T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU VE DEFERASİROX İLE ŞELASYON TEDAVİSİ ALAN TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA ESER ELEMENT EKSİKLİKLERİ VE AĞIR METAL BİRİKİMLERİ

Proje No: TTU-2015-5798

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Musa KARAKÜKCÜ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİMDALI/ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Araştırmacının Adı Soyadı:
Dr. Ahmet Oğuzhan GÜREK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAYSERİ–2016

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

DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU VE DEFERASİROX İLE ŞELASYON TEDAVİSİ ALAN TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA ESER ELEMENT EKSİKLİKLERİ VE AĞIR METAL BİRİKİMLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Bu Çalışma TTU-2015-5798 Proje Koduyla Erciyes Üniversitesi BAP Birimi Tarafından Desteklenmiştir

Dr. Ahmet Oğuzhan GÜREK

KAYSERİ–2016

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

DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU VE DEFERASİROX İLE ŞELASYON TEDAVİSİ ALAN TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA ESER ELEMENT EKSİKLİKLERİ VE AĞIR METAL BİRİKİMLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Oğuzhan GÜREK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Musa KARAKÜKCÜ

KAYSERİ–2016

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesi, disiplinli ve özverili yoğun çalışma temposu ile her zaman örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Musa Karakükcü'ye sabrı ve emeği için sonsuz şükranlarımı sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ'in şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve her zaman beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında bana destek olan tüm Pediatrik Hematoloji Onkoloji BD ekibine, istatistiksel analiz bölümünde verilerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım esnasında tanışmış olmakla kendimi çok şanlı hissettiğim sevgili dostlarım ve tüm mesai arkadaşlarıma dostluklarından dolayı teşekkür ederim.

Özellikle Yozgat'ta şuan mecburi hizmetini yapmakta olan kadim dostum Serkan Türkuçar'a bana verdiği destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan anneme, babama ve kardeşlerime ayrıca; hayatıma anlam katan, sayısız gün ve geceler ihmal etmek zorunda kaldığım sevgili eşim Serap GÜREK ve biricik kızımız yeni dünyaya gelen Ayşe Sinem GÜREK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Ahmet Oğuzhan GÜREK

Kayseri,2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR ii

TABLOLAR LİSTESİ vii

ŞEKİLLER LİSTESİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT xi

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. TALASEMİ 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Epidemiyoloji 4

2.1.3. Fizyopatoloji 4

2.1.4. Hemoglobin Yapısı ve Fonksiyonu 5

2.1.5. Talasemilerin Sınıflandırılması 8

2.1.5.1. Alfa Talasemiler 8

2.1.5.2. Beta Talasemiler 9

2.1.5.2.1. Beta Talasemi Majörde Tedavi 10

2.1.5.2.1.1. Transfüzyon Tedavisi: 11

2.1.5.2.1.2. Splenektomi 13

2.1.5.2.1.3. Şelasyon 13

2.1.5.2.1.4. HbF Düzeyini Artıran İlaçlar 18

2.1.5.2.1.5. Vitamin ve Eser Element Desteği 18

2.1.5.2.1.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli 19

2.1.5.2.1.7. Gen Tedavisi 19

2.2. ESER (İZ) ELEMENTLER 20

2.2.1. Çinko (Zn) 20

2.2.2. Bakır (Cu) 21
2.2.3. Selenyum (Se) 23
2.2.4. Manganez (Mn) 24
2.2.5. Talasemi ve Eser Elementler 25
2.3. AĞIR METALLER VE SAĞLIĞA ETKİLERİ 27
2.3.1. Alüminyum (Al) 28
2.3.2. Arsenik (Ar) 30
2.3.3 Kobalt (Co) 30
2.3.4. Krom (Cr) 31
2.3.5. Nikel (Ni) 33
2.3.6. Kurşun (pb) 34
2.3.7. Kadmiyum (Cd). 34
2.3 8. Civa (Hg) 35
2.3 9. Talasemi ve Ağır Metaller 37
3. HASTALAR VE METOD 38
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi ve Verilerin Toplanması 38
3.2. Laboratuvar Testleri 39
3.2.1. T2* MRI Ölçüm Yöntemi 40
3.3. İstatistiksel analizler 40
4. BULGULAR 41
4.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi 41
4.2. Gruplar Arasında Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması 43
4.3. Gruplar Arasında Eser Elementlerin Değerlendirilmesi 44
4.3.1. Talasemi Majör ile Sağlıklı Grup Arasında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi 45
4.3.2. Talasemi Minör ile Sağlıklı Grup Arasında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi 45
4.3.3. Talasemi Majör ile Talasemi Minör Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi 46

4.4. Gruplar Arasında Ağır Metallerin Değerlendirilmesi 47
4.4.1. Talasemi Majör ile Sağlıklı Grup Arasında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi 47
4.4.2. Talasemi Minör ile Sağlıklı Grup Arasında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi 48
4.4.3. Talasemi Majör ile Talasemi Minör Grubu Arasında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi 49
4.5. Talasemi Majör Grubunda Sonuçların Yorumlanması 49
4.5.1. Talasemi Majör Grubunda Ferritin ve Kalp T2* MRI Değerlerinin Yorumlanması 49
4.5.2 Talasemi Majör Grubunda Kalp T2* MRI Sürelerinin Demografik Özellikler ve Tam Kan Sayımı Parametreleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi 50
4.5.3. Talasemi Majör Grubunda Kalp T2* MRI Sürelerinin Eser Element ve Ağır Metal Düzeyleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi 50
4.5.4. Talasemi Majör Grubunda Ferritinin Demografik Özellikler ve Tam Kan Sayımı, Parametreleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi 50
4.5.5. Talasemi Majör Grubunda Ferritin Düzeyleri ile Eser Element ve Ağır Metal Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi 51
4.5.6. Talasemi Majör Grubunda Ferritin Düzeyleri ile Kalp T2* MRI Sürelerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi 51
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇLAR 60
KAYNAKLAR 63
TEZ ONAY SAYFASI 79

KISALTMALAR

ADP	:	Adenozin Trifosfat
Al	:	Aluminyum
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
AMP	:	Adenozin Monofosfat
As	:	Arsenik
As2O3	:	Arsenik Trioksit
ATP	:	Adenozin Trifosfat
Co	:	Kobalt
Cr	:	Krom
Cu	:	Bakır
DFO	:	Desferrioksamin
DFP	:	Deferipron
DFX	:	Deferasiroks
DPG	:	Difosfogliserat
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
Hb	:	Hemoglobin
Hg	:	Civa
ICP – MS	:	İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometresi
LVEF	:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
Mn	:	Manganez
Ni	:	Nikel
Pb	:	Kurşun
Sc	:	Subkütan
Se	:	Selenyum
T2* MRI	:	T2 Star Manyetik Rezonans Görüntüleme
Zn	:	Çinko

α	:	Alfa
β	:	Beta
γ	:	Gama
δ	:	Epsilon
ζ	:	Zeta
μg	:	Mikrogram

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması 9

Tablo 2. Hastada Hedeflenen Hemoglobin Değeri ve Verilecek Eritrosit Süspansiyonunun Hematokrit Değerine Göre Transfüzyon Miktarının Hesaplanması 13

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Antropometrik Değerleri 42

Tablo 4. Gruplar Arası Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması. 43

Tablo 5. Gruplar Arası Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması. 44

Tablo 6. Talasemi Majör Grubu ile Sağlıklı Grupta Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması. 45

Tablo 7. Talasemi Minör Grubu ile Sağlıklı Grupta Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması. 46

Tablo 8. Talasemi Majör Grubu ile Talasemi Minör Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması. 46

Tablo 9. Gruplar Arası Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması. 47

Tablo 10. Talasemi Majör Grubu ile Sağlıklı Grupta Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması. 48

Tablo 11. Talasemi Minör Grubu ile Sağlıklı Grupta Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması. 48

Tablo 12. Talasemi Majör Grubu ile Talasemi Minör Grubunda Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması. 49

Tablo 13. Talasemi Majör Grubunda Ferritin ve Kalp T2* MRI değerleri. 50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hemoglobin Molekülünün Yapısı 5

Şekil 2. İnsan Globulin Genleri ve Hemoglobin İçerikleri 6

Şekil 3. Oksihemoglobin Ayrışım Eğrisi 7

Şekil 4. Gruplar Arasında Boy Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması. 42

Şekil 5. Gruplarda Hemoglobin, Beyaz Küre ve Platelet Değerleri 44

DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU VE DEFERASİROX İLE ŞELASYON TEDAVİSİ ALAN TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA ESER ELEMENT EKSİKLİKLERİ VE AĞIR METAL BİRİKİMLERİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, son dönemde oral kullanımından dolayı yaygın kullanılan deferasiroks şelasyon tedavisi alan talasemi majör hastalarında eser element eksiklikleri ile düzenli kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimi ile birlikte ağır metallerin de birikimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deferasirox ile şelasyon tedavisi alan 30 talasemi majör hastası ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 30 talasemi minör ve 30 sağlıklı bireyden oluşan 3 grupta eser elementlerden manganez, selenyum, çinko ve bakır düzeyleri ile, ağır metallerden civa, alüminyum, kurşun, arsenik, krom, kadmiyum, kobalt ve nikel düzeyleri ICP – MS tekniği ile çalışıldı. Gruplarda demografik veriler ve tam kan sayımı değerleriyle bu sonuçlar karşılaştırıldı. Ek olarak, talasemi majör grubunda hastaların ferritin, Kalp T2* MR süreleri ile eser element ve ağır metal düzeyleri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 3 grupta da hastaların 16'sı (%53,3'ü) kız, 14'ü (%44,6) erkekti. Talasemi majör grubu, talasemi minör grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 19±5.5 (10-29), 15±5 (11-31), 16.5±6.5 (10-31) yıl idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Talasemi majör grubunda ortalama boy 153±15.5 cm iken talasemi minör ve sağlıklı grupta sırasıyla 162±9.1 cm ve 165±10.7 cm olarak bulundu. Talasemi majör grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak boy kısalığı tespit edildi.

Talasemi majör grubu, talasemi minör grubu ve sağlıklı kontrol grubunda hemoglobin değerleri sırasıyla 8.94 gr/dL, 11.42 gr/dL, 13.08 gr/dL idi. Talasemi majör grubundan sağlıklı gruba gidildikçe hemoglobin değerleri istatistiksel olarak yükselmekte idi. Ayrıca beklendiği gibi beyaz küre ve trombosit değerleri talasemi majör grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Eser element düzeyleri karşılaştırıldığında, talasemi majör grubunda Se ve Zn değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, Cu değerleri anlamlı düşük tespit edildi. Mn değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Bu çalışmada ağır metallerin hepsinin (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) talasemi majör grubunda sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi.

Talasemi majör grubunda Hg, Al, Pb düzeyleri talasemi minör grubuna göre yüksek bulunurken, Ni düzeyi talasemi minör grubunda daha yüksek düzeyde tespit edildi. Hg, Al, As, Cr, Ni, Co düzeyleri talasemi minör grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, kurşun düzeyleri açısından talasemi minör ve sağlıklı grup arasında fark yoktu.

Talasemi majörlü hastalarda ferritin değerleri ile yaş, vücut ağırlığı, boy ve tam kan sayımı değerleri arasında bir ilişki yoktu. Talasemi majör grubunda, ferritin düzeyleri ile kobalt düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon olduğu görüldü. Kobalt birikimi arttıkça ferritin düzeyleri artmakta idi.

Talasemi majör hastalarında yaş ile Kalp T2* MRI süreleri arasında negatif korelasyon tespit edildi. Hastalarda yaş arttıkça Kalp T2* MRI süreleri düşmekte idi. Bu çalışmada ayrıca kobalt düzeyi ile Kalp T2* MRI değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiği, kurşun düzeyleriyle Kalp T2* MRI sürelerinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre biriken kurşun düzeyleri Kalp T2* MRI sürelerini daha da kötüleştirmekte, kobalt birikimi ise iyileştirmektedir.

Sonuç: Sonuç olarak çalışılan ağır metallerin hepsinin (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) talasemi majör grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Düzenli kan transfüzyonları ile ağır metallerden demir ile birlikte diğerler ağır metallerin de birikebileceği literatürde ilk kez bu çalışmada belirlendi. Eser elementlerden ise selenyum ve çinko düzeyleri talasemi majör grubunda daha yüksek bulunurken, bakır düzeyleri daha düşük bulundu. Talasemi majörlü hastalarda yüksek ferritin düzeyleri yüksek kobalt düzeyleri ile ilişkili idi. Ayrıca yüksek kobalt düzeyleri olan hastalarda daha iyi kalp T2* MRI süreleri ve yüksek kurşun düzeyleri olan hastalarda daha düşük kalp T2* MRI süreleri tespit edildi. Bu sonuçlar literatürde ilk kez bu çalışmada sunulmuştur. Bu konuda yeni ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucunda ileri dönemlerde aşırı kalp demir birikimi olan talasemik hastalarda demir ile birlikte kurşun düzeylerinin de düşürülmesi gündeme gelebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Ağır metaller, eser elementler, talasemi majör, talasemi minör.

TRACE ELEMENT DEFICIENCIES AND HEAVY METAL LOADING IN THALASSEMIA MAJOR PATIENTS WHO ARE TREATED WITH REGULAR BLOOD TRANSFUSION AND DEFERASIROX CHELATION TREATMENT

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate trace element deficiency in thalassemia major patients who are getting deferasirox chelation therapy, which is more commonly used because of oral form, and other heavy metal loadings alongside iron loading in regular transfusion patients.

Material and Methods: Trace elements like manganese, selenium, zinc and copper serum levels; heavy metals like mercury, aluminum, lead, arsenic, chrome, cadmium, cobalt, and nickel serum levels are measured with Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer (ICP-MS) technique in 3 groups; 30 thalassemia major patients who were getting deferasirox chelation treatment, 30 thalassemia minor patients and 30 healthy subjects, were similar for age and sex, Demographic data and hemogram values were compared with these results. Additionally, the relationship between ferritin, heart T2* MR times trace element and heavy metal levels were investigated in thalassemia major patients.

Results: In all 3 groups enrolled in the study; 16 (52.3%) were woman and 14 (44.6%) were man. Mean ages for thalassemia major group, thalassemia minor group, and the healthy groups were 19±5.5 (10-29), 15±5 (11-31), 16.5±6.5 (10-31) years respectively. There was no significant difference in age, sex, body weight, BMI. Mean height of thalassemia major group was 153±15.5 cm, thalassemia minor and healthy groups mean heights were 162±9.1 cm and 165±10.7 cm respectively. In thalassemia major group heights were significantly found shorter.

When hemogram values of thalassemia major, thalassemia minor and healthy group were compared, hemoglobin values were 8.94 gr/dL, 11.42 gr/dL, 13.08 gr/dL respectively. When we compare thalassemia major group to healthy group, hemoglobin values were significantly found low in thalassemia majör group. Compared to the other groups, white blood cell and platelet counts were significantly higher in thalassemia major group, as expected.

When we compare trace element levels, Se and Zn were statistically higher in the thalassemia major group, whereas Cu levels was statistically lower. There was no statistical difference between thalassemia major and health group for Cu levels.

All of the heavy metal levels that are studied (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) were significantly higher in the thalassemia major group than healthy group.

Hg, Al, Pb levels were higher in the thalassemia major group, whereas Ni levels were higher in the thalassemia minor group. Hg, Al, As, Cr, Ni, Co levels were significantly higher in the thalassemia minor group than healthy group. There was no significant difference for the lead levels between thalassemia minor group and healthy group.

There was no significant difference when we compared thalassemia major patients ferritin levels to age, body weight, height and hemogram variables.

In thalassemia major patients, statistically significant positive correlation between cobalt levels and ferritin levels. Ferritin levels were increasing as the cobalt load increases.

In thalassemia major patients, significant negative correlation between age and heart T2* MRI times. When thalassemia major patients age rises, heart T2*MRI times decrease. When we evaluate the relationship between heart T2* MRI times to trace elements and heavy metal levels, there was a statistically significant positive correlation between cobalt and heart T2* MRI times, and statistically significant negative correlation between lead levels and heart T2* MRI times. According to these results, high lead overload worsens T2* MRI times, whereas cobalt overload improves T2*MRI times.

Conclusion: As a result of this study, all of the heavy metals that have been studied (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) were significantly higher in the thalassemia major group. With regular blood transfusions, other heavy metals alongside iron can be overloaded. This is reported first time in the literature with this study. From trace elements, selenium and zinc levels were higher in the thalassemia major group, whereas copper levels were lower. Thalassemia major patients were associated with high ferritin and cobalt levels. Also, patients with high cobalt levels were associated with better heart T2* MRI times and patients with high lead levels were associated with worse T2* MRI

times. These results are presented for the first time in the literature. New and widespread studies are required about this subject. As a result of this study, thalassemic patients with excessive iron accumulation in the late stage, reducing lead levels may be considered along with iron levels.

Keywords: Heavy metals, thalassemia major, thalassemia minör, trace elements.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi sendromları, inefektif hematopoez ve artmış hemoliz ile karakterize otozomal resesif geçişli kan hastalıklarıdır. Hemoglobinin yapısında bulunan globulin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması nedeni ile oluşmaktadır. Beta talasemi, 11 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde beta globulin geninin mutasyonu sonucu meydana gelir. Bugüne kadar 200'den fazla beta talasemi mutasyonu saptanmıştır. Beta globulin zincirleri ile birleşmesi gereken alfa globulin zincirleri yeterli tetramerler oluşturamadıkları için hücre içerisinde çökerler ve eritrositlerin hemolizine neden olurlar. Dünya Sağlık Örgütünün yayınlarına göre dünyanın yaklaşık % 5 kadarı yani 270.000.000 kişi talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcısı iken ülkemizde ise % 2,1 sıklıkta, yaklaşık 1.400.000 taşıyıcı mevcuttur. Talasemi tedavisinde son yıllarda belirgin gelişmeler olmuştur. Günümüzde uygulanan tedavi düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyonudur. Pretransfüzyon hemoglobini >9,5 gr/dL tutmak için aylık transfüzyonlar uygulanmaktadır. Transfüzyon, kronik hemoliz ve intestinal demir emiliminin artması nedeni ile total vücut demiri giderek artmakta ve organlarda birikerek komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu hastalarda demir birikimini önlemek için demir bağlayıcı ajanlar olan desferrioksamin (DFO), deferipron (DFP) ve deferasiroks (DFX) önerilmektedir. Diğer bir tedavi seçeneği ise kemik iliği transplantasyonudur. Özellikle insan doku antijeni uygun donörlerden, hepatomegali ve fazla demir yükü oluşmamış, <15 yaş çocuklarda iyi sonuçlar elde edilmektedir. Düzenli kan transfüzyonunun sağladığı yaşamsal yarar yanında uzun dönemde en önemli yan etkisi, demirin organlarda birikimi ile oluşacak klinik patolojilerdir. Düzenli transfüzyon, talasemik hasta için günde 0,3-0,6 mg/kg/gün demir

birikimi demektir. Demir birikimi ile birlikte diğer ağır metallerin birikimi hakkında literatürde yeterli çalışma yoktur. Ancak akla demir ile birlikte transfüzyonlarla ağır metallerinde aktarılabileceği gelmektedir. Ağır metallerin toksik etkileri bütün dünyaca kabul görmüş olup bu konuda çeşitli önlemler alınmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmada, düzenli kan transfüzyonu alan talasemi major hastalarında civa, alüminyum, kurşun, arsenik, krom, kadmiyum, kobalt ve nikel gibi ağır metallerin birikiminin incelenmesi, talasemi minör ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Vücudumuzun bakır, flor, iyot, demir, manganez, molibden, selenyum ve çinko gereksinimi günlük 20 mg'ın altındadır ve bunlar vücut için gerekli olan eser elementlerdir. Bunlardan günlük alım düzeyleri belirlenenler sadece demir, çinko, iyot ve selenyum'dur. Talasemi majörlü hastalarda serum çinko ve bakır düzeylerinin kullanılan şelatörlerin de etkisi ile düşük bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarda talasemik hastalarda serum selenyum miktarı düşük bulunmuş ve antioksidan özelliğinden dolayı replasman tedavileri önerilmektedir.

Bu çalışmada, şelasyon tedavisi alan talasemi major hastalarında şelasyon tedavisi ile birlikte çinko, bakır, selenyum gibi eser elementlerin demir ile birlikte atılımı olması esas alınarak, manganez, selenyum, bakır ve çinko gibi eser elementlerin serum düzeylerinin çalışılması planlanmıştır. Böylece eğer eser element eksikliği tespit edilirse replasman tedavileri açısından talasemi hastalarında yeni destek tedavilerine ışık tutulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TALASEMİ

2.1.1. Tanım

Talasemi sendromları, hemoglobinde bulunan globulinin yetersiz yapımı sonucu gelişen inefektif hematopoez ve artmış hemolizle karakterize otozomal resesif geçişli kan hastalıklarıdır (1, 2). Talasemi, klinik bir hastalık olarak ilk kez 1925'de Amerika'da bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Cooley, İtalyan ve Yunan asıllı çocuklarda derin anemi, dalak büyüklüğü, büyüme geriliği ve kemik deformitelerinin olduğu klinik tabloyu tanımlamış ve uzun yıllar bu hastalık "Cooley Anemisi" adı ile anılmıştır (3). Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu herediter hemolitik anemiyi diğer çocukluk çağı anemilerinden ayırmak için "Van Jaksch" anemisi adı verilmiştir (1). George Whipple ve Lesley Bradford 1936'da inceledikleri vakaların Akdeniz civarındaki ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anemisi anlamına gelen "Thalassanameia" adını vermişlerdir (4, 5).

Hastalığın moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar 1980'lerin başında yayınlanmıştır. Bugün 200'den fazla β-talasemi mutasyonu, 80'den fazla delesyonel ve non-delesyonel α-talasemi formu ve 1200 üzerinde anormal hemoglobin olduğu bilinmektedir. Toplum eğitimi, tarama programları, genetik rehberlik ve doğum öncesi tanı yöntemleri ile yeni olguların doğumu azaltılmaya çalışılmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Talasemi, hemoglobin (Hb) yapısını oluşturan globulin sentezindeki kantitatif (sayısal) bozukluk sonucu meydana gelir ve sentezi etkilenen globulin zincirinin adına göre isimlendirilir. En sık görülen talasemi tipleri α-talasemi ve β-talasemidir (6). Normal erişkinlerde hemoglobinin %96-98'ini HbA (α2β2), %1,5-3,2'sini HbA2 (α2δ2) ve %0,6-0,8'ini HbF (α2ɣ2) oluşmaktadır (7). Talasemi; Akdeniz Havzası, Orta Asya, Afrika'nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Hindistan yarımadası, Güneydoğu Asya ve Malezya'yı içine alan kuşakta sık görülür (8). Bu bölgelerde aynı zamanda sıtma sıklığının da yüksek olması, talasemi ve orak hücre taşıyıcılığının sıtmaya karşı nesiller boyu koruyuculuk sağladığı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda sıtma ile enfekte olmuş talasemi taşıyıcılarında ağır komplikasyonların daha az görüldüğü, yüksek HbF düzeyinin Plasmodium Falsiparum'un çoğalması ve olgunlaşmasını engellediği ve β-talasemi taşıyıcılığının, parazitin çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (9, 10). Talasemi, en sık görülen tek gen hastalığıdır. Dünya genelinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,5 iken, yukarıda belirtilen bölgelerde bu sıklık %2,5-25 arasında değişmektedir (11). Ülkemizin de içinde olduğu Akdeniz Havzası'nda β-talasemi daha sık görülmektedir. Çavdar ve Arcasoy tarafından sağlıklı Türk toplumunda β-talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 bulunmuştur. Türkiye'de bölgelere göre sıklık %0,6 ile %13 arasında değişmektedir (12). 2012 yılında Karakükçü ve arkadaşlarının (13) Kayseri'de yaptığı çalışmada 10.261 kişi taranmış, talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1.71 olarak bulunmuştur.

