, ciltte döküntü, lens opasitesi ve işitme kaybı olabilir.

2.5.4. Splenektomi

Eritrosit transfüzyon ihtiyacı eski durumunun iki katını aştığı veya anlamlı lökopeni ve trombositopeni gibi aşikar hipersplenizm bulguları ortaya çıktığı zaman yapılmalıdır.⁽³⁷⁾ Çocuklarda enfeksiyon riskinden dolayı bu müdahale beş yaşından sonra yapılmalıdır. Nadiren splenektomi aşikar hipersplenizm bulguları olmaksızın çok büyük ve ağırlı dalağın mevcudiyetinde de endikedir. Splenektominin polivalan pnömokok aşısıyla immünizasyondan sonra yapılması pnömokok enfeksiyonunun önlenmesi açısından önerilir.

2.5.5. Kök Hücre Nakli

Homozigot β -talasemi hastalara allojeneik kemik iliği nakli giderek etkin bir tedavi seçeneği olmaktadır. Şelasyon tedavisine uyumu iyi olan, hepatomegali ve portal fibrozisi olmayan çocuklar 3 yıllık olaysız sağkalım oranı % 95'tir. Daha yaşlı veya bir veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda rejeksiyonsuz sağkalım % 75'in altındadır. Bugün için kök hücre nakli, sadece seçilmiş iyi riskli, HLA uygun donöre sahip olan pediatrik adaylar için uygun bir seçenek olarak tavsiye edilmektedir.

2.5.6. Diğer Tedaviler

Gama globin genlerinin farmakolojik reaktivasyonu talasemi sendromlarının tedavisinde ve orak hücreli anemi tedavisinde önemli bir umut kaynağıdır.

5-Azasitidin bir sitidin analogudur. Yeni sentez edilen bir DNA'ya girdiğinde yaygın demetilasyona sebep olmaktadır. Bu ilaç doku kültürlerinde baskılanmış genlerin reaktif edilmesi ve globin gen yapımı insanlardakine benzer olan babunlarda gama globin sentezinde belirgin artışa sebep olması nedeniyle dikkati çekmiştir. Kısa dönem kullanımı ile gama globin sentezi 4-7 kat artmaktadır. Bu yanıt talasemili hastalarda artan retikülosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonu ile birlikte dir.

Hemoglobinopatiler gen tedavisi için ideal koşullar taşıyan bozukluklardır. Günümüzde klinisyenler globin genlerini kemik iliğine yerleştirebilmekte ve ekspresyonlarını regüle edebilmektedir. Retrovirüs aracılı gen transferi büyük umut

veren bir tekniktir. Genomun retrovirus tarafından bir kopyasının sentezi yapılır ve bu daha sonra konak DNA sına yerleştirilir. Retroviral vektörlerin kök hücre öncülerine yerleştirilmesi ve klonlanmış genlerin ekspresyonu kemik iliğinin genetik defekti düzeltilmiş genler ile yer değiştirmesi sağlanabilir.

2.6. Diğer Talasemilerin Tedavisi

Ciddi anemi ve splenomegali ile ilişkili olmadığı sürece Hb H hastalığında tedavi gerekmez. Bu hastalarda splenektomi sonrası olası tromboembolik komplikasyonlar, β -talasemik splenektomililerden daha fazladır. Hb H hastalığında oksidan ilaçlardan kaçınılmalıdır

Beta talasemi majör ve intermedialı olgularda alfa-globin zincir fazlalığını dengelemek için fetal hemoglobin sentezi arttırılarak hastalığın seyrinde düzelme sağlanır. Bu amaçla hidroksiüre tek ajan veya eritropoietin ile birlikte verilir.^(38,39) Hidroksiüre ekstramedüller hematopoietik kitleleri küçültmek amacıyla da kullanılmaktadır.

2.7. Eradikasyon ve Prenatal Tanı

Talasemi minörün gerçek önemi genetik danışmanlık açısındandır. Anne ve babada talasemi minör varsa doğacak çocukların %25'nin homozigot ve talasemi majör olma riski vardır. Günümüzde prenatal tanı konulabilmekte ve medikal abortus uygulanabilmektedir.⁽⁴⁰⁾

Hastalığın eradikasyonu için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taranmaları ve taşıyıcı saptananların eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Beta talasemili çocuk doğumları, talasemi taşıyıcıların bilinmesi ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde Prenatal tanı merkezine başvurmalarını sağlamak ile önlenabilir.

Gebeliğin 9-10. Haftalarında fetal koryon villüs örneklemesinden DNA izole edilerek beta talasemi mutasyonları incelenmektedir.

2.8. Prognoz

Hastalığın seyri, hastanın uygun transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alıp almamasına bağlıdır. Uygun transfüzyon ve şelasyon tedavisi almayan hastalarda yaşam beklentisi beş yaştan altındadır. Bu hastalar genellikle anemi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliğinden kaybedilir. Yalnızca kan transfüzyonu ile tedavi edilen hastalar 10 yaşlarına kadar yaşarlar. Ancak ağır hemosiderozis komplikasyonları da gelişir. Belirli aralıklarla yapılan kan transfüzyonu ile Hb düzeyi normal seviyelerde tutulan ve iyi şelasyon alan hastaların büyüme ve gelişmeleri normaldir.

2.9. Arteriyel Sertlik

2.9.1. Talasemi Hastalarında Arteriyel Sertlik

Beta talasemi kronik hemolitik anemi ve transfüzyonlar ile karakterize hayat boyu transfüzyon bağımlılığının olduğu bir hastalıktır. Kronik hemoliz sonucu myokardiyumda demir birikimi kalp krizi dahil birçok kardiyak komplikasyonlara neden olmaktadır⁽⁴¹⁾. Kardiyak bulgularla birlikte damarsal etkilenme sonucunda endotelial disfonksiyon ve artmış arteriyel sertlik görülmektedir.⁽⁴¹⁾

Artmış demir yükünün bir diğer etkisi damar endotelinde lipid peroksidasyonu sonucu aterogenezi başlatması bir diğer etkisi endotel bağımlı nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile oluşur. NO sentezinin inhibisyonu ile elastik dokuda bozukluk ve sonuçta arteriyel sertlik görülmektedir.⁽⁴²⁾ 2002 yılında Cheung ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insan damar endotel hücreleri talasemi serumuna ekildiği zaman hücre kültür supernatanında solubl adhezyon moleküllerinin ve endotelial hücrelerin mitozunun arttığı, apoptoz morfolojisinin değiştiği görülmüştür. Endotelial disfonksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir.⁽⁴³⁾ Ayrıca beta talasemi majör hastalarında serbest Hb, reaktif oksijen materyallerini katalize ederek hücrelerde oksidatif hasara neden olur. Bu hastalarda gözlenen elastik doku defektinde majör patogenetik neden olarak oksidatif hasar yani demir birikimi rol oynamaktadır.

2.9.2. Arteriyel Sertlik ve Oluşum Mekanizmaları

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir.⁽⁴⁴⁾ Birim alana düşen kuvvete 'stress' (basınç) denir. Meydana

gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise '*strain*' (gerilme) adı verilir. *Strain-stress* ilişkisinin eğrisi elastik modülüs olarak adlandırılır.

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan biçimsizleşme sonrası eski halini alabiliyorsa elastiktir. Pek çok madde elastik bir katı veya visköz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan biçimsizlik stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler "visko- elastik" olarak adlandırılır ve arter duvarı da büyük sınıfa dahildir.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres-basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen gerginlik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınç eğrisinin eğimi elastisiteyi ya da tam tersi sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik nitel terimlerdir. Nicel karşılıkları '*esneklik ve distensibilite*'dir.⁽⁴⁵⁾

Arteriyel sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteriyel sertlik, damar duvarındaki gözesel (hücresel) ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir. (Şekil 6) Sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanma sonucu gelişir.⁽⁴⁶⁾ Artmış aortik sertlik ya da azalmış distensibilite, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir.⁽⁴⁷⁾ Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteriyel sertlik, koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir.⁽⁴⁷⁾ Arteriyel sertlik olarak kullanılan bu terim arteriyel esneklik, distensibilite ya da elastisitede azalma şeklinde de kullanılabilir.

2.9.3. Arter Sertleşmesi ve Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi

Arteriyel sertlik terimi genellikle arteriyel sistemin genel tamponlama özelliklerini veya sistemin bölgesel veya lokal segmentlerini tanımlamak için kullanılır.⁽⁴⁸⁾

Yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eden aort sertleşmesi; aralarında elastin liflerin kopması, elastin ağ içinde çapraz bağlantıların oluşması, kollajen birikimi, fibrozis, inflamasyon, medyal düz kas nekrozu, kalsifikasyonlar ve arteriyel duvarın içine makromoleküllerin difüzyonunu kapsayan çeşitli mekanizmalar sonucu oluşur.^(49,50)

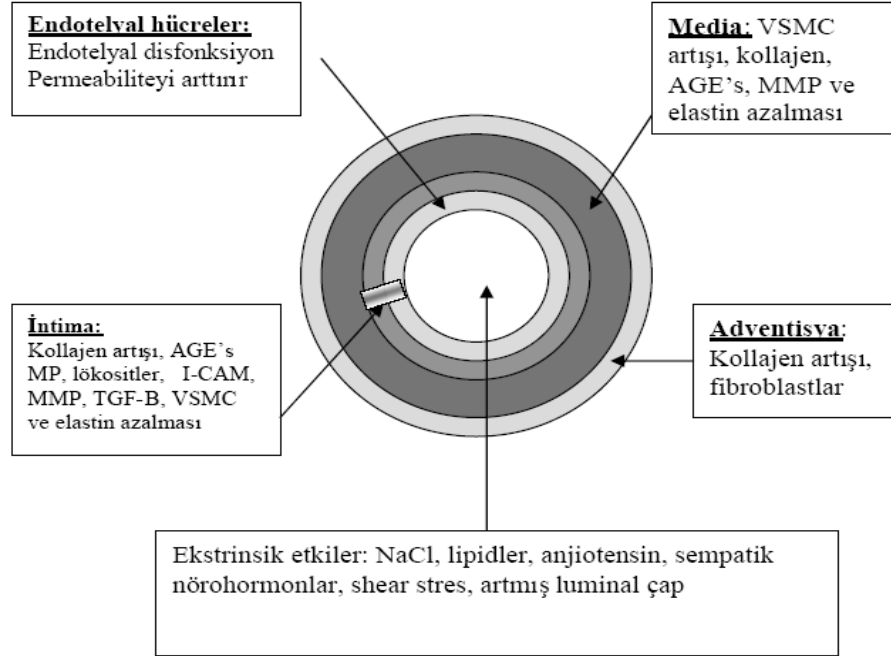
Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda arteriyel sertleşme, kollajen gibi katı duvar materyalinin çoğalmasına bağlı olarak artar. Gerçekten kan basıncı kalp siklusu sırasında diyastolden sistole artarken gerilebilirlik azalır.

Aortayı da kapsayan büyük arterlerin sertliği, ventriküler fırlatmanın pulsatilliğini, arteriyoller düzeyinde organ perfüzyonu için harcanan enerji miktarını düşürme amacıyla düzleştiren ve pulsatil nabızı (ve akımı) inen aortada sürekli bir basınca (ve akıma) dönüştürme yeteneğini temsil eder. Yüksek kan basıncı, yaşlanma ve diyabet büyük arterleri sertleştirir, nabız basıncı merkezi ve periferik arterler düzeyinde kalır. Arteriyel ağaç çok sayıdaki dalıyla vizkoelastik bir tüpe benzer. Tüpün ucunun direnci yüksek olduğu için dalgalar yansır ve retrograd dalgalar oluşur. Arteriyel sertlik arttığında hem ileri doğru giden hemde yansıyan dalgaların hızı artar, bu da yansıyan dalganın aortaya daha erken ulaşmasına ve sistol sonu basıncın artmasına yol açar, bu da nabız basıncını artırır. Bu artış aort nabız basıncında yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden “aort güçlenme indeksi” olarak ifade edilebilir.

Periferik arterlerde dalga yansımaları basınç dalgasını büyütebilir, çünkü yansıma bölgeleri periferik bölgelerde merkezi arterlerden daha yakındır ve nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde, merkezi esnek arterlere göre daha yüksektir. Net sonuç, basınç dalgası amplitüdünün periferik arterlerde, merkezi arterlere göre daha yüksek olmasıdır, buna amplifikasyon fenomeni denir.

Hem sistolik kan basıncı (SKB), hem de diyastolik kan basıncı (DKB) 50-60 yaşlarına dek yaşla artar. Daha sonraki dönemde olguların büyük bölümünde yaşla birlikte sistolik kan basıncında görülen artış diyastolik kan basıncındaki artışa göre orantısız gerçekleşir. SKB ile DKB arasındaki korelasyonun kopmasının yani nabız basıncındaki artışın en sık karşılaşılan nedeni arter duvarının giderek daha fazla sertleşmesidir. ^(25,26) Aslında arter sertleşmesi büyük arterlerde oluşan bazı yapısal ve işlevsel değişikliklerin sonucunda ortaya çıkar. Büyük arterlerde esnekliğin azalması ve sertlik gelişmesinin başlıca yapısal belirleyicileri damar duvarı hipertrofisi, kalsiyum çökeltileri ile kollajen ve fibronektin miktarında artış, elastin ağında parçalanma ve düzensizlik, enzimatik ve nonenzimatik çapraz bağlanmalar gibi hücre dışı matriksteki değişiklikler ve hücre matriks etkileşimleridir. Damar endotelinin işlev kaybı vazodilatatör salgılanmasında azalma, vazokonstrüktör salgılanmasında artış ve buna

bağlı düz kas reaktivitesinin değişmesi sonucu damar esnekliğinde azalma ile sertlikte artışla giden değişiklikler sonucu olabilir. (Şekil 2)



Şekil 2. Arteriyelsertlik oluşum mekanizmaları⁵¹

Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, büyüme faktörü β (TGF- β), artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, damar düz kas hücreleri, yıpranmış ve kırılmalı elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır.⁽⁵²⁾ Damar duvarındaki ekstraselüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından kondritin sülfat depozitleri, heparan sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin sorumludur. Bu moleküller arası bağlantıların bozulması kollajen içeriğinin artmasına yol açar ve sonuçta, daha fazla organize olmamış, işlevi bozulmuş fiber dağılımı ortaya çıkar. Arteriyel sertlikle glutatyon son ürünlerinin artması (*advanced glycation end products*) (AGE) husule gelir. Bu durum kollajen gibi proteinlerin glutatyonla uzun süre karşılıklı, nonenzimatik yolla ve geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile sonuçlanır. AGE kolajen bağlantısı hidrolitik dönüşümü daha az

yatkın hale getirir ve serttir. Bunun sonucunda yapısal olarak yetersiz kollajen molekülleri birikir.⁽⁵³⁾

2.9.4. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Arteriyel sertliğin şiddeti çeşitli parametreler bakılarak belirlenebilir. Bunlar arasında en çok kabul gören ve çalışma yapılmış olan nabız dalga hızıdır (NDH).

