

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

38162.

BETA THALASSEMİA

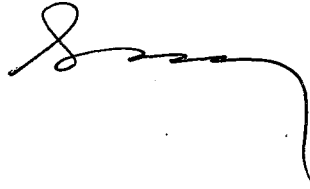
VE

E VİTAMİNİ

HEMATOLOJİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Serap (ÇAĞ) YÜCEL



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İSTANBUL - 1994



Tez konumun seçimi ve tezimin oluşturulmasında sürekli olarak desteğini gördüğüm zamanını ve bilgi birikimini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Günçag DİNÇOL'a, Hematoloji yandal uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkıları olan tüm hocalarım adına Hematoloji Bilim Dalı başkanı, değerli insan Prof. Dr. Şakir ERDEM'e, tezimin laboratuvar incelemelerinde özveri ile çalışan hematoloji laboratuvarı çalışanları adına Lab. Şefi Bio. Sami KARALAR'a, tezimin istatistik hesaplarında bana yardımcı olan arkadaşlarım Dr. Selma-luğrul ERBAYDAR'a ve desteği için eşime teşekküru bir borç bilirim.

Dr.Serap (ÇAĞ) YÜCEL

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
YÖNTEM VE GEREK.....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52
KAYNAKLAR.....	54

GİRİŞ

Beta Thalassemia dünya üzerinde en sık görülen hereditör bir hemolitik anemidir. Akdeniz'den ortadoğu ve uzakdoğu'ya kadar uzanan geniş bir kuşak halinde görülür. Bu kadar çok insanı etkileyen thalassemia'nın henüz kemik iliği nakli dışında spesifik bir tedavisi yoktur. Gen tedavisi ise araştırma halindedir. Genellikle hastalar semptomatik tedavi ile hayatlarını sürdürürler. Kan transfüzyonu, kelatör tedavi, B6 vitamini, folik asid semptomatik tedaviyi oluşturur. Hemoliz ne kadar azaltılırsa kan transfüzyonu ihtiyacı ve vücutta önemli organlarda demir birikimi o kadar azalır ve bunun sonucu gelişen ve fatal seyreden komplikasyonlar da (kalp yetersizliği, insuline bağımlı diabetes mellitus gibi) o kadar geç olur.

Beta thalassemia, orak hücreli anemi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi bazı hemolitik anemilerde E vitamininin membran lipid peroksidasyonunu engelleyerek hemolizi azalttığı hakkında görüşler vardır. Buna dayanarak biz 20 beta thalasemik hastaya 3 ay süre ile oral olarak 800 mg E vitamini uyguladık ve onlarda tedavi öncesi ve sonrası plazma E vitamini ve serum sialik asid değerlerine baktık. Hastaların tranfüzyon ihtiyaçlarında bir azalma olup olmadığını gözledik.

GENEL BİLGİLER

Tanımlama:

Thalassemia; kalıtsal bir defekt sonucu, hemoglobinin polipeptit zincirlerinin bir veya daha fazlasının yapısal bir bozukluk göstermeksizin, sentez hızlarının azalması veya olmamasına bağlı olarak gelişen, genellikle hipokrom mikrositer anemi ile karakterlenen bir grup hastalığı tanımlamaktadır (23,36). Beta thalassemia'da β zincir, Alfa Thalassemia'da ise α zincir sentezi azdır veya hiç olmaz. Buna karşılık bu defektten etkilenmemiş globin zincirinin sentezi devam eder (13,46). Beta Thalassemia'da β thalassemia genleri Hb S, C, E, D gibi β zincirinde anomali gösteren variant hemoglobinlerle, alfa thalassemia'larda da α zincir varyantları ile interaksiyona girer. Burada, interaksiyon sadece basit bir "arada bulunma" olmayıp, adı geçen anormal hemoglobinin miktarını da arttıran bir olaydır (71b).

Thalassemia'ların genel sınıflaması: (72)

1. Beta thalassemia

- a. Beta zincir yapımı kısmi olan (β^+ thalassemia) veya olmayan (β^0 thalassemia) beta thalassemia'lar.
- b. Delta-beta thalassemia.
- c. Hb. Lepore-thalassemia.
- d. Fetal hemoglobinin kalıtsal sebatı.
- e. Beta zincir hemoglobin varyantı ile kombine beta thalassemia.

2. Alfa thalassemia

- a. Alfa zincir yapımı olan veya olmayan alfa thalassemia.
- b. Hb. Constant spring. Yani sentez hızı azalmış olan bir alfa thalassemia varyantı.
- c. Alfa zincir varyantları ile kombine alfa thalassemia.

3. Delta thalassemia.

4. Gamma thalassemia.

Taşıyıcı kişiler çoğunlukla semptomsuz olup klinik ve hematolojik olarak homojen bir grup oluştururlar (70).

Tarihçe:

Thalassemia ilk kez 1925 yılında Detroit'li bir çocuk doktoru olan Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Cooley, italyan çocuklarında ebeveynlerinden geçen, derin anemi, splenomegali, sarılık, lökositoz, eritroblastemi ve kemik deformitelerinden ve bunların sebep olduğu mongoloid görünümünden oluşan bir sendrom tarif etmiş. Ancak daha sonra kendi ismi ile anılacak olan bu sendromu, 1890'da Von Jaksch'in tarif etmiş olduğu "Anemia infantum pseudoleucemica"nın kemik değişiklikleri olarak tanımlamıştır (23,47). 1936'ya kadar bu hastalığa Cooley Anemisi, Familial Mikrositer Anemi, Akdeniz ülkelerinde sık görülmesinden dolayı Akdeniz Anemisi gibi isimler verilmiştir. 1936 yılında Whipple Yunanca "Büyük Deniz" anlamına gelen Thalassa'dan "Thalassemia"yı türetmiş ve bu kelime, belki de biraz hatalı olarak, Akdeniz çevresi dışında birçok yerde sıklıkla görülen bu hastalığın klasikleşmiş ismi olmuştur. 1937-38 yıllarında italya'da Angelini ve Yunanistan'da Caminopetros, anemili çocukların ebeveynlerinde kemik değişikliklerini ve eritrosit osmotik fragilitésinin azaldığını açık şekilde göstermişlerdir (23). 1940 yılında Amerika'da Daland ve Straus, Dameshek ve Wintrobe, Thalassemia minörü ayrı ayrı tanımlamışlar. 1944 yılında da Valentine ve Neel, thalassemia geninin, homozigot durumda Cooley Anemisine, heterozigot durumda da thalassemia minöre (thalassemia karekterine) neden olduğunu bildirmişlerdir (23).

Thalassemia'da, normal insanlarda bulunan, hemoglobinin polipeptit zincirlerinden biri veya birkaçı eksik olarak sentez edilir veya hiç edilemez. Son birkaç yıl içinde gen incelemesi ile moleküler düzeyde tanı mümkün olmuştur. Moleküler düzeyde tanı konulamadan önce thalassemia'lar hastalığın klinik durumuna göre sınıflandırılırdı. Ciddi anemili ve majör klinik belirtileri olan hastalara thalassemia majör, anemisi sık ve düzenli kan transfüzyonlarını gerektirmeyenlere ise Thalassemia intermedia denilmiştir. Thalassemia'nın hereditör karekteri ortaya çıktıktan sonra thalassemia'lı çocukların ebeveynleri araştırılmış. Onlarda anormal eritrosit morfolojisine rağmen anemi ya yoktu, ya da minimal bulunmuş. Buna thalassemia minör denilmiştir. Thalassemia genini taşımasına rağmen, normal eritrosit morfolojisine ve normal kan değerlerine sahip olan kişilerin durumuna ise sessiz thalassemia denilmiştir. Günümüzde ise thalassemia; sentezi azalmış veya kaybolmuş olan globin zincir veya zincirlerine göre sınıflandırılmıştır: Alfa, Beta, Delta-Beta, Delta ve Gama-Delta-Beta gibi (47).

Thalassemia'nın Dağılımı:

Thalassemia'nın dünya üzerindeki en sık genetik hastalık olduğu bilinmektedir (47). Beta thalassemia, Akdeniz'den ortadoğu ve uzakdoğu'ya kadar uzanan geniş bir kuşak oluşturur (70). Hastalık ayrıca dünyanın hemen her bölgesinde sporadik olarak bulunur. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü (150 milyon kişi) beta thalassemia geni taşımaktadır. Beta Thalassemia taşıyıcılığının en yaygın olduğu yer italya'da Po deltası, Sicilya, Kalabriya ve Lucanya'dır. Sıklık %17-19 arasında saptanmıştır. Geriye kalan Kuzey ve orta italya'da sıklık % 0.5-2 arasındadır (47). Kuzey ve orta Yunanistan'da %7-10 civarında taşıyıcılık saptanmıştır (8). Plato, Ashiotis, Bate ise beta thalassemia taşıyıcılığının Kıbrıs'da %15 olduğunu, Türk ve Rum popülasyonunda bu oranın değişmediğini ve her yıl 166 doğumdan bir tanesinin homozigot olduğunu belirtmişlerdir. Aşardağ'a göre Kıbrıs Türklerinde bu oran %17.7'dir. Kuzey Akdeniz'den batı'ya, Fransaya gidildiği zaman ve Portekiz'de belirli alanlar dışında beta thalassemia taşıyıcılığı yüksek bulunmuştur (7,8,11,52). Bulgaristan'da pediatri kliniklerinde thalassemia majör büyük problemdir (8). Türkiye'de ilk kez Aksoy, 1952 yılında thalassemia'lı vak'aları ve klinik özelliklerini bildirmiştir (1,2).

1971 ve 1981 yıllarında yaptıkları araştırmalarda Çavdar ve Arcasoy %1.66-2.1 oranında taşıyıcılık saptamışlardır. 1983 yılında Dinçol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da taşıyıcılık oranı % 2 olarak bulunmuştur (6,12, 19,24,25). Rusya'nın; özellikle Kafkasya kesiminde, Orta Asya'da da beta thalassemia geni sıktır (70). israil'de ailelere göre çok değişik sonuçlar elde edilmiştir. Yahudi körtlerinde %20 oranında beta thalassemia geni tespit edilmiştir. Hindistan orjinli ailelerde de bu oran yüksektir (8). Tam oranı belirlenememesine rağmen Güneydoğu Asya ve Güney Çin'de beta thalassemia, alfa Thalassemia'dan daha az sıklıkla görülmektedir (47). Tayland'da %20 oranında çeşitli tipte thalassemia taşıyıcılığı saptanmıştır ve alfa thalassemia'nın oranı daha yüksek bulunmuştur (8). Diğer ortadoğu ülkelerinde de thalassemia çok yaygındır. Japonya'da çok nadirdir. Afrika'da sporadik olarak bildirilmiştir. (70)

Genetik mekanizmalar ve moleküler patoloji:

Beta thalassemia sendromlarının çoğu genlerdeki bir veya daha fazla nükleotidin yerini değiştirmesi sonucu oluşur. Thalassemia sendromlarının çeşitli klinik tablosu, farklı globin gen mutasyonları ile ilgilidir. Beta thalassemia'lar mutasyonlar sonucu, mRNA'nın ürünlerinin eksilmesi ve normal globin sentezinin azalması veya ortadan kalkması sonucu oluşur. Homozigot beta thalassemia'da β globin zinciri hiç yapılamıyor ise β^0 thalassemia, az miktarda yapılıyor ise β^+ thalassemia olarak adlandırılır. Sadece bir β thalassemia genine sahip olan kişiler klinik olarak iyidirler ve heterozigot olarak değerlendirilirler. İki beta globin alleli etkilenenler ise klinik olarak intermedia veya majördürler ve homozigot olarak değerlendirilirler. Beta thalassemia genellikle tek bir nükleotidi tutan mutasyonlar sonucu oluşur. Farklı mutasyonlar sonucu yaklaşık 100 çeşit β thalassemia geni bildirilmiştir ve bu nedenle gerçek homozigot olabilmesi için ancak her iki genin aynı nükleotidinin mutasyona uğraması gerekir. Bu da bizim kullandığımız terminolojinin fonksiyonel olarak doğru olmasına rağmen, genetik olarak doğru olmadığını gösterir. Gerçek homozigot beta thalassemia olma şansı çok düşüktür ve ancak aynı coğrafi bölgelerde aile içi evliliklerde görülebilir (47).

Fizyopatoloji:

Sağlıklı bir erişkin eritrositi, hemoglobin A (%96), hemoglobin A2 (%2-3) ve hemoglobin F (%2'den daha az) içerir. Hemoglobin A 2 alfa ve 2 beta, hemoglobin A2 2 alfa ve 2 delta, hemoglobin F 2 alfa ve 2 gama polipeptit zincirinden meydana gelir.

Alfa zincirini 16ncı kromozomdaki 4 gen kodlar. Beta zincirini ve alfa zinciri dışındaki tüm polipeptit zincirlerini ise 11inci kromozomdaki 2 gen kodlar (63).

Thalassemia'lı hastalarda Cr-51 ile yapılan çalışmalarda eritrosit ömrünün kısaldığı saptanmıştır (67).

Beta thalassemia'da temel defekt olan β zincir yapımının azalması veya hiç yapılamaması sonucu globin dengesi bozulur ve aşırı α zinciri birikir. Hemoglobin A eksikliğini telafi etmek için gama zincir sentezi ve Hemoglobin F yapılır. Fakat yapılan hemoglobin F'de yetersizdir. Diğer bir deyişle gama zincir yapımı, aşırı alfa zincirini bağlamaya yetmez. Aşırı α zincirleri eritrosit prokürsörlerinde

inklüzyonlar hücre membranı ile birleşirler (9). Scanning Elektron mikroskobu çalışmaları ile bu depolanma gösterilmiştir (34). Serbest α zincirlerinden oluşan agregatlar ışık mikroskobu ile Heinz cisimciklerine benzer. Gerçek Heinz cisimcikleri ise denatüre olmuş 2 α ve 2 β polipeptit zinciri içeren Hb A'dan meydana gelir. Beta thalassemia'lı hastalarda serbest α zincir fazlalığı ile eritrosit yaşama süresindeki kısalma arasında direkt bir ilişki kurulmuştur (47,74).