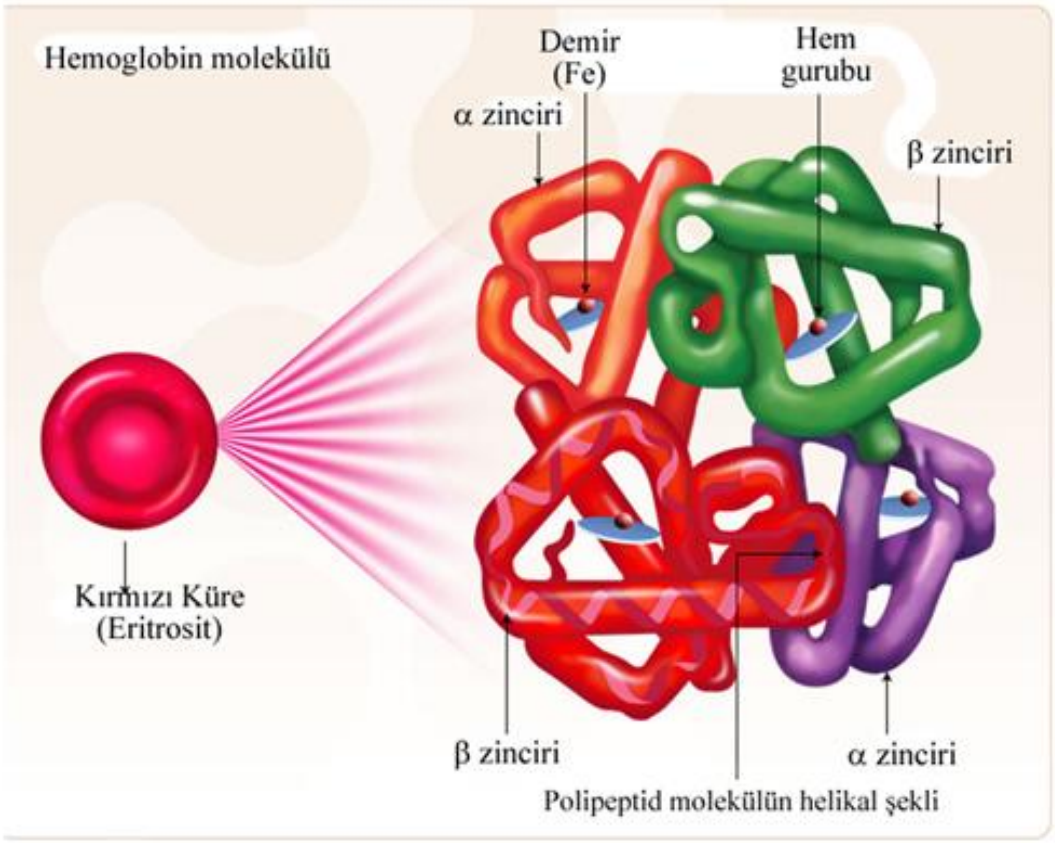
2.1.3. Fizyopatoloji

Talasemi α, β, γ, δ olarak tanımlanan hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa buna β°, beta zincir yapımı az yapılıyorsa buna β+, kısmen yapılıyorsa β++ talasemi adı verilmektedir. Globulin zincirlerinin bozulması hemoglobin tetramerlerinin yapımını azaltır, azalan hemoglobin miktarı hipokromi ve mikrositoza neden olur. Etkilenmeyen globulinlerin yapımı normal hızda olduğundan alfa ve beta subünitlerinin dengesiz birikimi oluşur. Oluşan bu dengesiz birikimin derecesine bağlı

olarak, diğer globulin zincirlerinin değişmiş orandaki sentezi sonucu, hasta kliniği şiddeti geniş değişkenlik gösterir (14).

2.1.4. Hemoglobin Yapısı ve Fonksiyonu

Hemoglobin, globulin ve heme'den oluşan 64400 dalton ağırlığında tetramer bir yapıdır (Şekil-1).

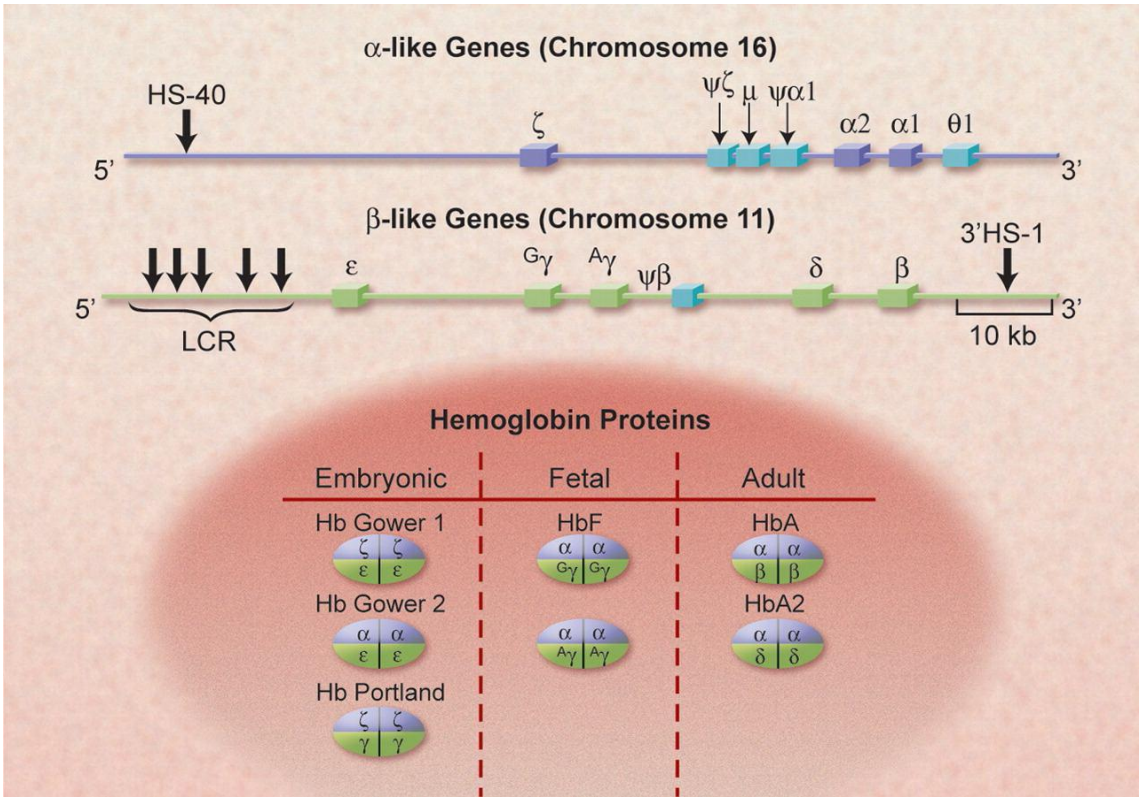


Şekil 1. Hemoglobin molekülünün yapısı

İki çift özdeş olmayan polipeptid zinciri ve dört molekül heme'den oluşur. Bu tetrameri oluşturan polipeptid zincirleri özgül aminoasitlerden oluşur. Aminoasitlerin sıralanması birincil yapıyı, aminoasitlerin aralarında hidrojen bağlarıyla heliksler biçiminde düzenlenmesi de ikincil yapıyı oluşturur. Üçüncül yapı ise polipeptid zincirlerin katlanarak üç boyutlu bir forma ulaşmasıyla ortaya çıkar. Dört polipeptid zincirinin birleşerek oluşturduğu tek bir molekül ise dördüncül yapıyı oluşturur. Globüler hemoglobin molekülünün karmaşık yapısındaki heme, tüm insan hemoglobin tiplerinde aynıdır ve hidrofobik bir ortam oluşturan heme cepleri içerisinde yerleşmiştir (15).

Akciğerden kana geçen oksijenin % 97'si hemoglobine bağlı olarak taşınır. % 3'ü ise plazmada ve hücrede çözünmüş durumda taşınır. Oksijenin kanda bu şekilde taşınması hemoglobinle geri dönüşümlü kombinasyonlar yapması yoluyla olur. Akciğerde yüksek bir seçicilik ile birbirlerine bağlanırken dokuda ise birbirlerinden ayrışır (16).

Embriyo, fetüs ve erişkin hemoglobinleri farklı globulin zincirlerine sahiptir. Erişkin ve fetal hemoglobinler β (beta), delta (δ) ve λ (gama) zincirlerinin alfa (α) zincirleri ile birleşmelerinden oluşur (Şekil-2).

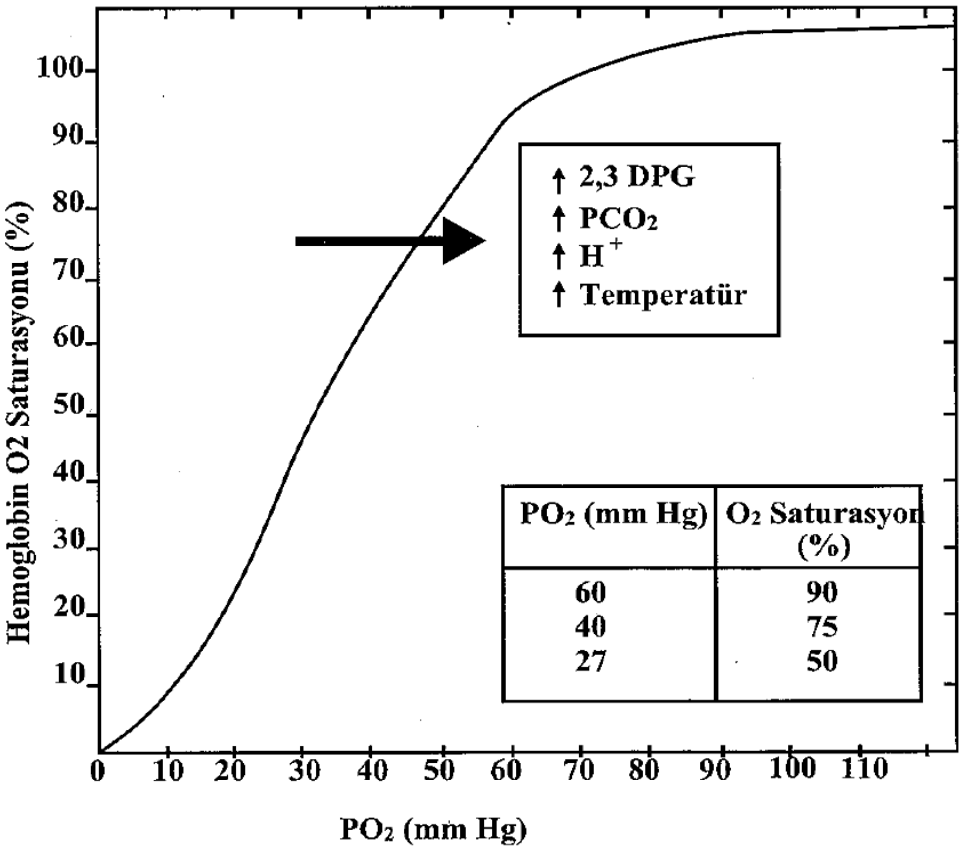


Şekil 2. İnsan Globulin Genleri ve Hemoglobin İçerikleri

Erişkin hemoglobinleri HbA (α2ß2), HbA2 (α2δ2) ve fetal Hb HbF (α2γ2) yapısındadır. Embriyonik hemoglobinlerden hemoglobin portland (ζ2λ2), zeta (ζ) zincirinin λ zinciriyle, Hb Gower 1 (ζ2ε2), ζ (zeta) zincirinin epsilon (ε) zinciriyle ve Hb Gower 2 (α2ε2), α zincirinin ε zinciriyle birleşmelerinden oluşur (17). γ zincirinin 136. aminoasit pozisyonunda glisin ve alanin bulunmasına göre iki farklı fetal hemoglobin mevcuttur.

Farklı yapıdaki hemoglobinler değişen çevrelerin oksijen ihtiyaçlarını sağlamaktadır. Hemoglobinin başlıca fonksiyonu oksijen bağlama ve bağladığı bu oksijeni dokulara vermektir. Oksijen heme demirine bağlanır. Heme'deki demir, oksijen bağlayabilmesi

için +2 değerlikli (ferröz) durumda bulunmalıdır. Oksijenin bağlanması ve dokulara verilmesi sırasında globulin zincirlerinin bizzat kendilerinde ve zincirlerin birbirleriyle ilgili bütünlüğünde yapısal değişimler olur. Böylece, oksijenle farklı birleşme eğilimleriyle ilgili hemoglobin molekülünde bir seri şekil değişiklikleri meydana gelir. Oksijene bağlı olmayan hemoglobin molekülünün, oksijenle birleşme yeteneği düşüktür. Oksijen-heme bağlanması olduğunda hemoglobin molekülü daha fazla oksijen tutma yeteneği kazanır. Bu kooperatif etkileşim sonucunda hemoglobinin oksijenasyonu yoluyla ilgili sigmoid şekilli eğri elde edilir (Şekil 3).



Şekil 3. Oksihemoglobin Ayrışım Eğrisi

Bu eğrinin sağa kaymasını sağlayan etkenler, hemoglobinin oksijen bağlama eğilimini azaltıp oksijenin dokulara daha kolay verilmesini sağlar. Eğriyi sağa kaydıran etkenler asidoz, hiperkapni, hipertermi ve 2,3 Difosfogliserat (2,3 DPG) adını alan glikoliz ara ürününün artmasıdır. Eğrinin sola kaymasına ve dokulara hemoglobinin daha zorlukla oksijeni bırakmasına neden olan etkenler ise alkaloz, hipokapni, hipotermi, 2,3 DPG

azalması ve yanısıra karbonmonoksit, siyanid varlığı ve methemoglobinemi şeklinde sayılabilir (18).

2.1.5. Talasemilerin Sınıflandırılması

Talasemi sendromlarındaki ana neden bir veya birkaç globulin zincirinin sentezinin yokluğu veya az sentezlenmesidir. Alfa talasemilerde, α globulin zinciri yapımı, beta talasemilerde β globulin zincir yapımında defekt vardır.

2.1.5.1. Alfa Talasemiler

Alfa genleri üzerinde meydana gelen delesyonlar veya nokta mutasyonları (tek veya birkaç baz değişimleri) sonucu globulin zincir sentezi azalmakta veya tamamen engellenmektedir (19- 21).

A-Sessiz Taşıyıcı: Dört alfa geninden birinde delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır (αα/α-). Hematolojik ve klinik olarak normaldirler.

B-Alfa-Talasemi Taşıyıcılığı: 2 alfa geninde delesyon mevcuttur. Tek kromozomda 2 alfa geninin eksik olması (--/αα) veya her 2 kromozomda birer alfa geninin (α-/α-) eksik olması nedeni ile meydana gelir. Ilımlı anemi ve eritrosit indekslerinde düşüklük mevcuttur. Özellikle Güneydoğu Asya ülkelerinde sık rastlanmaktadır. Hb Constant Spring, anormal α-zincir yapımı nedeni ile gende eksiklik varmış gibi değerlendirilir.

C-HbH Hastalığı: 3 alfa geninin delesyonu veya inaktivasyonu sonucu (--/α-) oluşur. Hafif veya orta derecede hemolitik anemi, splenomegali, ikter ve anormal eritrosit indeksleri ile karakterizedir. Retikülosit preparatları incelendiğinde eritrositler içerisinde inklüzyon cisimcikleri görülür. Bunlar β zincir tetramerleridir (HbH), eritrosit içerisinde birikerek golf topu görünümü verirler. Bunlara ayrıca Heinz cisimciği denmektedir.

D-Alfa Talasemi Major: Her iki kromozomda alfa geninde tam delesyon mevcuttur (--/--). İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal Hb sentezi de yoktur. Fetus hemoglobininin çoğunu Hb Bart's (gama 4) oluşturur. Az bir oranda da Hb Portland saptanır. Hb Barts'ın oksijene afinitesi fazla olduğundan, dokularda çok belirgin hipoksi vardır. Bu nedenle olgular, hidrops fetalis tablosunda ölü doğarlar veya kısa bir süre sonra ölürler (Tablo 1).

Tablo 1. Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması

Alfa talasemiler	**Delesyon sayısı**	**%Hb barts**	**α/β sentez oranı**	**Yorum**
Sessiz Taşıyıcılık (αα/α-)	1	1-2	0.8-0.9	Genetik/Moleküler Çalışmalarla Tanısı Koyulabilir
Ağır Alfa Talasemi Taşıyıcılık (α-/α-) veya (--/αα)	2	3-10	0.7-0.8	Mikrositoz, Hipokromi, Hafif Anemi
HbH Hastalığı (-/α-)	3	25	0.3-0.6	Değişken Ağırlıkta Hemolitik Anemi
Hb Bart's (Hidrops Fetalis) (-/-)	4	80-100	0	İn-utero veya Doğumdan Hemen Sonra Exitus

2.1.5.2. Beta-Talasemiler (20, 22, 23)

Beta talasemiler, beta globulin genindeki mutasyonlar nedeniyle gelişir. Bugüne kadar yüzlerce mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen en sık görülen 20 mutasyon, tüm mutasyon spektrumunun yaklaşık %80'inden fazlasını oluşturur. Alfa talasemilerdeki delesyonel mutasyonların aksine, beta talasemide genellikle 11. kromozomdaki beta globulin geninde nokta mutasyonlar görülür.

A- Sessiz Taşıyıcı: Klinik ve hematolojik olarak normaldirler. Neden olan mutasyon hafiftir.

B- Beta Talasemi Taşıyıcılığı (β-Talasemi Minör): Bir beta talasemi alleline sahip olan kişi klinik olarak sağlıklıdır. Heterozigot etkilenim mevcuttur. Hematolojik olarak hastalarda hipokrom mikrositik eritrositler, hafif hemoliz bulguları ve bazofilik noktalanma görülür. Erişkin bir kişide hemoglobin miktarı 10-11 gr/dL kadardır. Önemli bir özellik de HbA2 seviyesinin normale göre yaklaşık iki kat yükselmesidir. Genellikle HbA2 seviyesi %3.5 üzerindedir. Vakaların yarısında HbF % 1-5

arasındadır. Biyosentetik çalışmalar α/β globulin sentez oranının 1.5-2.0 arasında olduğunu göstermektedir.

C- Beta Talasemi İntermedia: Beta talasemi intermedia, talasemi taşıyıcıları ile talasemi major (β^0 homozigot) arasındaki spektrumu içine almakta olup hastaların çoğu transfüzyona bağımlı değildir. Bu grup hastalarda gözlenen klinik ve genetik bozukluklar, beta globulin geninin heterojen etkilenmesine bağlı değişiklik gösterebilir.

D- Beta Talasemi Majör: İki β^0 alleli taşıyan homozigot veya çift heterozigot vakalarda, beta globulin zinciri hiç sentezlenemiyorsa bunlara talasemi majör denir. Talasemi majörlü bebek doğduğunda normaldir, üçüncü aydan sonra gama geni yapımı durdurulup beta geninin aktifleşmesi ile anemi başlar ve progresif olarak derinleşir. Eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma ve periferik kanda çekirdekli hücreler gözlenebilir. Olgular yaklaşık bir yaş civarında transfüzyon bağımlı hal alırlar. Etkin kan transfüzyonu tedavisi başlanmadığı durumlarda hemoglobin 2 gr/dL'ye kadar düşebilir. Normal hemoglobin düzeyleri sağlanamayan, düzensiz transfüzyon alanlarda Cooley'in tanımladığı tipik ağır klinik tablo ortaya çıkar.

Klinik bulgular genellikle altı ay ile iki yaş arasında ortaya çıkar. Anemi ve eritrosit morfoloji bozuklukları en erken 6. haftada, splenomegali ise en erken 8. haftada görülür. Talasemi majör hastaları genellikle soluk olup, büyüme geriliği, ve karında şişlik mevcuttur. Hafif sarılık, hepatosplenomegali tespit edilir. Kısa boy, büyük baş, belirginleşmiş abdomen inspeksiyonda göze çarpar. Maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar hastalarda görülen iskelet kusurları arasındadır.

2.1.5.2.1. Beta Talasemi Majörde Tedavi

1. Transfüzyon

2. Splenektomi

3. Şelasyon

4. HbF düzeyini artıran ilaçlar

5. Vitamin ve eser element desteği

6. Hematopoietik kök hücre nakli

7. Gen tedavisi

2.1.5.2.1.1. Transfüzyon Tedavisi

Beta talasemi hastalarının tedavisinde en büyük destek kan transfüzyonudur. Transfüzyon ile hemoglobin düzeyi yükseltilerek kanın oksijen taşıma kapasitesi artar ve doku hipoksisi azalır. Eritropoetin düzeyi düşerek masif eritroid hiperplazi baskılanır. Doku oksijenasyonu düzelir ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasına yardımcı olur. Eritropoezin baskılanması ile birlikte intestinal demir emilimi azalır (25, 26).

Transfüzyonun uygulanmadığı dönemlerde, bu hastalar anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlara bağlı ilk dekatta kaybedilmekteydi. Önceleri hastaların hemoglobin düzeyi 3-4 g/dl'ye düşünce, hastaların hemoglobin düzeyi 6-7g/dl'ye yükselecek şekilde kısıtlı transfüzyonlar yapılmıştır. Ancak bu hastaların da anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlar nedeniyle ilk 10 yılda kaybedildiği, patolojik kırık ve büyüme-gelişme geriliği görülmeye devam ettiği bildirilmiştir (19). İlk defa 1964'de Wollman ve arkadaşları (27), transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 8,5 g/dl'de tutulmasını tavsiye etmişlerdir. Bu tedavi yaklaşımı ile ilk 10 yıldaki büyüme ve gelişme normal sınırlarda kalmakla birlikte, sonraki 10 yılda transfüzyonel hemosiderozise bağlı büyüme ve gelişmede duraklama, diyabet, kardiyomiyopati ve karaciğer yetmezliği görülmeye başlanmış ve hastalar 10'lu yaşlarda ağır kardiyak hemosiderozise bağlı komplikasyonlardan kaybedilmiştir (28). Hastaların karşılaştığı ağır hemosiderozis sorunu, 1970'li yılların başında 'Desferrioksaminin' kullanılmaya başlaması ve etkinliğinin kanıtlanması ile farklı bir boyuta taşınmıştır (29). Piomelli ve arkadaşları (30), 1974 yılında hemoglobin düzeyinin 10 g/dl üzerinde, ortalama 12 g/dl'de sürdürülmesini tavsiye etmişlerdir. 'Hipertransfüzyon' olarak adlandırılan bu rejim ile normal büyüme ve gelişme sağlanmış, hepatosplenomegali sınırlandırılmış, kemik anormallikleri önlenmiş, intestinal demir absorbsiyonu azaltılmıştır. 1980 yılında Propper ve arkadaşları (31), 'Süpertransfüzyon' programı olarak adlandırılan pretransfüzyon hemoglobin değerinin,

12 g/dl'nin üzerinde ortalama olarak 14 g/dl'de tutulmasını önermişlerdir. Bu şekilde doku hipoksisi daha etkin şekilde giderilmiş, fakat hipertransfüzyona üstünlüğü olmadığı ve demir yüklenmesinin çok fazla olduğu gösterilmiştir. Transfüzyonla amaçlanan, doku hipoksisinin düzeltilerek normal büyüme gelişmenin sağlanması ve ekstramedüller hematopoezin baskılanmasıdır. Dünya Talasemi Federasyonu'nun da önerisi, pretransfüzyonel hemoglobin düzeyinin 9,5-11,5 g/dl arasında tutulması, postransfüzyonel hemoglobin seviyesinin ise 16 g/dl'yi geçmemesi şeklindedir. Böylece, hem doku hipoksisi giderilmekte hem de ekstramedüller hematopoez baskılanmaktadır (32).