Nabız Dalga Hızı (m/s) : Artmış dalga hızı artmış nabız basıncının kuvvetli bir göstergesi olarak kabul edilir. Nabız dalga hızı son dönem böbrek hastalığında, hipertansiyonda, yaşlı hastalarda daha sonraki dönemlerdeki kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisidir. Nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Sağlıklı insanlarda NDH asendan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/sn'ye ulaşabilir.⁽⁷⁶⁾ Aorta nabız dalgası yayılım hızı (NDH) aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında en yaygın olarak karotis arter ile femoral arter arası, nabız dalgası ilerleme zamanı (t) ve iki nokta arasındaki uzaklığın (d) belirlenmesi ile ölçülebilmektedir.

NDH=d/t formülü ile m/s cinsinden hesap edilir. Bunun bir akım olmadığına aksine basınç dalgası yayılım hızı olduğuna dikkat edip buna da aorta esnekliğinin etkili olduğu akılda tutulmalıdır. Aorta PWV ölçümü brakial veya femoral arterden alınan ölçümlere göre prognostik olarak daha değerlidir. Pannier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 305 son dönem böbrek yetmezliği hastası 70 ay boyunca takip edilmiş olup yapılan ölçümler sonucunda aorta'da ölçülen PWV'nin prognostik değerinin yüksek olduğunu kanıtlanmıştır.^{(57)A4}

Aortik arttırma göstergesi (Aortik AG) (%): Aortik AG denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt (erken sistol) dalga (P1) ile geriye yansıyan (geç sistol) (P2) amplitüdü arasındaki farkın nabız basıncına (NB) bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.

$$\text{Aortik AG (\%)} = (P2 - P1) / NB \times 100$$

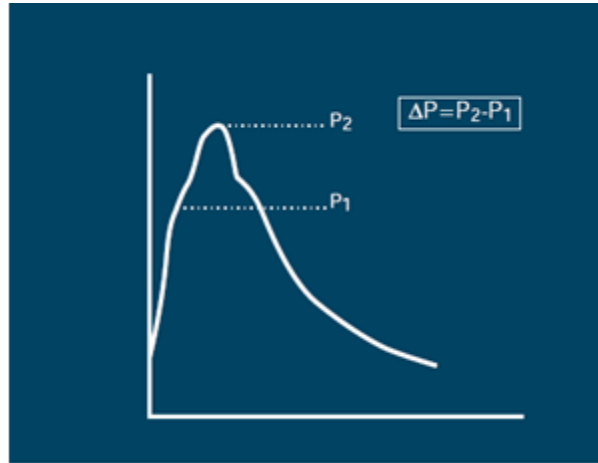
Aortik AG ölçümünün önemi uzun dönemli kardiyovasküler sağkalım çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Buna göre aortik AG ile kardiyovasküler sağkalım arasında sıkı bir bağlantı vardır.⁽⁵⁸⁾

Kanıtı dayalı tıp verilerine göre asemptomatik veya kalp damar sistemi hastalığı olanlarda klasik risk faktörlerinin varlığı aortik AG ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Bugünkü bilgilere göre ateroskleroz oluşumunun ilk aşamasında endotel hasarı ortaya çıkmakta ve bunu sırasıyla küçük arterlerin yapısal olarak yeniden şekillenmesi, vasküler disfonksiyon, hipertansiyon takip etmektedir.

Aortik AG klasik risk faktörleri ile beraber güçlü prognostik değere sahip olmasının yanında bunların yokluğunda da gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonları tesbit etmede oldukça yardımcıdır.⁽⁵⁹⁾

Aortik AG'nin %10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini %28 oranında arttırmaktadır⁽⁶⁰⁾

Anlaşılabacağı gibi eğer P2 değeri P1 değerinden küçük olursa aortik AG negatif olacaktır. Tersisi durumda yani periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalganın P2 amplitudunun direk P1 dalga amplitudundan büyük olması durumunda aortik AG pozitif olacaktır (Şekil 3). Aortik AG değerini arteriyel esnekliğin yanında öncelikle rezistans damarlarının total periferik direnci (TPR) belirlemektedir. TPR değeri ne kadar küçükse aortik AG değeri de o kadar küçük olacaktır.



Şekil 3. Karotid nabız dalgasında artırma basıncının şematik gösterimi P1: Erkensistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik; ΔP sistolik ve diyastolik basınç farkı⁶³

Nabız Basıncı (NB) (mmHg): Yükselmiş periferik nabız basıncı, kısmen artmış intima media kalınlığı ile birlikte hedef organ hasarıyla ilişkilidir. Orta yaşlı erkeklerde

yapılan bir çalışmada, yaş, sigara, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek ambulator nabız basıncı ve yüksek LDL kolesterol düzeyinin ayrıca diyabetes mellitus varlığı ve iskemik kalp hastalığı öyküsünün bulunması, ana karotis arter intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁽³⁸⁾ Son dönem böbrek yetmezliğinde, karotis nabız basıncı seviyesi ve kısmen nabız basınç amplifikasyonunun kaybolması kardiyovasküler mortalite de dahil olmak üzere bütün mortalite nedenlerinin göstergesidir. Nabız basınç amplifikasyonunun kaybolmasının nedeni önemli ölçüde büyük arterlerde artmış sertlik ve dalga yansımalarıdır. Bunun sonucunda santral sistolik kan basıncı artar fakat periferik sistolik kan basıncında artma olmaz.

Distansibilite (arteryel gerilebilirlik) Parametreleri: Transtorasik ekokardiyografik aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteryel sertlik tahmininde önerilmiştir.

Aortik Strain (%) = (sistolik çap - diyastolik çap) x 100 / diyastolik çap

Aortik sertlik indeksi = $\ln$ (sistolik basınç / diyastolik basınç) / aortik strain

Distensibilite (cm². dyn⁻¹) = 2(aortik strain) / (sistolik basınç - diyastolik basınç)

(77)

Hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı ve tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus gibi durumların, büyük ve orta çaplı arterlerde ciddi olarak azalmış büyük arter distensibilitesi için (normal olan ilk çapına göre damar duvar çapının nabız basıncı ile artması) risk faktörü olduğu belgelenmiştir. Distensibilite damar duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde, ciddi olarak azalmış aortik, karotis, radyal distensibilite gözlenmiştir. Hipotiroidizm de artmış distansibilite ile ilişkilidir.

Klasik risk faktörleri koroner hastalık taraması için yeterli olmamaktadır. "Klasik risk faktörleri kendi başlarına her durumda yüksek kardiyovasküler riski belirleyememektedir. Bundan dolayı asemptomatik fakat yüksek riskli olan hastalarda yeni potansiyel faktörlerin araştırılması ve ölçülmesi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

Gerek koronerler gerekse periferik damarlar endoteliumlarının hasarı kardiyovasküler olaylar için bağımsız birer belirleyici olarak gösterilmiştir. Bu durum

konvansiyonel risk ölçümüne dayanan verilerden daha değerli prognostik bilgi vermektedir.⁽⁵³⁾

2.9.5. Arteryel Sertlikte Genetik ve Biyolojik Mekanizmalar

Arteryel sertlikle ilgili genetik son yıllarda büyük ilgi gören bir başlık haline almıştır. Yaş ve artmış kan basıncı arteryel sertliğin önemli belirleyicisidir. Hipertansiyon için genetik temel, çok genli ve birçok gen polimorfizmi içeren yapıda olup ayrıca çevre faktörleri de etkilidir.

Durier ve arkadaşları koroner arter bypass greft işlemi geçirmiş hastalarda⁽⁵⁴⁾ aortik nabız dalga hızı ile ilişkili aort örneklerinde gen ekspresyon düzeylerini çalışmıştır. Çalışma iki unsur üzerinde yoğunlaşmıştır: mekanik özellikleri belirleyen genler(hücre iskeleti, hücre membranı, ekstrasellüler matriks) ve hücre sinyal genleri. Sert olan aortada hücre iskeleti, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks düzenleyen 32 farklı gen transkripsiyonu gözlenmiştir. Bu çalışmanın önemli bir bulgusu da nabız dalga hızı ile ilişkili, fonksiyonu hala bilinmeyen başka transkriptler de bulunmuş olmasıdır.

Ökaryotik organizmaların kromozomlarının uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizileri olan telomerlerin, her bölünme sonunda belli miktarlarda azalarak yaşlanmaya neden olduğu fikri üzerine çeşitli hipotezler kurulmuştur. Telomerler ile biyolojik yaşlanma arasındaki bağlantı, kronolojik yaşlanmanın aleyhine bir durumdur ve arteryel sertlik çalışmalarıyla ilgili anahtar faktördür. Telomer boyutları hücrelerin replikasyon geçmişlerinin bir göstergesi olarak kullanılır.⁽⁵⁵⁾ Telomer uzunluğu biyolojik yaşlanmanın moleküler kayıtları gibi görünmektedir. Genç ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada beyaz kan hücrelerindeki terminal restriksiyon uzunluğunun nabız basıncıyla ters orantılı olduğu bulunmuştur.⁽⁵⁶⁾ Kadın ve erkeklerde, terminal restriksiyon parçalarının uzunluğu yaşla azalır. Erkeklerde, yüksek nabız basıncı ve nabız dalga hızına yol açan sert arterlerin telomer uzunluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Avrupa Hipertansiyon Topluluğu tarafından hazırlanan 2007 klavuzunda diagnostik değişiklikler, yeni risk faktörleri ve kavramlar yer almıştır. Metabolik sendrom, subklinik hedef doku hasarı, böbrek yetmezliği işaretleri (kreatinin klirensi, GFR), mikroalbüminüri, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, yükselmiş nabız dalgası

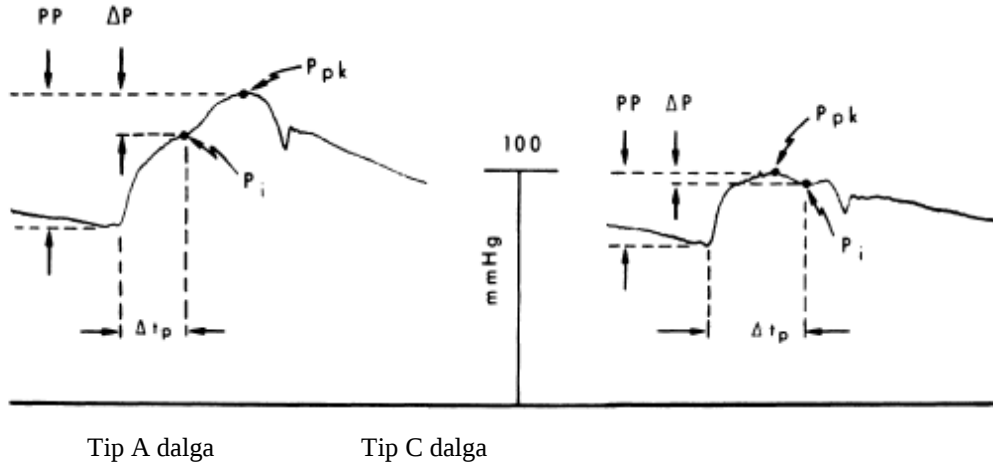
yayılım hızı ve ayak bileği-kol indeksi gibi birçok yeni risk faktörüne bu klavuzda dikkat çekilmiştir. Normal kan basınç değerleri olsa dahi bu belirtilen değerlerden herhangi birinin olması durumunda hasta yüksek riskli gruba dahil edilmektedir ki tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte ikisi bu grupta sınıflandırılmaktadır.

Artmış arteriyel sertlik yani yüksek nabız dalga yayılım hızı tek başına bile hastaları yüksek/çok yüksek risk grubu içine sokabilmektedir.

2.9.6. Nabız Dalga Yayılımı ve Dalga Yansıması

Dalga yansımaları, periferik vasküler rezistansa sebep olan mikrovasküler ağ ile yakından ilişkilidir. Yansıyan dalgaların başlangıcının önemli belirleyicileri, küçük muskuler arterler ve küçük arteriyollerin (rezistans damarlar) geometrisi ve dallanmaları olarak belirtilmiştir. Bu damarlarda hipertrofi, matriks miktarının değişmesi, yenilenme ve incelme gibi patolojik durumlar; katyonların, endotel bağımlı vazodilatasyonun ve vazomotor tonusun etkilerini belirler. Kan basıncı eğrisi ileri giden dalgalar ile geri dönen (yansıyan) dalgaların toplamıdır. Genç bireylerde dinlenme sırasında yansıyan dalgalar diyastol sırasında gelir ve bu periferik nabız basıncının santral nabız basıncından yüksek olmasına neden olur. Bununla birlikte bireyler yaşlandıkça ve arterler sertleştikçe dalgalar arteriyel ağa daha hızlı gidip gelir. Yüksek nabız dalga hızına neden olur. Yaşlı bireylerde yansıyan dalgaların erken dönüşü santral(aortik) basıncın artmasına neden olur. Bu ise bir sonraki sistoldeki dalga ile süperpoze olur, sistolik ve aort nabız basıncını yükseltir ve diyastolik aort basıncını oldukça düşürür ⁽⁷⁸⁾.