Anemi patogeneğinde, kritik önem taşıyan faktörlerin başında gelen bu globin zincir yapımındaki dengesizlik, hem kemik iliğindeki eritrosit prokürsörlerinde ve hem de periferik retikülositlerde meydana gelir. Bu hücre topluluklarında gamma zincir yapımı aynı düzeyde değildir. Bazı prokürsörler fazla miktarda gamma-zinciri meydana getirirken, diğerleri bunun tam tersini yaparlar ve bu şekilde dağılım oldukça heterojen bir şekil alır. Bu nedenle bir kısmı nispeten normal, diğer kısmı ise çok kısa yaşama süresine sahip iki ayrı hücre topluluğu oluşur. Fazla miktarda gamma zinciri yapılan eritroid prokürsörlerde α zincir fazlalığı nispeten az olacaktır. Çünkü, bunlar fetal hemoglobini meydana getirmek için gamma zincirleri ile birleşeceklerdir. Bu şekilde, en fazla fetal hemoglobin içeren hücreler, en az miktarda serbest α zinciri içeren hücreler olup, periferik kanda daha uzun yaşarlar (39).

Eritrosit prokürsörlerinin hayat siklusunun erken evrelerinde bu hücrelerde fazla α zincirlerinin çöktüğü ve bunları içeren hücrelerin, kemik iliğinde tahrip edilerek, hiç bir zaman periferik kana geçmediği tespit edilmiştir. Bu aşırı α zincir kümelerinin mevcudiyeti ile, kemik iliğinde eritrositlerin olgunlaşmadan tahrip edilmesine ait mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Eritroid seride biriken fazla alfa zincirlerinin içindeki hem okside olduğu zaman, önce methemoglobine, daha sonra da irreversibl hemikrom ve inklüzyon cisimciklerine döner. Oluşan bu inklüzyon cisimcikleri ise membran hasarına yol açarak eritrosit destrüksiyonuna neden olur. Eritrosit membranının hemen her komponenti, yani lipidler, proteinler, sialoglikoproteinler ve glikolipidler değişmiştir. Membran fosfolipid ve kolesterol içeriği en az iki katı artmıştır. Stocks ve arkadaşları talasemik eritrositleri otooksidasyona normal eritrositlerden daha duyarlı bulmuşlardır. Hidrojen peroksit ile oluşan eksojen oksidan stres sonucu, lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan Malonyldialdehide (MDA) artmıştır (23).

Total membran proteinlerinin %3-8'ini α spektrin oluşturur. Beta thalassemia majörde presipite olan aşırı globin ile spektrin arasında etkileşim sonucu α spektrin azalmıştır. Diğer membran proteinlerinden olan, aktin ve protein 4.1'de miktar olarak değişiklik tespit edilmemiştir, fakat fonksiyonunda azalma mevcuttur (60).

Thalassemia majörlü hastaların eritrosit içi potasyumu, membranin selektif olarak katyonlara karşı geçirgenliğinin artmasından dolayı azalmıştır. Katyon geçirgenliğinin katyon pompasındaki aktif SH grubuna bağlı olduğu bilinmektedir. Talasemik eritrosit membranında ise SH gruplarının, muhtemelen oksidasyona uğradığı ve bu nedenle katyon pompasının geçirgenliğinin arttığı düşünülmektedir (34).

Thalassemia majörlü hastalarda hücre içi kalsiyum yüksektir. Kalsiyum, eritrositin bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar. Aşırı elektromekanik gradient'e karşı hücre içi kalsiyum düşük olmak zorundadır. Bu ise hem membranin hücre dışından içine kalsiyum geçirgenliğinin az olması, hem de membrandaki kalsiyum-magnezyum ATPase enziminin katalize ettiği aktif export mekanizması ile sağlanır. Hücre içi kalsiyum içeriğinde artma, azalmış kalsiyum-magnezyum ATPase aktivitesi veya anormal "cytosolic calmodulin" ile açıklanamaz. Talasemik eritrositlerdeki kalsiyum yüksekliğinin nedeni ve etkisi tam olarak bilinmemektedir (34).

Sialik asid, normalde eritrosit membranının yapısında bulunan diğer bir komponenttir ve negatif bir yük oluşturur (29). Eritrosit yaşlandıkça miktarı azalır. Bu %10-20'lik azalma eritrosit ömrünü tayin etmede önemli bir göstergedir. Talassemia, orak hücreli anemi ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastaların genç eritrositlerinde de membranda sialik asid düzeyi düşük olarak bulunur. Talassemia'da, özellikle transfüzyon yapılmamış hastalarda eritrosit membranındaki sialik asid düzeyinde % 25 oranında azalma saptanmıştır (34). Sialik asidin kaybı eritrosit membranının dış yüzeyindeki glikoforinin reseptör sahasından olur. Genç talasemik eritrositlerdeki glikoforin tam olarak sializedir, fakat periferik kanda dolaşırken % 50 kayba uğrar. Plazma sialidaz seviyeleri gerek normal gerekse talasemik plazmada çok düşük olduğundan talasemik eritrositlerdeki sialik asid düşüklüğü buna bağlanamaz.

Sialik asidin Talasemik eritrosit membranında azalmasının nedeni henüz bilinmiyor. Düşük ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), hücre içi aşırı demir birikimi, stable olmayan globin zincirlerinin presipitasyonundan oluşan peroksidasyon, membran lipid ve proteinlerindeki değişiklikleri izah edebilir. Hücrenin dış yüzünden sialik asidin yer yer uzaklaştırılmasıyla sonuçlanan hücre içi değişikliklerin nasıl olduğu bilinmiyor (34).

Talasemik eritrositlerin Retiküloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından fagosit edilebilmesi için hücre membranında bulunan sialik asidin azalması gerekir. Eritrosit membranındaki sialik asid azalınca, üzerini örttüğü antijen ortaya çıkar ve otolog IgG antikoru mevcudiyetinde Talasemik eritrosit, RES makrofajı tarafından fagosit edilir. Talasemik eritrositte otolog IgG antikorunun bağlandığı yer araştırma konusudur ve α galaktozil olduğu kabul edilmektedir. Normal eritrositlerde de, yaşlandıkça sialik asid miktarı azalır ve saklı antijenler ortaya çıkar. Bu antijenler, anti α galaktozil özelliğine sahip IgG antikorlarına bağlanır ve yaşlanmış eritrositler RES makrofajları tarafından fagosit edilirler.

E vitamini (α Tocopherol), beta thalassemia'da düşük düzeyde bulunan antioksidan bir vitamindir. Ayrıca, Orak hücreli anemi, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi hemolitik anemilerde de E vitamini eksikliği bulunur. Eksikliğin nedeninin fazla miktarda eritrosit membranının oksidasyona uğraması ve E vitamini ihtiyacının artması olduğu düşünülmektedir. E vitaminin eksikliğinde intestinal malabsorbsiyon veya diyetle yetersizlik söz konusu değildir. E vitamini eksikliği gerek homozigot, gerekse heterozigot beta thalassemia'da bulunur. Sık kan transfüzyonunu gerektirmeyen beta thalassemia intermedia'da serum E vitamini düzeyleri sıfıra yakın olabilir (49,53,56,57,66,77,78) .

Beta thalassemia intermedia ve majörde, defektif eritrositlerin kemik iliğinde yıkımı ve inefektif eritropoez sonucu indirekt bilirubin artar (38). Fazla miktardaki eritrosit yıkımı, kemik iliği faaliyetinin fizyolojik kapasitesinin üstüne çıktığı için, artmış eritroid hiperplazisi tarafından kompanse edilemeyeceğinden, ağır bir anemi gelişir ve bu da eritropoietin yapımını stimüle eder. Beta thalassemia'da, eritrositler fazla miktarda Hb F içerdiği ve bu tip hücrelerin oksijen affinitesi yüksek olduğu için, dokulara nispeten daha az oksijen verilir. Bu durumun da beta thalassemia'daki çok yüksek eritropoietin yapımına katkısı vardır. Bütün kronik hemolitik komponentli hastalıklarda olduğu gibi, thalassemia'da da artmış eritroid

hiperplazi sonucu, hematopoetik faktörlere artan ihtiyaçtan dolayı, folik asid yetmezliği oluşur (17). Bu eksiklik hemolitik krizler, gebelik, hızlı büyüme gibi durumlarda artar. Ayrıca bu hastalarda nispeten erken oluşan karaciğer yetersizliğine bağlı olan, folik asidin hatalı ütilizasyonundan dolayı, bu vitamine olan ihtiyaç ileri derecede artmıştır.

Gerek kemik iliğinde, gerekse periferik kanda aşırı yıkım nedeniyle oluşan anemi, kırmızı serinin çok fazla genişlemesine yol açar. Thalassemia majörlü kişilerde eritroid seri proliferasyonu normalden 10 kat fazladır. Bu ise eritroid doku tarafından medüller kavitelerin genişlemesi sonucu iskelet deformiteleri, multipl kırıklar ve çeşitli metabolik anormalliklere neden olur. Ekstra medüller hemopoez karaciğer ve dalağın büyümesine de yol açabilir (34).

KLİNİK ve LABARATUAR BULGULAR: (47)

Beta thalassemia'nın en ciddi formu Beta thalassemia majördür. Ciddi anemi ve demirin aşırı derecede birikmesinden dolayı yaşamı sınırlayıcı komplikasyonları vardır.

Beta thalassemia intermedianın majöre göre hemolitik anemisi daha az ciddidir. Kronik transfüzyon gerekli değildir ve erişkin yaşa kadar yaşar.

Beta thalassemia minör, eritrosit morfolojisinde belirgin anormallik olan, fakat anemisi çok az yada hiç olmayan tiptir.

Sessiz beta thalassemia ise aile taramaları hariç tanımlanamayan bir durumdur (47).

Thalassemi Majör(Cooley Anemisi)

Beta thalassemia'nın homozigot olan en ciddi formudur. Homozigot Beta^o Thalassemilerde Hb A hiç yoktur, Hb A2 miktarı farklıdır, Hb F ise baskın olan hemoglobindir. Kan transfüzyonu yapılmamış olan kişilerde Hb A2 seviyesi % 1-5.9 arasında değişebilir (Ortalama %1.7).

Akdeniz tipi Beta + Thalassemia geni klinik olarak sıklıkla Beta thalassemia majör gibidir. Buna rağmen siyahlarda görülen Beta + Thalassemia varyantı klinik olarak Beta thalassemia intermedia gibidir.

Klinik bulgular:

Thalassemi belirtileri yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar. Solukluk gelişmeye başlar, karın şişer. 6. haftada eritrositlerdeki morfolojik değişiklik, 8. haftada splenomegali ortaya çıkar. Eğer transfüzyon yapılmazsa hemoglobin konsantrasyonu 3-5 grama kadar yavaşca düşebilir ve daha sonra kısa boy, nispeten büyük bir baş, karın şişliği gibi karakteristik klinik tablo oluşmaya başlar. Burun tabanının çöküklüğü ve üst dişlerin dışarıya çıkmasından dolayı çene kemikleri belirginleşir. Kranyal kemiklerin kalınlığı frontal şişlik yapar. Hastalarda hafif sarılık ile birlikte karaciğer, kalb ve dalağın genişlemesi mevcuttur.

iskelet değişiklikleri:

Transfüzyon yapılmamış hastaların kemik iliği biopsisinde, azalmış minerilizasyon ve artmış kemik rezorbsiyonu ile birlikte osteopeni gözlenir. Yeterli transfüzyon yapılmayan hastaların medullasının genişlemesi ve korteksinin daralması kemik anormalliklerine neden olur (47).

Büyüme ve seksüel gelişme:

Büyüme geriliği, ciddi anemi nedeniyle erken yaşlarda görülebilir. Bu nedenle yoğun kan transfüzyonu programı ile gelişme geriliği önlenmeye çalışılır. Büyüme geriliği büyüme hormonuna bir cevapsızlıktan dolayı değil, düşük somatometin düzeyinden dolayıdır; çünkü bu hormon karaciğer tarafından sentez edilir ve hepatik hemosiderozdan dolayı preadelaosans dönemde yetersizdir. Puberte genellikle gecikir ve tam değildir.

Başka endokrin anormalliklerde (adrenal korteks hormonları, paratiroid hormon, tiroksin ve glukagon) mevcuttur. insülin direnci ve artmış insülin sekresyonu diyabetin gelişmesine zemin hazırlar.

Kardiopulmoner komplikasyonlar:

Birçok hasta, bir veya daha fazla perikardit atağı geçirmiştir. Genellikle perikarditin nedeni ya fazla demirin perikardda birikmesi ya da infeksiyondur.

Transfüze hastalarda ölümün en sık sebebi myokardial hemosiderozdur. Konjestif kalp yetersizliği ve aritmiler en erken 6 yaşda farkedilir.

Hepatobilyer Hastalık:

Erken dönemde hepatomegali, ekstramedüller hemopoeze bağlı olmasına rağmen daha sonra regenerere olan hepatositlerin nodüler agregasyonu ve siroz ile sonuçlanır. Demir depoları idiopatik hemokromatozdan farklı olarak hem kupffer hücrelerini hem de hepatositleri tutar. Hepatit B'ye bağlı olarak da karaciğer hasarı gelişebilir. Safra kesesi taşları transfüzyon tedavisinin yoğunluğuna bağlıdır.

Prognoz:

Thalassemia majörde doğal seyir, tekrarlayan infeksiyon, progressif kaşeksi ve 5 yaş civarında ölümdür. Yoğun transfüzyon tedavisi normale yakın büyüme ve gelişmeye izin verir. Demir birikmesi 0.7g/kg olduğu zaman organ disfonksiyonuna, 1g/kg olduğu zaman ölüme neden olur.