Tanı aldıktan sonra hastaların transfüzyon gereksiniminin olup olmadığının değerlendirilmesi**:** Hastaların hemoglobin değeri 7 g/dl altına düşüyorsa ya da talasemi intermedia olup; hastanın büyüme geriliği, ekstramedüller hematopoez bulguları ve kemik değişiklikleri mevcut ise, hemoglobin düzeyi 8-9 g/dl olsa da düzenli transfüzyona başlanması gereklidir (6, 33). İlk dekatta yeterli transfüzyon rejimi ile normal büyüme sağlanır. Daha büyük yaşlarda (13-19 yaş), büyüme geriliği yetersiz transfüzyondan daha çok endokrin disfonksiyonla ilişkilidir. Epifizler kapanıp büyüme tamamlandıktan sonra hemoglobin düzeyinin 8-9 g/dl tutulması iyi tolere edilebilir. İlk transfüzyondan önce; mutlaka hastaların ABO ve Rh alt gruplarının tayin edilmesi, daha sonra karşılaşılacak alloimmünüzasyon için önemlidir. Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonunun raf ömrünün bir haftayı geçmiş olması '2,3 difosfogliserad' düzeyi düşük olacağı için önerilmez. Mümkün olduğunca taze eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Bazal hemoglobin düzeyine göre hesaplanan eritrosit süspansiyonu miktarı ile 2-4 hafta arasında hastaların transfüzyonu yapılır. Eritrosit süspansiyonunun raf ömrünü uzatmak için eklenen koruyucu çözeltilerin içeriğine bağlı olarak hematokrit düzeyi değişmekte; bu da verilecek eritrosit süspansiyon miktarını etkilemektedir. Verilen eritrosit süspansiyonunun hematokrit düzeyi ve hastada hedeflenen hemoglobin düzeyine göre; transfüze edilmesi gereken eritrosit süspansiyon miktarı hesaplanabilir (Tablo 2) (34).

Tablo 2. Hastada Hedeflenen Hemoglobin Değeri ve Verilecek Eritrosit Süspansiyonunun Hematokrit Değerine Göre Transfüzyon Miktarının Hesaplanması

Hedeflenen Hemoglobin Artışı	**Eritrosit Süspansiyonundaki Hematokrit Düzeyi**			
	%50	%60	%75	%80
1 gr/dl	4.2 ml/kg	3.5 ml/kg	2.8 ml/kg	2.6 ml/kg
2 gr/dl	8.4 ml/kg	7 ml/kg	5.6 ml/kg	5.2 ml/kg
3 gr/dl	12.6 ml/kg	10.5 ml/kg	8.4 ml/kg	7.8 ml/kg
4 gr/dl	16.8 ml/kg	14 ml/kg	11.2 ml/kg	10.4 ml/kg

2.1.5.2.1.2. Splenektomi

Talasemik olgularda extramedüller hematopoez veya alloimmünizasyona bağlı splenomegali ortaya çıkabilir. Pratik olarak yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı > 200-250 ml/kg/yıl olan olgulara splenektomi önerilir. Splenektomili çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır (34).

2.1.5.2.1.3. Şelasyon

Her ünite kan transfüzyonu ile 200-250 mg demir vücuda alınır. Bir hastanın yılda ortalama 25-30 ünite kan aldığı düşünülürse her yıl ortalama 4.5-5.5 gram demir yüklenmesi olacaktır. Pratik olarak hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya ferritin düzeyi 1000 µg/L'ye yükselince şelasyon tedavisi başlanır. Doku demir düzeyi 3.2 mg/g karaciğer kuru doku ağırlığı şelasyona başlamak için önerilen düzeydir (35).

A-Desferrioksamin (DFO): 1960'lı yıllarda demirin vücuttan atılımı için demir (Fe) bağlayıcı ajan olarak DFO devreye girmiştir. Streptomyces pilosus adlı

mikroorganizmadan pürifiye edilen trihidroksamik asit derivesidir. Fizyolojik pH'larda bir molekül şelatör, bir atom demir ile bağlanarak Fe'i metabolik olarak inaktif hale çevirir. Teorik olarak 100 mg DFO 9 mg Fe bağlamaktadır. DFO plazma yarı ömrü çok kısadır (5-10 dk.) ve hızla idrar ve safradan sekrete edilir. İnfüzyon sonlandıktan sonra etkisi görülmez. Bu yüzden daha önce intramüsküler olarak uygulanmakta iken 1970'li yıllardan itibaren ciltaltı infüzyon şeklinde verilmeye başlanmıştır. 1976 yılında yapılan çalışmalarda 24 saat ciltaltı kullanımın intravenöz kullanım kadar etkili olduğunu bildirilmiştir (35, 36). Pompa aracılığı ile önerilen doz 40 mg/kg/8-10 saattir. Başlangıçta önerilen doz 20 mg/kg gibi düşük düzeylerde olup, 4-5 gün/haftadır. Büyüme tamamlandıktan sonra maximum 50 mg/kg'a çıkılabilir. Daha yüksek dozlarda desferal toksisitesi belirgin olarak artmaktadır (37, 38). Toksisiteyi engellemek için her 6 ayda bir günlük kg başına kullanılan DFO miktarı (mg/kg), serum ferritin düzeyine (μg/L) bölünmesi ile hesaplanan miktarın <0.025 olması gerekmektedir. Buna teropötik indeks veya Porter indeks adı verilmektedir (35). Yüksek düzeylerde demir yüklenmesi olan (serum ferritin >2.500-3.000 ng/ml, karaciğer demiri >15 mg/g kuru ağırlık) veya kardiyak (kalp yetmezliği, ciddi aritmi, LVEF<%50) ve diğer ciddi komplikasyon gelişmiş olgularda 24 saat intravenöz sürekli DFO infüzyonu önerilmektedir (4, 39). DFO kullanımı ile birlikte C vitamini kullanımı tartışmalıdır. Her ne kadar C vitamini demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunsa da, fazla miktarda alınan C vitamini oksidatif hasarı artırmaktadır. Bu yüzden sadece C vitamininden eksik diyet alan hasta grubuna 2-3 mg/kg/gün (max. 250 mg/gün) dozunda önerilmektedir. (4, 34, 35). DFO kulanımı ve yan etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. İnfüzyon yerinde lokal eritem, ağrılı subkutan nodüller görülebilir. Bu durum infüzyona 5-10 mg hidrokortizon eklenmesi ile önlenebilir. Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikler görülebilmektedir. Oküler toksisitede subjektif yakınmalar görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık-renk duyusu kaybı ve görme alanı kaybı şeklindedir. En önemli komplikasyon ise %30 olguda görülen yüksek frekanslı işitme kaybına yol açan nörotoksisitedir. Oküler veya işitsel toksisite varlığında semptomlar tamamen veya kısmen düzelene kadar DFO sonlandırılmalıdır (4, 34). Diğer bir komplikasyonu ise özellikle küçük çocuklarda görülen uzun kemiklerde (özellikle distal ulna, radial ve tibial metafizyal birleşme bölgelerinde) düzensizlik, skleroz ve omurgada kıkırdak displazisi sonucu oluşan büyüme geriliğidir. Radyolojik olarak vertebralarda demineralizasyon ve vertebra

cisimlerinde düzleşme görülür. Büyüme hızında azalma ve spinal-metafizer değişikliklerin görüldüğü vakalarda DFO dozunun 25-35 mg/kg x 4/haftaya düşürülmesinin büyüme hızını artırdığı belirtilmektedir. Yersinia gibi klebsiella da DFO'nun demirini kullanarak çoğalabilmektedir. Ayrıca P.carinii ve mukormikozun DFO kullananlarda daha sık rastlandığına dair yayınlar mevcuttur. Diğer istenmeyen yan etkiler arasında ateş, jeneralize kas ağrıları, akut pulmoner sendrom, renal toksisite, trombositopeni, bulantı-kusma, çinko ve bakır eksikliği tanımlanmıştır. Nadiren anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir (35, 36).

B- Deferipron (DFP): İlk kez 1982 yılında tanımlanmış ve 1987 yılında ilk klinik çalışmalar yayınlanmıştır. DFP bidentate bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 3 deferipron molekülü gerekir. DFP, küçük ve lipofilik bir şelatördür. Oral alımı izleyerek barsaklardan emilir, plazma klirensi 3 dozda kullanımında, yeterli plazma konsantrasyonlarının sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Glukronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yolu ile atılır. Yapılan çalışmalarda demiri eritrosit membranından, ferritin, hemosiderin, laktoferrinden ayırabildiği gösterilmiştir. Önerilen tedavi şekli 75-90 mg/kg/gün 3 bölünmüş dozda alınmasıdır. Yapılan çalışmalarda serum ferritin düzeyini ve karaciğer demir konsantrasyonunu azaltmada DFO kadar etkili olmadığı gösterilmişse de kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO'dan daha etkili olduğu saptanmıştır (40, 41). DFP'nin en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Nötropeni ve agranülositoz ilk kez 1989 yılında tanımlanmıştır. İdiosenkrotik olduğu ve kadınlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda ilk bir yılda agranülositoz insidansı % 0,5 ve nötropeni insidansı % 4,8 olarak belirtilmiştir (42, 43). Yapılan bir çalışmada, 532 hasta değerlendirilmiş ve agranülositoz insidansı 0,43/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Çoğu zaman ilacın kesilmesi ile agranülositoz düzelse de bazen granülosit koloni stimüle edici faktör kullanılması gerekebilir. Diğer bir yan etki ise özellikle ilaç kullanımının ilk aylarında görülen alanin aminotransferaz seviyesindeki dalgalanmalardır. Genellikle ilacı sonlandırmayı gerektirmeden spontan olarak bazal düzeylere inmektedir. Bulantı, kusma görülen en sık yan etkidir. Yapılan başka bir çalışmada 187 hasta değerlendirilmiş, % 24 oranında bulantı-kusmaya rastlanırken, % 14 hastada abdominal ağrıya rastlanmıştır (44). Büyük eklemlerin özellikle dizlerin tutulduğu artraljiler görülen diğer bir yan etkidir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Antinükleer antikor pozitifliği veya romatoid faktör ile ilişki saptanmamıştır. Çinkonun idrarla atılımını arttırarak çinko eksikliğine yol açar (42, 43). Metabolik ve klinik çalışmalar DFO ve DFP'nin birlikte uygulanmasının demir atılımı üzerine aditif ve hatta sinerjistik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Prospektif bir çalışmada DFP'nun (75 mg/kg/ hergün po) haftada 2 gün DFO ile kombinasyonu, DFO 40-50 mg/kg subkutan haftada 5 gün uygulaması kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Kombine şelasyonda DFP ve DFO ardışık veya beraber uygulanabilmektedir. Beraber uygulamanın sinerjistik etkisi beklenmekle beraber, ardışık uygulama (gündüz DFP, gece DFO) günlük yaşamla daha uyumludur. Yanısıra ardışık kullanımda serbest demir daha iyi kontrol altına alınabilmektedir (45, 46).

C- Deferasiroks (DFX): 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin β-talasemi majorlu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda, Kasım 2005'te 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de Avrupa İlaç Ajansı onayını almıştır. DFX Fe+3'e afinitesi yüksek demir şelatörüdür. Plazma yarı ömrü 11-19 saat olup günde tek doz alınması uygundur; % 99 oranında albumine bağlanır. Hepatik alım ve metabolizmasını izleyerek biliyer yolla incebarsağa atılır. Yapılan çalışmalarda 20-30 mg/kg/gün dozda kullanımı ile serum ferritin düzeylerinde ve karaciğer demir konsantrasyonunda düşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir.

Deferasirox'un yan etkileri

Serum kreatinini düzeylerinde artış: Klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan bir artış, hastaların %36'sında gözlenmiştir (47). Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Sadece ileri yaşta ve bazal serum kreatinin düzeyleri de yüksek bulunan az sayıda olguda üst limitin üzerine çıkan değerler gözlenmiştir. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bazal serum kreatinin ölçülmeli ve ayda bir kez serum kreatinin izlemi yapılmalıdır. Serum kreatinin, başlangıç bazal değerin >%33'ü artış gösterir ise 2 hafta sonra kontrol alınır. Serum kreatinin yine yüksek

bulunursa doz 10 mg/kg azaltılır. Serum kreatinin normalin üst sınırını aşar ise doz 10 mg/kg/gün azaltılır ve 2 hafta sonra kontrol alınır. Serum kreatininde progresif artış gözleniyorsa, ilaç sonlandırılır ve duruma göre daha düşük dozdan tekrar başlanması düşünülebilir. Doz azaltılır veya ilaç sonlandırılırsa, serum kreatinin artışı normale dönmektedir. Kreatinin seviyesi bazale geriledikten sonra yine ilaç dozu yavaşça etkin olduğu düşünülen doza çıkarılabilir.

Mide-barsak sistemi bulguları: Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi mide-barsak yakınmaları olguların %26'da gözlenmiştir (47). Hafif ve orta derecede olup, genellikle geçici ve ilacın devamı halinde tolerans gelişen bulgulardır.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma: Klinik çalışmalarda hastaların %6'sında alanin aminotransferaz (ALT) >5x normalin üst sınırı ve %2'de ALT>10x normalin üst sınırında bulunmuştur (47). Karaciğer fonksiyon testlerinde >5x normalin üst sınırında yükselme durumunda, 1 hafta sonra testin tekrarı uygundur. ALT seviyesinde düşüş olmaması veya yükselmenin devamı halinde, olası nedenlerin gözden geçirilmesi (viral etyoloji) ve başka bir nedene bağlanamazsa ilaç dozunun 10 mg/kg azaltılması önerilir. ALT>10x normalin üst sınırı olması halinde ilaç geçici olarak sonlandırılır ve testlerin normale dönmesini izleyerek daha düşük dozdan tekrar başlanabilir.

Ciltte döküntü: Deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Daha şiddetli döküntüde, ilacı kesip, döküntü geçtikten sonra daha düşük dozdan başlayıp, yavaşça doz artımı yapmak uygun olacaktır. Çok şiddetli döküntüde, ilacın sonlandırılması yanısıra kısa süreli oral steroid uygulaması dikkate alınır.

Lens opasitesi ve işitme kaybı: Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında ve sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarık lamba ile lensin değerlendirilmesi şeklinde göz ve odiometri ile kulak bakısı önerilir. Talasemi hastalarında, demir yükünün monitorizasyonu ve şelasyon alanındaki gelişmeler ile birlikte demir şelasyonunun optimum yönetimi mümkün olabilmekte ve bu hastalarımızın yaşam süre ve kaliteleri üzerine yansımaktadır.

Son yıllarda DFX ile tedavi alan talasemi majör hastalarında eser element eksiklikleri açısından kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır. Genç ve arkadaşlarının (48), 2015 yılında Antalya'da, 60 talasemi majör hasta grubu ile yaptığı çalışmada serum Se, Cu, Zn düzeyleri incelenmiş, serum Cu değerlerinin kontrol grubundan daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Shamshiraz ve arkadaşlarının (49) İran'dan, Nasr ve arkadaşlarının (50) Mısır'dan, Deshal ve arkadaşlarının (51) yine İran'dan yaptığı çalışmalarda serum Zn düzeyleri DFX ile şelasyon tedavisi alan hastalarda düşük düzeyde tespit edilmiştir.

DFX ile şelasyon tedavisi alan talasemi majör hastalarında ağır metal birikimleri ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

2.1.5.2.1.4. HbF düzeyini artıran ilaçlar

Gama zincir yapımının aktif olduğu bazı kan hastalıklarında klinik seyirin hafif olduğu bilindiğinden, regrese olmuş globin genlerinin reaktivasyonunu sağlayarak ağır klinik seyirli β-talaseminin tedavi edilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla 5-Azacytidin, Hydroxyürea, Eritropoetin, Bütirat deriverleri ve bunların değişik kombinasyonları denenmiş ancak ilaçların muhtemel karsinojenik etkileri, Hb F düzeyini fazla arttırmamaları ve bu artşın geçici olması gibi nedenlerle bu tedavi yaklaşımı çok az sayıda hastada uygulanabilmiştir (52, 53).

2.1.5.2.1.5. Vitamin ve Eser Element Desteği

Vitamin-C: Demir metabolizması ve şelasyon tedavisinde vitamin-C'nin rolü karışık ve ters etkilidir. Özellikle C-vitamini düşük olanlarda, C-vitamini uygulanması DFO'nun demir atıcı etkisini arttırır. Ferritinin hemosiderine dönüşüm hızını geciktirir ve demirin şelasyon için daha uygun formda kalmasına izin verir. Ancak bağırsaklardan demir emilimini ve demirin yarattığı lipit peroksidasyonunu arttırır (54, 55). Özellikle demir yükü fazla olan hastalarda vitamin-C uygulanmasından sonra kardiyak fonksiyonların bozulduğu gözlenmiştir (56). Bundan dolayı özellikle yüksek demir yükü olan hastalar, kendi başlarına vitamin-C almamaları konusunda uyarılmalıdır.

Vitamin-E: Antioksidandır, lipit membranları serbest oksijen radikallerinden korur. Vitamin-E takviyesi ile demir aracılı membran hasarı azaltılabilir (35).

Folik asit: Yetersiz transfüzyon uygulanan ya da transfüzyon almayan hastalarda artmış inefektif eritropoez nedeniyle kullanımı artmıştır. Folik asit eksikliğinde anemi daha ağırlaşabilir. Etkili transfüzyon uygulanan hastalarda nadiren folik asit eksikliği gelişir. B12 eksikliği daha nadir görülür (57).

Çinko: Özellikle yüksek doz DFO uygulanması sırasında eser elementlerin eksikliği görülebilir (58). Son yıllarda yapılan çalışmalarda DFX ile şelasyon tedavisi alan talasemi majör hastalarında da çinko eksiklikliği gösterilmiştir (49-51). Sultan ve arkadaşları (59) tarafından 2015'de Pakistan'da yapılan bir çalışmada DFX ile şelasyon tedavisi alan 63 talasemi majörlü hastanın 14'ünde çinko eksikliği olduğu bildirilmiştir. Erdoğan ve arkadaşları (60) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada DFX ile şelasyon tedavisi alan talasemi majörlü hastalarda, serum çinko düzeylerinde eksiklik olduğu ve üriner çinko atılımlarının arttığı gösterilmiştir.

2.1.5.2.1.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Hemoglobinopatilerde tek küratif tedavi yaklaşımı olan kök hücre transplantasyonu, ilk kez 1980 yılında uygulanmış, 1988'li yıllardan sonra dünyada ve ülkemizde kullanımı daha da yaygınlaşmıştır. Özellikle aile içinde doku grubu tam uygun donörü olan hastalarda yapılan nakil (allojenik kök hücre nakli), erken dönemde fazla transfüzyon almadan yapılırsa başarı şansı çok yüksektir. Aile içi donörü olmayan talasemili hastalarda akraba dışı doku grubu tam uygun donörlerden nakil önerilmektedir. Haploidentik transplantasyon, kord kanı transplantasyonu gibi alternatif seçeneklerden yapılan kısıtlı sayıda kök hücre nakli uygulamaları gündemdeki yeni transplantasyon yaklaşımlarıdır. Kök hücre nakli yapılan hemoglobinopatili hastaların uzun süreli izlemlerinde ortaya çıkabilecek hastalıkları ile ilgili komplikasyonları yanı sıra, kök hücre nakline bağlı komplikasyonlar nedeniyle hastaların düzenli takip edilmesi gereklidir (61).

2.1.5.2.1.7. Gen Tedavisi

Hemoglobinopatiler gen tedavisi için ideal adaylardır. Günümüzde klinisyenler globulin genlerini kemik iliğine yerleştirebilmekte ve ekspresyonlarını regüle edebilmektedir. Retrovirüs aracılı gen transferi büyük umut veren bir tekniktir. Genomun retrovirüs 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 dolmasına izin verebilir. Ancak genler yabancı hücrelere yerleştirilebilir veya gen ekspresyonu regüle edilirken daha büyük sorunlarla karşı karşıya kalınabilmektedir (62). Bu nedenle gen tedavileri halen deneysel düzeyde tedavilerdir.

2.2. ESER (İZ) ELEMENTLER

Vücutta çok düşük düzeyde bulunan (50 mg/kg'dan daha düşük) inorganik elementlere eser element denir. Esansiyel ve esansiyel olmayan toplam on altı adet eser element vardır. Bakır, çinko, manganez metal grubu eser elementlerden olup selenyum metal olmayan eser elementler arasında yer alır.

2.2.1. Çinko (Zn)

Esansiyel bir element olan çinko ilk olarak biyolojide Aspergillus niger adlı bir mantarın gelişimi için gerekli olması sonucu tanımlanmıştır. Daha sonra, eksikliği İran ve Mısır'da yapılan insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir.

Çinko eksikliğinin klinik önemi, ilk kez Prasad ve arkadaşları tarafından gözlenmiş ve bunu izleyen çalışmalarda, gelişme geriliği, anemi ve seksüel gelişme geriliği (hipogonadizm) ile çinko eksikliği arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (63, 64). Böylece, mikroorganizmalardan ve mantarlardan başlayarak, daha gelişmiş bitkilere ve sonunda memeli hayvanlara kadar, çinkonun canlıların büyüme ve gelişmesindeki rolünün araştırılması giderek, özellikle 1961'den itibaren insanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Çinkonun insan sağlığındaki rolünün 1963 yılında belirlenmesinden sonra 1974 tarihinde FDA tarafından çinkonun insanlar için elzem olduğu kabul edilmiştir (65). Optimal sağlık için her gün belirli miktarda alınması gereken biyolojik bir eser element olan çinko, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Kemiklerde, dişte, deride, saçta, karaciğerde, kasta ve testislerde depo halde bulunur. İnsan vücudunda 1-2.5 gr çinko vardır. Normal plazma düzeyi 100 µg/dL kadardır. Besinlerle alınan çinkonun % 15-30'u duodenumdan emilir, % 70'i ise dışkı ile atılır (66). Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (67). Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntrasellüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler

için yapısal destek sağlar. Biyolojik mebranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Bu esansiyel bivalan elementin demir ve bakırdan farkı redoks aktivitesinin olmamasıdır; bu nedenle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, heme sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır (68).

Çinko eksikliğinde görülen klinik bozukluklar; büyüme geriliği, hipogonadizim, oligospermi, bozulmuş immün yanıt ve tekrarlayan enfeksiyonlar, artmış düşük riski, prematür gebelik, fetusta nöral tüp defektleri, ışık adaptasyonunda bozulma, kilo kaybı, anoreksiya, tat alma bozukluğu, ishal, alopesi, hafıza bozukluğu, emosyonel bozukluklar, hiperamonemi, deri değişiklikleri, bozulmuş yara iyileşmesidir (69, 70). Çinko en az 80 metalloenzimin fonksiyonu için gereklidir. Çinkoya bağlı enzimlerin aktivitesi dokudaki çinko seviyeleri ile düzenlenir. Çinko bu enzimlerin yapısal bütünlüğünün devamını sağlar, düzenleyici ve katalitik rol oynar (71, 72). Metalloenzimler, biyolojik olarak aktif olan, sıkı bağlı metal atomları ihtiva ettiklerinden, katalitik olarak etkin olan metalloproteinlerdir. Çinko karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli rolleri bulunan muhtelif dehidrogenazlar, aldolaz, peptidaz, fosfataz, izomeraz, fosfolipaz gibi enzimlerin yapısında da bulunan bir metaldir (72). Ayrıca pyridin nükleotidlerine bağlı enzimlerde de fazla miktarda bulunduğu gibi, birçok enzimlerde de kofaktör olarak rol oynar (65). Çinko, heme sentezinde görevli olan alfa-aminolevülinik asit dehidrataz enzim aktivitesinde katalitik rol oynar ve eksikliğinde anemi de görülebilmektedir (73).

Çinko et, balık, yumurta ve özellikle midye gibi hayvansal gıdalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. İnek sütünde 3-5 mg/L çinko vardır. Anne sütü ile beslenen bebekler günde 0,7-5 mg çinko alırlar. Günlük çinko ihtiyacı 0-6 ay arası infantlarda 3 mg/gün, 6 ay-1 yaş arası, 5mg/gün, 1-10 yaş arası çocuklarda 10 mg/gün, 10 yaş ve üzeri çocuklarda 10-15 mg/gün'dür. Normal bir insan günde gıda ile 13,2 mg çinko alır. Dengeli bir diyet günde 6-15 mg çinko içerir ve bunun % 20-40'ı absorbe olur (74).

2.2.2. Bakır (Cu)

Yapılan çalışmalarda bütün türler için Cu'ın esansiyel bir besin ve indirgeyici aktif bir metal olduğu gösterilmiştir. Son on yılda kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi

birçok hastalığın gelişim ve ilerlemesinde rol oynadığı için bu elementin eksikliği daha çok dikkati çeker hale gelmiştir. Gebelikte bu elementin eksikliği belirgin yapısal malformasyonlar, kalıcı nörolojik ve immünolojik anormalliklerle sonuçlanmaktadır (75). Cu eksikliğinde normokromik veya makrositik, nadiren mikrositik anemi görülebilmektedir. Aneminin, bakıra bağlı enzimlerin azalması sonucunda, demir emiliminin bozulması, demirin barsak hücrelerinin içindeki taşınmasının azalması, ferröz demirin ferrik demire çevrilmesinde bozulma, tansferrin transportunun bozulması, hemoglobin sentezi sırasında, demirin protoporfirinin içine girememesinin sorumlu olduğu düşünülsede patogenez tam aydınlatılamamıştır (76).