1980 yılında Murgo nabız dalga eğrisinde, ileri ve geri dalgaların birleştiği noktada bir infleksiyon noktası tanımlamıştır. Basınç dalgaları, sistolik kan basıncından sonra infleksiyon noktalı Murgo tip C (genç hasta) dalgaları ve infleksiyon noktasının sistolik kan basıncından önce geldiği Murgo tip A (yaşlı hasta) dalgaları şeklinde sınıflandırılabilir (Şekil 4)



Şekil 4. Murgo tip A dalga ve tip C dalgaları görülmekte. PP = nabız basıncı; Ppk = pik basınç; Pi = infleksiyon basıncı; $\Delta P = P_{pk} - P_i$

2.9.7. Arteriyel Sertleşmenin ve Dalga Yansımasının Farmakolojisi

Çok sayıda yayın ve derleme^(26,29,40,49) arteriyel sertleşme ve dalga yansımasının nonfarmakolojik yada farmakolojik müdahelerle değişebildiğini göstermiştir. Arteriyel sertliği azaltan nonfarmakolojik tedaviler arasında^(29,49) egzersiz yapmak, kilo verme, düşük tuzlu diyet, alkol tüketimi azaltma, sarımsak tozu, alfa linoleik asit ve balık yağı gibi diyet değişiklikleri ve hormon replasman tedavisi yer almaktadır.

Arteriyel sertliği azaltabilen ilaç tedavileri şunları kapsamaktadır^(29,49): a) yaşlılarda diüretik tedavisi, beta blokerler, Anjiotensin converting enzim inhibitörleri, Anjiotensin reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri gibi antihipertansif tedavi b) Anjiotensin converting enzim inhibitörleri, nitratlar ve aldosteron antagonistleri gibi konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ajanlar c) statinler gibi hipolipidemik ajanlar d) tiazolidindionlar gibi antidiyabetik ajanlar e) alagebriyum gibi AGE-kırıcılarıdır.

2.9.8. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Noninvaziv yöntemler içinde iki çeşit yöntem klinikte yaygınlık kazanmıştır. Bunlar osilometre (arteriograf) ve aplanasyon tonometridir.

Bugüne kadarki aortik AG ölçümü için bilinen ölçüm metodu noninvaziv ölçüm metodu olan aplanasyon tonometridir. Aortik AG incelemesi için radyal arter üzerine manuel olarak basınç sensörü yerleştirilerek arter bası altına alınıp yassılaştırılır yani

aplanasyon yapılır.⁽²⁷⁾ Bunun sonucunda damarda oluşan basıncın vektörü ile basınç sensörü vektörü paralel olur ve böylece nabız eğrisi tespit edilebilir.

Arteriograf Ölçümü: Arteriograf ölçümü sırasında üst kola yerleştirilen manşon kullanılır. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon anlık olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirilmelidir (en az 35 mmHg) Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Böylece brakiyal arter oklüzyonu gerçekleşir ve ölçüm süresi boyunca ortalama 8 saniye işlemin gereği olarak kan akımı durmaktadır. Bu durumda akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakiyal arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direk P1) ve geç (geriye akseden P2) sistolik dalgalar ile diyastolik dalga oklüzyonunun olduğu yere ulaştığında tıpkı atan kanın bir zara vurması gibi diyaframda sezilir hale gelir. Üst kol dokusu bu sezilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar. Arteriograf ile hastalar asemptomatik olup ateroskleroz başlangıç döneminde tespit edilebilir.

Arteriograf ile ölçülebilen parametreler arasında:

Aortik AG belirlenmesi ile endotel/vasküler disfonksiyon, NDH aort ölçümü ile aorta duvarı sertliği aorta kapağı açılışı ve kapanışı arasındaki geçen sürenin belirlenmesi ile sol ventrikül ejeksiyon zamanı (ED), diastol refleksi alanı belirlenmesi ile kalp koronerlerinin diastoldeki doluşunu gösteren sistolik ve diyastolik alan basıncı, sistolik/diyastolik basınç ve kalp hızı, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı, aort kökünde santral sistolik basınç yer almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya transfüzyon bağımlı Talasemi major ve intermedia hastalarında demir yükü ile arteryel sertlik ve nabız dalga yansıması incelenerek bu şekilde arteryel yapı, fonksiyon değişimlerini belirlemek ve bunun talasemi hastalarında kardiyovasküler sistem hastalık gelişim riskini öngörmek amaçlanmıştır. Ayrıca talasemili hastalarda demir yükü ile arteryel sertlik parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında 2010-2011 yılları arasında takip edilen, çalışma kriterlerine uyan yaşları 18 ile 38 arasında değişen toplam 24 talasemi hastası alındı. Hastaların tanısı, klinik bulgular, hemoglobin elektroforezi ve mutasyon analizi sonuçları ile konuldu. Çalışma kapsamındaki tüm hastalara koroner arter hastalığı risk değerlendirilmesine yönelik LDL, total kolesterol, CRP, mikroalbumin BNP çalışıldı. Ekokardiyografik olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarla değerlendirildi. Ayrıca çalışmaya kardiyolojik açıdan sorunları olmayan, yaşları 18 ila 40 arasında değişen (ortalama 29 ± 7) 16 kadın, 4 erkek, HbAA genotipli 20 sağlıklı erişkin gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Kontrol grubundaki kişiler de benzer testlere tabi tutuldu.

Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Dışlama kriterleri:

1. Kalp hastalığı (kardiyak muayenesinde ritm bozukluğu, belirgin derecede üfürümü olanlar, başvuru esnasında çekilen 12 derivasyonlu istirahat EKG'lerinde değişiklikleri olanlar)

2. Solunum sistemi (KOA, kronik bronşit, pulmoner emboli)

3. Karaciğer hastalığı,

4. Kanser hastalığı

5. Başka önemli eşlik eden hastalıklar ve endotelial işlev bozukluğu risk faktörleri (DM, hipertansiyon, enfeksiyon, sistemik hastalıklar, hiperkolesterolemi, hamilelik, kardiyovasküler ilaç kullanımı v.b).

Çalışma kapsamındaki hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerin tümü Çukurova bölgesindendi. Uygulanacak işlem konusunda bilgilendirilen katılımcılar bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışma grubuna gönüllü olarak dahil edildi.

Tüm bireylerin ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı, genel fizik muayenesi yapıldı. Nabız ve arteriyel kan basıncı kaydedildi, boyu, kilosu ölçüldü, on iki kanallı elektrokardiyograf ile kalp şeridi çekildi. Transtorasik ve doku Doppler ekokardiyografi ile her iki karıncığın boyutları, sistolik ve diyastolik işlevleri, çapları, hacimleri, pulmoner arter basıncı, sol, sağ atriyum boyutları ve hacimleri incelendi. Katılımcıların günlük arteriyel kan basıncının seyri incelenerek, nabız dalga hızı ve artırma göstergesi ölçümleri TensioMed arteriyograf cihazı kullanılarak, tek operatör tarafından yapıldı. Ölçümler, kardiyovasküler değişkenlerdeki günlük değişimler gözönünde bulundurularak sabah saat 9:00 ve öğlen 12:00 arasında ve sırtüstü uzanarak 15 dakikalık istirahatin ardından üçer defa gerçekleştirildi. Brakiyal arterde ölçülen nabız dalgasının iki komponenti - kalpten gelen atım dalgası ile periferdeki yansıma dalgası analiz edildi.

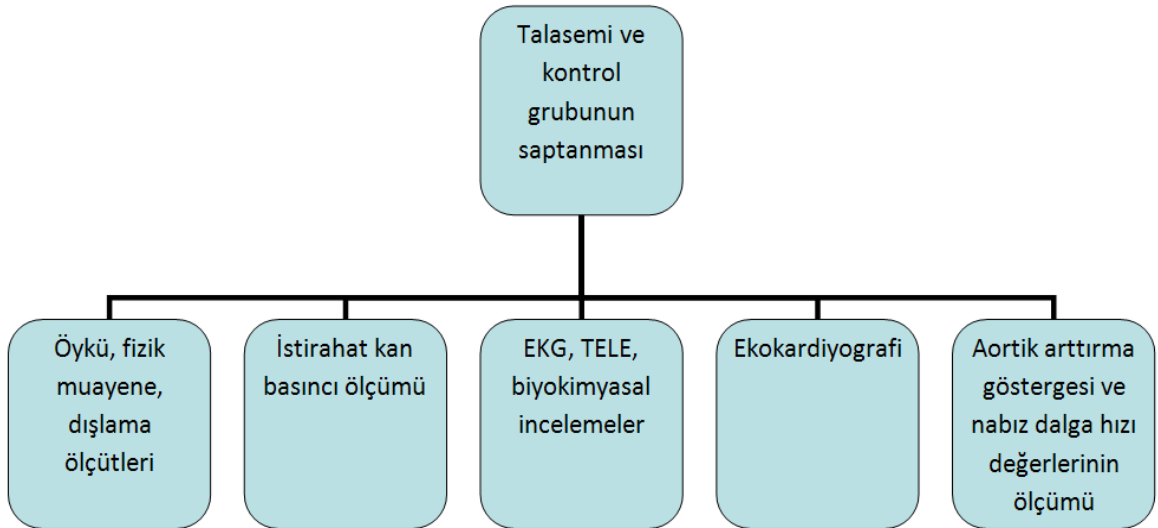
Çalışma kapsamına alınmadan önce rutin olarak yapılmış olan tahlil sonuçları incelendi, en az 12 saat önceden kafein ve alkol alımı durduruldu. Hasta ve sağlıklı bireylerin aortik sertlik değerleri brakiyal arterden TensioMed arteriyograf ile girişimsel olmayan yöntemle ölçüldü (Şekil 6).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, splenektomi varlığı, transfüzyon sayısı ve sıklığı, son transfüzyon tarihi, kullandığı şelatör ajan; bu ilacı hangi dozda ne sıklıkta, ne kadar süredir kullandığı sorgulandı. Beraberinde hastaların diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri kadın katılımcıların gebe olup olmadığı öğrenildi.

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi, ağırlık (kg)/boy (m^2) formülü ile hesaplandı. Göbek hattı üzerinden geçecek şekilde bel çevresi ve kalçanın en dış noktası alınacak şekilde kalça çevreleri ölçüldü. Civalı sfigmomanometre yardımıyla kan basınçları ölçüldü. Nabız sayıları bir dakika boyunca sayılarak kayıt edildi.

Hastalar en az 15 dakika dinlenme sonrasında ve son 12 saat içerisinde sigara yada kafeinli içecek almamış olacak şekilde, sırtları arkaya dayalı olarak oturtularak pozisyon verildi. Kol alttan desteklenerek civalı sfigmomanometre ile kan basınçları ölçüldü. Sağ ve soldan kan basınçları 2 dakika ara ile 2 kez ölçülerek ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri bulundu.

Hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekildi, bulgular kayıt edildi. Her iki grupta venöz kan örnekleri 12 saat açlığı takiben oturur pozisyonda antekübital venlerden alındı. Tam kan sayımı, serum demir, TIBC, transferrin saturasyonu, ret (%), Ferritin, kan üre azotu, açlıkkanşekeri, SGOT, SGPT, LDH, Total bilirubin, Direkt bilirubin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, Hb elektroforezi, LDL kolesterol, total kolesterol, CRP, BNP ölçümleri yapıldı. Anlık spot idrardan mikroalbümin ölçümleri için idrar örnekleri alındı. Tüm incelemeler transfüzyon verilmeden önce yapılmıştır. Tanı algoritması şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarında tanı algoritması

3.1. Ekokardiyografik İnceleme

Hastalara Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

3.1.1. M-mod Ekokardiyografi

Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edildi.⁷⁶⁻⁷⁸ Bu yöntemle sol ventrikül (SV) sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum diyastol ve sistol sonu boyutları ölçüldü.

SV kitlesi Penn formüllü kullanılarak hesaplandı ($1,04 \times [(SVd + IVSd + ADd)^3 - (SVd)^3] - 13,6$). SV kitlesinin vücut yüzey alanına (VYA) bölümü ile sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) bulundu.