Hematolojik Bulgular:

Hemoglobin konsantrasyonu 2.5-6.5 g/dl, MCV 48-72 fl, MCHC 23-32 g/dl arasında değişir. Kan yaymasında anizositoz (eritrositlerin çapları 3-15 mikrometre arasında), hedef hücreler ve bazofilik noktalanma belirgindir. Çekirdekli eritrositler görülebilir, Retikülositoz vardır (%5-15). Lökositler karakteristik olarak artmıştır.

Eritrositlerin osmotik fragilitesi azalmıştır.

Eritrosit ömrü kısalmış olup, ömürleri 5-22 gün arasında değişir, Hb A içeriği fazla olanların ömrü Hb F'i fazla olanlara göre daha da azdır.

Kemik iliği aşırı derecede hipersellülerdir ve eritroid seri artışı mevcuttur.

Hemolize ait biokimyasal bozukluklar görülür.

Beta Talasemi intermedia:

Homozigot olup, Beta Thalassemia majör ile minör arasında klinik tablo gösterir.

Klinik bulgular:

Beta thalassemia intermedia'lı hastalar, kronik anemiye rağmen sık transfüzyonu gerektirmezler. Büyüme ve gelişme majöre göre iyidir, puberte normal zamanında olur ve fertilite normaldir. Solukluk, intermittan sarılık, splenomegali ve fasyal kemik değişiklikleri majördekine

benzer. Hastalar erişkin yaşa ulaşırlar. Patolojik fraktürler, kolelityaz, torasik kitle en sık görülen komplikasyonlardır. Erken ölümün ana sebebi myokardial hemosiderozdur. Standart diyetle beslenen β thalassemia intermedialı kişilerde barsaktan demir Emilimi 3-10 kat daha fazladır.

Hematolojik Bulgular:

Mikrositik (MCV 48-72 fl) ve hipokromik (MCHC 23-32G/dl bir anemi vardır. Yaymada eritrositlerin görünümü tipiktir. Anizositoz, hipokromi, mikrositoz, target cell, bazofilik noktalanma ve çekirdekli eritrositler mevcuttur. Kemik iliği hiperaktiftir ve geç normoblastlarda supravital boyamalarla denatüre olmuş alfa zincir inklüzyonları görülür. Hemogloblin elektroforezi oldukça değişkendir ve klinik sendromu meydana getiren genotiplerin heterojenitesine göre değişir. Diğer laboratuvar bulguları hemolize ve demir birikimine bağlıdır.

Beta thalassemia minör:

Beta⁰ veya Beta + genin heterozigot şeklidir. Her iki durumda da Hemogloblin elektroforezinde Hb A baskındır, Hb A2 seviyeleri artmıştır(%3.5-8) ve Hb F normaldir veya hafif derecede artmıştır.

Klinik Bulgular:

Genellikle tesadüfen veya hasta ailesini tararken keşfedilir. Semptomsuzdur veya hafif anemi semptomları mevcuttur.

Hematolojik Bulgular:

Anemi hafiftir ya da yoktur. Eritrosit sayısı yüksektir, MCV ve MCH azalmıştır. MCHC normaldir veya hafifce azalmıştır. Retikülosit ve serum bilirubini hafifçe artabilir. Hafif anemiye rağmen eritrositlerde mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreleri ve bazofilik noktalanma gibi değişiklikler belirgindir. Periferde çekirdekli eritrositler yoktur.

Sessiz Thalassemia:

Beta zincir sentezinde bir bozukluk vardır ve klinik değerlendirme veya standart hematolojik değerlendirmelerle gözden kaçır.

Orak hücre-beta thalassemia kombinasyonu :

İlk defa 1944 yılında İtalya'da Silvestroni ve Bianco tarafından saptanmıştır (71). Thalassemia ve Orak hücre genlerinin kombinasyonu bu hastalığa sebep olur. Ingram ve Stretton orak hücre-thalasemi hastalığını, kombine olduğu thalasemi tipine göre, orak hücre-beta thalassemia ve orak hücre-alfa thalassemia diye ikiye ayırmıştır.

Amerika'da, Amerikan zencilerinde, Yunanistan'da, Türklerde ve bilhassa Eti Türklerinde, Hintli, Kuzey Afrikalı, Afrikalı zenci, Romen ve Yugoslav'larda bu hastalığa daha sık rastlanır.

Klinik ve hematolojik bulguları son derece değişken olup, sahip olduğu genlerin tipi ile ilgilidir. Beta 0 Thalasemi tipi Orak hücre-Beta Thalasemi hastalığında, hemoglobin patterni, homozigot Orak Hücre Anemisine benzer. Yani hemoglobin elektroforezinde sadece Hb S, F ve A2 mevcuttur. Beta + Thalasemi geni taşıyanlarda ise bu hemoglobine ek olarak Hb A'da mevcuttur. Bu durumda hastalık daha hafif seyreder.

Klinik bulgular, krizlerle seyreden ve kronik hemolitik anemi ile birlikte bulunan orak hücre anemisine benzer. Hafif vakalarda splenomegali bulunabilir (23).

Hemoglobin O Arab-beta thalassemia kombinasyonu : (70)

İlk defa 1977 yılında Efremov ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Hastalar, thalassemia ve hb O Arab genlerini heterozigot olarak taşırlar. Bu kombinasyon çok sık görülmemekle beraber en sık Arablarda ve Bulgaristan'da yaşayanlarda görülür.

Splenomegali, sol kosta yayını 2-5 cm geçer.

Beta thalassemia'da görülen tipik kemik değişiklikleri yoktur.

Hemoglobin 6-8 g/dl, retikülosit %3.5-8.2 arasında değişir. Periferik kanda Thalasemik değişiklikler ve normoblastlar görülür.

Kliniği beta thalassemia intermedia'ya benzer.

TEDAVİ

Thalassemia majörlü hastalarda, hipoksiyi düzeltmek için 1960'lerde transfüzyon, demir birikimini azaltmak için 1970'lerde kelatör tedavi, kür sağlamak için 1980'lerde kemik iliği transplantasyonu uygulanmıştır (54). Son zamanlarda da gen tedavisi gündemdedir.

Thalassemi intermedialı hastalar, majördeki gibi düzenli ve sık kan transfüzyonuna ihtiyaç duymazlarken thalassemi minörlü hastalar hiç bir tedaviyi gerektirmezler.

Hipersplenizm gelişen beta thalassemia majör ve intermedia'lı hastalara splenektomi yapılır.

Beta thalassemia majörlü birçok hasta, hastalığın komplikasyonu olarak, fazla demirin organlarda aşırı derecede birikmesinden dolayı 16-24 yaşları arasında kaybedilir. Total vücut demiri 40 gramı bulunca organ fonksiyon bozuklukları, 60 gramın üzerinde de tedaviye dirençli kalb yetersizliği oluşur. Bu nedenle vücutta biriken fazla demiri atmak için Desferroksamine uygulanır.

Bu tedavilerin yanısıra hemolizden dolayı artan ihtiyacı karşılamak amacıyla Folik asit ve B6 vitamini kullanılır.

Son zamanlarda yüksek doz kullanılan E vitaminin eritrosit ömrünü uzattığı hakkında görüşler vardır. Bu nedenle tedavide yer alabilir (39,41,49,57).

E ViTAMİNİ (ALFA- TOKOFEROL)

E vitamini, bitkilerde, özellikle filizlenmiş buğday tanesinde, pirinçte, pamuk çekirdeğinde var olan ve yağda eriyebilen bir vitamindir. Bu vitamin kümes hayvanları ve gelişmiş omurgalılarda doğurganlık için gereklidir.

Tokoferol "tocopherol" kelimesi, eski Yunanca tokos "çocuk doğurma", pherein "taşıma" kelimelerinden türemiştir.

Doğal olarak oluşan 7 tokoferol vardır. Doğada yaygın şekilde dağılmış ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip bulunan alfa-tokoferol'dür.

insanlarda E vitamini eksikliğinin belirtileri kas güçsüzlüğü, kreatinüri ve çabuk harab olan (dayanıksız) eritrositlerdir (44).

Alfa Tokoferol, ince barsaktan kolayca absorbe olur, muhtemelen şilomikronlar içinde karaciğere ve lipoproteinler ile de periferik dokulara taşınır. Mitokondriumun fosfolipidleri, endoplazmik retikulum ve plazma membranları alfa-tokoferole karşı spesifik affiniteye sahiptirler ve E vitaminin bu yerlerde konsantre olduğu anlaşılmaktadır.

E vitamininin en az 2 metabolik rolü vardır.

- 1-Doğanın en güçlü yağda çözünen antioksidanıdır.
- 2-Selenyum metabolizmasında spesifik fakat tam olarak anlaşılmamış rol oynar.

E vitaminin plazma lipoproteinleri ve organel fosfolipidleri içindeki düzeyi 4 faktöre bağlıdır:

- 1.Tüketilmekte olan alfa tokoferol miktarı;
- 2.Diyet içinde bulunan pro-oksidan ve antioksidanların düzeyi;
- 3.Diyetle alınan selenyumun yeterlilik düzeyi;
- 4.içinde sülfür taşıyan aminoasidlerin diyetle alınışı.

E vitamini, sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinin ilk savunma hattıdır. Bununla beraber, yeterli miktarda E vitamininin varlığı halinde bile bazı peroksidler teşekkül eder. Selenyum, glutatyon peroksidazın yapısına girerek, peroksidler membranlara zarar vermeden önce

onları yok eder ve ikinci bir savunma hattı sağlanmış olur. Böylece E vitamini ve selenyumun, sellüler ve subsellüler elementlerin zarar görmesine karşı önleyici etkileri açığa çıkar. Bu etkiyle de çevreden gelen fiziksel ve kimyasal zararlı saldırılar ve diğer streslerle başa çıkmak için gerekli olan organeller korunur. Alfa tokoferol reversibl oksidasyona kolayca girmez; Bu oksidasyonun ürünü 2 hidroksil grup aracılığıyla glukronik asitle birleşir ve safra ile atılır.

Selenyum en az 3 yolla E vitaminini idareli kullanır veya E vitamini ihtiyacını azaltır: 1.Selenyum normal pankreas fonksiyonu için ve bu nedenle E vitamini dahil lipidlerin sindirilmesi ve absorpsiyonu için gereklidir. 2.Glutatyon peroksidazın bir komponenti olarak selenyum, peroksidlerin yok olmasına yardım eder ve bu nedenle lipid membranların poliansatüre asitlerinin peroksidasyonunu azaltır. 3.Bilinmeyen bir yolla selenyum, E vitamininin, kan plazma lipoproteinleri içinde tutulmasına yardım eder.

Tersine olarak, E vitamini, en azından deney hayvanlarında, selenyumun vücuttan kaybını önleyerek veya onu aktif bir şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır (50).

Yan etkileri:

Diğer yağda eriyen vitaminler gibi (A ve D vitamini) fazlası toksiktir. Anemik çocuklarda parenteral demire hematolojik cevap yüksek doz alfa tokoferol ile suprese olur. E vitamininin aşırı kullanımı A vitamini depolarını azaltır. Günde 300-400 IU E vitamininin uzun süreli kullanımı nadiren sadece oral antikoagülanlara artmış hipoprotrrombinemik cevap yaratabilir. Bununla beraber günde 400-800 IU E vitamininin uzun süreli kullanımı bulantı, kas zaafiyeti, halsizlik, baş ağrısı, bulanık görme yapabilir. Çok yüksek dozlarda ise(2.000-12.000 IU/gün) gastrointestinal sistem bozuklukları, gonad fonksiyonlarında azalma ve kreatinüri yapabilir. Semptomlar ilaç kesildikten sonra birkaç hafta içinde kaybolur (4).

SIALİK ASİD : (N-Asetil nöraminik asit)

Nöraminik asitin N-açıl türevleridir. Nöraminik asit, 9 karbonlu bir türev monosakkariddir. Nöraminik asidin asetilleşmiş şekline N-Asetil nöraminik asit, glikolilleşmiş şekline N-kolil nöraminik asit denir (20,62,68,75).

N-Asetil nöraminik asit (sialik asid) Fruktöz-6-P'ın glutaminden aldığı amin grubu ve bir dizi reaksiyon sonunda oluşturduğu N-Asetil mannozaminle, fosfoenol piruvattan meydana gelir.

Sialik asid insan ve hayvan vücudunda glikoproteine ve az miktarda da türev oligo ve polisakkaridlere glikozidik bağla bağlanan yapısal ünitelerdir (20,28,75).

Hücre membranları ve hücre örgütlerinin glikolipid ve glikoproteinlerinde bulunan oligosakkarit zincirlerinin önemli bir yapı taşıdır. Hücre membranlarının çok küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen büyüme, hareket, endositoz, morfogenez, trasformasyon gibi hücreysel olaylarda önemli rol alır.

Omurgalı dokularında yaygın bir şekilde bulundukları gibi bazı bakteri türlerinde de izole edilmiştir.

Sialik asitler, oligosakkaridlerin yapısına golgi kompleksinde katılır. Golgi kompleksinde en az 4 değişik sialil transferaz enzimi bulunur ve protein bağlantılı oligosakkaritlerin sialilasyonu için CMP-sialik asidi donör olarak kullanılır. CMP-sialik asitin sentezi bütün hayvan hücrelerinin nükleusunda olur. Diğer nükleotidlere bağlı şekerlerin sentezi ise sitoplazmadadır. Sialik asitler glikoprotein ve gangliyositlerin sentezi esnasında oligosakkarit zincirinin terminalinde subterminal galaktoz artığına bağlı olarak bulunur. Bu proteine bağlı şekilde dolaşımda saatlerce veya birkaç gün kalır. Bir süre sonra terminal sialik asid kalıntıları bazı organlardaki sialidaz (nöraminidaz) etkisiyle ayrılır. Galaktoz veya N-Asetil galaktoz amin açığa çıkar ve karaciğer tarafından dolaşımdaki glikoproteinler temizlenir. internalizasyon için birkaç galaktozun açığa çıkması yeterli değildir, çok sayıda galaktoz residülerinin açığa çıkması gerekmektedir. Sialik asid negatif yüklü olup, pozitif yüklü iyonları (Ca^{++}) bağlayıcı bir özellik gösterir. Bu nedenle katyon değişimi yaptığı ve reseptör gibi davrandığı gösterilmiştir.