Erişkinlerde toplam olarak 100- 120 mg bakır bulunmaktadır. Karaciğer, beyin, kalp ve böbrekler en yüksek oranlarda bakır ihtiva eden organlardır (77). Bakır enzimleri vücutta dağılmış halde bulunur. Bakırın elektron ve oksijen transportu, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında katalizör ve oksijen radikallerinin hasarına karşı hücreyi koruma gibi görevleri vardır. Sitokrom C oksidaz, dopamin β hidroksilaz, tirozinaz, lizil oksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimlerin yapısına girer. Bu enzimler moleküler oksijeni direkt bağlarlar ve reaksiyona girerler (78). Bakır eksikliğinin birçok evcil, vahşi hayvan ve bazı insan popülasyonlarında önemli bir problem olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (79, 80). Yenidoğanlarda Cu metabolizmasının genetik bozukluğu sonucunda Cu eksikliğine neden olan Menkes hastalığı ortaya çıkar. Bakır eksikliğine, parenteral beslenme yapılan hastalarda, metabolik hastalık nedeniyle sentetik diyetle beslenenlerde, prematüre bebeklerde, yoğun olarak inek sütüyle beslenen bebeklerde ve malabsorbsiyonlu hastalarda rastlanabilir (80-83). Genetik bozukluk sonucunda ortaya çıkan Cu toksisitesi de (Wilson hastalığı) önemli bir sağlık problemidir. İlk kez 1912 yılında tanımlanan Wilson hastalığı kalıtsal bir hastalıktır. Cu'ın trasportunda bozukluk oluşması sonucu karaciğer ve beyinde yoğun Cu birikimiyle karakterizedir (78, 84). Vücuttaki artmış Cu bir risk oluşturabilir. Özellikle akut Cu zehirlenmesi birçok patolojiye yol açabilir ve ağır vakalarda ölüme sebep olur. Kronik Cu zehirlenmesi ise ağır karaciğer hastalığı ve nörolojik bozukluklara yol açar (85).

Bakır ve çinko gibi bazı elementlerin karsinogenezisde de önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Çeşitli tümörlerde çinko seviyesinin azaldığı bakır seviyesinin arttığı belirtilmiştir (86, 87).

2.2.3. Selenyum (Se)

Selenyum, doğada yaygın bulunan, insan ve hayvan organizması için esansiyel olan bir elementtir (88). Elementer selenyuma nadiren rastlanır, inorganik selenate ve selenite, diyetsel takviye olarak kullanılır. Doğal olarak yiyeceklerde bulunduğu kesin değildir. Hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalardaki selenyumun çoğu, proteinlere bağlı olarak bulunur. Tahıllarda ve sebzelerde ise, selenometiyonin ve selenosistein gibi aminoasitlere bağlı olarak organik selenyum bileşikleri şeklinde bulunmaktadır (89, 90). İlk defa 1817'de isveçli bir bilim adamı olan Jöns Jakob Berzellius tarafından tanımlanmış, önceleri toksisitesi ile dikkat çekmiş, hatta bir karsinojen olarak değerlendirilmiştir (91, 92). Diyetsel alışkanlıklara bağlı olarak, toplam selenyumun alımının yarısının et ve balıktan, 1/3-2/3'ünün tahıllardan geldiği, buna içme suyundaki selenyum alımının katkısının genelde düşük olduğu bildirilmektedir. Toprak selenyum içeriği düşük olan ülkelerde, hayvan yemine sodyum selenit katılması sık başvurulan bir uygulamadır. Bazı balıklar hariç, deniz ürünlerinin selenyumun en iyi kaynağı olduğu düşünülmektedir. Diyetsel selenyum, potansiyel bir hücresel redoks homeostazı regülatörü olma özelliği ile insan biyolojisi için büyük öneme sahip bir esansiyel elementtir. Reaktif oksijen türlerinin eliminasyonu ve redoksa duyarlı enzimlerin modülasyonu gibi fizyolojik olaylarda rol alır ve böylece lökotrien sentezi, enflamatuar olaylar, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi önemli olayları düzenleyen bir işlev görür. Selenyumun, glutatyon peroksidazın yapısına katılması nedeniyle çok belirgin bir biyolojik rolü vardır. Bu enzim, hücre yapısındaki lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri oksidan hasara karşı koruması nedeniyle organizmanın antioksidan savunma sisteminin çok önemli bir bileşenidir (93). Diğer taraftan, tiroid hormonu T4'ün aktif hormon T3'e metabolik olarak dönüşümünü katalize eden iyodotironin deiyodinaz enziminin üç izoenziminin de selenoenzimler olduğunun belirlenmesi ile tiroid hormon sisteminin düzenlenmesinde, iyodun yanı sıra selenyumun da esansiyel bir rol üstlendiği anlaşılmıştır (94, 95). Selenyumun ayrıca antiproliferatif, antienflamatuar ve immün sistem üzerinde etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

Ülkemizde selenyumun günlük alım düzeylerine ilişkin bir çalışmada günlük selenyum alım düzeyleri, kırsal nüfusta 23 μg/gün, orta-üst sosyal nüfusta 52 μg/gün olarak hesaplanmıştır (96). Türk toplumunda tayin edilen kan selenyum düzeyleri üzerinden günlük selenyum alım düzeylerinin değerlendirmesinde, günlük selenyum alım

düzeyleri ortalama 43 µg/gün olarak bulunmuştur (97). Bu sonuçlar ülkemizde günlük selenyum alım düzeylerinin 50-200 µg/gün olarak kabul edilen güvenli ve yeterli düzeylerin çok altında olduğunu, orta-üst sosyal sınıftan toplumda bile önerilen düzeylerin ancak alt sınırını yakalayabildiğini göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada 0-14 yaş arası 61 sağlıklı çocuğun selenyum düzeylerine bakılmıştır. Tüm gruplarda yaşla birlikte selenyum düzeylerinin de arttığı görülmüştür. Kız çocukların selenyum düzeyleri, erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırayla 71±9 ng/ml ve 65±10 ng/ml). Literatürdeki diğer verilerle karşılaştırıldığında, Türk çocuklarının selenyum düzeyleri düşük bulunmuştur (98).

Selenyum eksikliği genelde iyi beslenmeme ile ilişkilidir. Bunun dışında ciddi barsak fonksiyon bozuklukları, total parenteral nutrisyonla beslenme ve ileri yaş selenyum eksikliğine neden olabilir. Ayrıca selenyum açısından fakir toprakta yetişen ürünlerle beslenenlerde de selenyum eksikliği görülür. Eksikliğe bağlı en belirgin semptomlar, kas ağrısı, kas zayıflığı, deri ve saçta pigment kaybı ve tırnak yataklarının beyazlaşmasıdır (99, 100). Selenyum eksikliğinin insanlarda ölüme kadar varabilen geniş bir yelpazedeki bulgulara ve hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. İnsanlarda selenyum düşüklüğü, oksidatif stresle bağlantılı durumlar, fertilite bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, azalmış immün fonksiyonlar ve artmış kanser riski dahil birçok sağlık sorununa neden olabilmektedir (101). Selenyum eksikliğinde antioksidan savunma sistemi, redoks regülasyonu ve enerji yapımı bozulur ve bu durumun ana nedeni, eksiklik durumunda selenyum bağımlı enzimlerin bir ya da birkaçının suboptimal ekspresyonudur (102, 103). Selenyum eksikliğinin belirlenmesinde plazma selenyum ölçümleri kullanılır. Tedavi olarak hastalara 100 µg/gün sodyum selenit verilir (104).

2.2.4. Manganez (Mn)

Manganez (Mn) biyolojik sistemlerde Mn +2 veya Mn +3 değerlikli olarak proteine bağlı şekilde bulunur. Esas olarak destek ve kemik doku oluşumu, büyüme ve üreme işlevi ve karbonhidrat ve lipit metabolizması ile ilişkilidir. Manganezin biyokimyasal temeli metalloenzimlerin yapısına girmesi ve bir enzim aktivatörü olarak işlevidir. Manganez içeren enzimler arjinaz, piruvat karboksilaz ve mitokondiyal manganez süperoksit dismutazdır. Bir enzim aktivatörü olarak manganez, adenozin trifosfat (ATP)

gibi substratlara veya direkt olarak proteine bağlanarak konformasyonel değişikliklere neden olur. Manganezin aktive ettiği enzimler hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazlardır (105). Diyette alınan manganez esas olarak ince barsaklardan az emilir. Manganez emilimini etkileyen diyeter faktörler demir, kalsiyum, fosfat, lifler ve bitkilerdir. Emilen manganez portal kana girerek α 2-makroglobulin veya albumine hızla bağlanır veya karaciğere taşınmadan önce hidrate kompleksler içinde kalır. Manganezin çoğu daha sonra safra ve pankreatik salgılarla hızla atılır (106). Deneysel olarak manganez eksikliği oluşturulan bireylerde büyüme geriliği, iskelet anormallikleri, kan pıhtılaşma defektleri, hipokolesterolemi, dermatit, artmış serum kalsiyumu ve fosfor konsantrasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi rapor edilmiştir. Ancak, manganez verilmesiyle bu belirtilerin tamamen düzelmediği görülmüştür. Manganez eksikliği doğal diyet tüketen insanlarda gösterilmemiş olmasına karşın, bazı hastalık durumları olası manganez metabolizması bozukluklarına bağlanmıştır (106). Kafa travması olmayan epilepsili çocuklar daha düşük manganez konsantrasyonlarına sahiptir, bu manganez eksikliğinin çocukluk çağı epilepsilerine katkıda bulunabileceği olasılığını artırmaktadır. Düşük doku manganez konsantrasyonları akçaağaç şurubu idrar hastalığı ve fenilketonürili çocuklarda rapor edilmiştir (107). Bazı kronik ülser olgularında gözlenen bir pirolidaz eksikliği serum ve idrarda manganez konsantrasyonunda azalma ile birliktedir. Ayrıca, manganez eksikliği kalça anormallikleri, eklem hastalıkları ve konjenital malformasyonlarda altta yatan bir faktör olarak ileri sürülmüştür (105).

2.2.5. Talasemi ve Eser Elementler

Talasemi majör hastalarında serum çinko düzeyleri arasındaki ilşkiler açısından literatürde çok sayıda çalışma vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda deferasirox ile şelasyon tedavisi alan hastalarda da çinko eksikliğine rastlandığı bildirilmiştir. Sultan ve arkadaşları (59) tarafından 2015'de Pakistan'da yapılan bir çalışmada DFX ile şelasyon tedavisi alan 63 talasemi majörlü hastanın 14'ünde çinko eksikliği bildirilmiştir. Erdoğan ve arkadaşları (60) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada DFX ile şelasyon tedavisi alan talasemi majörlü hastalarda, serum çinko düzeylerinde eksiklik olduğu ve üriner çinko atılımlarının arttığı gösterilmiştir. Al-Samarrai ve arkadaşları (108) 105 talasemi majörlü hastada esansiyel elementlerin düzeylerini değerlendirdiklerinde, serum çinko ve magnezyum düzeyini düşük, serum bakır ve potasyum düzeyini ise

yüksek saptamışlardır. Esansiyel elementlerin kandaki düzeylerinin hastalığın farklı komplikasyonlarıyla ilişkili olarak değişiklik gösterebileceğini savunmuşlardır. Arcasoy ve arkadaşları (109) yaptıkları bir çalışmada talasemi majorlü hastalarda serum çinko düzeyini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda düşük saptamışlardır. Bu çalışma ile talasemi majörlü hastalarda serum çinko düzeyinin düşük olmasının nedeninin idrarla çinko atılımının artmış olmasından kaynaklanabileceği, fakat başka katkıda bulunabilecek faktörlerin yeterince araştırılmadığı belirtilmiştir. Mehdizadeh ve arkadaşlarının (110) İran'daki 64 talasemi majörlü hastada çinko durumunu ve büyüme üzerine etkilerini incelemek amacıyla yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığında, talasemili hastalarda serum çinko düzeylerinin belirgin olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Talasemi majörlü hastalarda yapılan çalışmalarda bakır düzeyi ile ilgili literatürde paradoksal sonuçlar mevcuttur. Mashhadi ve arkadaşlarının (111) 2013 de İran'da yaptığı bir çalışmada 333 talasemi majör hastası değerlendirilmiş, hastaların %32.1'inde bakır eksikliği %45.9'unda normal bakır seviyeleri, %21.9'unda ise bakır fazlalığı tespit edilmiştir. Nasr ve arkadaşları (50), tarafından yapılan çalışmada ise talasemi majör hastalarında ciddi bakır eksikliği olduğu bildirilmiştir. Mansi ve arkadaşlarının (112) 42 talasemi majörlü hastada yaptığı çalışmada ise serum bakır düzeyleri arasında sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemediği gösterilmiştir. Ellen ve arkadaşlarının (113) 2010 yılında yaptığı çalışmada ve benzer şekilde Mahyar ve arkadaşlarının (114), 2010 yılında İran'da 40 talasemi majör hasta grubu ile yaptığı çalışmada talasemi majör grubunda sağlıklı gruba göre bakır düzeyleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların aksine Min-nin ve arkadaşları (115) ise talasemi majör hastalarında bakır düzeylerinin normal aralıktan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Talasemi hastalarında selenyum ile ilgili literatürde kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Mashhadi ve arkadaşlarının (116) 2014 yılında yaptığı bir çalışmada 369 talasemi majör hastası değerlendirilmiş ve hastaların %25'inde selenyum eksikliği, %35.4'ünde normal selenyum düzeyleri, %39'unda ise selenyum düzeylerinin yüksekliği tespit edilmiştir. Kaliforniada 2010 yılında yapılan bir çalışmada talasemi majörlü hastaların %75 inde selenyum eksikliği tespit edilmiştir (117). Benzer şekilde Claster ve arakadaşları (118)

tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada talasemi majörlü hastaların %75'inde selenyum eksikliği gösterilmiştir.

Literatürde talasemi majör hastalarında manganez düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

2.3. AĞIR METALLER VE SAĞLIĞA ETKİLERİ

Canlı organizmaların değişen miktarlarda "ağır metallere" gereksinimleri vardır. İnsanlar demir, kobalt, bakır, manganez, molibden ve çinkoya gerek duyar. Aşırı düzeyleri organizmaya zarar verebilir. Diğer ağır metaller civa, plütonyum ve kurşun gibi toksik metallerin organizmalar üzerinde bilinen yaşamsal ve yararlı etkileri yoktur ve zaman içinde vücutta birikmeleri çok ciddi hastalıklara yol açar. Tıpta ağır metal tanımı biraz geniştir ve atomik ağırlıklarına bakmaksızın tüm toksik metalleri içerir: "Ağır metal zehirlenmesi" aşırı miktarda demir, aluminyum, berilyum ya da arsenik gibi yarı metellarin alınmasıyla oluşur. Yaygın kabul gören şekliyle ağır metal terimi, yoğunluğu 5 g/cm3 ten daha yüksek olan metaller için kullanılmaktadır. Kurşun, civa, kadmiyum, demir, bakır, antimon, selenyum, baryum ve benzeri pek çok element bu grubun üyesidir. Ağır metal olarak isimlendirilen bu elementler doğada sıklıkla, bileşik olarak bulunmaktadırlar (119). Ağır metallerin tamamının, insan sağlığı için zararlı olduğunu söylemek mümkün değildir. Bazı ağır metaller yaşamın sürdürülebilmesi için vazgeçilmez denecek kadar insan vücudunun normal işleyişi için gereklidir.

Japonya'da bulunan Minamata Körfezi çevresinde 1950'li yıllarda kurulmuş olan asetaldehit fabrikasına ait atıkların denize dökülmesi sonucu körfezin sularına karışan metil civa, önce küçük deniz canlılarının vücutlarında birikmiş, takiben bu canlıları tüketen küçük balıkların vücutlarına geçmiş, küçük balıkları tüketen büyük balıklarda metil civa beklenenin yüzlerce katına çıkmış ve en son besin zinciri yoluyla insanlara ulaşmıştır. Ağır metal zehirlenmesinin karakteristik bir örneği olan bu salgın onlarca kişinin ölmesine neden olduktan sonra tespit edilerek durdurulabilmiştir (120).

Ağır metal nedenli sağlık sorunlarının ortaya çıkmasından sonra başvurulacak tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri oldukça sınırlıdır. Söz konusu sınırlılık, ağır metal nedenli sağlık sorunlarının genelde tanı ve tedavisi zor olan kronik hastalıklar veya kanserler

olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, koruyucu sağlık hizmetlerinin önemini açığa çıkarmaktadır (121).

Ağır metallerin başta yağ dokusu olmak üzere vücutta çeşitli dokularda birikmeleri en önemli özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ağır metalin vücutta oluşturacağı etkiler ağır metalin konsantrasyonuna bağlı olmanın yanında, giriş yoluna ve çözünürlük değerine de bağlıdır. Ağır metallerin vücutta sebep oldukları harabiyetin temel nedeni, hücre içi faaliyetlerde meydana getirdikleri bozukluklardır. Söz konusu bozukluklar; DNA hasarı, oksidatif stresin artışına bağlı oksidatif protein yıkımı, mitokondri hasarı ve apoptozisin indüklenmesi şeklinde özetlenebilir (122).

2.3.1. Alüminyum (Al)

Birçok hayvansal, bitkisel gıdalarda ve içme sularında alüminyum vardır. Alüminyum vücuda alındıktan sonra ilk olarak mide mukozası ve ince bağırsaktan absorbe edilir (123, 124). Alüminyumun mide ve on iki parmak bağırsağının ilk bölümünden absorbsiyonu pasif ve aktif yollarla olmaktadır. Absorbsiyonun hem parasellüler alüminyum geçişi hem de transsellüler geçişi içerdiği belirtilmiştir. Parasellüler alüminyum geçişi dar birleşim noktaları boyunca pasif yollarla, transsellüler geçiş ise enterositler, pasif, kolaylaştırılmış ve aktif transport yolu aracılığıyla gerçekleşmektedir (125).

Sağlıklı bireylerde total vücut alüminyum düzeyi 30 ila 50 mg kadardır. Şehirde yaşayan ve ortalama 70 kg ağırlığında olan bireyde yiyeceklerle birlikte vücuda giren günlük miktarı 0,01–1,4 mg/kg'dır. Absorbsiyon oranının düşük olması nedeniyle sindirim sisteminden direkt kana geçen alüminyum miktarı % 1'den azdır (126, 127). Alüminyum absorbsiyonunu etkileyen faktörler arasında paratiroit hormonu, D vitamini, çinko eksikliği ve gıdasal faktörlerin yer aldığı bildirilmektedir (128, 129).

Vitamin D eksikliğinin absorbsiyonu önemli derecede azalttığı, organik asit olan sitrat ve askorbik asitin ise alüminyumun absorbsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (130, 131). Alüminyum bağırsaktan absorbe edildikten sonra dolaşımda transferrine, albümine ve düşük moleküler ağırlıklı olan bileşiklere bağlanmaktadır (129).

Tozlar ve aerosoller aracılığıyla inhale edilen alüminyum, olfaktör sistem ve akciğer epiteli aracılığıyla absorbsiyona uğramaktadır. Alüminyumun yaklaşık %3'ü akciğerlerden kana absorbe edilir (132).

Alüminyum idrar, sindirim sistemi salgıları, safra ve mukoz membranlar aracılığı ile dışarı atılmaktadır (133). Yapılan çalışmalarda alüminyumun %60 oranında idrarla ve % 40 oranında da feçesle atıldığı bildirilmiştir (134). Büyük bir kısmı çeşitli dokularda depolanan alüminyumun, sağlıklı insanlarda günde yaklaşık 10-40 mikrogram kadarı böbrek yolu ile atılmaktadır (135). Böbrek fonksiyonunun azalması alüminyum birikimi riskinde belirgin bir artışa sebep olur (136).

Doğada alüminyum sadece Al+3 formundadır; çapı küçüktür (0,51 A°=0,051 nm) ve güçlü elektrik şarjı vardır. Bu özellikleri sebebiyle, etkileştiği yapılar üzerinde güçlü kutuplaşma özelliğine sahiptir (133, 137). Alüminyumun bağlandığı en önemli moleküller; fosfatlar, karboksilatlar, aminler, thiolatlar, aminoasitler, nükleik asitler ve nükleotidlerdir. Alüminyum özellikle adenozin monofosfat (AMP), adenozin difosfat (ADP), ATP, 2,3-difosfogliserat, inozitol fosfat, glukoz 6-fosfat gibi metabolizmada önemli olan fosfat bağlı biyomolekülleri etkileyebilmektedir. Birçok biyolojik oluşumda alüminyum ATP ile kararlı bir bileşik oluşturarak magnezyumun yerini geri dönüşümsüz olarak alabilmektedir (138). Günümüzde insan sağlığı ile ilişkisi gittikçe önem kazanan alüminyum, sindirim, iskelet, sinir sistemi ve hematolojik sistem üzerinde etki göstermektedir (139, 140). Alüminyumun sürekli alımıyla; beyin hücrelerinde birikiminin ciddi beyin rahatsızlıklarına neden olduğu, uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı sonucu kemiklerde birikmesiyle kemikleşmeye engel olduğu, hemoglobin sentezini inhibe ettiği, devamlı diyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda mortalite için risk faktörü oluşturduğu çalışmalarda bildirilmektedir (141). Maruz kalınan alüminyum, alınma yolu, doz ve kaynağın süresine bağlı olarak farklı hedef organlarda eşit olmayan bir dağılım gösterir (142). Alüminyum başta beyin olmak üzere böbrek, karaciğer, akciğer, kemik, testis ve kalp gibi organlarda birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozar veya ölümüne neden olur. Yaş ilerledikçe organlarda alüminyum konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir (142, 143). Alüminyumun bugüne kadar saptanan en önemli etkisi sinir sistemi üzerinedir. Alüminyum vücuttan atılımında önemli rolü olan böbreklerin fonksiyon

bozukluklarında alüminyum vücutta birikir (144). Alüminyumun kalsiyum metabolizmasını etkilediği, özellikle kalsiyumun renal atılımını arttırdığı, kemik rezorpsiyonunun artması ile kalsiyumun kemikten uzaklaştığı ve yerine alüminyumun biriktiği, dolaşıma geçen kalsiyumun ise, paratiroid hormon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (145). Kemikte alüminyum, mineralizasyon çizgisinde kalsiyumun yerine geçerek normal osteoid oluşumunu engeller (146). Alüminyum karaciğerde, alınan dozla lineer bir birikim gösterir ve çok az bir miktarı karaciğerden atılır (147). Alüminyum toksikasyonunda oluşan belirtilerden biri de anemidir, eritrositlerin bikonkav şekillerini kaybettikleri bildirilmektedir (138). Kanda artmış eritrosit protoporfirinleri alüminyuma maruz kalmanın en hassas belirtisidir (148).

2.3.2. Arsenik (Ar)

Arsenik doğada çok az oranda serbest halde bulunan bir element olup daha çok bileşikleri halinde rastlanır. Bu bileşiklerden çoğu sülfürlü bileşiklerdir. Arsenik yüzyıllardan beri zehir olarak bilinen bir madedir. Bununla beraber arsenik 15. yüzyıldan beri tıpta tedavi amacıyla kullanılmaktadır.18. yüzyılda Dr. Thomas Fowler, potasyum bikarbonat solusyonu içine %1 oranında arsenik trioksit (As2O3) koyarak Fowler solusyonu adı verilen bir solusyon hazırlamış (149), ve bu solusyon daha sonraları ampirik olarak bir çok enfeksiyon ve malignitenin tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda lösemi ve kronik myeloid lösemi tedavisinde kullanılmıştır (150, 151). Günümüzde As2O3, özellikle promyelositik lösemi tedavisinde sıklıkla kullanılan potent bir antikanser ilaç olarak kabul edilmektedir. As2O3, sülfidrilden zengin protein üzerinde etkilidir. Özelikle tirozin fosforilasyonunu etkileyen enzimler üzerinde etkili olması hücre içindeki çeşitli sinyal mekanizmalarının etkilenmesine neden olur (152). Sülfhidrilden zengin ikinci önemli hedef Glutatyon seviyesindeki azalma hücre içinde reaktif oksijen radikallerinin artmasına ve DNA hasarına neden olur (152).