3.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

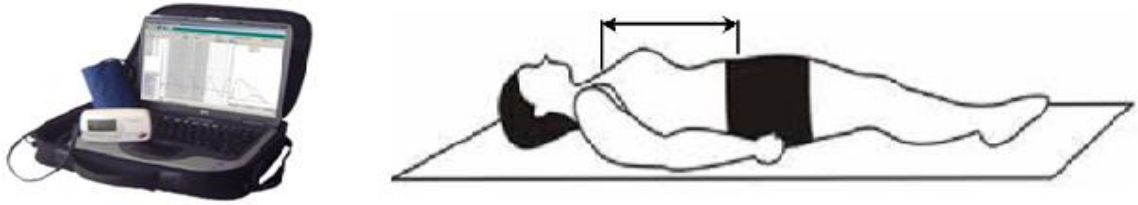
Her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve işlevleri, perikardiyal patolojiler incelendi. Hastaların çoğunluğunda SV duvar hareket kusuru olması nedeniyle sistolik işlev iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ile belirlendi. Hasta hafif sol yana yatırılarak uygun tepe dört-boşluk görüntüleri elde edildi. Sol ve sağ ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra ekokardiyografi cihazındaki mevcut program ile değiştirilmiş Simpson kuralına göre otomatik olarak SV ve sağ ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

3.1.3. Doku Doppler Ekokardiyografi

Hastaların doku Doppler incelemesi 3,5 mHz transdüser ile doku Doppler programında yapıldı. Duvar filtresi ve kazanç en düşük düzeyde, sıkıştırma ve istenmeyen görüntülerin yansıma ayarı ise en yüksek düzeyde tutuldu. Nyquist limit 15-20 cm/s'ye getirilerek örnekleme hacim genişliği 2 mm² olarak ayarlandı. Örnekleme hacminin miyokart üzerinde olmasına dikkat edildi. Doku Doppler görüntüleri 100 m/s hızla kayıt edildi. Ultrasonografik ışınların lateral mitral anülüse paralel olmasına özen gösterildi. Nabız dalgalı doku Doppler ile miyokart hareketlerini gösteren pozitif sistolik (S'), negatif erken diyastolik (E') ve negatif geç diyastolik (A') dalgadan oluşan ekokardiyografik görüntü elde edildi⁷⁹⁻⁸¹

3.2. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Ölçüm için TensioMed marka arteriyograf model arteriyel sertlik ölçüm cihazı (TensioMed Ltd.Koer str. 2/e-Budapest, Hungary) kullanıldı. Hastalar en az beş dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış sessiz bir odada dış uyaranlardan uzak duracak şekilde bir sedyeye yatırıldı. Hastaların jugüler çentik ve simfizis pubisi arasındaki mesafe ölçülerek veri cihazın program kısmına kaydedildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon anlık olarak tesbit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi(en az 35 mmHg). Ölçüm santral basınç kateteri ile yapılan incelemelerdekine benzer şekilde yapıldı ve subklavian arter, aksiler arter, brakial arter kanül gibi davranıp oluşan sensöre sunulan santral basınç değişiklikleri ve tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı. Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen software ile artırma göstergesi ve nabız dalga hızı değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedildi.



Şekil 6. TENSIOMed arteriyograf ve ölçüm için hasta pozisyonu

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) ve medyan $\pm$ SEM olarak belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile verildi.

Klinik ve kardiyovasküler sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kategorik değişkenler içinde Ki-Kare testi kullanıldı.

Nabız dalga hızı, Aortik AG ve brakial kan basıncı, kalp hızı, ağırlık, boy, yaş, açlık kan şekeri, LDL-K, üre, kreatinin, Hb ve Total-K düzeyleri arasındaki ilişkileri bulmak için Pearson univariate analizi kullanıldı. Hemoglobin AS durumunun, yaşın, ağırlığın, ortalama arteriyel kan basıncının (OAB), kalp hızının, hemoglobin ve total kolesterol düzeyinin, NDH ve aortik artırım göstergesinin (Aortik AG) bağımsız belirleyicileri olup olmadığı bulmak için regresyon analizi yapıldı. NDH ve artırım göstergesi arasında bulunan farklar, kan basıncı ve kalp hızı ile olan ilişkisi covarians analizi kullanılarak incelendi.

Analizler yapılırken $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Talasemi ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

4.1.1. Grupların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan talasemi hastalarının % 50'si (12) erkek, % 50'si (12) kadın ve hastaların yaş ortalaması 28 ± 10 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo yönünden anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$) Yine aynı şekilde vücut yüzey alanı ve vücut kitle indeksi her iki grup arasında benzer şekilde bulunmuştur. ($p > 0,05$) (Tablo 1)

Tablo 2. Talasemi ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
Yaş	28 ± 10	29 ± 7	0,777
Boy	$167 \pm 8,6$	$169 \pm 7,8$	0,124
Kilo	$61,5 \pm 9$	$68 \pm 10,5$	0,064
VYA (m ²)	$1,7 \pm 0,16$	$1,78 \pm 0,15$	0,059
VKİ (kg/ m ²)	22 ± 2	$24,5 \pm 3,5$	0,012*

VYA = vücut yüzey alanı; VKİ = vücut kitle indeksi, * = $p < 0,05$

4.1.2. Hematolojik Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortalama hemoglobin değeri $7,85 \pm 0,82$ ve oniki aylık zaman diliminde iki ayda bir ölçülen serum ferritin düzeyi ortalaması ise $821 \pm 762,8$ ng/ml olarak saptanmıştır. Talasemili hastalarda hb, hct, ortalama eritrosit volümü (OEV) düzeyleri beklenildiği gibi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p < 0,05$)

Ondokuz hasta (% 79) splenektomili idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama Fe değeri $238,0 \pm 60,2$ µg/dl olarak gelmiş olup bu hastaların 11'i (% 45) sadece deferasiroks, 6'sı (% 45) sadece deferopiron, bir hasta (% 4) sadece desferrioksamin tedavisini almaktaydı. İki hasta (% 8) önce deferasiroks sonra desferrioksamin, 2 hasta (% 8) önce deferasiroks sonra deferopiron, 2 hastada (% 8) önce desferrioksamin sonra deferopiron tedavisi almıştı.

4.1.3. Biyokimyasal Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal analiz sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, kan üre azotu değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak serum kreatinin, total kolesterol (total-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptandı. ($p<0,05$) Total kolesterol, LDL kolesterol ve LDL kolesterol hasta grubunda daha düşük saptandı. ($p<0,05$)

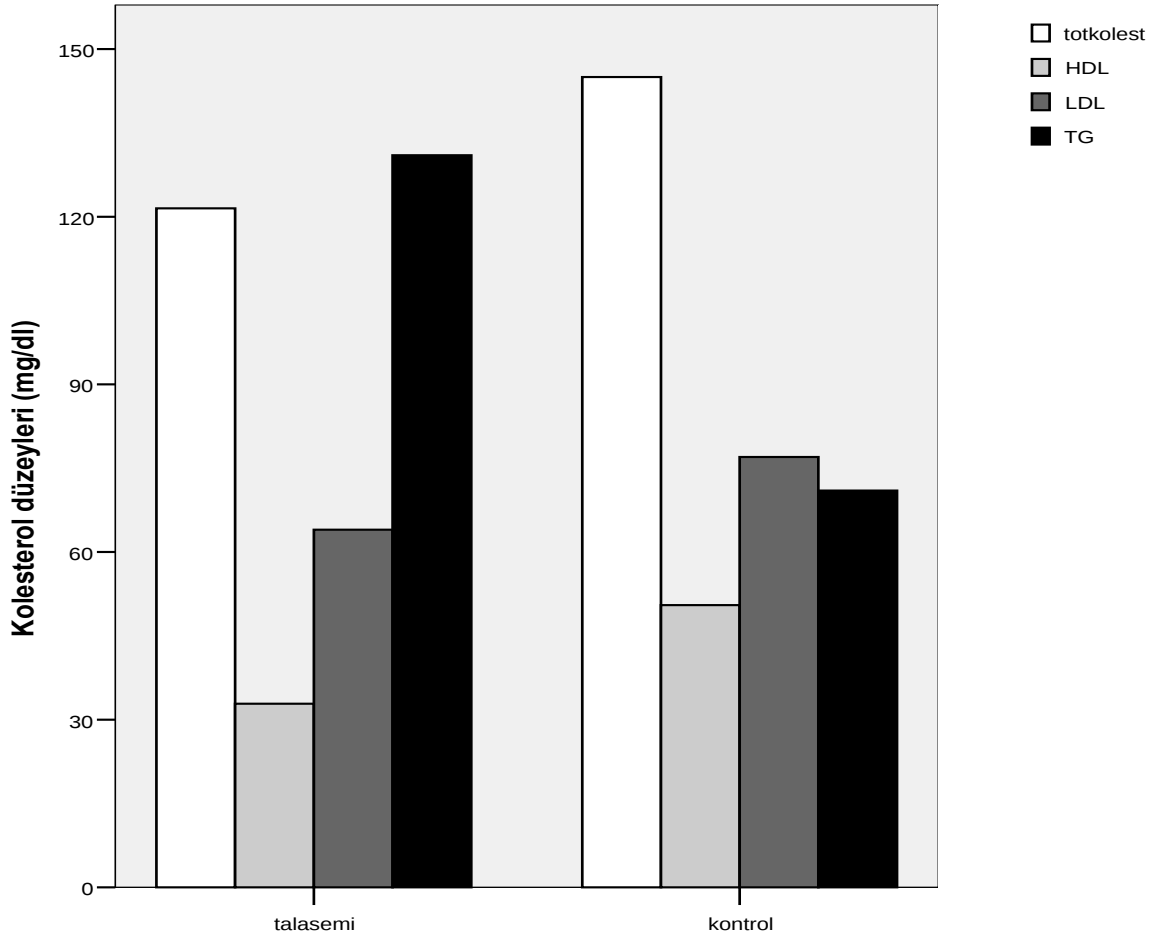
Çalışmaya alınan hastalardan bakılan BNP değerleri 80 ± 93 pg/ml, CRP ise $0,7\pm1,3$ mg/L olarak görülmüştür. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Gruplar Arası Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
Hb (gr/dl)	$7,85\pm0,82$	$13,65\pm1,48$	$<0,001^*$
Hct (%)	$23,65\pm2,63$	$40,2\pm4,26$	$<0,001^*$
OEV (fl)	$84,2\pm4,26$	$86,7\pm3,5$	$0,018^*$
BUN (mg/dl)	$11,65\pm4,84$	$11,86\pm2,36$	$0,841$
Kreatinin (mg/dl)	$0,4\pm0,2$	$0,78\pm0,22$	$<0,001^*$
AKŞ (mg/dl)	$88,5\pm22,86$	$88,5\pm12,9$	$0,539$
Tot-K (mg/dl)	$121,5\pm33,1$	$145\pm32,9$	$0,019^*$
HDL-K (mg/dl)	$32,85\pm10,16$	$50,5\pm11,3$	$<0,001^*$
LDL-K (mg/dl)	$64\pm24,5$	$77\pm27,5$	$0,029^*$
Trigliserid (mg/dl)	$131\pm53,4$	71 ± 32	$<0,001^*$

Hb = hemoglobin; Hct = hematokrit, OEV = ortalama eritrosit hacmi; BUN = kan üre azotu; AKŞ = açlık kan şekeri; Total-K = total kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein, * = $p < 0,05$

Gruplar arası lipid profili grafiği Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Talasemili hastalarda kontrollere göre lipid düzeyleri belirgin olarak düşük bulundu ($P<0,05$).

4.1.4. Ekokardiyografik Bulgular

Hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistol ve diyastolde sol ventrikül boyutu, diyastol sonu aort çapı ölçümlerinde de anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sistol sonu aort çapı, sol ventrikül kitle indeksi gruplar arası anlamlı olarak saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3)

Tablo 4. Gruplar Arası Ekokardiyografik Parametreler

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
SV DSC (mm)	47±5,13	45±3,7	0,217
SV SSC (mm)	30±6,23	28±2,1	0,144
Aort(sistol) (mm)	28±3,16	29±2,4	0,027*
Aort(diyastol) (mm)	22,5±4,19	20±2,68	0,721
SVKİ (g/m ²)	105±50,2	84,6±22	0,003*
EF (%)	65±4	68±4,5	0,093

SV DSC = sol ventrikül diyastol sonu çapı; SV SSC = sol ventrikül sistol sonu çapı; SVKİ = sol ventrikül kitle indeksi; EF = ejeksiyon fraksiyonu; * = p < 0,05

Hasta ve kontrol grubu arasında ekokardiyografik olarak ölçülen E/A, izovolumik gevşeme süresi, deselerasyon zamanı yönünden farklılık saptanmadı (p>0,05) Ancak talasemi hastalarında E' ve A' değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (Tablo 4).

Tablo 5. Gruplar Arası Ekokardiyografik Olarak Ölçülen Doku Doppler Parametreleri

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
E' (m/s)	0,27±0,08	0,36±0,124	0,006*
A' (m/s)	0,202±0,08	0,3±0,102	<0,001*
E/A	2±0,381	2±0,224	0,230
IVRT (ms)	87±17,9	93±8,18	0,264
MK-DT (ms)	180±42,5	163,5±19,5	0,220

E' = doku doppler erken diyastolik pik doluş hızı; A' = doku doppler atriyal sistol pik doluş hızı; IVRT = izovolumik gevşeme zamanı; MK-DT = mitral kapak deselerasyon zamanı, * = p < 0,05

4.1.5. Hemodinamik Değişkenler

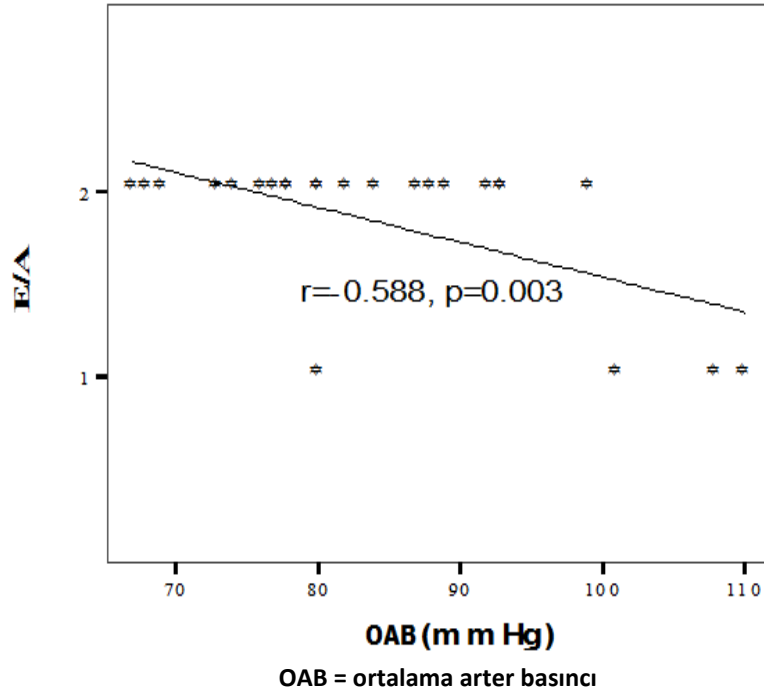
Gruplar arasındaki hemodinamik değişkenlerin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında sistolik kan basınçları (SKB), diyastolik kan basınçları (DKB), ortalama arter basınçları (OAB) yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05). Ancak kalp hızı ve nabız basıncı (NB) hasta grubunda daha yüksek olarak saptandı. (p<0,05) (Tablo 5).