Sialik asid vücutta birçok yerde örneğin; tükürük müsininde, eritrosit zarında, gastrik mukusta, sinir hücrelerinde, sinaptik aralıkta, Ig'lerde ve bazı tip apoprotein, hormon ve enzimlerin yapısında bulunur.

insan ve kobaylarda submaksiller müsinde fukoz ve galaktoz bulunduğu gibi sialik asitte bulunur. Sialik asid arttıkça tükürük salgılarının kıvamı artar. Ayrıca gastrik mukusta, submaksiller musine benzer ve az oranda sialik asid içerir (62).

Sialik asid, glikoprotein yapısındaki hipofizer hormonların içinde de yer alan maddelerden biridir. Glikoprotein hormonların hedef hücre reseptörleri tarafından tanınması için sialik asidin gerekli olmadığı tahmin edilmektedir (76). Kolera toksini ve interferon gibi maddelerin yapısına katılmaktadır. Bazı bakterilerin yüzeylerinde kapsüller sialik asid mevcuttur.

Sialik asidin, hücre periferinde glikoprotein ve glikolipid yapılarına girerek hücre antijenitesinde önemli rol oynadığı son yıllarda yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Nöraminidaz ile ayrılan serbest sialik asidin hücre yüzeyinde kalan parçası (alfa galaktozil?) otoantijen özellik kazandığından otoantijenlerin oluşmasında sialik asidin de rolü olduğu düşünülmüştür (21).

Eritrosit zarında bulunan ve bir glikoprotein olan glikophorinin yapısında da sialik asid bulunur. Glikophorinin N-Terminal ucunda ilk 50 residü oligosakkaridleri içerir. Hücre dış yüzeyinde yer alan oligosakkaridlerin %75'i sialik asitten oluşmuştur.

Hücre periferinin diğer bileşenlerinde olduğu gibi sialik asid miktarı da büyümede ve hücre mitozu sırasında artmaktadır.

Hücre zarında sialik asid serbest ve bağlı olmak üzere iki şekildedir (62).

Serumda total sialik asid düzeyleri proteine ve lipide bağlı sialik asid düzeylerinin toplamıdır (28). Bunun 1/3'ü proteine, 2/3'ü lipide bağlı olarak bulunur (60,62).

Ayrıca sialik asid bakımından zengin olan gangliyositler mono, di ve tri sialil gruplar halinde, sinir hücrelerinden zengin olan bölgelerde bulunurlar. Sialik asid NANA(N-Asetil nöraminik asit) aldolazın etkisiyle mannozamin ve piruvata yıkılır.

Sialik asid seruloplazminin yapısına da girer.

Tümör hücre yüzeyinde genellikle sialik asid artışı vardır ve sialoglikoproteinler bu hücreler tarafından kana akıtılır veya sekrete edilir. Bu artış bir tip kanser için spesifik olmayıp melanoma, akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrointestinal sistem, hemopoetik sistem, jinekolojik sistem için de geçerlidir (10,16,26,30,31,34,58,69).

Thalassemia'da membran sialik asid düzeyi çok düşük bulunmuş, orak hücreli anemide ise hem hücre membranında hem de serumda sialik asid düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (27,29,33).

Silver ve arkadaşları, akut faz reaktanlarının artışı ile sialik asid değerlerinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir (76).

Yaş, cinsiyet, sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı sialik asid değerlerini etkiler (22,76).

HİPOLİPİDEMi

Thalassemia majör ve orak hücreli anemide, 1955 yılında Allamanis, 1957 yılında Panizon protein elektroforezinde albuminde orta derecede düşüklük, gama globulin fraksiyonunda yükselme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptamışlar. Bu bulgular bazı çalışmacıları kronik hemolitik anemilerde lipid metabolizması hakkında araştırma yapmaya yöneltmiş. 1960 yılında Choremis ve arkadaşları 32 Cooley ve 2 orak hücreli anemisi olan hastaların lipid elektroforezlerinde α 1 fraksiyonunda azalma ve β fraksiyonunda artış tespit etmişler ve bunların serum lipoproteinlerinin dağılımı ile ilgili değil, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilgili olduğunu bildirmişler (15). 1975 yılında Westerman, 1979 yılında Shrede ve Seip de trigliserid yüksekliği ile olan veya olmayan plazma kolesterol düşüklüğü tarif etmişler (42,73). 1978 yılında Giardini ve arkadaşları, 1984 yılında Maioli ve arkadaşları, 1975 yılında Ameri ve arkadaşları, 1972 yılında Rao ve arkadaşları 1977 yılında ise Seip ve Shrede beta thalassemia majörde plazma total kolesterolünü ve HDL kolesterolü düşük, trigliseridi yüksek bulmuşlar. Bu bulguların metabolik nedeninin lipoprotein partiküllerinin anormalliklerinden olup olmayacağı ortaya konulamamıştır (5,40,42,48,55).

1991'de Goldfarb ve arkadaşları 67 homozigot beta talassemialı hastada çalışmış ve bu hastaların total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerini düşük, trigliseridlerini ise hafif yüksek bulmuşlar. Orak hücreli anemide de homozigot beta talassemia'daki değerlere benzer sonuçlar elde etmişler. Ayrıca beta talassemia majör ile intermedia arasında da lipid fraksiyonları arasında fark görülmüş. Talassemia majörde intermedia'ya göre HDL kolesterol daha düşük, total kolesterol ise daha yüksek bulunmuş. HDL kolesterolün normalden farklı olarak bazı hastalarda 2, bazı hastalarda 3 farklı fraksiyonu saptanmış ve tüm talasemik lipoproteinlerin trigliseridden zengin, kolesterolden fakir olduğu gözlenmiş. Homozigot beta talassemia'da LDL ve HDL kolesterol düşüklüğü iyi anlaşılmamakla beraber anormal eritrositlerin oksidatif denatürasyonu sonucu serumda aşırı oksijensiz radikaller oluştuğu, bunların da muhtemelen gerek HDL, gerekse LDL kolesterolün metabolik davranışını değiştirdiği ve modifiye olmuş lipoproteinlerin makrofajlar tarafından uptake'inin arttığı yazılmış. Gerek LDL ve gerekse HDL kolesterolün eski popülasyonunun klirensinin artması da anormal yapıdaki daha az olgun lipidlerin serumda bulunmasına yol açar ve yıkımın artmasından dolayı serum lipid değerleri düşer diye açıklanmaya çalışılmış (42,60,64).

YÖNTEM VE GEREK:

Bu çalışma 1992-1993 yıllarında İstanbul Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Hematoloji Bilim dalı polikliniğine başvuran 5 beta talassemia majör, 13 beta talassemi intermedia, 1 beta talassemi + orak hücreli anemi, 1 beta talassemia + Hb O Arab'dan oluşan 20 beta talassemia'lı hastayı kapsar. Hastalar uzun süredir beta talassemia tanısı ile takip edilmekteydi. 20 talasemik hastanın plazma E vitamini ve serum sialik asid düzeylerine bakıldı ve hastalara 3 ay süre ile 800 mg oral E vitamini (Epyhnal 100mg çiğneme tableti-Roche) verildi. 20 hastanın ancak 12 tanesi ilaçları düzenli olarak kullanabildi. ilaçları düzenli olarak kullanan 12 hastanın her ay kan sayımlarına ek olarak 1. ve 3. aylarda plazma E vitamini ve 3. ayda serum sialik asid düzeylerine ve retikülositlerine bakıldı.

12 tıp öğrencisi ve 4 hasta refakatçisinden oluşan tamamen sağlıklı 16 kişi kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Bunların da plazma E vitamini ve serum sialik asid düzeylerine bakılarak hasta grubu ile karşılaştırıldı.

Tüm vakalarda Hemogloblin, hematokrit, lökosit,

trombosit, MCV, MCH, MCHC, otomatik kan sayım aleti olan Cell Dyn (C-1600)'de değerlendirildi. Periferik kan yayma preparatları May-Grünwald-Giemsa ile, retikülositler krezil mavisi ile boyanarak hazırlandı. Hemogloblin elektroforezi, sellüloz asetat membran elektroforezi ile gerektiğinde agar jel elektroforezi ile, Hemogloblin A2 miktar tayini D52 sellüloz kolon kromatografisi ile, hemogloblin F Singer ve arkadaşlarının alkali denatürasyon tekniği ile, haptogloblin düzeyleri ise kit kullanılarak İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı (3,32,61). Serum ferritini Endokrinoloji laboratuvarında RIA yöntemi ile ticari kit kullanılarak, serum demir ve demir bağlama kapasitesi SMA A2 cihazı, serum bilirubinleri Jendrassik Grof tekniği, protein elektroforezi Technicon Helena elektroforez sistemi ile, HDL kolesterol çöktürüldükten sonra, kolesterol ve trigliserid çöktürülmeden enzimatik yöntem ile RA-XT seçimli otoanalizörde biokimya laboratuvarında bakıldı.

Çalışmamızda istatistik hesapları yapmak amacıyla Mann Whitney U ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Ayrıca verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma uygulandı ve gerekli durumlarda ortancaları hesaplandı. Korrelasyon kurmak amacıyla da Spearman sıra korrelasyonu metodu uygulandı.

Plazma E Vitamini tayini

Hashin ve Schuttringer metodunun modifikasyonu ile plazma E vitamini tayini yapıldı (43).

EDTA içeren tüpün içine alınan venöz kan santrifüje edildi ve plazması ayrıldı. Bu ayrılan plazma eğer hemen çalışılmayacaksa en fazla 30 gün süreyle saklanmak üzere kuru bir tüpe alınarak -20°C'de bekletildi, E vitamini tayini yapılacağı zaman dondurulmuş olan plazma eritildi. Kuru tüpdeki 1 ml plazma içine 1 ml mutlak etanol eklendi ve solüsyon karıştırıldı. Daha sonra bu karışımın içine 2 ml heptan eklendi, tekrar karıştırıldı ve tüp 3000 devirde tekrar 5 dakika santrifüje edildikten sonra bu karışımdan alınan 1 ml solüsyona 0.2 ml % 0.147 bathophenanthroline, 0.1 ml % 0.04 FeCl₃ ve 0.1ml %6.23 H₃PO₄ eklendi ve spektrofotometrede 532 nm de E vitamini tayin edildi. E vitamini için kullanılan standart 1 mililitrede 1 mg E vitamini içeriyordu. Standart 10 dakika sonra okundu.

Serum sialik asid tayini:

Serum sialik asid miktarını tayin etmek amacıyla Boehringer Mannheim Biochemica'nın ürettiği sialik asid kiti kullanıldı (kat.no. 784 192)

Prensip: Glikosid bağla bağlı sialik asid, nöraminidaz enzimiyle hidrolize olur. Serbest N-Asetil nöraminik asit (Ac Neu) açığa çıkar.

Ac Neu-Aldolaz varlığında, serbest Ac Neu, N-asetil mannoz amin ve piruvata dönüşür:

Piruvat, $MgCl_2$, Flavın adenin dinükleotid (FAD) ve tiamin pirofosfat (TPP) varlığında piruvat oksidaz ile asetil-fosfat, karbondioksit ve hidrojen peroksida dönüşür. Oluşan hidrojen peroksid miktarı, serbest Ac-Neu'e eşittir. 4-aminoantiprin (4-AAP) ve N-Etil-N-2-hidroksietil-3 toluidin (EHMT) varlığında peroksidaz tarafından absorbansı 550 nm'de ölçülen kırmızı bir boyaya çevrilir (79).

Kimyasal maddeler:

1. Lyofilize reaktif karışımı A: Nöraminidaz ve 4-aminoantiprin içerir.
2. Lyofilize reaktif karışımı B: Nöraminik asit aldolaz, piruvat oksidaz, peroksidaz, flavın adenindinükleotidaz (FAD), ve Tiamin pirofosfat (TPP) içermektedir.
3. Fosfat tampon solüsyonu: Magnezyum klorür ve N-etil-N-2-hidroksietil-3-toludin içerir.
4. Aqueous solüsyonda deterjan
5. Lyofilize standart serum

Deneyin yapılışı:

A ve B reaktifleri 5 ml tampon çözeltiyle çözüldü (stabilite $+4^{\circ}C$ 'da 1 hafta veya oda sıcaklığında 24 saattir).

Standart 1 ml distile suda çözüldü (stabilite $+4^{\circ}C$ 'de bir haftadır).

	<u>Deneyin tüpü</u>	<u>standart tüpü</u>	<u>Kör tüpü</u>
Hasta serumu	0.02 ml	-	-
Standart serum	-	0.02 ml	-
Distile su	-	-	0.02 ml
Reaktif A solüs	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Reaktif B solüs	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml

iyice karıştırıldı. 37 santigrat derecede 20 dakika bekletildi.

Deterjan 2 ml 2 ml 2 ml

karıştırıldı. 550 nm'de absorbands olarak kör tüpe karşı 60 dakika içinde oda ısısında okundu.

Hesaplama:

S.A.konsantrasyonu (mg/100 ml)= deney/standart x C

C= Standardın konsantrasyonu

Normal değerleri (79)

Erkeklerde: n= 449

X= 68.9 mg/100 ml

1 s.s= 5.54mg/100 ml

Kadınlarda: n= 96

X=70.2 mg/100ml

1 s.s.= 3.81 mg/100ml

Total : n= 545

X= 69.1 mg/100ml

1 s.s.= 5.29 mg/100ml

Tablo 1: Hastaların yaş, cins, memleket ve thalassemia tiplerine göre dağılımı.