2.3.3. Kobalt (Co)

Günlük gereksinimi 0,1-1,0 mg'dır. Havada bulunan toz halindeki kobaltın solunması ve kobalt tuzlarına deri teması neticesinde kobalt zehirlenmesi gerçekleşir. Suda çözünürlüğü olmayan kobaltoksit solunum yolu ile alındığında vücut tarafından çok iyi emilmekte ve hücrelerde birkaç günde çözünerek kana karışmaktadır. Suda çözünür kobalt bileşikleri ağız yolu ile alındığında % 75'i tekrar atılırken geriye kalan kobalt

kan, karaciğer, akciğer, böbrek, testisler ve bağırsaklarda toplanmaktadır. Günlük besin ihtiyacımızda çok küçük bir yer teşkil eden kobalt B12 vitaminin bileşenidir. Kobaltın vücuttaki normal miktarı 80-300 µg' dır ve kırmızı kan hücrelerinde, karaciğerde, dalakta, böbrekte, pankreasta depolanır. Kendrick ve May, 1992 yayınladıkları makalede (153); et, karaciğer, böbrek, midye, istiridye, süt, balık ve deniz yosunları ile daha düşük miktarda olmakla beraber kara sebzelerinde (bakla, ıspanak, lahana, salata, pancar, incir) kobalt bulunduğunu bildirmişlerdir. Diğer taraftan sigara dumanında da kobalt buluduğu belirtilmiştir. Birada köpük oluşturulmasında kobalt kullanılır, ağır bira içicilerinde toksik etki oluşturur.

Kobalt eksikliği: Bilinç kaybı, kilo kaybı, anemiye neden olabileceği belirtilmiştir. Habashi, 1997 yılı yayınında uzun süre kobalt tozuna maruz kalındığında, alerjik tepkilere ve kronik bronşite neden olmasına rağmen kobalt kaynaklı deri tahrişi ve hastalıkların çok nadir gözlendiğini ve etkinin iki ayrı gruba ayrılabilir olduğunu belirtmiştir (154).

Birinci grup; vücudun bazı bölgelerinde meydana gelen kızarıklıklar şeklinde özellikle sıcak havalarda, ellerde kobalt temasından kısa süre sonra oluşur.

İkinci grup; uzun yıllar kobalt bileşikleri ile temas sonucunda ortaya çıkan egzamadır. Kobalt ve kobalt bileşiklerinin insanlar üzerinde kansere neden olduğuna dair henüz kesin bulgular olmamasına rağmen, kobalt bileşikleri risk teşkil etmektedirler ve kanserojen madde gibi muamele görürler. Kobalt içeren implant takılan bölgelerde tümör oluşumuna da rastlanmış ve hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde, kobalt metalinin, suda çözünür kobalt bileşiklerinin kansere yol açtığı kanıtlanmıştır.

2.3.4. Krom (Cr)

Esansiyel bir iz element olduğu ilk kez 1959 yılında belirlenen krom, enerji metabolizması, kolesterol, yağ ve protein sentezi için hayati önemi olan, diyabetik ve hipoglisemik hastalarda insülin kullanımını ayarlayan ve kan şekerini düzenleyen bir elementtir (155, 156). Yetişkin erkek ve kadınlar için günlük tavsiye edilen miktar 50-200 µg/gün'dür. Beslenmede temel bir eser elementtir. Krom eser miktarlarda da olsa birçok yiyecekte bulunur. Özellikle tahıl, hububat, mantar, esmer şeker, kahve, çay,

bira, şarap ve et ürünlerinde mevcuttur. Meyve ve sebzeler ise kromun daha az bulunduğu yiyeceklerdir. Bira mayası kromun çok iyi bir kaynağıdır (157).

Krom doğada; metalik (Cr 0), iki değerlikli (Cr +2), üç değerlikli (Cr +3) ve altı değerlikli (Cr +6) olarak bulunmaktadır. İki değerlikli krom bileşikleri, havadan korunmadıkları sürece kolayca oksitlenen, dayanıksız bileşiklerdir. Kromun en stabil olan ve biyolojik sistemler içerisinde en fazla yer alan formu, üç değerlikli formudur. Üç değerlikli krom, birçok gıdada bulunmakla birlikte oldukça düşük toksititesi nedeniyle besin takviyesi olarak dışarıdan alınabilmektedir. İnvivo ortamda antioksidan özelliğe de sahiptir. Tüm altı değerlikli krom bileşikleri insan yapımı-sentetik formlar olup, toksik ve karsinojenik özelliklere sahiptir. Altı değerlikli krom, fosfat ve sülfat ile yapısal benzerliğe sahiptir ve bu haliyle barsak kanalından kolayca emilmektedir. Emildikten sonra vücudun tüm organlarına ve dokularına, özellikle böbrek, karaciğer, dalak ve pankreasta birikmektedir (158). Krom metabolizması, elementin bulunduğu kimyasal biçimle bağlantı göstermektedir. Kromun +6 ve +2 değerli inorganik bileşikleri, biyolojik maddelerde durağan olmadıklarından fizyolojik etkinlik göstermezler. Biyolojik aktif inorganik Cr bileşikleri, doğada +3 değerlikli olarak bulunmaktadır. Cr+3'ün birinci metabolik görevi, glukoz tolerans faktörü olarak adlandırılan organometabolik molekülün yapısına girerek insülinin aktivasyonunda yer almaktır (159, 160). İnsülin enerji üretimini, kas dokudaki depoları, yağ metabolizmasını ve kolesterol kullanımını düzenlenmektedir. Düşük insülin seviyelerinde, glukoz vücut hücreleri tarafından yeteri kadar kullanılamamakta, yağa çevrilmekte ve yağ hücrelerinde depolanmaktadır. Ayrıca, uygun aminoasitler hücrelere giremediğinden kas oluşumunda sorunlar yaşanmaktadır. Sağlıklı hayvan ve insanların diyetlerine krom takviyesi glukoz toleransını ve insülin bağlanma düzeyini artırmakta, böylece kan glukoz düzeyleri normal seviyelerde olmaktadır (156). Aynı zamanda krom bağışıklık sistemi ve gelişimini artırıcı özelliğe sahiptir (156).

İnsanlarda intestinal krom emilim yeri ve mekanizması belirlenememiştir. Buna karşın, hayvan çalışmaları kromun ince barsağın üst kısımlarında emildiğini göstermiştir (161). Diyetteki krom miktarı, emilen krom yüzdesi ile ters orantılıdır. Diyetle alınan günlük krom miktarı 10 µg iken, emilen krom oranı yaklaşık %2, alınan krom miktarı 40 µg iken emilen krom oranı %0,4 ile 0,5 arasında bulunmuştur. Çeşitli diyetsel farklılıklar krom emilimini etkilemektedir (162). Oral olarak emilen inorganik kromun çoğu

bilinmeyen formlarda böbrekler yoluyla atılır (161). Küçük bir kısmı ter, safra, dökülen saç ile atılabilir. Krom böbreklerde reabsorbe edilmez. Alım düzeyi düşük olmasına rağmen diyetteki krom, idrarla atılan krom miktarını etkilememekte, fakat emilimini etkilemektedir.

2.3.5. Nikel (Ni)

Nikel toprakta demir ve alüminyum silikatların içinde eser olarak bulunur. Toprağın içerdiği kuvars yüzdesi arttıkça, nikel konsantrasyonu azalır. Deniz ve akarsularda 1-5µgr/L nikel bulunur. Nikel, DNA ve RNA yapılarında görülmüştür. Damar içi çalışmalar deoksiribonükleaz, fosfoglukomutaz, asetil KoA sentetaz gibi enzimler için nikelin kofaktör olabileceği gösterilmiştir.

Nikel, ferrik iyonların intestinal absorpsiyonunu kolaylaştırır. Nikel eksikliğinde, karaciğer yapısının bozulduğu, büyüme geriliği ve demir eksikliği gözlenmiştir.

Yiyeceklerle nikel birikimi, ancak nikelin çevre kirlenmesi sonucu yiyeceklere geçmesi ve nikel içeren suların içilmesinden kaynaklanabilir. Sıdhu ve arkadaşları (163) tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, insanların çeşitli gıdalardan genellikle 0,01-0,1 mg/kg düzeyinde nikel almakta olduğu, nikele öncelikle solunum ve oral yol ile maruz kalındığı, sigara tüketimininde nikel maruziyetini arttırdığı gösterilmiştir.

Nikelin insan sağlığı açısından bilinen etkileri arasında deri allerjisi, akciğer fibrozisi, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler sistem sorunları, zehirlenmeler, gırtlak kanseri bulunmaktadır. Nikelin derideki en tipik ve yaygın etkisi kontak dermatit şeklinde görülen alerjik bir reaksiyondur. Denkhaus ve arkadaşları (164), rafinerilerde çalışan işçilerde yapılan epidemoloji çalışmaları sonucunda nikelin karsinojen etkisi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yine yapılan diğer birçok çalışmada nikelin ve nikel bileşiklerinin karsinojenik ve mutajenik olduğu ve kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (165, 166).

Sigara dumanından ve genellikle sanayi bölgelerinde oluşabilecek nikel karbonil inhalasyon yolu ile alındığında ise oldukça karsinojenik olduğu görülmüştür. Nikel karbonil gazına maruz bırakılan sıçanlarda akciğer kanserlerine yakalanma sıklığında fazlasıyla bir artış görülmüştür (167).

2.3.6. Kurşun (pb)

Genel populasyon hava ve besin yoluyla eşit oranda kurşun maruziyeti altındadır. Önceleri kurşun kaplama tencereler risk oluşturuken, kurşun yakın zamanda porto şarabını tatlandırmak için kullanılmıştır. Son yüzyılda kurşun kaynaklı hava kirliği, özellikle kurşun içeren petrol ürünlerinden dolayı risk oluşturmaktadır. Bir kaç dekattır kurşunsuz petrol ürünleri kullanımı ile havadaki kurşun yayılımı gelişmiş ülkelerde azalmıştır, takiben toplum kan kurşun düzeylerinde azalma izlenmiştir. Hava kaynaklı kurşun toprak ve suda depolanarak besin zinciri yoluyla insan hayatını tehdit edebilir. Kandaki kurşun eritrositlere bağlanır bu yüzden eliminasyonu yavaştır. Başlıca üriner yolla vücutan atılır.

Kurşun nörotoksisitesinde ortaya çıkan erken sendromlar irritabilite, baş ağrısı, dikkatte azalma, hafıza kaybı ve düşük düzeyde idrak kaybıdır. Çocuk yaşta maruziyette kandaki kurşun düzeyi 10-35 g/dl olduğunda dikkat eksikliği, düşük zeka düzeyi, aktivitelerde azalma, sıra ve yön takibinde bozukluk görülmüştür (168). Yetişkinlerde ise özellikle kol ve bacaklardaki doğrultucu kaslarda olmak üzere periferal nöropati görülür (169).

Kurşunun nefrotoksik etkileri özellikle meslekleri nedeni ile kurşuna maruz kalan çalışanlarda gözlenmektedir. Kurşun maruziyetinde proksimal tübüler hasar, glomerüler skleroz ve fibroz hasar meydana çıkmaktadır. Belirtiler proteinuri, glukoz ve organik anyon taşınmasında bozukluk ve glomerüler filtrasyon hızında azalmadır (170). Kandaki kurşun düzeyinin yükselmesi ile kardiyovasküler mortalitenin artması arasında korelasyon söz konusudur (171). Birçok klinik ve popülasyon çalışması, kurşun maruziyeti ile hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklardaki artış insidansı arasında doğru orantı olduğunu göstermektedir (172).

Bazı çalışmalarda kurşunun zayıf ölçüde de olsa kansere yol açabileceği rapor edilmiştir (173). Çocuklarda kan kurşun düzeyi <10 μg/dl altı kabul edilebilir düzey olsa da bu düzeyin altında bile toksik etkiler gözlenmiştir (174).

2.3.7. Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum, oksidasyon özellikleri açısından çinko, erime sıcaklığı açısından da civaya benzer özellikler gösteren bir metaldir. Çinko üretiminde kadmiyum, yan ürün olarak

açığa çıkmaktadır. Çelik sanayinde uzun yıllardır kadmiyum kullanımı yaygın olarak devam etmektedir. Bu kullanımın temel amacı, çeliğin korozyonunu engellemek amacıyla kadmiyum ile kaplanmasıdır. Plastik sanayi de kadmiyumun yoğun olarak kullanıldığı alanlardan biri olarak kabul edilmekte olup, buradaki kullanım amacı, plastik ürünlerde stabilizasyonun sağlanmasıdır. Yukarıda sayılan alanların yanında boya, pil ve çimento sektörleri ile fosfatlı gübreler de kadmiyum yayılımının gerçekleştiği diğer alanlar olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca sigara dumanı da önemli kadmiyum kaynakları arasındadır (175, 176).

Kadmiyum elementinin yüksek yaşam formlarında herhangi bir biyolojik rolü olmadığı ancak, özellikle deniz ekosisteminde yaşayan daha düşük yaşam formlarında bazı enzimlerin işleyişinde rolünün bulunduğu öne sürülmüştür. Kadmiyumun diğer önemli bir özelliği ise, enzim fonksiyonlarında çinkonun yerine geçebilmesidir. Bunun sonucunda, ilgili enzimlerin işleyişleri ve bu enzimlerin sorumlu oldukları vücut fonksiyonları bozulabilmektedir (177).

2.3.8. Civa (Hg)

Civa, ticari ve tıbbi olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır. Civa toksitesi, tüm dünyada büyüyen bir sağlık problemidir. Civa zehirlenmesinin tipi ve ciddiyeti, farklı farmakokinetik özellikleri nedeniyle civanın formuna ve maruziyet yoluna bağlıdır. Civanın tüm kimyasal formları toksik bulgulara neden olabilir. Ciddi zehirlenmelerde sinir sistemi, böbrekler, solunum sistemi, immun sistem, ağız, diş ve diş etleri ile cilt etkilenmektedir. Civa oda ısında sıvı olan tek metal olup, gümüş beyazı rengi ile ilgi çeker. Civa ve bileşenleri; asetaldehit ve viniklorit gibi sentetik endüstriyel maddelerin üretiminde katalizör olarak, sodyum klorürden sodyum hidroksit ve klor üretiminde elektrot olarak, termometre ve elektrikli aletlerin üretiminde, endüstriyel kontrol aygıtlarında, tarım ilaçlarında fungisit olarak, ayrıca boya ve kağıt sanayisinde kullanılmaktadır (178). Civa eskiden diş macunları, diş hekimliğinde amalgam, antihelmintikler gibi ilaçlarda da kullanılmışsa da artık terapotik uygulamalardan kaldırılmıştır (179). Amerika Birleşik Devletleri'nde orta ve yüksek miktarda balık tüketimi sonucunda kan civa düzeylerinde yükselmeler gözlenmiştir. Balık ürünlerinden zengin diyet sağlıklı olarak düşünülse de, bazen kan civa düzeylerinde artışa neden olabilmektedir (180, 181). Ayrıca daha nadir vakalar şeklinde; ev, okul ve hastanelerde,

civalı termometre, tansiyon aleti ve barometrelerin kırılmasına bağlı olarak bireysel civa zehirlenmeleri bildirilmektedir (182).

Civa zehirlenmesinin tipi ve ciddiyeti, farklı farmakokinetik özellikleri nedeniyle civanın formuna ve maruziyet yoluna bağlıdır. Civanın tüm kimyasal formları toksik bulgulara neden olabilir (183). Çocuklar daha büyük risk taşırlar. Ciddi zehirlenmelerde sinir sistemi, böbrekler, solunum sistemi, immun sistem, ağız, diş ve diş etleri ile cilt etkilenmektedir (178). Civa, sülfhidril grupları ile reaksiyon vererek, hücre membranında patolojik değişikliklere ve enzim inhibisyonuna neden olur. Doku zedelenmesi, civanın metalik, inorganik veya organik formda oluşuna göre farklılık gösterir. Civa ve bileşenleri fetüs ve bebekte de toksiktir. Hamilelik esnasında civaya maruziyet, ciddi konjenital kusurlara yol açabilir. Gençlerdeki otistik davranışların sebepleri arasında civa zehirlenmesi de düşünülmektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda otism gelişiminde genetik faktörlerin daha çok rol oynadığı ileri sürülmektedir (184). Çocuklarda başka nedenler ile açıklanamayan hipertansiyon etiyolojisinde civa intoksikasyonu da düşünülmelidir. Bu hastalarda hafif düzeyde katekolamin yüksekliği görülebileceğinden öncelikle feokromasitoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıntılı toksikolojik öykü, eşlik eden nöropsikiyatrik bozukluk, periferik nöropati, proteinüri ve tubulopatinin eşlik ettiği renal tutulum ve cilt döküntüsünün varlığı tanıya yardımcıdır (182).

Elementel civa oda sıcaklığında buharlaşabilir ve buharı akciğerden hızla emilerek, merkezi sinir sistemine dağılabilir. Havadaki tanecik miktarının 10 mg/m3'ün üzerinde olması sağlığı tehdit eder. 1 mg/m3'ün üzerindeki konsantrasyonlarda ise kimyasal pnömoni oluşabilir. Özellikle diş hekimi muayenehanelerinde olması gerekenden fazla civa buharı vardır. Elementel civa kolaylıkla deriden emilebilir. Civaya korunmasız dokunmak ciddi zehirlenmelere yol açabilir (185). Elementel civanın parlak, kurşuni görünümü çocuklar için oldukça çekicidir. Yüksek düzeylerde civa sinir sistemi, cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistemde bulgulara neden olabilir. Yüksek düzeylerde civa maruziyeti sonrası, mortalitenin primer nedeni akciğer hasarıdır. Pulmoner ödem, bronş epitelyumunda erozyon, asidoz, koma ve ölüm görülebilir. Öksürük, ateş, tremor, halsizlik, dispne, ginjivit, halusinasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir Karın ağrısı, kas krampları, dermatit, ishal ve metalik tat hissi de oluşabilir (186). Kronik civa maruziyetinde ekstremitelerde persistan istemsiz

hareketler, ambliopi, polinöropati ve ödemli diş bozuklukları görülebilir (187). Sıvı elemental civanın sindirim sisteminden emilimi çok azdır. İnorgank civa tuzlarından olan HgCl2 ve Hg2Cl2, sanayide kullanılmaktadır. HgCl2 daha toksiktir. Civa tuzları özelikle gastrointestinal sistemi etkiler ve ciddi renal hasara yol açabilirler. Proteinüri, idrarda granüler silendir, tübüler hasara bağlı piyüri, nefrotik sendrom, oligüri ve anüriye yol açabilirler (179). Civa tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilirler. Akut ölümcül oral civa klorür dozu yaklaşık 1-4 gr'dır.

Genelde organik civa bileşikleri de toksiktir. Beyin ve karaciğer hasarına yol açabilirler. En tehlikeli civa bileşiği, dimetil civadır. Son derece toksiktir. Birkaç mikrolitresi deriye ya da lateks eldivene bile yayılsa ölüme yol açabilir (188). Metil civa teratojendir. Plasentayı geçebilir. Anne sütüne de geçişi vardır. Metil civa, bazı türlerde örneğin tuna veya kılıç balığında birikerek yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. FDA, doğurganlık çağındaki kadınların ve çocukların kılıç balığından, köpek balığı etinden, uskumrudan tamamen sakınmalarını; yengeç ve tuna balığını ise kısıtlı tüketmelerini önermektedir. Civakrom gibi antiseptikler, ciltten çok az miktarda emilmelerine karşın nadiren enfekte omfaloselde lokal kullanımlarının zehirlenmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Organik civa zehirlenmelerinde hafif semptomların yanı sıra ağır parestezi, dizartri, ataksi, görme alanı daralması, işitme kaybı, körlük, mikrosefali, spastisite, paralizi ve koma gelişebilir. Metalik civa buharının acil yaşam tehdidi oluşturan miktarı 10 mg/m3'tür. Civa klorür en toksik inorganik civa bileşiklerindendir. Ağız yoluyla alındığında 0,5-2 gramı öldürücüdür. Organik civanın öldürücü miktarı, 10–60 mg/kg'dır. Kronik olarak 10 mikrogram/kg/gün alındığında ise sinir sistemi ve üreme sistemi üzerine toksiktir (189).

2.3.9. Talasemi ve Ağır Metaller

Literatürde talasemi majör hastaları ve ağır metal (Al, Co, Cr, Ni, Pb, Cd, Hg) düzeyleri ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. HASTALAR VE METOD

Bu çalışma, Aralık 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı ve Kayseri Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı işbirliği ile yapıldı.

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve çalışma 2014/650 protokol numarası ile 05/12/2014 tarihinde onaylandı. Çocuklar ve aileleri yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek katılımları sağlandı. Fakülte Etik Kurulu tarafından belirlenen standartlara uygun Gönüllü ve Hasta Bilgilendirme Formu' imzalatılarak onayları alındı.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı ve Kayseri Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Polikliniklerinde takip edilen talasemi majör tanısı almış düzenli kan transfüzyonu ve derefasiroks ile şelasyon tedavisi alan hastalar talasemi majör grubu olarak dahil edildi.

Talasemi minör ve sağlıklı gruplar ise, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı ve Kayseri Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Polikliniklerinde talasemi minör şüphesi ile değerlendirilen ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuarı ve Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında hemoglobin elektroforez

testi sonuçları %3.5 üzerinde HbA2 tespit edilerek talasemi minör tanısı verilen hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya Talasemi Majör ve Minör gruplarına benzer şekilde hemoglobin elektroforez testi sonuçlarında HbA2 düzeyi %3.5 altında olan sağlıklı kontrol grubu eklendi. Bu şekilde talasemi majör grubuna benzer şekilde 10 ile 31 yaş arası, 14 erkek 16 kızdan oluşan üç grup oluşturuldu.

Çalışmaya alınan bütün hastaların son kontrollerinde antropometrik ölçüleri kayıt altına alındı.

Aktif enfeksiyon bulgusu olan ve ek kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan talasemi majör grubu hastaların eritrosit transfüzyonu öncesinde, kontrol tam kan sayımı ile birlikte 2cc EDTA'lı tüpe alınan numuneler ve çalışmaya alınan diğer talasemi minör ve sağlıklı grup için laboratuara gönderilen numunelerden tam kan sayımı çalışıldıktan sonra kalan kısım Nüve NF 800 marka santrifüj aletinde 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip serumu ayrıldı. Serumların kontamine olmamasına özel ilgi gösterilerek, steril saklama tüplerine kondu. Zaman geçirilmeden -20ºC arasındaki derin dondurucuda işlem göreceği güne kadar muhafaza edildi.

Eser element ve ağır metal tayini, üniversitemiz Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometresi (ICP–MS) tekniği ile çalışıldı. Örneklerden 1 ml alınarak mikrodalga çözünürleştirme cihazının sıcaklık ve basınca dayanıklı teflon hücrelerine yerleştirildi. Daha sonra üzerine % 65 lik nitrik asitten 5 ml ve % 30 luk hidrojen peroksitten 5 ml ilave edildi, olası gaz çıkışları ve köpüklenmenin önlenmesi amacıyla numuneler en az 20 dakika ağızları açık bir biçimde mikrodalga çözünürleştiriciye yerleştirilmeden önce bekletildi. Daha sonra kapakları kapatılarak uygun sıcaklık programı uygulandı. Çözünürleştirme işlemi bittikten sonra kapaklar açılarak elde edilen berrak çözeltiler 25 ml lik balon jojelere alındı hacimleri çift distile su ile tamamlandı. Numuneler ölçüme hazır hale getirildi. Ölçüm öncesi artan derişimlerde standartlar hazırlandı (0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ppb). Hazırlanan standartlar cihaza tanıtıldı (Agilent 7500a series ICP/MS). Sonrasında numuneler uygun metodla okundu ve sonuçlar ppm olarak elde edildi.

Tam kan sayımı hastanemiz Biyokimya Laboratuarı, Hematoloji biriminde Siemens Advia 2120i Hematology System cihazlarında yapıldı.

Ferritin düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuarında Roche Cobas E602 (Roche Diagnostics Mannheim, Germany) cihazında çalışıldı.