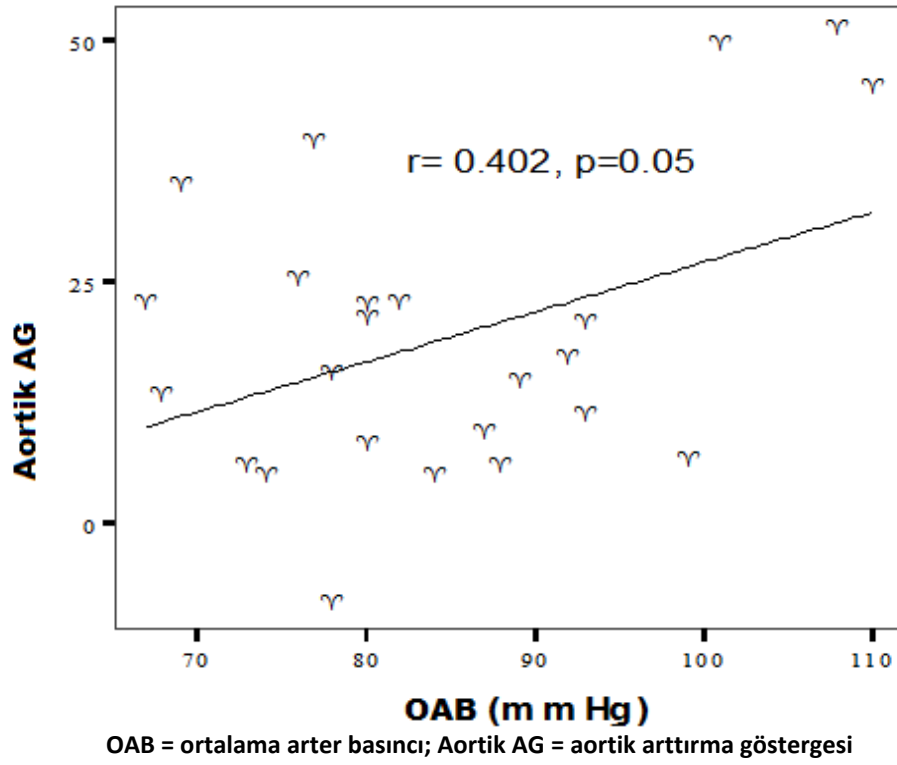
Tablo 6. Gruplar Arası Hemodinamik Parametrelerin Karşılaştırılması

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
SKB (mmHg)	119±14,8	120±8,9	0,418
DKB (mmHg)	64,5±12,5	70±10	0,199
NB (mmHg)	49±11	40±7	0,008*
Kalp hızı (atım/dk)	88±14	68±15	<0,001*
OAB (mmHg)	81±12	84±7,6	0,58

SKB = sistolik kan basıncı; DKB = diyastolik kan basıncı; OAB = ortalama arter basıncı; NB = nabız basıncı; * = $p < 0,05$

Talasemik hastalarda ortalama kan basıncı ile E/A oranı ve Aortik AG arasındaki korelasyonlar sırasıyla Şekil 8 ve 9’da gösterilmiştir.

**Şekil 8. Talasemik hastalarda ortalama kan basıncı ile E/A oranı arasındaki korelasyon**



Şekil 9. Talasemik hastalarda ortalama kan basıncı ile Aortik AG arasındaki korelasyon

4.1.6. Grupların Arteriyel Sertlik Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Grupların nabız dalga hızı ($p=0,08$) sınırda anlamlı saptandı. Aortik AG ($p=0,101$) ölçümünde anlamlı farklılık saptanmadı. Aortik strain hasta grubunda daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$).

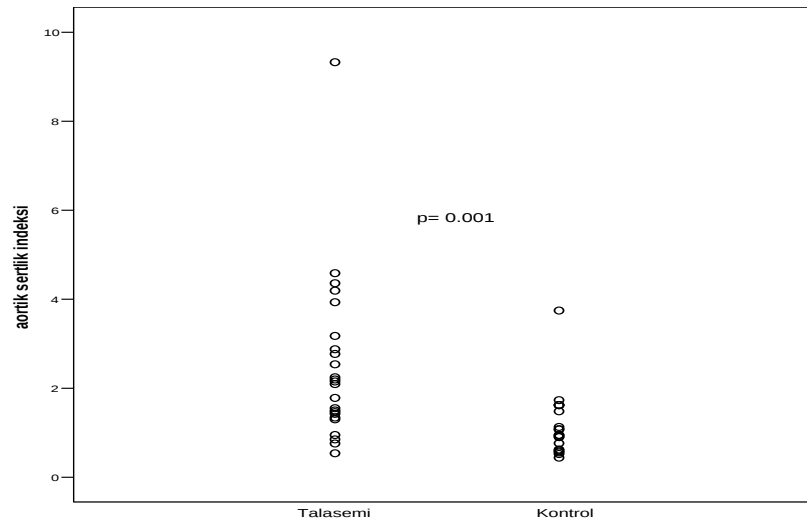
İki grup arteriyel sertlik indeksi açısından değerlendirildiğinde talasemi hastalarında daha yüksek olarak saptanmıştır. ($p=0,001$) (Tablo 6)

Tablo 7. Gruplar Arası Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
Aortic strain (%)	28,4±19,2	46,3±24,8	0,003*
Aortik sertlik indeksi	2,12±1,86	0,94±0,73	<0,001*
Aortik AG (%)	15,85±15,3	9,1±10,5	0,101
NDHaort (m/s)	7,85±2,97	7±0,68	0,081

NDH = nabız dalga hızı; Aortik AG = aortik arttırma göstergesi; *= p < 0,05

Talasemi ve kontrol grubu arası aortik sertlik indeksi parametre korelasyonu şekil 10'da gösterilmiştir.

**Şekil 10. Talasemi ve sağlıklı kontrol grubu arasında aortik sertlik indeksi**

4.2. Sigara Kullanım Durumuna Göre Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Gruplar sigara kullanımı açısından incelendiğinde kontrol grubunda sigara öyküsünün olmadığı hasta grubunda ise 5 kişinin sigara kullandığı saptandı. Sigara kullananlar ortalama 5 paket/yıl sigara kullanmışlardır.

0 = Sigara kullanmayan hasta

1= Sigara kullanan hasta

Sigara kullanan talasemi hastaları ile kullanmayan hastalar yaş, vücut yüzey alanı (VYA), vücut kitle indeksi (BMI) açısından incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05)

Talasemili hastalarda sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında hemogloblin düzeyleri ortalama eritrosit volümü (OEV), hematokrit, beyaz küre ve trombosit sayısı, transferrin saturasyonu, ferritin gibi diğer hematolojik parametreler yönünden incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ($p>0,05$)

Aynı şekilde gruplar arasında serumda bakılan total kolesterol(total-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K), trigliserid, C-reaktif protein, B tipi natriüretik peptit (BNP) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İdrarda bakılan mikroalbumin değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. ($p>0,05$)

Hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde sistol ve diyastol sonu aort çapı, sol ventrikül kitlesi, fraksiyonel kısalma gibi parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmazken sigara kullananlarda sistol ve diyastolde sol ventrikül boyutu daha yüksek olarak bulundu.

Gruplar arasında sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı, kalp hızı gibi hemodinamik değişkenlerin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. (Sırasıyla $p=0,749$ $p=0,499$ $p=0,859$)

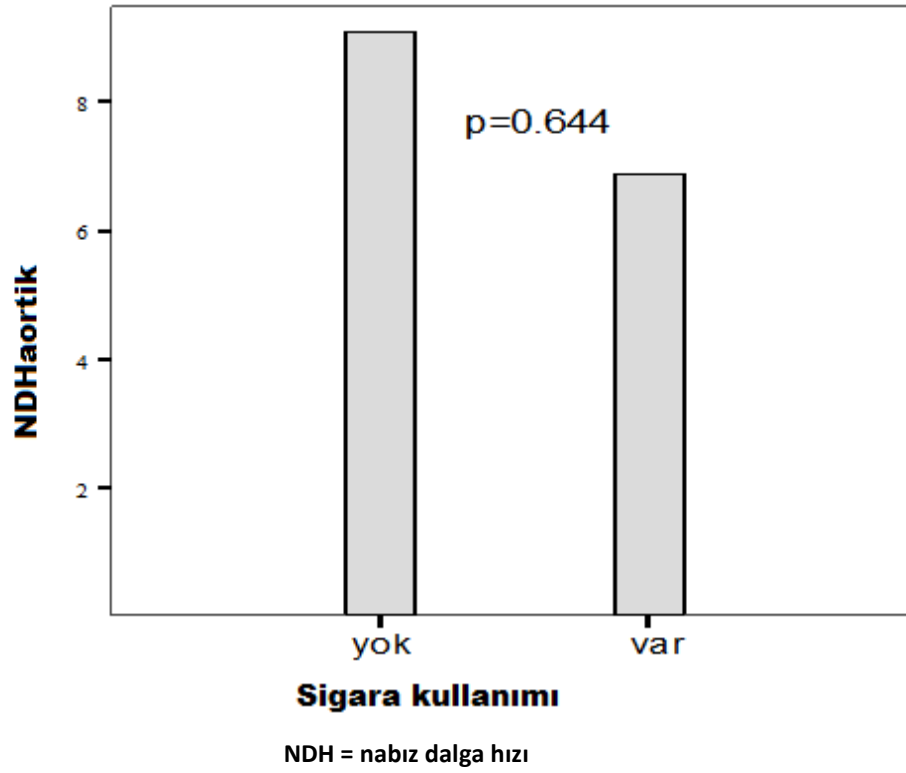
Sigara kullanım durumuna göre karşılaştırılan arteriyografik parametreler her iki grupta benzer olarak bulundu. Sigara kullanan ve kullanmayan talasemi hastaları arasındaki parametreler Tablo 7’de karşılaştırılmıştır

Tablo 8. Talasemi Hastalarının Sigara Kullanım Durumuna Göre Karşılaştırılması

	Sigara (+) (n=5)	Sigara (-) (n=19)	P
VYA (m ²)	1,79±0,16	1,66±0,16	0,139
VKİ (kg/m ²)	22,7±2	22±1,9	0,297
Hb (gr/dl)	7,8±0,55	7,8±0,88	0,489
Hct (%)	23±2,3	24±2,7	0,367
OEV (fl)	85±3,5	84±4,5	0,945
BK (uL)	12.500±3.465	10.800±4.164	0,783
Platelet (uL)	4.000X10 ² ± 118.546	6.760 X10 ² ± 58.123	0,297
Transferrin saturasyonu (%)	95,4±28,7	87,3±15,9	0,891
Ferritin (ng/ml)	1.200±867	572±724	0,088
BNP (pg/ml)	90±140	70±75,8	0,103
Mikroalbumin (mg/L)	4,1±55,1	3,7±79,1	0,629
CRP (mg/L)	0,4±1,2	0,7±1,4	0,783
Total-K (mg/dl)	130±42	118±31,5	0,945
HDL-K (mg/dl)	32±11,3	33,7±10	0,581
LDL-K (mg/dl)	65±37,2	63±21,3	0,945
Trigliserid (mg/dl)	155±50	127±54,5	0,331
SV DSC (mm)	54±5,8	45±3,5	0,005*
SV SSC (mm)	31±10	28±3,8	0,044
Aort(sistol) (mm)	32±3,7	22±3,6	0,075
Aort(diastol) (mm)	26±5,9	22±3,6	0,331
FS (%)	36±4,4	35±4,5	0,629
MK-DT(ms)	189±61	179±38	0,836
IVRT (ms)	88±15,9	87±18,6	0,534
E' (m/s)	0,27±0,05	0,3±0,08	0,783
A' (m/s)	0,17±0,1	0,2±0,08	0,581
SVKİ (g/m ²)	128±100	104±13,6	0,075
EF (%)	65±4,1	65±4	0,581
Aortik strain (%)	24±24,2	30±18,4	0,945
Aortik sertlik indeksi	1,8±1,3	2,1±2	0,891
Aortik AG (%)	10,7±16,6	20,4±15,3	0,331
NDHaort (m/s)	6,9±3,3	9,1±2,9	0,679
SKB (mmHg)	112±19,5	119±14	0,783
DKB (mmHg)	57±16	66±11,6	0,534
NB (mmHg)	50±7	48±11,5	0,783
OAB (mmHg)	74±17,5	82±10,6	0,581
Nabız (atım/dk)	89±14	87±14	0,891

VYA = vücut yüzey alanı; VKİ = vücut kitle indeksi; Hb = hemoglobin; Hct = hematokrit, OEV = ortalama eritrosit hacmi; BK = beyaz küre; BNP = beyin natriüretik peptid; CRP = c reaktif protein; Total-K = total kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K; yüksek yoğunluklu lipoprotein; SV DSC = sol ventrikül diastol sonu çapı; SV SSC = sol ventrikül sistol sonu çapı; FS = fraksiyonel kısalma; SVKİ = sol ventrikül kitle indeksi; EF = ejeksiyon fraksiyonu; E' = doku doppler erken diastolik pik doluş hızı; A' = doku doppler atriyal sistol pik doluş hızı; IVRT = izovolümik gevşeme zamanı; MK-DT = mitral kapak deselerasyon zamanı; SKB = sistolik kan basıncı; DKB = diastolik kan basıncı; OAB = ortalama arter basıncı; NB = nabız basıncı; NDH =nabız dalga hızı; Aortik AG = aortik arttırma göstergesi; * = p < 0,05

Talasemi hastalarında sigara kullanımı ile NDH arasında anlamlılık farklılık saptanmadı. (Şekil 11)



Şekil 11. Talasemi hastalarında sigara kullanımına göre NDH

4.3. Demir Birikim Durumuna Göre Bulgular

Talasemili hastalarda serum ferritin düzeyine göre iki gruba ayrıldı.