NO	İSİM	YAŞ	CİNS	D. YERİ	TANI
1	Ş. C.	35	E	BULGARİST	İTERMED
2	A. Ç.	30	E	DENİZLİ	İTERMED
3	A. E.	30	E	YUNANİSTA	MAJÖR
4	A. S.	26	E	BULGARİST	İTERMED
5	A. K.	16	E	BULGARİST	MAJÖR
6	E. H.	16	K	YUNANİST	TAL+ORAK
7	H. B.	16	K	BULGARİS	MAJÖR
8	İ. A.	23	E	URFA	İTERMED
9	S. A.	66	K	ANTALYA	İTERMED
10	S. D.	33	K	KARS	İTERMED
11	S. P.	18	K	ÇANKIRI	İTERMED
12	Ş. Y.	23	E	BULGARİS	MAJÖR
13	M. S.	57	K	MERSİN	İTERMED
14	Ş. B.	25	E	BULGARİS	İTERMED
15	Ş. K.	26	E	BULGARİS	MAJÖR
16	A. B.	23	E	KASTAMONU	İTERMED
17	Y. G.	31	K	TEKİRDAĞ	İTERMED
18	M. A.	57	E	KIRKLAREL	TAL+HB O
19	Ö. G.	17	E	BALIKESİR	İTERMED
20	İ. G.	13	E	BALIKESİR	İTERMED

ortalama

29

s. s.

14.8

ortanca

25.5

TAL+ORAK: Talasemi-orak hücre

Tal+HB O: Talasemi-Hb O Arab

kombinasyonu

İTERMED: β thalassemia intermedia

MAJÖR : β thalassemia majör

Tablo 2: Beta talasemik hastaların fizik muayene bulguları.

NO	İSİM	HEP. MEGA	SPL. MEGA	SPL. EKTOM	KEM. DEĞİŞ
1	Ş. C.	+	+++	-	+
2	A. Ç.	+	-	+	+
3	A. E.	+	-	+	+
4	A. S.	+	++	-	+
5	A. K.	+	++	-	+
6	E. H.	+	+	-	+
7	H. B.	+	-	+	+
8	İ. A.	+	++	-	+
9	S. A.	+	-	+	+
10	S. D.	-	++	-	+
11	S. P.	+	-	+	+
12	Ş. Y.	+	++	-	+
13	M. S.	+	-	+	+
14	Ş. B.	+	+	-	+
15	Ş. K.	+	-	+	+
16	A. B.	+	+	-	+
17	Y. G.	+	+	-	+
18	M. A.	+	-	+	+
19	Ö. G.	+	-	+	+
20	İ. G.	+	+++	-	+

HEP. MEGA: Hepatomegali

SPL. MEGA: Splenomegali (+):Kosta kavsini 2-3parmak,

(++): " " 4-5 "

(+++): " " 6 " geçiyor.

SPL. EKTOM:Splenektomi

KEM. DEĞİŞ:Kemik değişiklikleri

Tablo 3: Hastaların kan değerleri.

NO	iSiM	HB g/dl	HCT %	ERİTRO SİT/mm3	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	RET %	HAPT mg/l
1	Ş.C	5.7	17.7	3390000	52	16.8	32.2	8.2	AZ
2	A.G.	7.6	23	2740000	84	27.7	33	4.5	AZ
3	A.E.	5.6	16.8	2020000	83	27.7	33.3	1.8	AZ
4	A.S.	7.8	22.7	3900000	58	20.0	34.4	4.8	AZ
5	A.K.	8	22.4	3160000	71	25.3	35.7	4	AZ
6	E.H.	7.7	23.6	3580000	66	21.5	32.6	6	AZ
7	H.B.	9.1	27	3220000	84	28.3	33.7	3	AZ
8	İ.A.	7.3	22.	3640000	62	20	32.8	4.6	AZ
9	S.A.	7.9	24	3250000	74	24.3	32.8	5	AZ
10	S.D.	7.2	21.	3190000	67	22.6	33.6	4.8	AZ
11	S.P.	8.7	25.3	4280000	59	20.3	34.4	8.4	AZ
12	Ş.Y.	7.7	22.1	350000	63	22	34.8	6.2	AZ
13	M.S.	7.6	22.6	3050000	74	24.9	33.6	2.6	AZ
14	Ş.B.	8.4	22.8	4850000	47	17.3	36.8	1.6	AZ
15	Ş.K.	7.8	24.7	2900000	85	26.9	31.6	3.6	AZ
16	A.B.	5.8	18.4	3470000	53	16.7	31.5	4.2	AZ
17	Y.G.	9.0	29	4630000	63	20	33	4	AZ
18	M.A.	9.0	29	4020008	72	23	35	3	Z
19	Ö.G.	7.6	21.7	2890000	75	26.3	35	11.2	AZ
20	İ.G.	8.8	24.8	3590000	69	24.5	35.5	3.6	AZ
ortalama		7.7	23.1	3464000	68.1	22.8	33.8	4.7	
s.s.		1.0	3.2	658000	11.2	3.7	1.4	2.3	

RET:Retikülosit
HAPT:Haptoglobin

Tablo 4: Hastaların Fe, TIBC ferritin değerleri ve Hemogloblin elektroforezleri.

NO	iSiM	FE gama	TIBC gama	FER ng/ml	HBA2 %	HB F %	HB O %	HB S %
1	Ş.C.	105	180	++	5	15	-	-
2	A.Ç.	250	255	+++	3.5	20	-	-
3	A.E.	185	195	+	5.7	24	-	-
4	A.S.	75	315	+	3.9	72	-	-
5	A.K.	210	225	+++	1.5	57	-	-
6	E.H.	95	315	+	4.7	25.6	-	69.7
7	H.B.	240	255	+++	1.7	11.4	-	-
8	İ.A.	90	285	+	2.5	60	-	-
9	S.A.	230	255	+	3.6	14.3	-	-
10	S.D.	95	180	++	3.4	51	-	-
11	S.P.	75	285	+++	5.4	40	-	-
12	Ş.Y.	180	225	+++	3.2	23.5	-	-
13	M.S.	220	260	+++	0.8	15.9	-	-
14	Ş.B.	45	225	+++	6.5	6.9	-	-
15	Ş.K.	240	280	+++	3.0	27.4		
16	A.B.	95	180	+++	5.9	20.0	-	-
17	Y.G.	130	285	++	4	5.3	-	-
18	M.A.	240	255	+++	-	-	86	-
19	Ö.G.	225	300	+++	2.5	30.2	-	-
20	İ.G.	105	330	+	1.4	70	-	-
ortalama		156	254		3.59	31.0		
s.s.		71	47		1.64	21.0		

FE:Serum demiri, TIBC:Serum demir bağlama kapasitesi, FER: Ferritin (+):300-700, (++) :700-1000, (+++) :1000 ng/ml'nin üzerinde

Tablo 5: Hastaların protein ve bilirubin değerleri.

NO	İSİM	T. PROTEİN g/dl	ALBUMİN g/dl	G. GLOB g/dl	T. B. mg/dl	İ. B.
1	Ş.C.	7.3	4.1	1.6	2.1	2.0
2	A.Ç.	8.3	3.0	3.7	3.3	2.5
3	A.E.	8.9	2.7	4.4	6.0	2.45
4	A.S.	7.7	3.6	2.2	2.1	2.0
5	A.K.	7.0	3.5	1.4	4.4	3.25
6	E.H.	8.0	5.0	1.9	0.95	0.75
7	H.B.	8.2	4.1	1.9	3.2	2.95
8	İ.A.	8.4	4.4	2.4	3.4	3.3
9	S.A.	8.0	4.1	2.4	2.8	2.35
10	S.D.	7.2	4.3	1.5	1.5	1.25
11	S.P.	7.3	4.4	1.4	2.79	2.38
12	Ş.Y.	7.8	4.9	1.1	1.95	1.85
13	M.S.	7.3	4.1	1.3	0.65	0.55
14	Ş.B.	8.0	4.7	1.7	2.8	2.6
15	Ş.K.	6.8	3.2	2.1	2.3	2.1
16	A.B.	7.3	4.2	1.4	1.8	1.6
17	Y.G.	7.5	4.4	1.5	1.55	1.4
18	M.A.	8.2	3.8	2.2	1.65	1.55
19	Ö.G.	8.5	3.8	2.5	1.95	1.55
20	İ.G.	7.6	3.7	2.0	1.7	1.55
ortalama		7.76	4.0	2.03	2.4	2.0
s.s.		0.66	0.6	0.81	1.2	0.7

T. PROTEİN: Total protein, G. GLOB: Gama globulin
T. B.: Total bilirubin, İ. B.: indirekt bilirubin

Tablo 6: Talasemik hastalarda gelişen komplikasyonlar.

NO	İSİM	KALB	IgG>	D. M.	HepB	HepC	Taş	Oper
1	Ş. C.	var	+	-	+-	-	+	
2	A. Ç.	var	+	-	G	G	-	
3	A. E.	var	+	+	+-	+	+	+
4	A. S.	var	+	-	+	G	-	
5	A. K.	yok	+	-	+-	+	+	
6	E. H.	yok	-	-	G	G	+	
7	H. B.	yok	+	-	+-	+	-	
8	İ. A.	var	+	-	G	G	-	
9	S. A.	var	+	+	+-	G	+	+
10	S. D.	yok	-	-	+	G	-	
11	S. P.	yok	-	-	+-	G	+	+
12	Ş. Y.	yok	-	-	G	G	+	
13	M. S.	var	+	-	+	G	+	+
14	Ş. B.	*	+	-	*	*	-	
15	Ş. K.	var	*	*	*	*	*	*
16	A. B.	*	*	*	*	*	*	*
17	Y. G.	yok	-	-	G	G	-	
18	M. A.	var	+	+	+	G	+	
19	Ö. G.	var	+	-	+-	G	+	
20	İ. G.	yok	+	-	+-	G	+	

KALB: Kalb tutulumu,

IgG>: Serumda IgG düzeyinin 1.5g/dl'nin üzerinde olması,

D.M.: Diabetes Mellitus, HepB: Geçirilmiş Hepatit B infeksiyonu

[+]: halen taşıyıcı, [+-]: taşıyıcı değil, geçirmiş fakat direnç

kazanmış, [G]: geçirmemiş), HepC: Geçirilmiş Hepatit C infeksiyonu,

Taş: Safra kesesi taşı,

Oper: Kolesistektomi operasyonu.

* : bakılmamış

Tablo 7: Hastaların plazma E vitamini ve serum sialik asid düzeyleri.

NO	iSiM	E ViTAMİN mg/100ml	SiALİK A. mg/ml
1	Ş.C.	0.250	0.390
2	A.Ç.	0.521	0.260
3	A.E.	0.302	0.413
4	A.S.	0.389	0.610
5	A.K.	0.443	0.430
6	E.H.	0.387	0.376
7	H.B.	0.326	0.440
8	i.A.	0.580	0.497
9	S.A.	0.331	0.417
10	S.D.	0.412	0.580
11	S.P.	0.437	0.480
12	Ş.Y.	0.389	0.500
13	M.S	0.324	0.723
14	Ş.B.	0.437	0.480
15	Ş.K.	0.500	0.343
16	A.B.	0.910	0.602
17	Y.G.	0.393	0.600
18	M.A.	0.437	0.500
19	Ö.G.	0.608	0.482
20	i.G.	0.673	0.570
ortalama		0.452	0.485
s.s.		0.151	0.108

Tablo 8: E vitamini kullanan hastaların tedavi öncesi ve sırasındaki plazma E vitamini ve serum sialik asid değerleri.

E ViTAMiNi (mg/100ml)					SiALiK ASiD (mg/ml)	
NO	iSiM	0. AY	1. AY	3. AY	0. AY	3. AY
1	Ş. C.	0.250	0.527	0.730	0.390	0.388
2	A. Ç.	0.521	0.706	0.660	0.260	0.380
3	A. E.	0.302	0.759	0.663	0.413	0.847
4	A. S.	0.389	0.950	0.734	0.610	0.497
5	A. K.	0.443	1.000	0.810	0.430	0.380
6	E. H.	0.387	0.904	0.853	0.376	0.388
7	H. B.	0.326	0.549	1.010	0.440	0.781
8	i. A.	0.580	0.950	1.030	0.497	0.738
9	S. A.	0.331	0.916	0.756	0.417	0.369
10	S. D.	0.412	0.750	1.520	0.580	0.641
11	S. P.	0.437	1.410	1.170	0.480	0.528
12	Ş. Y.	0.388	0.935	0.728	0.500	0.550
ortalama		0.397	0.863	0.889	0.449	0.540
s. s.		0.092	0.234	0.255	0.094	0.173

Tablo 9: E vitamini kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki Hemogloblin ve Hematokrit değerleri.

HB DEĞERLERİ (g/dl)

HCT DEĞERLERİ (%)

NO	İSİM	0. AY	1. AY	2. AY	3. AY	0. AY	1. AY	2. AY	3. AY
1	Ş.C.	5.7	6.4	8.3	7.4	17.7	20	26	23
2	A.Ç.	7.6	10.2	9.2	7.6	23	31	28	23
3	A.E.	5.6	7.2	6.1	6.3	16.8	22	18.2	20.2
4	A.S.	7.8	9.2	7.7	7.3	22.7	27	22.5	22.5
5	A.K.	7.0	8.5	8.4	6.9	20.1	24.7	28	25
6	E.H.	8.6	8.2	8.8	8.4	26.9	25.2	26	28
7	H.B.	8.5	7.9	6.6	7.7	25	24.8	18.6	25.6
8	İ.A.	8.5	8.6	8.6	9	26.7	27	25	25.5
9	S.A.	8.2	8.2	9	9	24.6	25.2	28	27
10	S.D.	6.3	6.5	6.2	7.4	21	21	20.3	21.7
11	S.P.	8.5	10.1	8.7	8.8	25.1	30	28.4	26.7
12	Ş.Y.	6.8	7.5	7.2	7.2	20.5	22.1	22	22
	ortalama	7.4	8.2	7.9	7.8	22.5	25	24.3	24.2
	s.s.	1.1	1.2	1.1	0.9	3.3	3.4	3.8	2.4

Tablo 10: E vitamini kullanan hastaların
tedavi öncesi ve sonrası
retikülosit (%) değerleri.