3.2.1. T2* MRI Ölçüm Yöntemi

Kalp T2* MRI ölçümleri Siemens Magneton-Avento 1,5 tesla MRI cihazı ile yapıldı. Sekans parametrileri; TR/TE1/TE2 12/4,6/9,2 ms, çevirme açısı: 30, Nex:3, FOV:350-450, kesit aralığı: 10 mm, TFE faktörü: 6 idi. Miyokardiyal demir birikiminin belirlenmesi için, kısa aksta midventriküler bölgeden geçen tek kesit Dual Echo Black Blood TFE sekansı kullanıldı. Toplam çekim süresi 15-25 dakika idi. Hastaların T2*MRI sonuçları ms cinsinden verildi.

3.3. İstatistiksel analizler

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk Normallik Testi ve Q-Q grafikleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma (ort.±SD), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde iki grup için karşılaştırmalarda Bağımsız iki örnek t testi, 3 ve daha fazla grup için karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise iki grup için karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup için karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi sonucu gruplar arası fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen verilerde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

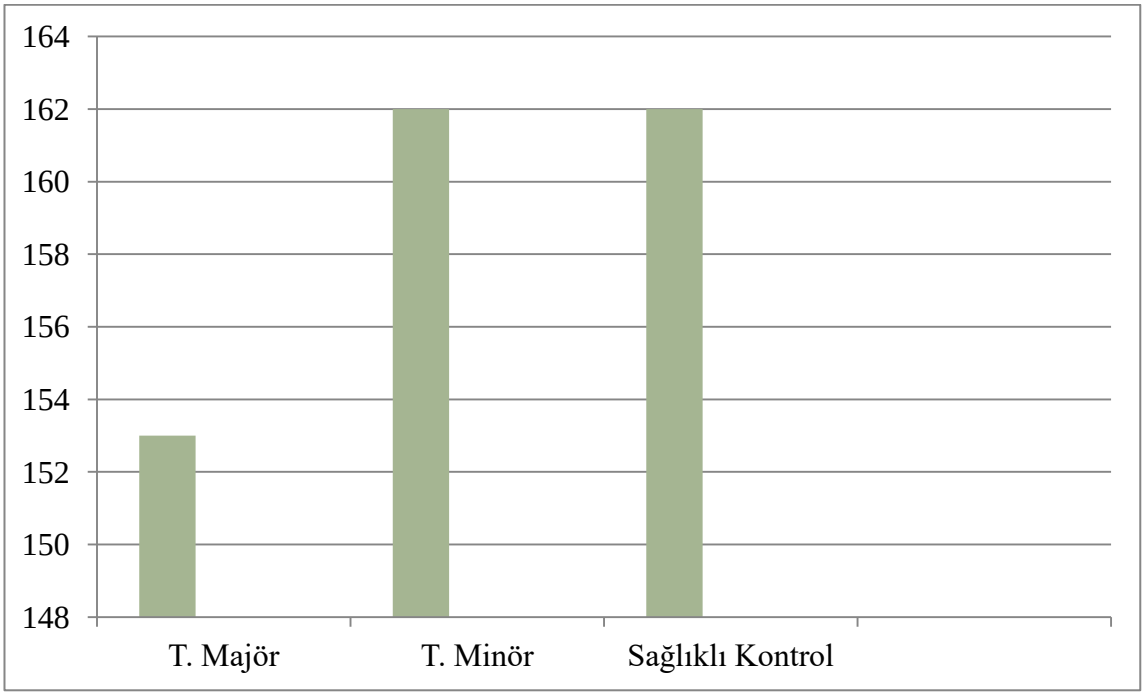
Bu çalışmada, yaşları 10 ile 31 yıl arasında, Talasemi Majör tanısı almış, düzenli kan transfüzyonu ve deferasiroks ile şelasyon tedavisi alan 30 kişilik bir çalışma grubu, aynı yaş grubunda talasemi minör tanısı almış talasemi kontrol grubu ve yine aynı yaş grubunda 30 sağlıklı kontrol alınarak 3 grup oluşturuldu.

4.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan her 3 grupta da hastaların 16'sı (%53,3'ü) kız, 14'ü(%44,6) erkekti. Talasemi majör grubu, talasemi minör grubu ve sağlıklı grubun ortalama yaşları sırasıyla 19±5.5 (10-29), 15±5 (11-31), 16.5±6.5 (10-31) yıl idi. Gruplarda yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Vücut ağırlığı ortalamalarına bakıldığında, talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı grubun sırasıyla değerleri; 50.7±14 (25-75), 55±13.5 (32-78), 55.4±10.2 (25.7-71) kg idi. Gruplar arasında vücut ağırlığı açısından isatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Her üç grupta boy değerleri kıyaslandığında talasemi majör grubunda ortalama boy 153±15.5 (114-183) cm iken talasemi minör ve sağlıklı grupta sırasıyla 162.3±9.1 (142-175) cm ve 162±10.7 (126-175) cm olarak bulundu. Talasemi majör grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak boy kısalığı tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Gruplar Arasında Boy Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değerleri talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı grupta sırasıyla 21.1±4 (14.13-30.3), 20.6±3.5 (10.9-26.37), 21.1±2 (16.1-24.3) kg/m^2 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve VKİ açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Antropometrik Değerleri

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)**	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Cinsiyet (K/E)	16/14	16/14	16/14	>0.05
Yaş (yıl)	19.0±5.5	15.0±5	16.5±6.5	>0.05
Vücut Ağırlığı (kg)	50.7±14	55.0±13.5	55.4±10.2	>0.05
BOY (cm)	**153±15.5**	**162±9.1**	**165±10.7**	**<0.05**
VKİ (kg/m^2)	21.1±4.01	20.6±3.55	21.1±2.00	>0.05

p<0.05 Grup Ortalamaları Arasındaki İstatistiksel olarak anlamlı fark

VKİ=Vücut kitle indeksi

4.2. Gruplar Arasında Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması

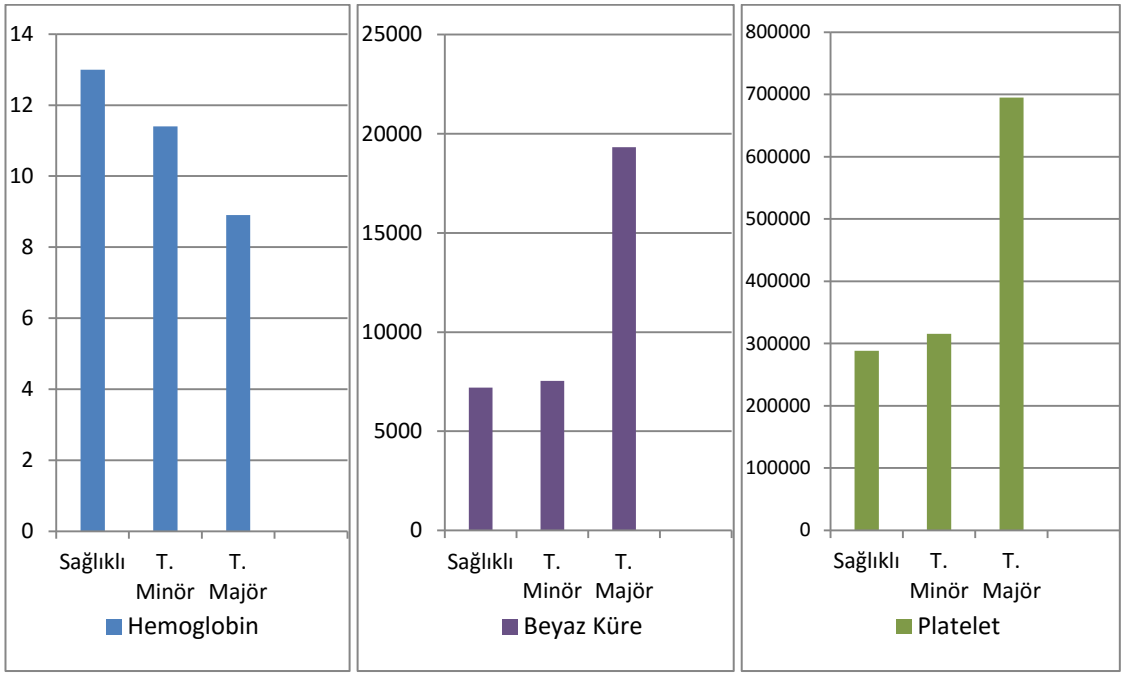
Talasemi major, talasemi minör ve sağlılıklı grubun tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin değerleri sırasıyla 8.94 gr/dL, 11.42 gr/dL, 13.08 gr/dL bulundu (Tablo 4). Talasemi majör grubundan sağlıklı gruba gidildikçe istatistiksel olarak anlamlı hemoglobin yükselmekte idi ($p<0.05$).

Tablo 4. Gruplar Arası Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)**	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Hemoglobin (gr/dl)	**8.94±1.1 a**	**11.42±1.3 b**	**13.08±1.8 c**	**<0.05**
Beyaz Küre (µL)	**19314±15379 a**	**7535±1861 b**	**7210±1506 b**	**<0.05**
Platelet (µL)	**694733±251665 a**	**315633±80079 b**	**288200±71806 b**	**<0.05**

a: Talasemi majör grubunun diğer gruplardan istatistiksel anlamlı farkı.
b: Talasemi minör grubunun diğer gruplardan istatistiksel anlamlı farkı.
c: Sağlıklı grubun diğer gruplardan istatistiksel anlamlı farkı.

Talasemi majör grubunda beyaz küre ve platelet değerleri talasemi minör ve sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Şekil 5) (Tablo 4).



Şekil 5. Gruplarda Hemoglobin, Beyaz Küre ve Platelet Değerleri

4.3. Gruplar Arasında Eser Elementlerin Değerlendirilmesi

Talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı kontrol grupları arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında, Se, Cu ve Zn her üç grupta da istatistiksel anlamlı farklı bulunurken ($p<0.05$), Mn düzeyleri arasında her üç grupta istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.630$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar Arası Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)**	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Selenyum (Se)/ppm	**0.035±0.04 a**	**0.010±0.008 b**	**0.024±0.02 c**	**<0.001**
Bakır (Cu)/ppm	**0.124±0.08 a**	**0.181±0.014 b**	**0.459±0.26 c**	**<0.001**
Çinko (Zn)/ppm	**0.823±0.35 a**	**0.592±0.3 b**	**0.619±0.3 b**	**0.022**
Manganez (Mn)/ppm	0.053±0.1	0.033±0.07	0.021±0.02	0.630

a: Talasemi majör grubunun diğer gruplardan istatistiksel alamlı farkı.
b: Talasemi minör grubunun diğer gruplardan istatistiksel alamlı farkı.
c: Sağlıklı grubun diğer gruplardan istatistiksel alamlı farkı.

4.3.1. Talasemi Majör ile Sağlıklı Grup Arasında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Talasemi majör ve sağlıklı grup arasında eser element ilişkisi değerlendirildiğinde, Se ve Zn talasemi majör grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, Cu talasemi majör grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Mn değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Talasemi Majör Grubu ile Sağlıklı Grupta Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Selenyum (Se)/ppm	**0.035±0.04**	**0.024±0.02**	**<0.05**
Bakır (Cu)/ppm	**0.124±0.08**	**0.459±0.26**	**<0.05**
Çinko (Zn)/ppm	**0.823±0.35**	**0.619±0.3**	**<0.05**
Manganez (Mn)/ppm	0.053±0.1	0.021±0.02	>0.05

4.3.2. Talasemi Minör ile Sağlıklı Grup Arasında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Talasemi minör ve sağlıklı gruplar arasında eser elementlerden Se ve Cu talasemi minör grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük düzeyde bulundu ($p<0.05$), Mn ve Zn düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Talasemi Minör Grubu ile Sağlıklı Grupta Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Selenyum (Se)/ppm	**0.010±0.008**	**0.024±0.02**	**<0.05**
Bakır (Cu)/ppm	**0.181±0.014**	**0.459±0.26**	**<0.05**
Çinko (Zn)/ppm	0.592±0.3	0.619±0.3	>0.05
Manganez (Mn)/ppm	0.033±0.07	0.021±0.02	>0.05

4.3.3. Talasemi Majör ile Talasemi Minör Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Talasemi majör ve talasemi minör grupları arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında Se, Cu, ve Zn düzeyleri açısından talasemi majör ve talasemi minör grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Se ve Zn talasemi majör grubunda daha yüksek düzeylerde iken Cu talasemi minör grubunda daha yüksek düzeylerde tespit edildi. Mn düzeyleri açısından talasemi minör ve talasemi majör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Talasemi Majör Grubu ile Talasemi Minör Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)**	**p**
Selenyum (Se)/ppm	**0.03±0.04**	**0.01±0.008**	**<0.05**
Bakır (Cu)/ppm	**0.12±0.08**	**0.18±0.014**	**<0.05**
Çinko (Zn)/ppm	**0.82±0.35**	**0.59±0.3**	**<0.05**
Manganez (Mn)/ppm	0.05±0.1	0.03±0.07	>0.05

4.4. Gruplar Arasında Ağır Metallerin Değerlendirilmesi

Talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı kontrol grupları arasında ağır metal düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır metallerin hepsinde (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar Arası Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)**	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Civa (Hg)/ppm	**0.016±0.006 a**	**0.006±0.009 b**	**0.002±0.001 c**	**<0.001**
Alüminyum (Al)/ppm	**4.02±2.5 a**	**1.53±1.4 b**	**0.84±1.07 c**	**<0.001**
Kurşun (Pb)/ppm	**0.19±0.19 a**	**0.06±0.07 b**	**0.07±0.1 b**	**0.005**
Arsenik (As)/ppm	**0.013±0.01 a**	**0.007±0.1 b**	**0.003±0.006 c**	**<0.001**
Krom (Cr)/ppm	**0.06±0.02 a**	**0.07±0.04 b**	**0.01±0.02 c**	**<0.001**
Nikel (Ni)/ppm	**0.30±0.4 a**	**0.70±0.98 b**	**0.11±0.35 c**	**<0.001**
Kobalt (Co)/ppm	**0.0618±0.2 a**	**0.0194±0.01 a**	**0.0005±0.002 b**	**<0.001**

a: Talasemi majör grubunun diğer gruplardan istatistiksel alamlı farkı.
b: Talasemi minör grubunun diğer gruplardan istatistiksel alamlı farkı.
c: Sağlıklı grubun diğer gruplardan istatistiksel alamlı farkı.

4.4.1. Talasemi Majör ile Sağlıklı Grup Arasında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Talasemi majör ve sağlıklı grup arasında ağır metal ilişkisi değerlendirildiğinde, ağır metallerin tamamının (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) düzeyleri talasemi majör grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Talasemi Majör Grubu ile Sağlıklı Grupta Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırıl ması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Civa (Hg)/ppm	**0.016±0.006**	**0.002±0.001**	**<0.05**
Alüminyum (Al)/ppm	**4.02±2.5**	**0.84±1.07**	**<0.05**
Kurşun (Pb)/ppm	**0.19±0.19**	**0.07±0.1**	**<0.05**
Arsenik (As)/ppm	**0.013±0.01**	**0.003±0.006**	**<0.05**
Krom (Cr)/ppm	**0.06±0.02**	**0.01±0.02**	**<0.05**
Nikel (Ni)/ppm	**0.30±0.4**	**0.11±0.35**	**<0.05**
Kobalt (Co)/ppm	**0.0618±0.2**	**0.0005±0.002**	**<0.05**

4.4.2. Talasemi Minör ile Sağlıklı Grup Arasında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Talasemi minör ve sağlıklı gruplar arasında ağır metal ilişkisi değerlendirildiğinde, Hg, Al, As, Cr, Ni, Co düzeyleri talasemi minör grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Kurşun düzeyleri arasında her iki grup arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Talasemi Minör Grubu ile Sağlıklı Grupta Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Sağlıklı Kontrol Grubu n=30 (Ort.±SD)**	**p**
Civa (Hg)/ppm	**0.006±0.009**	**0.002±0.001**	**<0.05**
Alüminyum (Al)/ppm	**1.53±1.4**	**0.84±1.07**	**<0.05**
Kurşun (Pb)/ppm	0.06±0.07	0.07±0.1	>0.05
Arsenik (As)/ppm	**0.007±0.1**	**0.003±0.006**	**<0.05**
Krom (Cr)/ppm	**0.07±0.04**	**0.01±0.02**	**<0.05**
Nikel (Ni)/ppm	**0.70±0.98**	**0.11±0.35**	**<0.05**
Kobalt (Co)/ppm	**0.0194±0.01**	**0.0005±0.002**	**<0.05**

4.4.3. Talasemi Majör ile Talasemi Minör Grubu Arasında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Talasemi majör ve talasemi minör grupları arasında ağır metal düzeyleri değerlendirildiğinde, ağır metallerden Hg, Al, Pb, As, Ni düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Cr ve Co düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hg, Al, Pb düzeyleri talasemi majör grubunda talasemi minör grubundan yüksek düzeyde iken Ni düzeyi talasemi minör grubunda daha yüksek düzeyde tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Talasemi Majör Grubu ile Talasemi Minör Grubunda Ağır Metal Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Talasemi Major Grubu *n*=30 (Ort.±SD)	**Talasemi Minör Grubu *n*=30 (Ort.±SD)**	**p**
Civa (Hg)/ppm	**0.016±0.006**	**0.006±0.009**	**<0.05**
Alüminyum (Al)/ppm	**4.02±2.5**	**1.53±1.4**	**<0.05**
Kurşun (Pb)/ppm	**0.19±0.19**	**0.06±0.07**	**<0.05**
Arsenik (As)/ppm	**0.013±0.01**	**0.007±0.1**	**<0.05**
Krom (Cr)/ppm	0.06±0.02	0.07±0.04	>0.05
Nikel (Ni)/ppm	**0.30±0.4**	**0.70±0.98**	**<0.05**

4.5. Talasemi Majör Grubunda Sonuçların Yorumlanması

4.5.1. Talasemi Majör Grubunda Ferritin ve Kalp T2* MRI Değerlerinin Yorumlanması

Talasemi majör grubunda ferritin değerleri ortalaması 1675±1426 (229-7627) ng/ml olarak bulundu. Kalp T2* MRI değerleri ortalaması 28.6±12.03 (2.1-50.7) msn olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Talasemi Majör Grubunda Ferritin ve Kalp T2* MRI değerleri.

Talasemi Majör Grubu (n=30)		
	Ferritin (ng/dl)	**Kalp T2* MRI (msn)**
Ort.±SD (min-max)	1675±1426 (229-7627)	28.6±12.03 (2.1-50.7)

Kalp T2* MRI, talasemi majör grubunda iki hastada 10 msn değerinin altında bulundu.

4.5.2 Talasemi Majör Grubunda Kalp T2* MRI Sürelerinin Demografik Özellikler ve Tam Kan Sayımı Parametreleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Talasemi majörlü hastalarda kardiyak demir birikimini takip amaçlı kullanılan Kalp T2* MRI süreleri yaş, vücut ağırlığı, boy ve tam kan sayımı değerleri ile karşılaştırılmış, sadece yaş ile Kalp T2* MRI süreleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Talasemi majörlü hastaların yaşı arttıkça, Kalp T2* MRI süreleri düşmektedir ($p=0.012$).

4.5.3. Talasemi Majör Grubunda Kalp T2* MRI Sürelerinin Eser Element ve Ağır Metal Düzeyleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Kalp T2* MRI sürelerinin eser element ve ağır metal düzeyleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde; kobalt düzeyi ile Kalp T2* MRI sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği ($p=0.018$), kurşun düzeyleriyle Kalp T2* MRI sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p=0.024$).

Hastalarda kobalt düzeyi arttıkça Kalp T2* MRI süreleri artmaktadır. Kurşun düzeyleri arttıkça Kalp T2* MRI süreleri azalmaktadır.

4.5.4. Talasemi Majör Grubunda Ferritinin Demografik Özellikler ve Tam Kan Sayımı, Parametreleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Talasemi majörlü hastalarda ferritin değerleri ortalaması alınarak yapılan değerlendirmede ortalamanın altında ve üstünde kalan gruplar arasında hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy ve tam kan sayımı değişkenleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.5.5. Talasemi Majör Grubunda Ferritin Düzeyleri ile Eser Element ve Ağır Metal Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Ferritin düzeylerinin ile eser element ve ağır metal düzeyleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde kobalt düzeyi ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0.037$). Hastalarda kobalt düzeyi arttıkça ferritin düzeyleri artmaktadır.

Talasemi majörlü hastalarda ferritin değerleri ortalaması alınarak yapılan değerlendirmede ortalamanın altında ve üstünde kalan gruplar arasında eser element ve ağır metal düzeyleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.5.6. Talasemi Majör Grubunda Ferritin Düzeyleri ile Kalp T2* MRI Sürelerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Talasemi majörlü hastalarda ferritin değerleri ortalaması alınarak yapılan değerlendirmede ortalamanın altında ve üstünde kalan gruplar arasında hastaların Kalp T2* MRI süreleri kaşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.198$).

5. TARTIŞMA

Talasemi majör, günümüzde düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri ile mortalitesinde ve morbiditesinde belirgin azalma görülen, hematopoetik kök hücre nakli ile küratif tedavisi yapılabilen ve gelecekte gen tedavisi ile prognozunda daha ileri başarılar beklenen genetik geçişli bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütünün yayınlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık % 5 kadarında talasemi ve taşıyıcılığı mevcut iken ülkemizde % 2,1 sıklıkta, yaklaşık 1.400.000 taşıyıcı mevcuttur.

Talasemi tedavisinde son yıllarda belirgin gelişmeler olmuştur. Uygun tedavi seçenekleri ile talasemi majörlü hastaların beklenen hayat süreleri uzamış, özellikle oral demir şelatörlerinin bulunması ile tedaviye uyum ve hasta takibinde ciddi düzelmeler olmuştur. Günümüzde uygulanan tedavi özetle düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyonudur. Bu hastalarda demir birikimini önlemek için demir bağlayıcı ajanlar olan desferrioksamin, deferipron ve deferasiroks kullanılmaktadır.

Talasemi majörlü hastalarda gerek hastalığın gerekse tedaviye bağlı gelişen komplikasyonların başlıcaları büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesidir (190). Hastalarda gelişen bu gibi komplikasyonlar ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar arasında demir şelasyonu sağlamak amacıyla talasemi majör hastalarına verilen şelatörlerin demir atılımı ile birlikte vücutta önemli etkilere sahip olan diğer eser elementlerin de vücuttan uzaklaştırılmasında etkili olabileceği düşünülüp bu bağlamda çinko, bakır, selenyum gibi eser element eksiklikleri de araştırılmıştır. Ancak talasemi majör

hastalarında yapılan kan transfüzyonları neticesinde biriken demirle birlikte diğer ağır metal birikimleri konusunda literatürde yeterli çalışma yoktur.

Bu açıdan bakıldığında özellikle son dönemde oral kullanımından dolayı yaygın kullanılan deferasiroks şelasyon tedavisi alan talasemi majör hastalarında eser element eksiklikleri ile kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimi ile birlikte ağır metallerin de birikimlerinin incelenmesi ve daha önce çalışılmamış eser element eksiklikleri ve ağır metaller yönünden çalışmamız önem arzetmektedir.

Çalışmamızda Aralık 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı ve Kayseri Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerinde izlenen deferasirox ile şelasyon tedavisi alan talasemi majör tanılı hastalar ile izlemde olan ya da yeni tanı alan talasemi minör hastaları ve benzer özelliklerde sağlıklı bireyler çalışmaya alındı. Her üç grupta 30 birey çalışmaya dahil edildi. Her grupta hastaların 16'sı (%53,3'ü) kız, 14'ü (%44,6) erkekti. İstatistiksel açıdan bakıldığında gruplar arasında yaş farkı yoktu. Her üç grupta boy değerleri kıyaslandığında, talasemi majör grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak boy kısalığı tespit edildi. Benzer şekilde Nasr ve arkadaşlarının (191), 2012 yılında, beta talasemi majörlü 33 çocuk ve sağlıklı 30 çocuktan oluşan kontrol grubuyla yaptığı çalışmada beta talasemi majör grubunda %57.6 oranında boy kısalığı tespit etmiştir. Neden olarak büyük oranda talasemi majör hastalarında büyüme hormonu eksikliği bulunmuştur. Yine Raiola ve arkadaşlarının (192), 2003 yılında yaptığı bir çalışmada talasemi majörlü hastalarda hipotroidi, kemik hastalıkları ve büyüme hormonu disfonksiyonu nedeni ile boy kısalığı olabileceği belirtilmiştir.

Talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı grubun tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin değerleri sırasıyla 8.94 gr/dL, 11.42 gr/dL, 13.08 gr/dL bulundu. Literatüre uygun olarak ve beklendiği gibi, talasemi majör grubundan sağlıklı gruba gidildikçe istatistiksel olarak anlamlı hemoglobin değerleri yükselmektedir (193, 194).

Çalışmamızda beyaz küre ve platelet değerlerine bakıldığında, Talasemi majör grubunda beyaz küre ve platelet değerleri talasemi minör ve sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Splenektomili hastalarda çekirdekli

eritrositlerin artmasına bağlı lökositoz dikkat çeker ve lökosit sayısı karakteristik olarak artar. Yine splenektomili olguların % 75'de genellikle ılımlı, semptomsuz trombositoz izlenir.

Sağlıklı bireylerde eser element davranışlarının küçük bir kısmı anlaşılmışken talasemi majör nedeni ile takip edilen hastalarda eser elementler hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Araştırmalar eser elementlerin total konsantrasyonları üzerine odaklanmalarına rağmen inorganik ve organik türevlerindeki değişimlerin de ayrı ayrı dikkate alınmaları gerekmektedir (195). Elementlerin çeşitli düzeylerde alımıyla vücutta optimal dağılımını sağlayan mekanizmalar, o elementin hemostatik regülasyon sistemini oluşturur. Bunlar emilim, depolama ve atılımı içerir. Eser element emiliminin birçok ayrıntısı halen ortaya çıkmadıysa da, bir eser elementin emilim hızı genellikle barsak lümeninde ve ilgili dokudaki konsantrasyonunun artması ile azalır. Spesifik metal bağlayıcıları ve feedback inhibisyon ile Fe, Zn ve Cu için emilim ile ilgili aktif taşıma mekanizmalarının bulunduğu varsayılmaktadır. Metallotiyonein ve ferritin gibi depo proteinleri çinko, bakır ve demir metabolizmasında fazla serbest metale karsı tamponlama yetenekleri nedeniyle önemlidir.

DFO ile şelasyon tedavisi alan talasemi majör hastalarında daha önce yapılan çalışmalarda esansiyel elementlerin eksikliği gösterilmiştir. Al-Samarrai ve arkadaşları (108), 105 talasemi majörlü hastada esansiyel elementlerin düzeylerini değerlendirdiklerinde, serum çinko düzeyini düşük, serum bakır düzeyini ise yüksek saptamışlardır. Esansiyel elementlerin kandaki düzeylerinin hastalığın farklı komplikasyonlarıyla ilişkili olarak değişiklik gösterebileceğini savunmuşlardır. Arcasoy ve arkadaşları (109), yaptıkları bir çalışmada talasemi majorlü hastalarda serum çinko düzeyini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda düşük saptamışlardır. Talasemi majörlü hastalarda serum çinko düzeyinin düşük olmasının nedeninin idrarla çinko atılımının artmış olmasından kaynaklanabileceği, fakat başka katkıda bulunabilecek faktörlerin yeterince araştırılmadığı belirtilmiştir. Vatanavicharn ve arkadaşları (196), 14 hemoglobin H hastası, 36 beta talasemi hastası ve 30 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmada beta talasemi ve hemoglobin H hastalığı olanlarda sağlıklı kişilere göre serum çinko düzeyini düşük, bakır düzeyini ise yüksek olarak saptamışlardır. Serum bakır/çinko oranının vücut çinko düzeyi hakkında fikir verebileceğini ve çinko eksikliğini gösteren iyi bir indikatör olabileceğini savunmuşlardır.

Diğer yandan, Rea ve arkadaşları (197), ile Donma ve arkadaşları (198) tarafından yapılan çalışmalarda talasemi majör hastalarında sağlıklı gruplara göre çinko düzeylerinde fark saptamamışlardır. Bu çalışmalara karşı Mehdizadeh ve arkadaşları (110), tarafından 2008 yılında yapılan 64 talasemi majör ve 64 sağlıklı gruptan oluşan çalışmada ise talasemi majör grubunda serum çinko düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmalardan da görüldüğü gibi literatürde talasemi majör hastalarında çinko değerleri sağlıklı kişilere göre düşük, normal ve yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni grupların ve hastaların kullandıkları şelasyon tedavilerinin, yaşlarının standart olmaması ve gruplardaki beslenme farklılıkları olabilir. Çalışmamızda talasemi majör grubunda çinko düzeyleri anlamlı ölçüde diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Bu duruma bizim gruptaki hastalarda eskiden kalan çinko suplementasyonu alışkanlığı sebep olarak gösterilebilir. Bizim hasta grubunda aralıklı çinko ölçümleri yapılmakta ve eksik olan hastalara çinko sülfat ile destek verilerek kemik mineralizasyonu ve büyüme artırılmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle çalışmamıza dahil edilen 30 talasemi majör hastasından 8'i çinko desteği almaktaydı. Talaseminin özellikle çinko düzeylerine etkisini araştırmak için hastaların benzer yaş gruplarındaki kardeşlerinde de çinko düzeyi bakılarak çevresel etkiler en aza indirilip bir çalışma yapılabilir.

Bazı çalışmalarda da talasemi majör hastalarında çinko düzeylerinin kullanılan şelasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Bu çalışma sonucunda en azından deferasiroks kullanan bizim hasta grubunda çinko için destek tedavisine gerek olmadığı görülmektedir. Özellikle deferasirox ile şelasyon alan talasemi majör hastalarında serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak talasemi majör hastalarında çok sayıda etkenden dolayı çinko düzeyleri değişebilir. Bu durumda aralıklı düzey ölçümleri ile destek tedavisine başlanması önerilebilir. Çinko ölçümünde saç numuneleri daha uzun dönem ve daha hassas sonuç vermektedir. Bizim çalışmamızda verilen serum çinko sonuçlarının daha değişken sonuçlar verdiği de unutulmamalıdır.

Mashhadi ve arkadaşlarının (111), 2013 de İran'da yaptığı bir çalışmada 333 talasemi majör hastası değerlendirilmiş, hastaların %32.1 inde bakır eksikliği %45.9 unda normal bakır seviyeleri,% 21.9 unda ise bakır fazlalığı tespit edilmiştir. Al-Samarrai ve arkadaşları (108), 105 talasemi majörlü hastada eser elementlerin düzeylerini değerlendirdiklerinde, serum bakır düzeyini yüksek saptamışlardır. Mahyar ve

arkadaşları (114), ise 2010 yılında yaptığı çalışmada talasemi majör hastalarında bakır düzeylerinde eksiklik olmadığını göstermişlerdir. Nasr ve arkadaşlarının (50), 2002 yılında yaptığı çalışmada ise talasemi majör hastalarında ciddi bakır eksikliği olduğunu göstermişlerdir. Genç ve arkadaşlarının (48), 2016'da Antalya'da yaptığı çalışmada DFX ile şelasyon tedavisi alan grupta bakır düzeylerinin DFO ile şelasyon tedavisi alan gruba göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda bakır düzeyleri değerlendirildiğinde talasemi majör grubunda anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. Bakır eksikliğinin metabolik etkileri açısından talasemi majör hastalarında bakır desteği verilmesi için bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Selenyum, doğada yaygın bulunan, insan ve hayvan organizması için esansiyel olan bir elementtir (88). Selenyum, selenosistein olarak vücudumuzda birçok metaloenzim yapısında bulunur (örneğin Glutatyon Peroksidaz). Bu enzimler antioksidan olarak görev yaparlar. Böylece hücre zarı bütünlüğü korunur. DNA ve lipoprotein gibi, biyolojik açıdan önemli birçok yapı ve molekül oksidatif hasara karşı korunmuş olur (93). Literatürde talasemi majörlü hastalarda selenyum düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Selenyum ile ilgili bazı çalışmalarda, talasemi majör hastalarında seviyelerin düşük olduğu tespit edilmiştir (117, 118). Bu konuda Shazia ve arkadaşları (199), ile Bartlay ve arkadaşları (200) tarafından yapılan çalışmalarda talasemi majörlü hastalarda selenyum eksikliği tespit edilmiştir. Genç ve arkadaşlarının (48), çalışmasında deferasirox ile şelasyon tedavisi alan talasemi majörlü hastalarla sağlıklı grup arasında selenyum düzeyleri açısından fark bulunamamıştır. Mashhadi ve arkadaşları (116), İran'da 2014 yılında 369 talasemi majör hastayla yaptığı çalışmada ise selenyum düzeylerini geniş bir yelpazede göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre hastaların %25.5'inde selenyum eksikliği, %35.4'ünde normal selenyum düzeyleri, %39'unda ise selenyum fazlalığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda talasemi majör grubunda selenyum düzeyi sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Literatürdeki bu farklı sonuçlar serum selenyum düzeyinin diyet, günlük serum selenyum düzeylerindeki değişimler ve selenyum düzeylerinin akut patolojilerden etkilenmesi ile ilişkili olarak açıklanabilir. Daha kesin sonuçlar için daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı çocuğun olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eser elementlerden olan manganez ile ilgili daha önce talasemi majör hastalarında yapılmış bir çalışma literatürde yoktu. Çalışmamızda manganez düzeylerine bakıldığında talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı görüldü.

Ağır metaller, özgül ağırlıkları 5 gr/cm3'den, atom numarası 20 den fazla olan elementler periyodik cetvelin geçiş elementleri olarak tanınan geniş bir gruba aittirler. Bu grubun içine 70 kadar element girmekle birlikte ekolojik bakımdan önemli 20 element dikkati çekmektedir (Fe, Mn, Zn, Cu, V, Mo, Co, Ni, Cr, Pb, Be, Cd, Tl, Sb, Se, Sn, Ag, As, Hg, Al). Bunların bir kısmı, bitki ve hayvanlar için mikrobesin maddesi olabilmekte, izin verilebilir sınırı aşmadığı sürece toksik olmamaktadırlar (201).

Düzenli kan transfüzyonu alan ve deferasiroks kullanan talasemi majör hastalarında, demir dışında diğer ağır metallerin birikimi ile ilgili literatürde şimdiye kadar yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda demir dışında diğer ağır metallerden birikimi klinik öneme sahip olan civa, alüminyum, kurşun, arsenik, krom, nikel ve kobalt değerleri değerlendirildi. Bu konuda literatürde yapılan ilk çalışma olması nedeni ile çalışmamız öncü niteliktedir.

Çalışmamızda talasemi majör ve sağlıklı gruplarda ağır metaller değerlendirildiğinde, ağır metallerin tamamının (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) düzeyleri talasemi majör grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Talasemi minör ve sağlıklı gruplar arasında ağır metal ilişkisi değerlendirildiğinde, Hg, Al, As, Cr, Ni, Co düzeyleri talasemi minör grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Kurşun düzeyleri arasında talasemi minör ve sağlıklı grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Talasemi majör ve talasemi minör grupları arasında ağır metal düzeyleri değerlendirildiğinde, Hg, Al, Pb, As, Ni düzeyleri için talasemi majör ve talasemi minör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Cr ve Co düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Hg, Al, Pb düzeyleri talasemi majör grubunda talasemi minör grubundan yüksek düzeyde iken Ni düzeyi talasemi minör grubunda daha yüksek düzeyde tespit edildi.

Talasemi majör grubunda hem eritrosit transfüzyonları hem de hemoliz sonucu ağır metal birikimi olabilir. Ancak talasemi minör grubunda sadece hemoliz etkileri

görülecektir. Bu yönden bakıldığında Hg, Al, As ve Co için hem hemoliz hem de transfüzyon sonucu birikim olduğu söylenebilir. Pb ise talasemi majör grubunda, talasemi minör ve sağlıklı kişilere göre yüksek değerlere sahipti. Bu nedenle sadece transfüzyonlar sonucu birikimi olduğu düşünülebilir. Cr değerleri talasemi majör ve minör gruplarında benzer ancak sağlıklı gruba göre yüksekti. Bu nedenle Cr birikiminin hemoliz sonucu olabileceği düşünülebilir. Ni değerleri talasemi minör grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti. Bu nedenle yine hemoliz sonucu Ni birikimlerinden behsedilebilir. Bu çalışma sonucu istatistiksel olarak bu çıkarımların yapılması uygun olabilir. Bu sonuçların hepsi ilk kez bu çalışmada ortaya konmuş ve literatüre ilk kez kazandırılacaktır. Literatürde bu sonuçlarla ilgili çalışmalar olmadığı için, bu çıkarımlar için tek tek ayrıca çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalıştığımız ağır metallerin hepsinin (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) talasemi majör grubunda sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu, düzenli kan transfüzyonları ve hemoliz sonucu ağır metal olan demir ile birlikte diğer ağır metallerin birikimlerinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Ağır metallerin toksik dozları açısından bakıldığında talasemi majör grubunda hiçbir ağır metalin toksik dozlara ulaşmadığı, ancak anlamlı yüksek değerlere sahip olduğu tespit edildi. Bu bakımdan talasemi majör hastalarında ağır metal birikiminin engellenmesi ya da tedavi edilebilirliği açısından yeni yorumlara ihtiyaç vardır.

Talasemi majör grubunda ferritin ve Kalp T2* MRI takibi ayrıca incelendiğinde;

Ferritin düzeylerinin eser element ve ağır metal düzeyleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde kobalt düzeyi ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Literatürde ferritin ve kobalt ile ilgili çok az çalışma vardır. 2014 yılında Huang ve arkadaşlarının (202), yaptığı bir çalışmada kobaltın ferritinin oluşmasına neden olan proteinin ve bu genin regülasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir.

Talasemi majörlü hastalarda ferritin değerleri ortalaması alınarak yapılan değerlendirmede ortalamanın altında ve üstünde kalan gruplar arasında hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy ve tam kan sayımı değişkenleri ve eser element ve ağır metal düzeyleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Kalp T2* MRI takibi kardiyak demir yükünün değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Kardiyak riskin tespitinde, şelasyon tedavisinin etkinliğini belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır. Tanner ve arkadaşları (203), T2* MRI sonucuna göre hastaları, hafif (12-20 msn), orta (8-12 msn) ve ağır (<8 msn) olarak gruplandırılmışlardır. Bu gruplara göre EF değeri %56 altında olan hastaların oranları; hafif birikim olan grupta %5, orta birikim olan grupta %20 ve ağır birikim olan grupta %62 olarak bildirilmiştir. Kalp ve karaciğer T2* MRI değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak, serum ferritini ile karaciğer T2* MRI değerleri arasında negatif korelasyon vardır. Serum ferritin değeri, talasemili hastalarda vücut demir birikimini gösteren güvenilir bir parametre değildir. Endomiyokardiyal biyopsi ile saptanan kardiyak demir birikimi ile serum ferritini arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (204). Ağır kardiyak hemosiderozisli olgularda bile, serum ferritin düzeyi düşük olabilir. Serum ferritini ile kalp T2*MRI değeri arasında ise korelasyon yoktur (205). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak talasemi majör grubunda ferritin düzeyleri ile Kalp T2* MRI sürelerinin arasında istatistiksel açıdan alamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda Kalp T2* MRI süreleri talasemi majör grubunda yaş, vücut ağırlığı, boy ve hemogram değerleri değişkenleri ile kıyaslanmış sadece yaş ile Kalp T2* MRI süreleri arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. Talasemi majörlü hastaların yaşı arttıkça, Kalp T2* MRI süreleri düşmektedir. Bu durum, düzenli kan transfüzyonu alan talasemi majör hastalarında yaşla birlikte transfüzyon sayısı arttıkça biriken demir miktarının da artması şeklinde yorumlanabilir. Ancak literatüre bakıldığında, birikimi tespit edilen, ağır metallerden biri olan demirle birlikte birikebilecek ve Kalp T2* MRI sürelerini değiştirebilecek diğer ağır metallerin ve eser elementlerin değerlendirilmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız öncü özelliktedir. Çalışmamızda, Kalp T2* MRI sürelerinin eser element ve ağır metal düzeyleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde; kobalt düzeyi ile Kalp T2* MRI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği, kurşun düzeyleriyle Kalp T2* MRI sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre biriken kurşun düzeyleri Kalp T2* MRI sürelerini daha da kötüleştirmekte, kobalt birikimi ise iyileştirmektedir. Böylece Kalp T2* MRI sürelerini artırabilmek için kobalt takviyeleri ve kurşun şelasyonu ileri hayvan çalışmalarının konusu olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Özellikle son dönemde oral kullanımından dolayı yaygın kullanılan deferasiroks şelasyon tedavisi alan talasemi majör hastalarında eser element eksiklikleri ile düzenli kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimi ile birlikte ağır metallerin de birikimlerinin incelenmesi daha önce bu konuda çalışma olmaması nedeni ile bu konuda ilkler içermektedir.

2. Talasemi majör grubunda literatüre uygun olarak anlamlı olarak boy kısalığı tespit edildi. Vücut ağırlığı ve VKİ açısından gruplar arasında fark yoktu.

3. Talasemi major, talasemi minör ve sağlılıklı grubun tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin değerleri sırasıyla 8.94 gr/dL, 11.42 gr/dL, 13.08 gr/dL bulundu. Literatüre uygun olarak ve beklendiği gibi talasemi major grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük hemoglobin değerlerinin sağlıklı gruba gidildikçe yükseldiği tespit edildi. Benzer şekilde literatüre uygun olarak ve beklendiği gibi beyaz küre ve trombosit değerleri talasemi majör grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

4. Talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı kontrol grupları arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında, selenyum, bakır ve çinko her üç grupta da istatistiksel anlamlı farklı bulunurken, manganez düzeyleri arasında her üç grupta istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

5. Talasemi majör grubunda çinko düzeyleri istatistiksel anlamlı ölçüde diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Talasemi majör hastalarında çok sayıda etkenden dolayı çinko düzeyleri değişebilir. Bu durumda aralıklı düzey ölçümleri ile destek tedavisine başlanması önerilebilir. Çinko ölçümünde saç numuneleri daha uzun dönem ve daha hassas sonuç vermektedir. Bizim çalışmamızda verilen serum çinko sonuçlarının daha değişken sonuçlar verdiği de unutulmamalıdır.

6. Bakır düzeylerinin talasemi majör grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı. Bakır eksikliğinin metabolik etkileri açısından talasemi majör hastalarında bakır desteği verilmesi için bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Talasemi majör grubunda selenyum düzeyi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde talasemi majör hastalarında düşük, normal ve yüksek selenyum düzeyleri bildirilmiştir. Bu farklı sonuçlar serum selenyum düzeyinin diyet, günlük serum selenyum düzeylerindeki değişimler ve selenyum düzeylerinin akut patolojilerden etkilenmesi ile ilişkili olarak açıklanabilir.

8. Bu çalışmada serum manganez düzeylerinde talasemi majör, talasemi minör ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı. Manganez ile ilgili daha önce talasemi majör hastalarında yapılmış bir çalışma literatürde yoktu.

9. Düzenli kan transfüzyonu alan ve deferasiroks kullanan talasemi majör hastalarında, demir dışında diğer ağır metallerin birikimi ile ilgili literatürde şimdiye kadar yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda demir dışında diğer ağır metallerden birikimi klinik öneme sahip olan civa, alüminyum, kurşun, arsenik, krom, nikel ve kobalt değerleri değerlendirildi. Bu konuda literatürde yapılan ilk çalışma olması nedeni ile çalışmamız öncü niteliktedir.

10. Bu çalışmada ağır metallerin hepsinin (Hg, Al, Pb, As, Cr, Ni, Co) talasemi majör grubunda sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, düzenli kan transfüzyonları ve hemoliz sonucu ağır metal olan demir ile birlikte diğer ağır metallerin de birikimlerinin olabileceği tespit edildi.

11. Ağır metallerin toksik dozları açısından bakıldığında talasemi majör grubunda hiçbir ağır metalin toksik dozlara ulaşmadığı, ancak anlamlı yüksek değerlere sahip olduğu tespit edildi.

12. Talasemi majör ve talasemi minör grupları arasında ağır metal düzeyleri değerlendirildiğinde, Hg, Al, Pb, As, Ni düzeyleri için talasemi majör ve talasemi minör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Cr ve Co düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Hg, Al, Pb düzeyleri talasemi majör grununda talasemi minör grubundan yüksek düzeyde iken Ni düzeyi talasemi minör grubunda daha yüksek düzeyde tespit edildi.

13. Talasemi majör grubunda, ferritin düzeylerinin eser element ve ağır metal düzeyleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde kobalt düzeyi ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon olduğu görüldü. Kobalt birikimi arttıkça ferritin düzeyleri artmakta idi.

14. Talasemi majör hastalarında yaş ile Kalp T2* MRI süreleri arasında negatif korelasyon olduğunu tespit edildi. Hastalarda yaş arttıkça Kalp T2* MRI süreleri düşmektedir.

15. Çalışmamızda, Kalp T2* MRI sürelerinin eser element ve ağır metal düzeyleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde; kobalt düzeyi ile Kalp T2* MRI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği, kurşun düzeyleriyle Kalp T2* MRI sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre biriken kurşun düzeyleri Kalp T2* MRI sürelerini daha da kötüleştirmekte, kobalt birikimi ise iyileştirmektedir. Böylece Kalp T2* MRI sürelerini artırabilmek için kobalt takviyeleri ve kurşun şelasyonu ileri hayvan çalışmalarının konusu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Weatherall D, Clegg B, Historical Perspectives: The Many and Diverse Routes to Our Current Understanding of the Thalassaemias. Blackwell Science Oxford; 2001;1-55.
2. Lanzkowsky P. Hemolytic Anemia, Thalassemias. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4 th ed. New York: Oxford; 2005; 181-91.
3. Cooley TB, Lee OP. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Amer Pediatr Soc. 1925; 37: 29.
4. Ağaoğlu L, Canatan D, Aydınok Y, Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya: Retma Matbaacılık; 2007; 21-26.
5. Canatan D. Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Dünya ve Türkiye'de Durumu. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Özel Sayısı. 2010; 3:1-4.
6. Weatherall D, Clegg JB. The thalassemia sydromes, 4th ed. Oxford, Blackwell Scientific; 2001.
7. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG et al. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan and Oski's hamatology of infacy and childhood. 2009; 1015-06.
8. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia a global public health problem. Nat Med.1996; 2:847-9.
9. Williams TN, Wambua S, Uyoga S et al. Both heterozygous and homozygous alpha thalassemias protect against severe and fatal Plasmodium falciparum malaria on the coast of Kenya. Blood. 2005;106:368-71.
10. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. The increased susceptibility of young red cells to invasion by the malarial parasite Plasmodium falciparum. Br J Haematol. 1980; 45: 285 95.
11. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115: 4331-6.
12. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemiler ve Hemoglobinopatiler. Önlem-Tanı-Tedavi. 2002; 13-7.

13. Karakukcu C, Kocer D, Altuner Torun Y et al. T. Premarital hemoglobinopathy screening in Kayseri: a city in Middle Anatolia region of Turkey. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:49-52.

14. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In: Weatherall D, Clegg B, eds. Thalassemia syndromes. 4th edition. UK: Oxford, Blackwell Science Oxford; 2001;65-120.

15. Higgs DR. Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from Thalassemia. Hematol 2004; 1: 1-13.

16. Textbook of Medical Physiology. Eds: Guyton AC., Hall JE, Elsevier Saunders, 11th Ed. 2006.

17. Weatherall D. The Thalassemias: The Role of Molecular Genetics in an Evolving Global Health Problem. Am J Hum Genet. 2004; 74: 385-392.

18. Günçağ D. Hemolitik Anemiler. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2003; 87- 152.

19. Weatherall D, Clegg B. Editors; Historical perspectives in The Thalassemia syndromes 4th edition. Oxford: Blackwell Scientific 2001;1-55.

20. Philip Lanzkowsky, M.B., Ch.B., M.D., Sc.D., F.R.C.P., D.C.H., F.A.A.P. Hemolytic Anemia; Thalassemias. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology fourth edition. New York 2005;181-91.

21. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16:265-86.