Grup 1=Ferritin düzeyi <500 ng/mL olan talasemi hastaları

Grup 2=Ferritin düzeyi>500 ng/mL olan talasemi hastaları

4.3.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan talasemi hastaları ferritin düzeyine göre sınıflandırıldığında her iki grup arasında yaş, boy, kilo, vücut yüzey alanı, beden kitle indeksi yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo 8)

Tablo 9. Talasemi Hastalarının Ferritin Düzeyine Göre Demografik Özellikleri

	Ferritin <500 ng/ml	Ferritin ≥500 ng/ml	P
Yaş	29±16,1	26±6,3	0,544
Boy (cm)	170±4,8	161±9,5	0,260
Kilo (kg)	65±5	55±9,7	0,187
VYA (m ²)	1,69±0,07	1,54±0,17	0,234
VKİ (kg/m ²)	23,3±2,12	22±1,9	0,099

VYA = vücut yüzey alanı; VKİ = vücut kitle indeksi

4.3.2. Hematolojik Bulgular

Beta talasemi globin gen anormalliği ile giden birçok sistemi etkileyen kronik ve hemolitik tipte anemi dir. Çalışmamıza alınan hasta grubunun hemoglobinin elektroforezinde Hb F yüzdesi % $5 \pm 13,4$ olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama retikülosit yüzdesi % $3,00 \pm 0,794$ olarak bulunmuştur. Olgularda bakılan hematolojik parametreler (Hb, beyaz küre, platelet) benzer olarak bulundu. Biyokimyasal parametreler ve serum demir profili sonuçları yönünden de anlamlı farklılık yoktu.($p>0,05$)

Grupların hematolojik parametreleri tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Talasemi Hastalarının Ferritin Düzeyine Göre Hematolojik Parametreleri

	Ferritin <500 ng/ml	Ferritin ≥500 ng/ml	P
Hb (gr/dl)	7,6±0,57	8,1±0,86	0,494
BK (uL)	9.100±6.473	125.000±18.913	0,318
Platelet (uL)	6.800X10 ² ±324.992	6.350X10 ² ±231.901	0,901
Total bilirubin (mg/dl)	2,1±2	1,8±0,56	0,664
Direk bilirubin (mg/dl)	0,3±0,16	0,4±0,16	1,000
Transferrin saturasyonu (%)	87,2±15	89±20,4	0,852
LDH (IU/L)	238±246	379±177	0,288
Desferal kullanım süresi (ay)	0,00±5,8	12±13	0,034*

Hb = hemoglobin; BK = beyaz küre; LDH = laktat dehidrojenaz; *= $p < 0,05$

4.3.3. Biyokimyasal Bulgular

İki grupta bakılan biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İki grup arası biyokimyasal değerlendirmeler Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 11. Ferritin Düzeyine Göre Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Ferritin <500 ng/ml	Ferritin ≥500 ng/ml	P
BNP (pg/ml)	87±111,9	80±86,1	0,901
Mikroalbumin (mg/L)	1±131	4,1±32	0,147
Total-K (mg/dl)	105±43	130±29	0,260
HDL-K (mg/dl)	36±11,7	32±9,7	0,619
LDL-K (mg/dl)	63±29,2	65±23,2	0,494
Trigliserid (mg/dl)	102±60	155±46	0,099
CRP (mg/dl)	0,7±0,96	0,7±1,5	0,951
AST (IU/L)	25±11,5	33±24,7	0,209
ALT (IU/L)	20±13,3	27±22,2	0,114
Ca (mg/dl)	9,4±0,6	8,3±0,7	0,209
P (mg/dl)	4,4±0,7	4,8±0,8	0,576

BNP = beyin natriüretik peptid; CRP = c reaktif protein; Total-K = total kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K; yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST = aspartat aminotransferaz; ALT = alanin aminotransferaz; Ca = kalsiyum; P = fosfor; * = p < 0,05

4.3.4. Ekokardiyografik Parametreler

İki grup ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümleri, sistol ve diyastol sonu aort çapı, sol ventrikül kitlesi, fraksiyonel kısalma yönünden incelendiğinde ferritin düzeyleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.(p>0,05). Her iki hasta grubunun ejeksiyon fraksiyonları arasında fark yoktu.

Doppler ekokardiyografik bulgular incelendiğinde E', A', E/A, sol ventrikül deselerasyon zamanı ve izovolümik relaksasyon süreleri her iki grupta benzer olarak bulundu. (Tablo 11)

Tablo 12. Ferritin Düzeyine Göre Gruplar Arası Ekokardiyografik Parametreler

	Ferritin <500 ng/ml	Ferritin ≥500 ng/ml	P
SV DSC (mm)	47±3,4	47±5,7	0,710
SV SSC (mm)	33±4,2	30±7	0,349
Aort(sistol) (mm)	28±3,36	28±3,16	0,901
Aort(diyastol) (mm)	26±3,3	19±4,3	0,130
FS (%)	34±5,1	36±4,2	0,349
MK-DT(ms)	185±43	166±41	0,209
IVRT (ms)	77±25	87±14,9	0,383
E/A	2±0,48	2±0,3	0,534
E' (m/s)	0,25±0,1	0,27±0,06	0,901
A' (m/s)	0,22±0,84	0,17±0,08	0,288
SVKİ (g/m ²)	106±14,5	104±59	0,710
EF (%)	65±3,6	65±4,2	0,455

SV DSC = sol ventrikül diyastol sonu çapı; SV SSC = sol ventrikül sistol sonu çapı; FS = fraksiyonel kısalma; SVKİ = sol ventrikül kitle indeksi; EF = ejeksiyon fraksiyonu; E' = doku doppler erken diyastolik pik doluş hızı; A' = doku doppler atriyal sistol pik doluş hızı; IVRT = izovolümik gevşeme zamanı; MK-DT = mitral kapak deselerasyon zamanı

4.3.5. Arteriyel Sertlik Bulguları

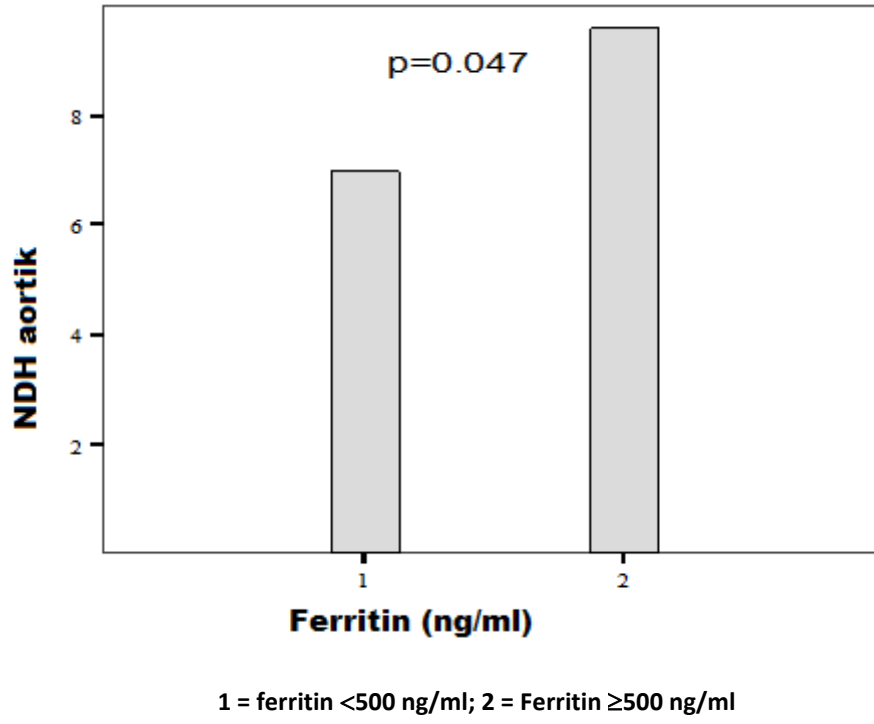
Ferritin düzeyi yüksek hasta grubunda nabız dalga hızı düşük ferritin düzeyli hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,047$). Bu veri bize kronik transfüzyona bağlı olarak gelişen demir yüklenmesinin arteriyel sertlik gelişimi ile korele olduğunu göstermektedir. Her iki grupta bakılan sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, ortalama arteriyel basınç gibi hemodinamik değişkenler birbirine benzer bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$) İki grupta bakılan aortik AG, arteriyel sertlik indeksi açısından anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 12)

Tablo 13. Ferritin Düzeyine Göre Gruplar Arası Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Ferritin <500 ng/ml	Ferritin ≥500 ng/ml	P
Aortik AG (%)	22±14,6	12,8±15,2	0,114
NDH (m/s)	7±1,38	9,6±3,2	0,047*
SKB (mmHg)	109±19,3	120±13,3	0,455
DKB (mmHg)	63±7,6	70±14	0,951
NB (mmHg)	46±14,3	50±9,1	0,901
OAB (mmHg)	80±10,9	87±12,6	0,852
Aortik sertlik indeksi	2,8±2,7	1,5±1,1	0,114

SKB = sistolik kan basıncı; DKB = diyastolik kan basıncı; OAB = ortalama arter basıncı; NB = nabız basıncı; NDH = nabız dalga hızı; Aortik AG = aortik arttırma göstergesi; * = $p < 0,05$

Ferritin düzeyine göre talasemi hastalarında NDHaortik değişimi Şekil 12’de grafikde gösterildi.



Şekil 12. Talasemi hastalarında ferritin düzeyine göre NDH aortik değişimi

5.TARTIŞMA

Talasemi dünyadaki en yaygın monogenik hastalıklardan biridir.⁽⁷³⁾

1925 yılında Cooley ve Lee tarafından kronik hemolitik anemi ile giden splenomegali ve kemik değişiklikleri ile birlikte görülen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalığın gerçek genetik karakteri tam olarak 1940 yılında saptanmıştır. Talasemi tek bir hastalık değildir. Globin gen üretiminin anormalliği ile giden bir grup hastalık olarak tanımlanmıştır.

Globin gen üretiminin bozuk olduğu bu hastalık grubunda inefektif eritropoezis, hemoliz ve değişen derecelerde anemi görülmektedir.

Dünyada ve ülkemizde bu hastalığın görülme sıklığı ve taşıyıcılığı yüksek olup bu hastalıkla ilgili çok yönlü araştırmalar yapılmış, hastalığın neden olduğu hemodinamik değişiklikler de bir dizi araştırmalara konu olmuştur. Bu çalışmaların bir bölümü arteryel sertlik ve nabız dalga yansıması ile ilgilidir. En önemli basınç koşulları olarak artırma göstergesi ve santral sistolik kan basıncı tanımlanmıştır. Bu parametrelerin yükselmiş değerleri gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız belirteci ve habercisi olarak görülmektedir.⁽⁶¹⁾

Damar hastalıkları çoğunlukla sinsi olarak, semptomsuz gelişir. Kompliyansın azalması, periferel direncin yükselmesine neden olmakta bu da kardiyak yükün arttırmaktadır. Bu değişikliklerin nabız dalga biçimine olan etkisi değerlendirilebilir. Arteriyograf bu ölçümü yapabilmekte ve arterlerin durumunu nabız dalga analizi ve arteryel sertlik ölçümü ile gösterebilmektedir. Arteryel sertliğin değerlendirilmesi- prelinik hedef organ hasarının erken bulgusu olarak-‘ 2007 Avrupa Kardiyoloji Derneği Arteryel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu’ tarafından tavsiye edilmektedir.

Demir yükü olan talasemili hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu görülmektedir. Özellikle bu hastalarda sekonder demir yüklenmesine bağlı olarak miyokardiyal parankim hasarı aterojenik damar hasarlanmaları meydana gelir.⁽⁶²⁾ Bunun en önemli nedenlerinden biri olarak da lipid peroksidasyon ürünlerinin artması sonucu olduğu gösterilmiştir. Beta talasemi majör hastalarında demir yüküne bağlı endotelial disfonksiyon beraberinde damar cidarında kalsifikasyon sonucu arteryel sertlik olarak adlandırılan mekanik problemler meydana gelmiş olur.⁽⁶³⁾ Bu bilgiler ışığında sağlıklı kişilere göre bulunan hemodinamik değişiklikleri göz önünde

bulundurarak β -talasemi majör ve intermedia hastalarında sekonder demir yüklenmesine bağlı KVS hastalık riski olup olmadığını öğrenmek için arteriyel sertlik ve aortik nabız dalga yansımasını incelemeye karar verdik.

Çalışmamızın özü talasemi majör ve intermedia hastalarında nabız dalga hızı ile değerlendirilen arteriyel sertlik ve aortik AG tarafından belirlenen dalga yansıması sonuçlarının normal toplumdaki sonuçlarla karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamızda β talasemi majör ve intermedia hastalarında nabız dalga hızı ile arteriyel sertlik ve artırma göstergesi tarafından belirlenen dalga yansıması incelenmiştir.

Kalp ve damar hastalıklarının yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan basıncı yüksekliği, diyabet ve hiperkolesterolemi ile ilişkisi bilinmektedir. Ayrıca arteriyel sertliğin koroner arter hastalığı için klasik risk etmenlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır.