RETİKÜLOSİT (%).

NO	İSİM	0. AY	3. AY
1	Ş. C.	8.2	4.8
2	A. Ç.	4.5	4.8
3	A. E.	1.8	7.8
4	A. S.	4.8	6.8
5	A. K.	4.0	4.5
6	E. H.	6.0	12.4
7	H. B.	3	4
8	İ. A.	5	4
9	S. A.	4.6	5.2
10	S. D.	4.8	4.2
11	S. P.	8.4	14.8
12	Ş. Y.	6.2	7
ortalama		5.1	6.7
s. s.		1.9	3.5

Tablo 11: Sağlıklı kontrol grubunun kan değerleri.

	iSiM	CiNS	YAŞ	HB g/dl	HCT %	ERiT 103	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	RET %	E ViT mg/100ml	S.A. mg/ml
1	A.U	E	55	13.1	39.5	4.760	83	27.5	33.	0.8	0.955	0.660
2	M.B.	E	40	13.4	41.1	6.220	66	21.5	32.6	1.5	0.935	0.700
3	M.E.	E	42	15.5	44.2	5.320	83	29.5	35.1	1	1.062	0.670
4	C.D.	E	23	15.4	44.3	4.520	98	34.1	34.8	1.2	1.240	0.519
5	U.G.	E	21	16.4	46.5	5.340	87	30.7	35.3	1.4	1.060	0.812
6	Ö.Y.	K	22	15	43.1	4.630	93	32.4	34.8	0.5	0.949	0.917
7	S.E.	K	21	12.9	37.9	5.410	70	23.8	34	0.9	0.983	0.727
8	S.Ç.	K	23	13.8	40.4	4.810	84	28.7	34.2	2	0.988	0.769
9	K.A.	E	24	17.4	48.1	5.530	87	31.5	36.2	1.5	0.994	0.583
10	M.K.	K	21	13.9	39.7	4.460	89	31.2	35	1	0.994	0.902
11	H.C.	E	24	16.7	47.5	4.500	86	30.3	35.2	1.5	1.010	0.801
12	H.Y.	K	21	11.8	35.1	4.560	77	25.9	33.6	0.9	0.930	0.677
13	M.G	E	22	17.6	49.3	5.670	87	31	35.7	1.8	0.965	0.855
14	Ş.A.	K	23	13.9	40.8	4.690	87	29.6	34.1	1.6	0.795	0.703
1	M.A.	E	23	5.8	44.8	5.090	88	31	35.3	1.4	0.834	0.760
16	M.K.	K	22	14.5	41.1	4.570	90	31.7	35.3	1	1.020	0.609
ortalama			26.7	14.2	42.7	5.000	84.7	29.4	34.6	1.25	0.982	0.729
s.s.			9.9	2.8	3.9	0.520	8.0	3.3	1.0	0.4	0.098	0.112

Tablo 12: Sağlıklı erkeklerin kan değerleri.

	iSiM	HB g/dl	HCT %	ERiT x103	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	E ViT mg/100ml	S. A. mg/ml
1	A. U	13.1	39.5	4.760	83	27.5	33.	0.955	0.660
2	M. B.	13.4	41.1	6.220	66	21.5	32.6	0.935	0.700
3	M. E.	15.5	44.2	5.320	83	29.5	35.1	1.062	0.670
4	C. D.	15.4	44.3	4.520	98	34.1	34.8	1.240	0.519
5	U. G.	16.4	46.5	5.340	87	30.7	35.3	1.060	0.812
6	K. A.	17.4	48.1	5.530	87	31.5	36.2	0.994	0.583
7	H. C.	16.7	47.5	4.500	86	30.3	35.2	1.010	0.801
8	M. G	17.6	49.3	5.670	87	31	35.7	0.965	0.855
9	M. A.	5.8	44.8	5.090	88	31	5.3	0.834	0.760
ortalama		14.59	45.03	5.310	85	29.68	34.8	1.006	0.707
s. s.		3.66	3.23	610	8.37	3.53	1.2	0.112	0.111

Tablo 13: Sağlıklı kadınların kan değerleri.

	iSiM	HB g/dl	HCT %	ERiT x103	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	E ViT mg/100ml	S. A. mg/ml
1	Ö. Y.	15	43.1	4.630	93	32.4	34.8	0.949	0.917
2	S. E.	12.9	37.9	5.410	70	23.8	34	0.983	0.727
3	S. Ç.	13.8	40.4	4.810	84	28.7	34.2	0.988	0.769
4	M. K.	13.9	39.7	4.460	89	31.2	35	0.994	0.902
5	H. Y.	11.8	35.1	4.560	77	25.9	33.6	0.930	0.677
6	Ş. A.	13.9	40.8	4.690	87	29.6	34.1	0.795	0.703
7	M. K.	14.5	41.1	4.570	90	31.7	35.3	1.020	0.609
ortalama		13.69	39.73	4.730	84.29	29.04	34.43	0.951	0.758
s.s.		1.05	2.57	0.320	8.12	3.18	0.61	0.075	0.115

Tablo 14: Tedaviden önce ve sonra transfüzyon ihtiyaçları.

NO	iSiM	Tran. sık	Ted. önce	Tedavide
1	Ş. C.	nadiren	-	-
2	A. Ç.	arada	2-3ayda1	3ayda1kez
3	A. E.	sık	ayda 1	1.5ayda 1
4	A. S.	nadiren	-	-
5	A. K.	sık	2ayda1	2ayda1
6	E. H.	nadiren	6ayda1	-
7	H. B.	sık	3haftada1	4haftada1
8	i. A.	arada	3ayda1	-
9	S. A.	3ayda 1	3ayda 1	-
10	S. D.	arada	3ayda1	-
11	S. P.	sık	1.5ayda 1	-
12	Ş. Y.	sık	ayda1	1.5ayda1

Tablo 15: Hastaların serum sialik asid ve lipid değerleri.

NO	iSiM	SİALİK A. mg/ml	KOLESTEROL mg/dl	TRİGLİSERİ mg/dl	HDL KOLES
1	Ş.C.	0.390	94	60	29
2	A.G.	0.260	102	64	36
3	A.E.	0.413	109	93	24
4	A.S.	0.610	84	109	30
5	A.K.	0.430	97	102	26
6	E.H.	0.376	71	82	49
7	H.B.	0.440	155	174	34
8	i.A.	0.497	104	168	40
9	S.A.	0.417	90	84	20
10	S.D.	0.580	86	97	31
11	S.P.	0.480	78	188	32
12	Ş.Y.	0.500	142	216	31
13	M.S	0.723	206	116	43
14	Ş.B.	0.480	86	128	36
15	Ş.K.	0.343	143	104	36
16	A.B.	0.602	155	174	34
17	Y.G.	0.600	135	92	20
18	M.A.	0.500	119	132	25
19	Ö.G.	0.482	97	215	27
20	i.G.	0.570	90	129	35
ortalama		0.485	112.2	126.4	31.9
s.s.		0.108	33.9	47.4	7.3

Tablo 16: Kontrol grubunun serum lipid ve sialik asid değerleri.

	İSİM	KOLEST mg/dl	TRİGLİS mg/dl	HDL-KOLES mg/dl
1	A. U.	217	117	48
2	M. B.	214	111	40
3	M. E.	427	193	37
4	C. D.	164	47	34
5	U. G.	262	123	35
6	K. A.	97	97	18
7	H. C.	104	96	20
8	M. G.	150	120	30
9	M. A.	218	114	48
10	Ö. Y.	176	96	43
11	S. E.	201	149	34
12	S. Ç.	168	50	36
13	M. K.	176	64	20
14	H. Y.	204	120	48
15	Ş. A.	182	116	46
16	M. K.	196	152	35
ortalama		197.3	110.3	35.8
s. s.		74.0	37.3	9.9

BULGULAR:

Çalışmamızda incelenen 20 kişilik hasta grubunun 5'i beta talassemia majör, 13'ü beta talassemia intermedia, 1'i orak hücreli anemi + beta talassemia, 1'i de Hb O Arab + beta talassemia kombinasyonu idi. Kontroliere düzenli gelmemek, ilaç kullanmaktan hoşlanmamak gibi nedenler yüzünden 8 hasta çalışma dışı bırakıldı ve geri kalan 12 hasta 3 ay süre ile düzenli olarak günde 800 mg E vitamini (Ephynal 100 mg çiğneme tableti-Roche) kullandı. ilacı kullanan 12 hastanın 4'ü beta talassemia majör, 7'si beta talassemia intermedia, 1'i ise Orak hücre + beta talassemia kombinasyonu idi. 16 kişiden oluşan kontrol grubu ise tamamen sağlıklı bulundu. Vak'aların 7'sini (%35) kadın, 13'ünü erkek (%65) beta talasemik hastalar oluşturmaktaydı. Tedavi olan hastaların ise beş tanesi (%41.7) kadın, yedi tanesi erkek (%58.3) idi. Kontrol grubunda da yedi kadın (%43.7), 9 erkek (%56.2) vardı. Hastaların yaşları 13-66 (ortalama 29 ± 14.8 yıl, ortancası 25.5 yıl), kontrol grubunun yaşları 21-55 yıl (ortalama 26.7 ± 9.9 yıl) arasında değişmekte idi. Çalışma grubumuzdaki hastaların 7'si Bulgaristan, 2'si Yunanistan, 1'i Mersin, 1'i Urfa, 1'i Antalya, 1'i Tekirdağ, 1'i Kırklareli, 2'si Balıkesir, 1'i Kastamonu, 1'i Denizli, 1'i Kars, 1'i Çankırı doğumlu idi. Tablo 1'de hastaların, tablo 11'de ise kontrol grubunun dağılımı görülmektedir.

Fizik muayenede hastalarımızın hepsinde solukluğun yanı sıra kemik değişiklikleri ve hepatomegali mevcuttu. 9 hastaya hipersplenizm bulgularının ortaya çıkmasından dolayı splenektomi uygulanmıştı. 11 hastada ise splenomegaliye rağmen henüz hipersplenizm gelişmemişti. Dalak kosta kavsini 4 hastada 2-3 parmak, 5 hastada 4-5 parmak, 2 hastada ise 6 parmak geçiyordu (Tablo 2).

Hemoglobin değerleri hastalarda 5.6-9.1 gram (ortalama 7.7 ± 1.0 gram), tedavi olan grupta yine 5.6-9.1 gram olmasına rağmen ortalaması 7.62 ± 1.1 gram, kontrol grubunda ise 11.8-17.6 gram (ortalama 14.8 ± 1.7 gram) arasında değişmekteydi. Hematokrit değerleri ise hastalarda % 16.8-29 (ortalama % 23.1 ± 3.2), ilaç kullananlarda yine % 16.8-26.9 olmasına rağmen ortalaması % 22.5 ± 3.3 , kontrol grubunda % 35.1 -49.3 (ortalama % 42.7 ± 3.9) arasında bulundu.

Eritrosit sayıları da hastalarda 2.020.000-4.630.000/mm³ (ortalama 3.464.000 $\pm$ 658.000/mm³), kontrol grubunda 4.500.000 -6.220.000/mm³ (ortalama 5.000.000 $\pm$ 520.000/mm³ arasında değişiyordu. Hastalarımızın hemoglobin, hematokrit, eritrosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo 3,11). Ortalama eritrosit hacmi (MCV) hastalarda 47-99 fl (ortalama 68.1 $\pm$ 11.2 fl), kontrol grubunda 66-98 fl. (ortalama 84.7 $\pm$ 8 fl), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) hasta grubunda 16.7-28.3 pg, (ortalama 22.6 $\pm$ 3.7 pg), kontrol grubunda 21.5-34.1 pg (ortalama 29.4 $\pm$ 3.3 pg) arasında değişmekteydi. Hasta ve kontrol grubunun MCV ve MCH'leri aralarındaki fark da ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 3,11). Ortalama eritrosit hematokriti (MCHC) hastalarda 31.5-36.8 g/dl (ortalama 33.8 $\pm$ 1.4 g/dl), kontrol grubunda ise 32.6-36.2 g/dl (ortalama 34.6 $\pm$ 1.0 g/dl) arasında idi. Hasta ve kontrol grubunun MCH'si arasındaki fark anlamsız olarak değerlendirildi ($p > 0.10$) (Tablo 3,11).

Sağlıklı erkek ve kadınlarda sırasıyla ortalama hemoglobin 14.59 $\pm$ 3.66, 13.69 $\pm$ 1.05 g/dl, hematokrit %45.03 $\pm$ 3.23, %39.73 $\pm$ 2.57, eritrosit 5.310.000 $\pm$ 610.000/mm³, 4.730.000 $\pm$ 320.000/mm³, MCV 85 $\pm$ 8.37, 84.29 $\pm$ 8.12 fl, MCH 29.68 $\pm$ 3.53, 29.04 $\pm$ 3.18 pg, MCHC 34.8 $\pm$ 1.2, 34.43 $\pm$ 0.61 g/dl olarak bulundu. Hemoglobin, eritrosit, MCV, MCH, MCHC değerlerinde kadın ve erkek arasında fark yoktu ($p > 0.05$), hematokritde ise fark anlamlı olarak düşük ($p < 0.01$) bulundu (Tablo 12,13).