22. Olivieri NF. The B-Thalassemias. New Eng J Med 1999; 341:99-109.

23. Yazman D. Talasemide medikal tedavi. Anıtıp Yayınevi, 2003; 1:875-9**.**

24. Türk Hematoloji Derneği, Beta Talasemi Tanı ve tedavi Klavuzu.

25. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood. 2011;118:3479-88.

26. Galanello R, Origa R.Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;21:5-11.

27. Wolman IJ. Transfusıon Therapy In Cooley's Anemia: Growth And Health As Related To Long-Range Hemoglobın Levels. A Progress Report. Ann N Y Acad Sci. 1964;119:736-47.

28. Schorr JB, Radel E.Transfusıon Therapy And Its Complıcatıons In Patıents Wıth Cooley's Anemıa. Ann N Y Acad Sci. 1964;119:703-8.

29. Modell CB, Beck J.Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 1974;232:201-10.

30. Piomelli S, Karpatkin MH, Arzanian M, et al. Hypertransfusion regimen in patients with Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci. 1974;232:186-92.

31. Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. Blood. 1980;55:55-60.

32. http://www.thalassemia.org/medical-professionals-thalassemia

33. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG et al. Guidelines for the clinical management of thalassemia 2rd ed. Published by Thalassemia International Federation. Cyprus: Team up Creations; 2007.

34. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. Türkiye Klinikleri 2005; 1:28-32.

35. Porter JB. Practical management of iron overload. Br J Haematol 2001; 5:239-52.

36. Davis BA, Porter JB. Long term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassemia. Blood 2000; 95:36.

37. Ellis J. Neufeld. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. Blood. 2006; 107:3436-41 53.

38. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron Deficiency and Overload. Hematology Am Soc. Hematol Educ. Program 2003;40-61.

39. Rostan EF, Debuys HV, Madey DL. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J of Dermatol 2002; 4:606-11.

40. Ellis J. Neufeld. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. Blood. 2006; 107:3436-41.

41. Hoffbrand V, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload . Blood 2003; 102:17-24.

42. Cohen RA, Galanello R, Piga A. Long-term safety and efficacy of the oral iron chelator deferiprone. Blood. 2000; 96:443.

43. Ceci A, Baiardi P, Felisi M. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. Br J Haematol. 2002; 118:330-36.

44. Nishi Y. Zinc and growth. J Am. J.Clin. Nutr. 1996; 15:340-4.

45. Grady RW, Berdoukas V, Rachmilewitz EA. Iron chelation therapy: metabolic aspects of combining deferiprone and deferoxamine, 11th International Conference on Oral Chelation in the Treatment of Thalassaemia Major and Other Disease. 2001;74-8.

46. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. Br J Haematol. 2003; 121:187-9.

47. Capellini MD, Cohen A, Piga A et al. A phase 3 study of deferasirox, a once daily oral iron chelator, in patients with β thalassaemia. Blood 107; 3455-62, 2006.)

48. Genc GE, Ozturk Z, Gumuslu S et al. Mineral Levels in Thalassaemia Major Patients Using Different Iron Chelators Biol Trace Elem Res 2016; 170:9–16.

49. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicentre study in Tehran. BMC Endocr Disord. 2003; 3: 4.

50. Nasr MR, Ali S, Shaker M, Elgabry E. Antioxidant micronutrients in children with thalassaemia in Egypt. East Mediterr Health J. 2002; 8 :490-5

51. Dehshal MH, Hooghooghi AH, Kebryaeezadeh A et al. Zinc deficiency aggravates abnormal glucose metabolism in thalassemia major patients. Med Sci Monit. 2007; 13:235-9

52. Oliveri NF, Weatherall DJ. The therapeutic reactivation of fetal hemoglobin. Hum Mol Genet 1998;7: 1655-8.

53. Lal AV, Vichinsky E. The role of fetal hemoglobin-enhancing agents in thalassemias. Semin Hematol 2004;41: 17-22.

54. Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E. Scurvy and altered iron stores in thalassemia major. N Engl J Med. 1981;304:158-60.

55. Miller DM, Aust SD. Studies of ascorbate-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation. Arch Biochem Biophys. 1989;271:113-9.

56. Nienhuis AW. Vitamin C and iron. N Engl J Med. 1981;304:170-1.

57. Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. Semin Hematol. 1990; 27:70-82.

58. Ridley CM. Zinc deficiency developing in treatment for thalassaemia. J R Soc Med. 1982; 75:38-9.

59. Sultan S, Irfan SM, Kakar J, et al. Effect of iron chelator desferrioxamine on serum zinc levels in patients with beta thalassemia major. Malays J Pathol. 2015; 37:35-8.

61. Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR et al. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemia major. J Trace Elem Med Biol. 2013; 27:109-11.

62. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı Ve Tedavisinde Yenilikler. 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu erişim: www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/9_MSEK_12.pdf .

62. Lee R, Bithell T, Foerster J. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In Lee R (Editor) Wintrobe' s clinical hematology, Volume 1, Ninth Edition, Pennsylvania; Williams and Wilkins 1993: 1102-1133.

63. Prasad A, Miale A, Farid Z. Zinc metasolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. J. Lab. Clin. Med. 1963; 61:537.

64. Sandstead, H, Prasad A, Schulart A. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. Am. J. Clin. Nutr. 1967; 20:42.

65. Arcasoy A. Çinko ve çinko yetersizliği. Talasemi Derneği Yayınları Ankara 2. Baskı 2002;1-23.

66. Sandalcı O, Molvalılar S, Azizlerli H. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2001;783-4.

67. Neyzi O, Ertuğrul T, Saner G. Mikroelementler (Çinko). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Pediatri 2002;174-5.

68. Rostan EF, Debuys HV, Madey DL. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J of Dermatol 2002; 4:606-11.

69. Forbes RM. Use of laboratory animals to define physiological functions and bioavailability of zinc. Fed Proc 1984; 43:2835-9.

70. Piela Z, Szuber M, Mach B, Janniger CK. Zinc deficiency in exclusively breast-fed infants. Cutis 1998; 61:197-200.

71. Prasad AS. Zinc Deficiency in Human Subjects. Prog Clin Biol Res.Review 1983; 129:1- 33 100.

72. Parisi F, Vallee B. Zinc metallo-enzymes: Characteristics and signifiance in biology and medicine. Am. J. Clin. Nutr. 1969; 22:1222.

73. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2002; 2. Baskı,1-23.

74. Kramer L, et al. Zinc and mineral content of weigth reducing diets. Am. J. Clin. Nutr. 1981; 34: 1372.

75. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. Mol Aspects Med 2005; 26: 268-98.

76. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. Curr Opin Hematol 2012;19:58-60.

77. McFadden SL, Ding D, Burkard RF et al. Cu/Zn SOD deficiency potentiates hearing loss and cochlear pathology in aged 129,CD-1 mice. J Comp Neurol 1999; 413: 101-12.

78. Harris ED. Copper in human and animal health. In: Rose J. Ed. Trace elements in health. London. Butterworths 1983; 44-6.

79. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism requirements of men. J Nutr 1979; 109: 1979-2066.

80. Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. Am J Clin Nutr 1982; 35: 809-14.

81. Fieten H, Gill Y, Martin AJ et al. The Menkes and Wilson disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador retrievers: a new canine model for copper-metabolism disorders. Dis Model Mech. 2016; 9:25-38

82. Kim JH, Lee BH, Kim YM et al. Novel mutations and clinical outcomes of copper-histidine therapy inMenkes disease patients. Metab Brain Dis. 2015; 30:75-81

83. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc 2001; 101: 294-301.

84. Wilson, SAK. Progressive lenticular degeneration; A familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912; 34: 295-509.

85. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. Mol Aspects Med 2005; 26: 268-98.

86. Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. J Surg Oncol 1993; 52: 172-5.

87. Gupta SK, Singh SP, Shukla VK. Copper, zinc, and Cu/Zn ratio in carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol 2005; 91: 204-8.

88. Zeng H, Combs GF Jr. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2008;19:1-7.

89. Motchnik PA, Tappel AL. Multiple selenocysteine content of selenoprotein P in rats. Journal of Inorganic Biochemistry. 1990;40:265-269.

90. Lyons GH, Genc Y, Stangoulis JC et al. Selenium distribution in wheat grain, and the effect of postharvest processing on wheat selenium content. Biological Trace Element Research. 2005;103:155-168.

91. Riberio RC, Kushner PJ, Baxter JD. The nuclear hormone receptor gene superfamily. Annual Review of Medicine. 1995;46:443-453.

92. Wisniak J. Jöns Jacob Berzelius A Guide to the Perplexed Chemist. The Chemical Educator. 2005; 1:343–350.

93. Wilber CG. Toxicology of Selenium: A Review. Clinical Toxicology. 1980;17:171-230.

94. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Kohrle J. Identification of Type I Iodothyronine 5'-deiodinase as a Selenoenzyme. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1990; 173:1143-1149.

95. Croteau W, Whittemore SI, Schneider MJ, St. Germain DL. Cloning and Expresion of a cDNA for a Mammalian Type III Iodothyronine Deiodinase. Journal of Biological Chemistry. 1995;270:16569-16575.

96. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Selenium. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington D.C. National Academy Press; 2000:284-324.

97. Giray B, Hıncal F. Selenium Status In Turkey: Possible Link Between Status of Selenium, Iodine, Antioxidant Enzymes And Oxidative DNA Damage. Journal of Radioanalalytical and Nuclear Chemistry. 2004; 259:199-206.

98. Mengubas K, Diab NA, Gokmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium Status of Healthy Turkish Children. Biol Trace Elem Res. 1996; 54:163-72.

99. Von Stockhausen HB. Selenium in total parenteral nutrition. Biological Trace Element Researh. 1988; 15:147-155.

100. Keshan Disease Research Group of The Chinese Academy of Medical Sciences. Epidemiologic Studies of the Etiologic Relationship of selenium and Keshan Disease. Clinical Medicine Journal. 1979; 92:477-482.

101. Combs GF Jr. Impact of selenium and cancer-prevention findings on the nutrition-health paradigm. Nutrution and Cancer. 2001; 40:6-11.

102. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet. 2000;15:233-244.

103. Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. Nutrition in Clinical Practice. 2008; 23:152-160.

104. Chariot P, Bignani O. Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans. Muscle Nerve. 2003; 27:662-668.

105. Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Manganese. In Ziegler EE, Filer FF Jr (eds): Present Knowledge in Nutrition. 7th edition, Washington DC: ILSI Press, 1996; 334-343.

106. Leach RM, Harris ED. Manganese. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1997.

107. Higdon J. An evidence-based approach to vitamins and minerals. New York; Stuttgart: Thieme, 2003.

108. Al-Samarrai AH, Adaay MH, Al-Tikriti KA et al. Evaluation of some essential element levels in thalassemia major patients in Mosul district. Iraq. Saudi Med J. 2008; 29:94-7

109. Arcasoy A, Canatan D, Sinav B, Kutlay L, Oğuz N, Şen M. Serum zinc levels and zinc binding capacity in thalassemia. J. Trace Elem. Med. Biol. 2001; 15:85-7

110. Mehdizadeh M, Zamani G, Tabatabaee S. Zinc Status in Patients with Major Beta-Thalassemia. Pediatric Hematology and Oncology 2006; 25:49-54.

111. Mashhadi MA. Copper Status in Patients with Thalassemia Major in Zahedan, Iran Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2013; 7: 21–24.

112. Kamal Mansi, Talal Aburjaei, Moussa Baraqawi, et al. Copper and Zinc status in Jordanian patients with thalassemia major treated with Desferal. Research journal of Biological sciences. 2009; 4:566–57.

113. Ellen B. Fung Nutritional deficiencies in patients with thalassemia. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010;1202:188–196.

114. Mahyar A, Ayazi P, Pahlevan A et al. Zinc and Copper Status in Children with Beta-Thalassemia Major. Iran J Pediatr. 2010; 20:297–302.

115. Cai MN, Huang YJ, Shao-guo WU et al. Study on some element levels of thalassema with different genotype. Journal of Clinical Hematology. 2011:1.

116. Mashhadi MA, Heidari Z, Sepehri Z. The Selenium Status in Thalassemia Patients in South East of Iran Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2014; 8: 1–4.

117. Fung EB. Nutritional deficiencies in patients with thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2010;1202:188–196.

118. Claster S, Wood JC, Noetzli L et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. Am J Hematol. 2009; 84:344–348.

119. Sarkar B. Heavy Metals in the Enviroment. Marcel Dekker, Inc. New York. 2002.

120. Kurland LT, Faro SN, Siedler H. Minamata Disease. The Outbreak of a Neurologic Disorder in Minamata, Japan, and Its Relationship to the Ingestion of Seafood Contaminated by Mercuric Compounds. Journal of Occupational Medicine. 1962; 4, 341,

121. Bilir, N. Yıldız, AN. İş Sağlığı ve Güvenliği. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara. 2004.

122. Shilton, AN. Pond treatment technology Integrated environmental technology series. IWA Publishing. Cornwall. 2005.

123. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı 2009.

124. Tayfur M, Ünlüoğlu İ, Bener Ö. Alüminyum ve Sağlık. Gıda Dergisi 2002; 27: 305-9.

125. Cochran, M, Goddart G, Ludwigson N et al. Aluminum Absorption by Rat Duodenum: Further Evidence of Energy-Dependent Uptake, Toxicol. Lett. 1990; 51: 287–94.

126. Prior JC, Cameron EC, Knickerbocker WJ et al. Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. The Am J Med 1982; 72:33-42.

127. Is aluminium a dementing ion? Lancet 1992;339:713-714.

128. Beynon, H, Cassidy M. Gastrointestinal Absorption of Aluminum, Nephron. 1990; 55: 235–236.

129. Greger, J. L. Aluminum Metabolism, Annu. Rev. Nutr. 1993; 13.43–63.

130. Adler A, Berlyne GM. Duodenal aluminum absorption in the rat: effect of vitamin D, Am. J. Physiol . 1985; 249: 209–13.

131. Taylor AG, Moore PB, Ferrier IN, et al. Gastrointestinal absorbtion of aluminium and citrate in man, J. of Inorganic Biochemistry 1998; 69: 165–169.

132. Greger JL, and Sutherland JE. Aluminum exposure and metabolism. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1997; 34: 439–74.

133. Ganrot, P. O. Metabolism and Possible Health Effects of Aluminum, Environmental Health Perspective 1980; 65: 363–441.

134. Gupta SK, Waters DH, Gwilt P. Absorption and Disposition of Aluminum in the Rat. J .Pharm. Sci. 1987; 75: 586–89.

135. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı 2009.

136. Yokel RA, Wilson M, Harris WR et al. Aluminum citrate uptake by immortalized brain endothelial cells: Implications for its blood-brain barrier transport. Brain Research 2002; 930: 101-110.

137. Hellström H. O. Bone and alumınum. Uppsala Universitet Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from The Faculty of Medicine, 2007; 271.

138. Kowalczyk E, Kopff A, Kedziora J et al. Effect of Long - Term Aluminium Chloride Intoxication on Selected Biochemical Parameters and Oxidative – Antioxidative Balance in Experimental Animals. Polish J. of Environmental Studies 2004; 13: 41–43.

139. Yurdakök K, İnce T. Aşı Adjuvanları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 225-39.

140. Onur E. Alüminyum Toksisitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 74-9.

141. Bhagavan NV. Medical Biochemistry 4th ed. Harcourt/Academic Press, Canada 2002: 894.

142. Harris WR, Berthon G, Day JP et al. Speciation of aluminum in biological system. J. Toxicol. Environ. Health 1996; 48:543–68.

143. Basu S, Chaudhuri D, Chaudhuri AN. İnfluence of calcium on the toxic effects of dietary aluminium. Journal of Food Science and Technology-Mysore 1997; 34: 264-266.

144. Baylor N, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines-US perspective. Vaccine 2002; 20: l8-23.

145. Şahin G and Duru S. Alüminyum toksisitesi. Yeni Tıp Dergisi 1994; 11: 23- 32.

146. Tunç M. Biyolojik sıvılarda bazı eser elementlerin tayini ve metod geliştirme. Y.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya AD, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2006.

147. Whihelm M, Jaeger DE, Schüll-Cablitz H, et al. Hepatic clearance and retention of aluminium: studies in the isolated perfused rat liver. Toxicol Lett 1996; 313: 257-263.

148. Conti M, Marond PC, Levillion P et al. lmporoved Fluorometric Determination of Malonaldehide 1991; 37: 1273-5.

149. Duncan A: The Edinburgh New Dispensatory (ed4). Philedelphia, PA, T. Dodson 11974.

150. Cutler EG, Bradford EH. Action of iron, cold-liver oil and arsenic on the globular richness of the blood. Am J Med Sci 1878; 75:74.

151. Forkner CE, Scott TFM. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. JAMA 1931; 97:3.

152. Gallagher RE. Arsenic-New life for an old potion. N Engl J Med 1998; 339:1389.

153. Kendrick MJ, May MT, Plishka MJ at al. Metals in biological systems. Volume 58, 1993.405–406,

154. Habashi F. Handbook of Extractive Metallurgy. In Four Volumes First Edition 1997.

155. Cheng CY. Hsu M. Effect of dietary organic chromium on egg yolk cholesterol level. Taiwan: AAAP Presentation, 1997: 2-4.

156. Yıldız AÖ, Parlat SS, Yazgan O. The effects of organic chromium supplementation on production traits and some parameters of laying ouails. Revue Med Vet 2004; 155: 642-6.

157. Mertz W. Chromium occurrence and function in biological systems. Physiol Rev 1969; 49: 163-239.

158. Kroliczewska B, Zawadzki W, Dobrzanski Z et al. Changes in selecct ed serum parameters of broiler chicken fed supplemental chromium. J Anim Physiol Anim Nutr 2004; 88: 393-400.

159. Toepfer EW. Separation from yeast of chromim containg material possesing glucose tolerance factor (GTF) activity. Fed Proc 1974; 33: 659-62. 140. Mertz W, Sadler PJ. The practical importance of trace elements. Phil Trans R Soc Lond B 1981; 294: 9-18.

160. Brooks MA, Grimes JL, Lloyd KE. Chromium propionate in broilers: effect on insulin sensitivity. Poult Sci. 2016; 95:1096-104.

161. Alper G. Diyabet. In Onat T, Emerk K, Sözmen E, eds. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 280-7.

162. Kobla HV, Volpe SL. Chromium, exercise and body composition. Crit Rev Food Sci Nutr 2000; 40: 291-308.

163. Sidhu P, Garg ML, Dhawan DK Effect of zinc on biological half-lives in different organs of rats following nickel toxicity. Biol Trace Elem Res. 2004;102:173-88.

164. Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. Crit Rev Oncol Hematol. 2002; 42:35-56.

165. Wang L, Fan J, Hitron JA et al. Cancer Stem-Like Cells Accumulated in Nickel-Induced Malignant Transformation. Toxicol Sci. 2016;151:376-87.

166. Zambelli B, Ciurli S. Nickel and human health Met Ions Life Sci. 2013; 13:321-57.

167. Oller AR, Oberdörster G, Seilkop SK Derivation of PM10 size-selected human equivalent concentrations of inhalednickel based on cancer and non-cancer effects on the respiratory tract. Inhal Toxicol. 2014; 26:559-78

168. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S Lead toxicity update. A brief review. Med Sci Monit. 2005; 11:329-36.

169. Philip AT, Gerson B. Lead poisoning-Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. Clin Lab Med. 1994; 14:423-44.

170. Muntner P, He J, Vupputuri S. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. Kidney Int. 2003; 63:1044-50.

171. Lustberg M, Silbergeld M. Blood Lead Levels and MortalityNovember 25, 2002, Vol 162, No. 21

172. Sokas RK, Simmens S, Sophar K et al. Lead levels in Maryland construction workers. Am. J. Ind. Med, 31:188-194.

173. Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now? Am J Ind Med 2000; 38: 295–9.

174. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain 2003; 126: 5–19.

175. Cobb A.The Elements Series, Cadmium. Marshall Cavendish. New York. 2007.

176. Emsley J. Nature's building blocks: an A-Z guide to the elements, Popular science, University of Oxford. Oxford University Press. Oxford. 2003.

177. Lee JS, White KL, Review of the health effects of cadmium American Journal of Industrial Medicine. 2007; 1: 307–317.

178. Toxicology Profile for mercury. Agency for toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. ATSDR,1999.

179. Bayrakcı B. Kronik zehirlenmeler. Katkı Pediatri Dergisi 2001; 22: 431-49.

180. Public Health Service. Dental amalgam: A scientific review and recommended Public Health Service strategy for research, education, and regulation. Public Health Service. January 1993

181. Watson WA, Litovitz TL, Klein Schwartz W, et al. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2004; 22: 335-404.

182. Koyun M, Akman S, Güven AG. Mercury intoxication resulting from school barometers in three unrelated adolescents. Eur J Pediatr 2004; 163: 131-4.

183. Amler S. Liquid mercury: A poisonous plaything. Comtemp Pediatr 2002;19: 37-56.

184 Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. Mol Psychiatry 2007; 12: 2-22.

185. Horowitz Y, Greenberg D, Ling G et al. Acrodynia: a case report of two siblings. Arch Dis Child 2002; 86: 453.

186. Fisher JF, Amler SN. Mercury exposure: Evalution and intervention the inapropriate use of chelating agents in the diagnosis and the treatment of putative mercury poisining. NeuroToxicology 2005; 26: 691-9.

187. Ngim CH, Foo SC, Boey KW et al. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. British Journal of Industrial Medicine 1992; 49: 782-90.

188. The Karen Wetterhahn story- University of Bristol web page documenting her death, retrieved December 9th 2006.

189. T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007; 227-32.

190. Lanzkowsky P, Manuel of Pediatric Hematology and Onkology 4. Edition 2005.

191. Nasr M, Ebrahim N, Ramadan M et al. Growth pattern in children with beta-thalassemia major and its relation with serum ferritin, IGF1 and IGFBP3. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2012; 3: 157-163.

192. Raiola G, Galati MC, De Sanctis V et al. Growth and puberty in thalassemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 2:259-66.

193. Kutlu M. Çekmiş H. Başak M Et al. Talasemiler, Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-40.

194. Martin M, Haines D. Clinical Management of Patients With Thalassemia Syndromes. Clin J Oncol Nurs. 2016; 20:310-7.

195. Granodillo VA, Tahan JE, Salgado O et al. The influence of the blood levels of lead, aluminum and vanadium upon the arterial hypertension. Clin. Chim. Acta. 233, 47-89.

196. Vatanavicharn S, Pringsulka P, Kritalugsana S et al. Zinc and copper status in hemoglobin H disease and beta-thalassemia/hemoglobin E disease. Acta Haematol. 1982; 68:317-20.

197. Rea F, Perrone L, Mastrobuono A et al. Zinc levels of serum, hair and urine in homozygous beta-thalassemic subjects under hypertransfusional treatment. Acta Haematol 1984; 71: 139–142

198. Donma O, Gunbey S, Tas MA et al. Zinc, copper, and magnesium concentrations in hair of children from southeastern Turkey. Biol Trace Elem Res 1990; 24: 39–47.

199. Shazia Q. Mohammad ZH, Rahman T et al. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature Hindawi Publishing Corporation Anemia Volume 2012; 10.1155.

200. Bartlay WJ, Bartfay E. "Selenium and glutathione peroxidase with beta-thalassemia major," Nursing Research, vol. 50, no. 3, pp. 178–183, 2001

201. Yıldız N. Toprak ve Bitki Ekosistemindeki Ağır Metaller. ZT-531. Yüksek Lisans Ders Notları. Erzurum 2004.

202. Huang BW, Miyazawa M, Tsuji Y. Distinct regulatory mechanisms of the human ferritin gene by hypoxia and hypoxia mimetic cobalt chloride at the transcriptional and post-transcriptional levels. Cell Signal. 2014 26:2702-9.

203. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8:543.7.

204. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. Chest. 2005;127:1523-30.

205. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001;22:2171-9.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Dr. Ahmet Oğuzhan GÜREK'e ait "**Düzenli Kan Transfüzyonu ve Deferasirox İle Şelasyon Tedavisi Alan Talasemi Majör Hastalarında Eser Element Eksiklikleri ve Ağır Metal Birikimleri"** adlı çalışma, jürimiz tarafından **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: ...../...../2016

Başkan :..... .....

Üye :..... .....

Üye :..... .....