Bu nedenle çalışmamızın her iki grubuna aynı bölgede yaşayan talasemi hastaları ve sağlıklı gönüllüler olarak alyuvarlarındaki hemoglobinin özelliği dışında önemli farkları bulunmayan yaş, cinsiyet, kalp hızı, vücut ağırlığı, boy, kan şekeri, kolesterol, sigara kullanımı yani arteriyel sertliği etkileyen faktörler bakımından birbirine eşdeğer bireyler dahil edildi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları yaş, boy, kilo, vücut yüzey alanı yönünden karşılaştırıldığında birbirine benzer olduğu görülmüştür. Talasemi hastalarında özellikle boy ve kilonun büyüme gelişme geriliğine bağlı olarak daha düşük çıkması beklenirken benzer şekilde çıkmış olması hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlanabilir. Arteriyel sertlikteki değişikliğin kardiyovasküler sistem hastalıklarının öncül habercileri olması bakımından kardiyolojik açıdan şikayeti ve hastalık bulgusu olmayan genç erişkinler alındı.

Cheung ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serum ferritin seviyesi ile arteriyel sertlik derecesi arasında ilişki bulunmamıştır.⁽⁶²⁾ Bizim çalışmamızda da serum ferritin düzeyi ile aortik AG, arteriyel sertlik indeksi arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak serum ferritini >500 olan talasemi hastalarında nabız dalga hızı daha yüksek olarak bulunmuştur. Kronik demir yükünün hücresel düzeyde inflamasyon yapıcı etkisi ile hücre ölümüne yol açması ayrıca demirin damarlarda özellikle internal elastik laminada birikimi sonucu arteriyel kompliyansı azalttığı sonucu düşünüldüğünde çalışmamızda da aşırı demir yükü sonucu aortik strainin düşük ve nabız dalga hızının artmış olması beklenen bir bulgudur.

Arteryel sertliğin vasküler empedansla ilişkili olduğu ve sol ventrikül yükünü yansıttığı biliniyor. Bununla ilgili olarak 2002 de Cheung ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 30 β talasemi majör hastası transfüzyon aldıktan sonra ortalama dört gün içinde kan basıncı ölçümü, ekokardiyografik inceleme, karotis arter ve brakioradial arter sertliği fotopletismografi tekniği kullanılarak ölçülmüş ve sonuç olarak bu hastalarda karotis arter ve brakioradial arter sertlik indeksi artmış olarak bulunmuştur.⁽⁶³⁾ Beta talasemi majör hastalarında endotelial disfonksiyon ve arteryel sertlik gelişimi endotel bağımlı NO (nitrik oksit) salınımının inhibisyonu ile de meydana gelmektedir. Ayrıca bu çalışmada insan damar endotel hücreleri talasemi serumuna ekildiği zaman hücre kültür süpernatandında soluble adhezyon moleküllerinden intersellüler adhezyon molekül 1 (ICAM-1), vasküler adhezyon molekül 1 (VCAM-1) ve E selektinin artmış olduğu gösterilmiştir.

Stakos ve arkadaşlarının 26 talasemi hastasının dahil edildiği çalışmasında talasemi hastalarında total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunduğu ancak ELISA yöntemi ile ölçülen okside LDL seviyelerinin artmış olarak bulunduğu görülmüştür. Sonuç olarak talasemi hastalarındaki endotelial disfonksiyonun nedenlerinden biri olarak endotel hücreleri, fibroblastlar ve diğer vasküler hücreler için toksik olan LDL oksidasyonu olarak belirtilmiştir.⁽⁶³⁾

Bizim çalışmamızda da total kolesterol, HDL, LDL kolesterolün talasemi hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandığı tesbit edilmiştir. Talaseminin aterojenik damar hasarlanmalarını arttırdığı gerçeğine karşın HDL ve LDL kolesterol seviyelerinin düşük olması bir tezat gibi görünmektedir. Ancak bu hastalarda bilinen diğer gerçek okside LDL seviyelerinin artmasıdır.⁽⁶⁴⁾ Sonuç olarak bu durum vasküler komplikasyonlar ve ateroskleroz için anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar demir birikim ve endotelial disfonksiyon sonucu oluşan aterosklerotik olaylara ışık tutmuştur. Ayrıca normal şartlarda talasemi hastalarında bozulmuş karaciğer fonksiyonundan dolayı LDL ve HDL kolesterol seviyeleri azalmış olarak bulunur. Biz hastalarımızda okside LDL seviyelerini incelemedik. Yine de eldeki veriler ışığında talaseminin ateroskleroza yatkınlık oluşturduğunu söyleyebiliriz. Mikroalbumin renal fonksiyon bozukluğu tanısında sıklıkla kullanılır. Aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörlerinden bir tanesidir.⁽⁷⁹⁾ Talasemi hastalarının artan demir yüküne ve

inflamasyona bağlı olarak arteryel sertlik gelişimi ve buna paralel koroner arter hastalığı riskini belirlemek için mikroalbümin bakıldı. Sigara içen talasemi hastalarında ve ferritin düzeyi yüksek olan grupta mikroalbümin yüksek saptandı, ama istatistiksel olarak değerli bulunmadı. İlerde yapılacak çalışmalarla hasta sayısının arttırılması ile anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları kalp yetersizliği tanısında ve kesinleşmiş kronik kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergeler oluşturmaktadır. Tanı koyma ve hastaneye yatırma esnasında bu testler sıklıkla kullanılmaktadır. Garadah ve arkadaşlarının 38 B-talasemi majör hastası ve 38 kontrol grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada NT-proBNP düzeyinin talasemi hastalarında bozulmuş diyastolik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu hastalarda diyastolik fonksiyonlar kontrol grubuna göre bozulmuş ve Nt-proBNP düzeyleri yükselmiştir. ⁽⁸⁰⁾

Bizim çalışmamızda sigara içen talasemi grubunda içmeyenlere göre Nt-proBNP düzeyleri yüksek saptanmıştır, ama istatistiksel anlam elde edilememiştir.

Talasemi Majör hastalarında kardiyak hastalık en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Bu hastalarda kronik anemi, doku hipoksisi, hipoksiye bağlı olarak gelişen kompensatuar mekanizmalar ve demir yüklenmesi sonucu kalp yetersizliği gelişebilir. Ayrıca bu hastalarda demir yüklenmesine bağlı olarak gelişen aritmi, kapak hasarlanmaları da kardiyak hastalığa katkıda bulunan klinik durumlardır. Endotelyal disfonksiyonun pulmoner vasküler yatakta da gelişmesi sonucu pulmoner vasküler direncin artması ve sonuçta gelişen pulmoner hipertansiyon özellikle sağ kalp fonksiyon bozukluğuna neden olur.

Bilge ve arkadaşları tarafından 32 talasemi hastası ve 25 sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan incelemede hastalar ekokardiyografik parametreler açısından incelenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda yaş farkı gözetmeksizin tüm talasemi hastalarında diyastolde mitral anüler akım hızları (E' ve A') kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, E/A oranı, sol ventrikül sistol sonu çapı, fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum boyutu, sol ventrikül arka duvar kalınlığı arasında istatistiksel anlam saptanmamıştır. ⁽⁵⁹⁾

Bizim çalışmamızda ekokardiyografik bulgulardan ejeksiyon fraksiyonu, sistol ve diyastolde sol ventrikül boyutu, diyastol sonu aort çapı değerlerinde hasta ve kontrol

grubu arasında anlamlı fark tespit edilmezken sistol sonu aort çapı, fraksiyonel kısalma ve sol ventrikül kitlesi talasemi hastalarında daha yüksek olarak saptandı. Hasta grubunda E' ve A' değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca iki grup arasında deselerasyon zamanı, izovolumik relaksasyon zamanı ve E/A oranı açısından da anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. Uzun süreli transfüzyona bağlı kardiyak demir depozitleri mitokondriyal sistemde ve sarkoplazmik retikulumda yapısal değişikliklere neden olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişir

Cheung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi hastalarında kontrollere göre sol ventrikül kitlesinin arttığı gösterilmiş ve bu olay artmış arteriyel sertliğe bağlanmıştır. Ekokardiyografik bulgularla serum ferritin seviyeleri arasında anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. ⁽⁶²⁾

Bizim çalışmamızda da talasemi hastalarında SVKİ kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Talasemi hastalarının serum ferritin seviyesi ile ekokardiyografik bulguları arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışma grubunun hasta sayısının sınırlı olması böyle bir değerlendirme yapmak için kısıtlayıcı bir etkidir.

Talasemi hastalığı genel kabul görmüş kanıya göre kalp atışlarında anemiye bağlı hızlanma ile giden bir durumdur. Çalışmamızda talasemi hastalarında istirahat halinde ortalama kalp hızının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Beraberinde nabız basıncı da talasemi hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Artan nabız basıncı sonrası değişen ventrikül-aort ilişkisi koroner akımın sistolik peryod esnasındaki oranını yükselterek miyokard perfüzyonunu bozmaktadır. ⁽⁵⁸⁾ Nabız basıncındaki bu artış kalp döngüsünün diyastol evresinde gerçekleşen koroner perfüzyonun azalmasına yol açar. Artan damar sertliği ile yükselen nabız basıncı arteriyel sertliğin göstergesi olduğu için kardiyovasküler olaylar ve kalp yetersizliği gelişimi ile yakından ilişkilidir.

A. Aessopos ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar ve kontrol grupları arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama olarak hastalarda kan basıncı 121/69 mmHg kontrol grubunda ise 123/73 olarak bulunmuştur. ⁽⁶⁹⁾

Asmar ve arkadaşlarının normotensif ve hipertansif subgruplar içeren

alışmalarında NDH ile yaşı ve sistolik basınç arasında pozitif ve bağımsız korelasyon ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. ($r^2=.47$; $P<.001$).

Nabız dalga hızı ve aortik artırma göstergesi, arteriyel sertliğin göstergeleri olup vasküler hasarın şiddetini belirlemede kullanılan invaziv olmayan yöntemlerdir. Hansen ve arkadaşlarının⁸⁶ araştırma sonuçlarına dayanarak nabız dalga hızının klasik risk faktörlerinin yanında ve onlardan daha iyi bir şekilde kardiyovasküler olayları önceden işaret etme olanağı sağladığını belirtmişler. Blacher ve arkadaşlarının 74 nabız dalga hızının >13 m/s bulunmasının tek başına kardiyovasküler mortalitenin güçlü belirteci olduğunu açıklamışlar. Bu alışma aortik nabız dalga hızının aterosklerozla sıkı bağlantısı olduğunu ve hipertansiyon durumunda yüksek mortalite riskine işaret ettiğini göstermiştir. Bizim alışmamızda talasemi grubunda NDH kontrol grubuna göre sınırda yüksek saptanmıştır.

Cheung ve arkadaşları tarafından otuz talasemi hastası arteriyel sertlik yönünden incelenmiş olup brakiyoradiyal nabız dalga hızı ve arteriyel sertlik indeksi kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuş ve bu iki parametre arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş.⁽⁶²⁾

Son yıllarda adı geçen ve arteriyel sertliği etkileyen parametrelerden birisi de FMD (Flow-mediated dilatation) adı verilen klinik süreçtir. FMD brakiyal arterin endotelial fonksiyonunu gösteren noninvaziv bir markerdir. Artmış akıma arter çapının cevabını gösterir.⁽⁷⁰⁾

Cheung ve arkadaşlarının çalışmasında da brakiyal arter FMD değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş bu da endotelial disfonksiyon neticesinde bozulmuş olan arteriyel cevabı gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca hasta grubunda FMD değeri ile arteriyel sertlik indeksi ve brakiyoradiyal nabız dalga hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış. Hastalarda brakiyoradiyal nabız dalga hızı ve arteriyel sertlik indeksi artmış FMD ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu değerlerin serum ferritin değeri ile ilişkisi saptanmamıştır.⁽⁷¹⁾

Cheung ve arkadaşlarının otuzdört talasemi hastası üzerinde yaptığı çalışmada hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistemik vasküler direncin arttığı görülmüştür. Bu hastalarda sistemik vasküler kompliyans daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak sistemik vasküler direnç artışı ve kompliyansın azalması kardiyak fonksiyonları bozmaktadır. Ayrıca bu çalışmada bakılan bu parametrelerin serum

ferritin seviyeleri ile ilişkisi bulunmamıştır.⁽⁶⁸⁾ Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında vasküler kompliyans belirleyicisi olarak bakılan parametrelerden aortik strain ve arteriyel sertlik indeksi karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Arteriyel sertlik indeksi hasta grubunda daha yüksek, aortik strain ise daha düşük bulunmuştur. Talasemi hastalarında kan transfüzyonu tedavisinin aort damar duvarında yarattığı yapısal değişiklikler, nitrik oksit sentezinin azalması, inflamasyon sonucu vasküler direnç artmaktadır. Gruplar arasında hemodinamik değişkenler olan sistolik ve diyastolik kan basıncı benzer olarak bulunurken kalp hızı ve nabız basıncı talasemili hastalarda daha yüksek olarak bulundu. Ayrıca serum ferritin seviyeleri benzer olarak bu hemodinamik parametrelerle ilgisiz olarak bulundu. Belki de bu sonuç ferritinin bir akut faz reaktanı olarak birçok inflamatuvar, infeksiyöz ve kronik hastalık varlığından etkilenmesine bağlanabilir

Nabız dalgası yayılım hızı açısından talasemi ve kontrol grupları arasında sınırda anlamlı ilişki saptandı. ($p=0,085$). Ferritin düzeyine göre hastalar gruplandığında ise ferritin seviyesi Ferritin ≥ 500 ng/ml olan grupta NDH anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,047$). Yine ferritin düzeyi yüksek grupta nabız hızı anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$). Vücut demir yükü arttıkça endotel bağımlı nitrik oksit (NO) aktivitesi azaldığından dolayı, endotelyal disfonksiyon ve neticede arteriyel sertlik gelişmesine zemin hazırlanmış olur. Ferritin vücut depo demiri gösteren en iyi gösterge olarak tanımlandığından ferritin yüksekliği ile arteriyel sertlik gelişimi arasındaki bağıntı açıklanabilir. Sigara kullanım durumuna göre iki grup arasında arteriyel sertlik indeksi, nabız dalgası yayılım hızı veya aortik AG açısından farklılık bulunmamıştır.