Retikülosit değerleri tüm hastalarda % 1.6-11.2 (ortalama % 4.7 $\pm$ 2.3), tedavi grubunda 1.8-8.4 (ortalama % 5.1 $\pm$ 1.9), kontrol grubunda % 0.8-2 arasında, (ortalama % 1.25 $\pm$ 0.4) seyrediyordu. Hastaların retikülosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 3,11). Tüm hastaların haptogloblin düzeyi 21 mg/litre'nin altında ölçüldü (Tablo 3). Serum demir değerleri 45-250 mikrogram/dl (ortalama 156 $\pm$ 71 mikrogram/dl), serum demir bağlama kapasitesi 180-330 mikrogram/dl arasında (ortalama 254 $\pm$ 46 mikrogram/dl) bulundu (Tablo 4). Altı hastanın (%30) serum ferritini 300-700 ng/ml, üç hastanın (%15) 700-1000 ng/ml arasında, 11 hastanın ise (%55) 1000 ng/ml'nin üzerinde idi (Tablo 4).

Hastaların hemoglobin A2 değerleri % 0.8-6.5 arasında, ortalama %3.59 $\pm$ 1.64, hemoglobin F değerleri % 5.3-70 arasında, ortalama %31.03 $\pm$ 21.05 idi (Tablo 4). Beta thalassemia+hemoglobin O Arab kombinasyonu bulunan hastada Hb O Arab %86, orak hücreli anemi+beta thalassemia kombinasyonu olan hastada ise Hb S %69.7 düzeyinde bulundu (Tablo 4).

Hastalarımızın total proteini 6.8-8.2 (ortalama 7.75 ± 0.56) g/dl, albumini 2.7-5.0 (ortalama 4.0 ± 0.6) g/dl, gama globulin 1.1-4.4 (ortalama 2.03 ± 0.8) g/dl arasında bulundu. Total proteinleri normal düzeylerde, albuminleri 3 hasta dışında normalin üzerinde idi. Albumini en düşük olan hastada hepatit C'ye bağlı kronik aktif hepatit ve hemokromatoz, diğer ikisinde ise hemokromatoza bağlı karaciğer yetersizliği saptanmıştı. Gama globulinler ise 20 hastanın 13'ünde normalin üzerinde (1.5 g/dl) bulundu (Tablo 5).

Serum total bilirubini 0.65-6mg/dl (ortalama 2.4 ± 1.2) serum indirekt bilirubini ise 0.55-3.25 mg/dl arasında (ortalama 2.0 ± 0.7 mg/dl) idi (Tablo 5).

Kalb tutulumu hastaların 10. tanesinde (%50) mevcuttu (Tablo 5).

Protein elektroforezinde Ig G artışı 14 hastada (%70) saptandı.

Hepatit markerlerine bakılan 17 hastanın 12'si (%70.5) B Hepatiti geçirmişti. Bunlardan 8 tanesi (%47) direnç kazanmıştı ve 4 tanesi (%23.5) ise taşıyıcı durumunda idiler. 3'ünde de (%17.6) Anti HCV (+) olarak saptandı (Tablo 6).

Hasta grubundaki 11 hastada safra kesesinde ultrasonografi ile taş görülmüştü ve bunların 6 tanesine koledoktomi uygulanmıştı (Tablo 6).

Plazma E vitamini düzeyi ortalaması hastalarımızda tedavi öncesi 0.452 ± 0.151 mg/100 ml, kontrol grubumuzda ise 0.982 ± 0.098 mg/100 ml olarak hesaplandı. Ortalama E vitamini sağlıklı kadınlarda 0.951 ± 0.075 , sağlıklı erkeklerde ise 1.006 ± 0.112 mg/100 ml idi ve sağlıklı kadın ve erkeklerdeki E vitamini arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 12,13). Hasta ve sağlıklı grup arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 7,11).

Tedavi gören 12 beta talasemik hastanın plazma E vitamini düzeyinin ortalaması tedavi öncesi 0.397 ± 0.092 tedavinin 1. ayında 0.863 ± 0.234 , tedavinin 3. ayında 0.889 ± 0.255 mg/100 ml olarak bulundu. Aradaki fark tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı ve tedavi öncesi ile tedavinin 3. ayı arasında anlamlı ($p < 0.0019$), ($p < 0.001$), tedavinin 1 ve 3. ayları arasında anlamsız olarak değerlendirildi ($p > 0.50$) (Tablo 8).

Serum sialik asid düzeyleri ortalaması tedavi öncesi tüm hastalarda 0.485 ± 0.108 kontrol grubunda ise 0.729 ± 0.112 mg/ml bulundu. Aradaki fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.001$) (Tablo 7,11). Kontrol grubunda sağlıklı kadınlar ile erkekler arasında serum sialik asid düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 12,13).

Serum sialik asid düzeyi ortalaması tedavi öncesi 0.449 ± 0.094 , tedavinin 3. ayında 0.540 ± 0.173 mg/ml bulundu. Tedavi öncesi ile arasındaki fark anlamsız kabul edildi ($p > 0.10$) (Tablo 8).

Hemoglobin değerlerinin ortalaması hastalarda tedavi öncesi 7.4 ± 1.1 gram, tedavinin 1. ayında 8.2 ± 1.2 gram, 2. ayında 7.9 ± 1.1 gram, 3. ayında 7.8 ± 0.9 gram olarak bulundu. Tedavi öncesi değerler ile aradaki fark 1. ayda anlamlı ($p < 0.05$), 2. ayda anlamsız ($p > 0.05$), 3. ayda anlamsızdı ($p > 0.10$). Ayrıca tedavinin 1. ve 2. ayları, 1. ve 3. ayları, 2. ve 3. ayları arasındaki farklar da anlamsızdı ($p > 0.25$) ($p > 0.25$) ($p > 0.50$) (Tablo 9).

Hematokrit değerlerinin ortalaması da tedavi öncesi $\%22.5 \pm 3.3$, tedavinin 1. ayında $\%25 \pm 3.4$, 2. ayında $\%24.3 \pm 3.8$, 3. ayında $\%24.2 \pm 2.4$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayındaki değerler arasındaki fark anlamlı değerlendirildi ($p < 0.05$). Fakat tedavi öncesi ile 2. ay arasındaki değerler arasında anlamlılık yoktu ($p > 0.10$). Buna rağmen tedavi öncesi ile tedavinin 3. ayı arasındaki farklılık anlamlı idi ($p < 0.05$). Tedavinin 1. ve 2. ayları, 2. ve 3. ayları arasındaki farklar da anlamsız olarak değerlendirildi ($p > 0.25$) ($p > 0.50$) (Tablo 9).

E vitamini kullanan hastaların retikülosit değerleri tedavi öncesi $\%5.1 \pm 1.9$, tedavinin 3. ayı $\%6.7 \pm 3.5$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ile sonrası değerler arasındaki fark anlamsızdı (Tablo 10).

Serum sialik asidindeki düşüklüğün lipid düşüklüğü ile ilgili olabileceğini düşünerek retrograt olarak hasta ve kontrol grubunun lipidlerine (kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol) bakıldı. Ortalama olarak hastalarımızın ve kontrol grubumuzun kolesterolü 112.2 ± 33.9 ve 197.3 ± 74 , trigliseridi 126.4 ± 47.4 ve 110.3 ± 37.3 , HDL kolesterolü 31.9 ± 7.3 ve 35.8 ± 9.9 mg/dl olarak bulundu (Tablo 15,16). Beta talasemik hastalarımızda sağlıklı kontrol grubuna göre total kolesterolü anlamlı derecede düşük ($p < 0.01$) bulduk.

Trigliserid ve HDL kolesterol değerleri arasında ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca serum sialik asidi ile kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol miktarları arasında bir korelasyon olup olmadığını test ettik ve bu amaçla Spearman sıra korelasyon testini uyguladık. Test sonucunda bu değişkenler arasında bir korelasyon olmadığı saptandı.

Hastalarda

sialik asid-kolesterol	ro= 0.198	p>0.05
sialik asid-trigliser.	ro= 0.438	p>0.05
sialik asid-HDL koles.	ro= -0.05	p>0.05

kontrol grubunda

sialik asid-kolesterol	ro= -0.33	p>0.05
sialik asid-trigliser.	ro= -0.08	p>0.05
sialik asid-HDL koles.	ro= -0.41	p>0.05

bulundu (Tablo 15,16).

TARTIŞMA

Beta thalassemia'nın henüz kemik iliği transplantasyonu dışında spesifik bir tedavisi olmamasına rağmen semptomatik tedavi ile yaşam süresi olabildiğince uzatılmaya çalışılmaktadır. Kan transfüzyonu, hemolizden dolayı artan ihtiyacı karşılamak amacıyla folik asid ve B6 vitamini, vücutta biriken aşırı demiri azaltmak için kelatör ajan semptomatik tedaviyi oluşturur. Son zamanlarda ise artmış kullanımdan dolayı azalmış olan serum ve eritrosit E vitaminini yerine koyma tedavisi araştırma konusudur.

Biz bu nedenle 18 homozigot beta thalassemia, bir Hb O Arab + beta thalassemia, bir orak hücre + beta thalassemia kombinasyonu olan toplam 20 hastada E vitamini eksikliğini saptamak, E vitamini kullanımı ile bazı parametrelerde, özellikle transfüzyon ihtiyacında bir değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Hastalarımızın hepsi uzun yıllar önce beta thalassemia tanısı almış olup fizik muayene ve labaratuvar bulguları bu hastalık ile uyumlu bulundu. Kendilerine folik asid, B6 vitamini, ferritin değerleri 600 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda desferroksamin (2000mg/5gün/hafta) uygulanmakta, gerektiğinde eritrosit transfüzyonu yapılmakta ve hastalar belirli aralıklar ile kontrollere gelmekte idiler. Hastalarımıza 3 ay süre ile oral olarak 800 mg E vitamini (Ephynal 100 mg çiğneme tableti-Roche) uyguladık. Tedavi öncesi plazma E vitamini, serum sialik asid, retikülosit değerlerine bakılan 20 hastanın sekizi çeşitli nedenler ile çalışma dışı bırakıldığı için geriye kalan 12 hastada tedavi sonrası bu ölçümler tekrarlandı ve transfüzyon ihtiyaçlarında bir değişiklik olup olmadığı sorgulandı.

Hastalarımızın plazma E vitamini düzeyi ortalaması tedavi öncesi 0.452 ± 0.151 mg/100ml, sağlıklı kontrol grubumuzun ise 0.982 ± 0.098 mg/100 ml olarak bulundu ve aradaki fark oldukça anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo:7,11). Böylece talasemik hastalarda serum E vitamini düzeyinin düşük olduğunu göstermiş olduk. Beta thalassemia, orak hücreli anemi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde E vitamini düşüklüğü birçok çalışmacı tarafından gösterilmiştir (49,53,56,57,66,77,78). Beta thalassemia majörde hastaya sık olarak kan transfüzyonu yapılması gerektiğinden ve verici kanı da serum E vitamini düzeyini etkilediğinden bu hastalarda gerçek E vitamini düzeyini ölçmek mümkün olmamasına rağmen önemli derecede anemik olan, fakat sık kan transfüzyonunu gerektirmeyen beta thalassemia intermedia'da ölçüm daha doğrudur ve oldukça düşük olarak bulunur.

Transfüzyon yapılmamış hastalarda daha düşük E vitamini seviyelerinin nedeni açık değildir. Muhtemelen talassemia majörlü hastalara normal olan verici eritrositleri düzenli olarak eklendiği zaman normal eritrositler E vitamininin koruyucu antioksidan etkisine daha az ihtiyaç göstereceğinden serum E vitamini düzeyi olduğundan daha yüksek çıkabilir (57). Bizim çalışmamızda hastaların çoğu transfüzyona ihtiyaç gösterdiği için bulduğumuz serum E vitamini düzeyleri gerçeği yansıtmamasına rağmen gene de düşüktü. Ayrıca transfüzyon almayan hastalarımızın sayısı az olduğu için transfüze olan veya olmayan hastalarımızı kıyaslama şansımız da olmadı.

E vitamininin poliunsatüre yağ asidlerinde moleküler oksijenin nonenzimatik saldırısına karşı koruyucu olduğu bilinir (48,57). Aktif olarak belirtilen radikallerin eritrosit membranında reaktif metilen gruplarına sahip olan labil, poliunsatüre yağ asidleri ile reaksiyona girerek eritrosit harabiyeti ve hemolizde ana rolü oynadığı kabul edilir (14,57). 1972 yılında Mengel invivo olarak E vitamini eksikliği olan farelerde oksidan stres durumunda eritrosit yaşam şansının azaldığını göstermiştir (45). E vitamini eksikliğinde insan ve hayvan eritrositleri hidrojen peroksit varlığında invitro olarak hemolize uğrarlar. Lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA bu hastalarda yüksek olarak bulunur (56). Lizisin derecesi eritrosit membranının yağ asidlerinin otooksidasyondan eritrositi koruma yeteneğini gösterir (45). Bu her zaman serum E vitamini düşüklüğü ile birlikte değildir.

Nadiren hidrojen peroksit artmış eritrosit fragilitesi cevabı katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi diğer hücresel antioksidanların eksikliği sonucu da oluşabilir.

Beta talassemia'da E vitamini eksikliğinin nedeni hakkında birçok yorum yapılmıştır. Araştırmacılar önceleri serum E vitamini eksikliğini diyetle eksik alınmasına, hemosideroz ve ekstramedüller hemopoezden dolayı karaciğerde E vitamini depolarının azalmasına, E vitamininin serumda bağlandığı lipidlerin beta talassemia'da düşük olması gibi nedenlere bağlamışlarsa da daha sonra Corash ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları çalışmada serum E vitamini düzeyleri ile lipid düşüklüğü arasında ilişki olmadığını, serum E vitaminindeki düşüklüğün dayanıksız eritrositler tarafından fazla kullanım ile gösterilebileceğini ve E vitamini destek tedavisi ile serum E vitamini düzeyi arttırılırsa eritrosit membranında da artış sağlanıp hücrelerin oksidatif strese dayanıklılığının artacağını tespit etmişlerdir (12,18,49). Eritrosit E vitamini düzeyi serumdaki E vitamini düzeyi ile orantılıdır (49).