Günümüzde yapılan bir çok çalışmada arteriyel sertliğin bozulmuş nitrik oksit (NO) salınımı sonucu endotelyal disfonksiyon neticesinde meydana geldiğini göstermiştir.⁽⁶⁹⁾

A. Aessopos ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışma sonuçlarımızla benzer olarak talasemi hastalarında aortik strain ve aortik distensibility daha düşük, arteriyel sertlik indeksi daha yüksek bulunmuştur.⁽⁶⁹⁾

Hemoliz ve demir yükünün neden olduğu oksidatif hasarlanma elastik doku defektinin ana mekanizmasıdır. Talasemi major, sickle cell vb. gibi hemolizle giden hastalıklarda damarların elastik lamina ve adventisya tabakasında hasarlanma ayrıca sekonder kalsiyum depozisyonu arteriyel sertlik gelişiminin en temel sebebidir.

Kronik hemoliz ve demir yüklenmesi ile karakterize talasemik sendromlarda uzun süreli oksidatif stress meydana gelmektedir. Bu dejeneratif süreç sonunda özellikle damarlardaki hasarlanma sonucunda ve damarsal sertlik artmaktadır. Çalışmamızda da özellikle bu hastalarda damarsal sertliği belirleyen nabız dalga yayılım hızı ve arteryel sertlik indeksinin artmış olarak bulunması ve aortic strainin azalmış olması şaşırtıcı değildir.

6. SONUÇ

1. Talasemi hastalarında kontrol grubuna göre dakikada nabız sayısı anlamlı yüksek çıkmıştır.
2. Sol ventrikül kitle indeksi artan demir yüküne bağlı olarak talasemi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Mitral anüler E' ve A' hızlarında azalmayla seyreden diyastolik disfonksiyona yol açmıştır.
3. Talasemi hastalarında aortik strain, aortik sertlik indeksi ve nabız dalga hızı muhtemelen azalan kompliyanse ve vasküler yaşlanmaya bağlı olarak kontrol grubuna göre anlamlı farklı saptandı.
4. Çalışmamıza toplam 24 talasemi hastası alınmıştır. Çalışmamızda aortik AG istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
5. Arteryel sertlik yaşla artan bir hastalık olduğu için çalışmaya alınan hastaların prognozunu ve arteryel sertliğin gelişim sürecini belirlemek amacıyla uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu şekilde klinik komplikasyonların görülme olasılığı artacaktır.
5. Çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğu genç erişkindi. Arteryel sertlik yaşla artış gösterir. Yaşlı talasemi hasta sayısının az olması nedeniyle, arteryel sertliğin yaş üzerine olan etkileri yeteri kadar değerlendirilememektedir.
6. Aritmi anemik hastalarda atım hacmini kötü yönde etkiler. Arteriograf cihazı ile sinüs ritmindeki hastalar değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle aritmik hastalar çalışma dışı bırakılmış ve arteryel sertlik üzerine olan etkisi saptanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Weatherall DJ, Clegg JB.** The clinical and molecular heterogeneity of the thalassemia syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* **1980**;344:83-100.
2. **Weatherall DJ.** Disorders of the synthesis or function of haemoglobin. In *Oxford Textbook of Medicine, third edition.* Oxford University press. **1996**;3500-3520
3. **Braunwald E, Fauci A, Kasper D.** *Talasemi sendromları.* In Sağlık Y, Sarıca Y, İnal T (çevirenler) Harrison iç hastalıkları prensipleri. 15. Edisyon, İstanbul; Nobel matbaacılık **2004**; s. 672
4. **Kılınç M, Koçak F, Yüreğir G.** İçel ilinde Orak hücre anemisi ve beta talassemi taşıyıcılık sıklığı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* **1999**; 24: 62-65.
5. **Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E.** *Syllabus of Thalessemia Mutation.* Augusta: The Sickle Cell Anemia Foundadion **1997**; 1-30
6. **Weatherall DJ, Clegg JB.** *The Thalassemia Syndromes,* 4th edition, Oxford; Blackwell Scientific Publications, **2001**;1760-1786
7. **Altay Ç.** The Frequency and Distribution Pattern of β -Thalassemia Mutations in Turkey. *Turkish Journal Haematol* **2002**; 19: 309-315
8. **İliçin G, Biberoğlu G, Süleymanlar G.** (Editörler). Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Talasemi. *İç Hastalıkları. 2. Baskı,* Ankara; Güneş Kitabevi **2003**; s.1847-1853.
9. **Advani R, Sorenson S, Shinar E.** Et al Characterization and comparison of the red blood cell membrane damage in severe human α and β thalessemia. *Blood* **1992**;79:1058-63
10. **Chiu D, Lubin B.** Oxidative haemoglobin denaturation and red blood cell destruction: the effect of heme on red cell membranes. *Semin Hematol* **1989**; 26:128-35.
11. **Yuan J, Kannan R, Shinar E. et. al.** Isolation characterization and immunprecitation studies of immune complexes from membranes of β -talassemic erythrocytes. *Blood* **1992**; 79:3007-13.
12. **Weatherall DJ, Provan AB.** Red cell: I: Inherited anemias. *Lancet* **2000**; 355(9210):1169-75
13. **Rodgers GP, Racmileuritz EA.** New terapiies of sickle cell anemia and beta thallessemia. *Semin Hematol* **2001**; 38:299-306
14. **Nisbet-Brown E, Olivier NF, Giardina PJ et. al.** Effectiveness and safety of JCL670 in iron-loaded patiebtbs with thallessemia. *Lancet.* **2003**;361:1597-602
15. **Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL.** Disorders of Hemoglobin. Cambridge University Press, Cambridge **2001**;356-388
16. **Modell B, Khan M, Darlison M.** Survival in beta thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* **2000**;355: 2051–2052
17. **Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D'Agruma L.** Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol.* **2000**; 111:461-6.
18. **Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW.** Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol.* **2000**;111:902-7

19. Dewey KW, Grossman H. Canale Cholelithiasis in thalassemia major. *Radiology* **1970**; 96:385-8.
20. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Pajno D, Tomasi G, Gatti C. Cholelithiasis in children with thalassemia major: an ultrasonographic study. *J Pediatr* **1981**;99:243-4
21. Portincasa P, Di Ciaula A, Vendemiale G, Palmieri V, Moschetta A, Vanberg Henegouwen GP, Palasciano G. Gallbladder motility and cholesterol crystallization in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest* **2000**; 30:317-24.
22. Origa R, Galanello R, Perseu L, Tavazzi D, Domenica Cappellini M, Terenzani L, Forni GL, Quarta G, Boetti T, Piga A. Cholelithiasis in thalassemia major. *Eur J Haematol* **2009**; 82:22-5.
23. AuWY, Cheung WC, Chan GC, Ha SY, Khong PL, Ma ES. Risk factors for hyperbilirubinemia and gallstones in Chinese patients with β thalassemia syndrome. *Haematologica* **2003**; 88:220-2.
24. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **1997**; 10:175-84.
25. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **2003**; 16:957-64.
26. Benz EJ, MD Jr. Clinical manifestations of the thalassemias. Eriřim: www. uptodate.com, October 2004.
27. İliçin G, Biberoğlu G, Süleymanlar G. *Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler*. Talasemi. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi **2003**; s.1847-1853.
28. Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia. *Ann NY Acad Sci* **1998**;850:325-33.
29. Aksoy M, Dinçol G, Erdem Ş. Different types of the beta-thalassemia intermedia. A genetic study in 20 patients *Acta Haematol* **1978**;59:178-89
30. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of the thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev* **2002**;16:81-5
31. Ghugre NR et al. *Am J Hematol* **2009**;84:480-483
32. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et. al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl. J Med.* **2000**; 343: 327-31
33. Olynk JK, O'Neil R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron in fresh and paraffin embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* **1994**; 106: 674-677
34. Brittenham GM, Farrell DE, Harris DE, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM. Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* **1982**; 307: 1671-5
35. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2005**; 1054: 379-85
36. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2005**; 1054: 373-8
37. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol* **1996**; 95: 26-36.

38. **Olivieri NF.** Reactivation of fetal hemoglobin in patients with β -thalassemia. *Semin Hematol*, **1996**;33:24-42
39. **Steinberg MH, Rodgers GP.** Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Medicine (Baltimore)* **2001**; 80:328
40. **Nisbet-Brown E, Olivier NF, Giardina PJ et. al.** Effectiveness and safety of JCL670 in iron-loaded patients with thalassemia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* **2003**;361:1597-602
41. **Jessup M, Manno CS.** Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* **1998**; 850:242-50.
42. **Banjerdpongchai R, Wilairat P, Fucharoen S, et. al.** Morphological alterations and apoptosis of endothelial cells induced by thalassemic serum in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **1997**; 149-154
43. **Butthep P, Khuhapinant A, Bunyaratvej A, et. al.** Thalassemic serum inhibits endothelial cell mitosis in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **1997**; 155-160
44. **Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA.** *The Mechanics of the Circulation*. New York, Oxford University Press, **1978**; 243-349.
45. **Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H.** Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* **2003**; 107:2864-2869
46. **J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* **1999**; 99: 2434 –2439
47. **Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C.** Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research. *Am J Hypertens*. **2001**;14:798-803
48. **Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H.** Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* **2001**;88: 980–986
49. **Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Survival in end-stage renal disease. Impact of aortic stiffness on. *Circulation* **1999**; 99: 2434 –2439
50. **Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC.** Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* **1997**;96:4254-60
51. **Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K.** Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* **2000**; 86: 50–54
52. **Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW.** Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen I lattice. *Diabetologia* **2001**; 44: 433– 436
53. **Verzyl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM.** Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* **2000**; 275:39027–39031

54. **Durier S, Fassot C, Laurent S et. al.** Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation* **2003**; 108:1845-51.
55. **Chang E, Harley CB.** Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1995**;92:11190-4
56. **Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO et. al.** Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* **2000**; 36:195-200
57. **Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* **2005 Apr**;45:592-6
58. **Kass DA.** Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension.* **2005**; 46:185-93.
59. **Bilge AK, Altinkaya E, Ozben B, Pekun F, Adalet K, Yavuz S.** Early detection of left ventricular dysfunction with strain imaging in thalassemia patients. *Clin Cardiol.* **2010**; 33:29-34
60. **Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ.** Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* **2005**; 45:980-5
61. **Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, Levy D.** Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* **2001**; 103:1245–1249
62. **Duffy SJ, Biegelsen ES, Holbrook M, et. al.** Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* **2001**; 103:2799-2804
63. **Aggeli C, Antoniadou C, Cosma C, Chrysoshoou C, Toussolis D, Ladis V, Karageorga M, Pitsavos C.** Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol* **2005**; 105:80-4
64. **Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD.** Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysophosphatidylcholine in modified low-density lipoproteins. *Nature* **1990**; 344:160-2
65. **Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif JC.** Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* **2003**; 92:395-9
66. **Cheung YF, Chan GCF and Ha SY.** Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* **2002**; 106, 2561-2566.
67. **Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et. al.** Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* **2005**;294:81-90
68. **YF Cheung, SY Ha, GCF.** Ventriculo-vascular interactions in patients with beta-thalassaemia major *Chan Heart* **2005**; 91:769–773.
69. **Aessopos, A. Farmakis, D. Tsironi, M. Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C.** Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients *Atherosclerosis* **2007**;191:427-432
70. **D. A. Stakos, A. Tavridou, D. Margaritis et al.** Oxidised low-density lipoprotein and arterial function in beta-thalassemia major. *European Journal of Haematology* **2009**; 82 (477-483)

71. **YF. Cheung et. al.** Arterial Stiffness and Endotelial Function in Patients With beta-thalassemia Major. *Circulation* **2002**;106:2561-6
72. **Lemogoum D, Van Bortel L, Najem B, et. al.** Arterial Stiffness and wave reflections in patients with sicklecell disease. *Hypertension* **2004**; 44:924-9
73. **Modell B, Darlison M.** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* **2008**; 86:480-7
74. **Akhlaghpour S, Hoseini M, Jafarisepehr A.** Association of iron overload based quantitative T2* MRI technique and carotid intima-media thickness in patients with beta-thalassemia: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* **2010**; 10:62
75. **Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et. al.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* **2001**; 37:1236–1241
76. **Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgo JP.** Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* **1985**; 72: 1257–1269.
77. **Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E.** Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J.* **1992**;13:1040-5.
78. **O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE.** Clinical applications of arterial stiffness:definitions and reference values.*Am J Hypertens* **2002**;15:426-444.
79. **Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, et. al.** The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **2008**;5:207.
80. **Garadah TS, Mahdi N, Kassab S, Shoroqi IA, Abu-Taleb A, Jamsheer A.** The pro-BNP Serum Level and Echocardiographic Tissue Doppler Abnormalities in Patients with Beta Thalassemia Major. *Clin Med Insights Cardiol.* **2010**;4:135-41

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gamze AKKUŞ

Doğum Tarihi ve Yeri : 19.10.1983

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yurt mahallesi, 71341 sokak, Mavi Konak Ap.
Çukurova/ADANA

Telefon : (0) 506 262 9204

E-mail : tugrulgamze@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi :Yok

Görev Yerleri : Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dahiliye Aaabilim Dalı

Dernek Üyelikleri : Yok

Alınan Burslar : Yok

Yabancı Dil : İngilizce