Biz 12 beta talasemik hastamıza daha önce de belirttiğimiz gibi 3 ay süre ile 800 mg oral E vitamini uyguladık. Tedavinin 1. ayı ve 3. ayı sonunda plazma E vitamini düzeylerine baktık. Tedavi öncesi ortalama 0.397 ± 0.092 mg/100ml olan plazma E vitamini düzeylerini tedavinin 1. ayında 0.863 ± 0.234 mg/100ml, 3. ayında 0.889 ± 0.255 mg/100ml olarak bulduk (Tablo 8). E vitamini kullanmaya başladıktan sonra hastalarımızın plazma E vitamini düzeylerini ilk değer 2 katından fazla bulmuştuk ve bu artış oldukça anlamlı idi ($p < 0.01$). Buna benzer olarak yapılan çalışmalarda da E vitamini düzeyleri ortalama 3 katı kadar artıyordu (18, 41, 49, 57).

Tablo 9'da görüldüğü gibi E vitamini tedavisi ile hastalarımızın hb, hct değerlerinde 3 ay sonunda bir yükseklik bulunmamasına rağmen, 1. ay sonunda bu değerlerde bir artma gözlemlendi (Hemogloblin tedavi öncesi 7.4 ± 1.1 , tedavinin 1. ayında 8.2 ± 1.2 , tedavinin 3. ayında 7.8 ± 0.9 gram/dl, HCT tedavi öncesi $\%22.5 \pm 3.3$, 1. ayında $\%25 \pm 3.4$, tedavinin 3. ayında $\%24.2 \pm 2.4$). 1. ay sonunda kan değerlerinde görülen hafif de olsa geçici artış ($p < 0.05$) takip ettiğimiz 3 ay içinde yüksekliğini koruyamadı ve başlangıç değerlerine döndü. Nedenini izah edemediğimiz bu durum için kullanılan E vitaminine karşı kısa süre içerisinde direnç gelişmesi fikri düşünülebilir. Literatürde buna benzer bir örnek ile karşılaşmadık. Çünkü daha önce yapılmış olan çalışmalarda 1. ayda kan değerlerine bakılmamıştı.

E vitamininin hemolizi azalttığı kısa süreli tecrübelerle de gösterilmiştir. Zannos ve arkadaşları 1974 yılında serum E vitaminini düşük buldukları 20 homozigot beta talassemialı hastaya parenteral olarak 200 mg E vitamini uygulamışlar. Tedaviden önce anormal olarak buldukları peroksid lizis testini tedaviden 15 saat sonra normal olarak tespit etmişler. Bu belki de bizim 1. ayda hastalarda görülen kan değerlerindeki yükselmeyi açıklamaya yardımcı olabilir (73).

Tablo 1'de görüldüğü gibi hastalarımızda hemolizin azaldığını gösterebilecek tedavi öncesine göre tedavi sonrasında retikülosit oranlarında da anlamlı bir azalma izlenmedi ($p > 0.1$). Hastaların bir kısmı E vitaminine başladıktan sonra kendilerini daha iyi hissettiklerini ve transfüzyon gerektirecek aşırı halsizlikleri olmadığını ifade ettiler. Hastaların kendilerini iyi hissetmesinin nedeni E vitamini eksikliğinde görülen kas güçsüzlüğünün düzelmesi mi, yoksa E vitamininin diğer hücrelere bilemediğimiz bir etkisi mi veya psikolojik kaynaklı mı olduğu bilinmemektedir.

Bizimkine benzer sonuç Rachmilewitz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada alınmış. Bu araştırmacılar 1979 yılında serum E vitamini düzeyini 0.500mg/100 ml'nin altında buldukları sekiz beta thalassemia majörlü hastaya oral olarak 750-1050 ü/gün E vitamini vermiş ve hepsinde eritrosit membranının lipid kısmına peroksidatif hasarı gösteren malonyl di aldehit (MDA) da azalma, yedi hastanın üçünde 12 ay sonunda eritrosit ömründe hafif uzama görmüşler (65), fakat bizim hastalarımızda olduğu gibi transfüzyon ihtiyacında bir değişiklik olmamasına rağmen hastalar kendilerini iyi hissetmişler (57). Ayrıca osmotik lizise eritrosit direnci artmış. Transfüzyon ihtiyacında değişiklik olmamış (51). Bu çalışmada az da olsa eritrosit ömründe uzama olmasına rağmen kan değerlerinde ve transfüzyon ihtiyaçlarında bir düzelme olmaması dekompanse hemolitik anemiye kompanse duruma getirmede E vitamininin yeterli olmadığını göstermektedir. Buna karşılık serum E vitamini düzeyi düşük olan kistik fibrozda E vitamini uygulaması sonucu tüm tedavi edilen hastalarda eritrosit ömrü uzamıştır. Çünkü kistik fibrozda eritrosit membranı normal yapıya sahiptir ve kistik fibrozun pankreası etkilemesi nedeniyle oral olarak alınan E vitamininin emilimi bozulmuştur ve bundan dolayı eritrosit E vitamini düşüktür. Parenteral olarak E vitamini uygulandığında serum ve eritrosit E vitamini düzeyi normale dönmüş ve eritrosit fonksiyonları normalleşmiştir. Oysa thalassemia'da E vitamini emiliminde bir bozukluk yoktur, bozukluk eritrosit membranındadır ve o da sadece lipidlerin patolojik değişikliklerine bağlı değildir. Örneğin protein oksidasyonunu gösteren sülfhidril grubu ve membranın dış yüzeyinde bulunan sialoglikoproteinler de azalmıştır ve bunlar E vitamini uygulanmasından etkilenmemişlerdir (57).

Beta thalassemik hastalarda E vitamininin verilme şekli ve dozu da tedaviye cevabı etkileyebilir. Örneğin bazı araştırmacılar oral olarak 750-1050 mg/gün E vitamini verdikleri zaman eritrosit ömründe uzama tespit etmelerine rağmen (57), bazı araştırmacılar ise 300 mg/gün gibi daha düşük dozlarda hiçbir cevap elde etmemişlerdir. Giardini ve arkadaşları (41) 30 homozigot beta thalassemia'lı hastanın 10'una oral, 20'sine parenteral 300 mg E vitamini uygulamışlar. Oral olarak tedavi edilen grupta MDA'da değişiklik gözlemez iken, parenteral olarak tedavi görenlerde serum ve eritrosit E vitamini düzeylerinde yükselme, MDA düzeyinde düşüklük saptamışlar ve sonuç olarak parenteral olarak verilen E vitaminin transfüzyon ihtiyacını azalttığı, transfüzyonlar arası süreyi uzattığını tespit etmişler ve oral olarak etkili olmamasının nedenini de kötü intestinal absorpsiyon olarak değerlendirmişler.

Bizim oral olarak kullandığımız E vitamini miktarı ve süresine uygun çalışma farklı bir hemolitik anemi tipine uygulanmış. 1980 yılında Corash ve arkadaşları oksidatif strese aşırı elverişli Akdeniz tipi G6PD eksikliği olan 23 kişiye 800 mg/gün oral E vitaminini 3 ay süreyle uygulamışlar. 3 ay sonra eritrosit yaşam süresinde uzama, Hb, Hct değerlerinde yükselme, retikülosit değerlerinde düşüklük saptamışlar ve tedaviye devam edildiğinde 1 yıl sonunda da bu düzelmenin devam ettiğini tespit etmişler (18).

Sialik asid daha önce de belirttiğimiz gibi eritrosit membranında negatif yük oluşturan ve azalması ile eritrositin hemolizine yol açan bir karbonhidrattır (29). Eritrosit yaşlandıkça membran sialik asidi azalır. Bununla beraber hemolitik anemilerin genç eritrositlerinde de membran sialik asidi düşük olarak bulunur. Eritrosit membranında sialik asidin altında kalan antijenik özellikteki alfa galaktozil olduğu düşünülen glikoprotein, sialik asid azalınca açığa çıkar, otolog IgG varlığında onunla birleşir ve eritrositler makrofaj tarafından fagosite edilerek hemolize olurlar (34).

Beta thalassemia'da eritrosit membranında sialik asidin düşük olduğu daha önce yapılmış olan çalışmalarda ortaya konulmasına rağmen (34), literatürde bu vaka grubunda serum sialik asid düzeyleri hakkında bir bilgiye rastlamadık. Ancak hemolitik anemilerden sadece orak hücreli anemide serum ve eritrosit membranı sialik asid düzeyini ortaya koyan tek bir araştırma mevcuttu. Bu çalışmada sialik asid düzeyi azalınca oraklaşma hızının arttığı ve oraklaşma krizinden normale dönüşün yavaşladığı ortaya konulmuştur. Gene bu çalışmada eksojen uygulanan sialik asidin oraklaşmaya hazır (presickled) eritrositleri geri döndürdüğü ve sialik asid konsantrasyonu ne kadar arttırılırsa geri dönmenin o kadar fazla olacağı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra sialidaz ile eritrosit membranındaki sialik asid uzaklaştırılınca eritrosit sialik asidinin azaldığı ve oraklaşma hızının arttığı gösterilmiş ve serum sialik asidindeki azalmanın membran sialik asidinin kaybını yansıttığı belirtilmiştir (33).

Çalışmamızda hasta grubunda serum sialik asidi düşük olup (0.485 ± 0.108 mg/ml) kontrol grubu ile (0.729 ± 0.112 mg/ml) karşılaştırıldığında oldukça anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 7,11).

Serumda sialik asidin 1/3'ünün proteinlere, 2/3'ünün ise lipidlere bağlı olarak dolaştığı bildirildiğinden (59,62) ve serum sialik asidi serum lipidlerinin arttığı durumlarda da artabileceğinden tespit ettiğimiz serum sialik asid düşüklüğünün protein ve lipidlerle ilgisini araştırdık. Bu nedenle hastaların protein ve lipidlerine baktık.

Hastalarımızın serum total protein ve albümini düşük olmadığı için serum sialik asidindeki düşüklüğü buna bağlayamadık. Bunun aksine hastalarımızda serum lipidlerinden, kolesterol ve HDL kolesterolü düşük bulduk.

Beta thalassemia'da serum kolesterolü birçok araştırmacı tarafından düşük bulunmuştur (5,15,40,42,48,55,73). 1991'de Goldfarb ve arkadaşları 67 homozigot beta thalassemialı hastanın total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerini düşük, trigliseridlerini ise hafif yüksek bulmuşlardır. Orak hücreli anemide de homozigot beta thalassemia'daki değerlere benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Hastalarımızın total kolesterolü (112.2 ± 33.9 g/dl), kontrol grubumuzun total kolesterolünden (197.3 ± 74 g/dl) anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$). Anlamsız olmakla beraber HDL kolesterol hastalarımızda (31.9 ± 7.3 g/dl) kontrol grubuna (35.8 ± 9.9 g/dl) göre düşük, trigliserid ise (hastalarda 126.4 ± 47.4 , kontrollerde 110.3 ± 37.3 g/dl) yüksek olarak tespit edildi (Tablo 15,16). Bizim hastalarımızda bulduğumuz sonuçlar Goldfarb'ın bulduklarına uygunluk göstermektedir. Bu çalışmacı HDL kolesterolün normalden farklı olarak bazı hastalarda 2, bazı hastalarda 3 farklı fraksiyonunu saptamış ve tüm talasemik lipoproteinlerin trigliseridden zengin, kolesterolden fakir olduğunu tespit etmiştir. Bazı çalışmacılar tarafından homozigot beta thalassemia'da LDL ve HDL kolesterol düşüklüğü iyi anlaşılmamakla beraber anormal eritrositlerin oksidatif denatürasyonu sonucu serumda aşırı oksijensiz radikaller oluştuğu, bunların da muhtemelen gerek HDL, gerekse LDL kolesterolün metabolik davranışını değiştirdiği ve modifiye olmuş lipoproteinlerin makrofajlar tarafından uptake'inin arttığı yazılmıştır. Gerek LDL ve gerekse HDL kolesterolün eski popülasyonunun klirensinin artması da anormal yapıdaki daha az olgun lipidlerin serumda bulunmasına yol açar ve yıkımın artmasından dolayı serum lipid değerleri düşer diye açıklanmaya çalışılmıştır (42,60,64).

Hastalarımızın kolesterol düzeyi düşük olduğu için, lipidler (Total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol) ile sialik asid arasında korrelasyon kurmaya çalıştık, fakat ilişki bulamadık ($p > 0.05$). Bu sonuç bize serum sialik asidindeki düşüklüğün eritrosit membranındaki sialik asid düşüklüğü ile ilgili olabileceğini düşündürdü. Tedavi sonrası sialik asid değerlerinde de bir değişiklik gözlenmemesi nedeniyle, E vitamininin, serum sialik aside, dolayısıyla eritrosit membranındaki sialik aside etkisi olamayacağı kanaatine vardık. 1975 yılında Durocher ve arkadaşları (33) orak hücre anemili hastalarda serum ve eritrosit sialik asidinde değişiklik bulmuşlar ve ancak bizim düşündüğümüz gibi serum sialik asidindeki düşüklüğün eritrosit

membranındaki sialik asid düşüklüğünü yansıttığını kanaatine varmışlar, fakat membranda olduğu gibi serumdaki sialik asidin niçin uzaklaştırıldığını açıklayamamışlar. Ayrıca serum sialik asidi sialidaz ile daha da azaltılırsa oraklaşmanın arttığını, eksojen sialik asid ile arttırılırsa oraklaşmanın geri döndüğünü ve bu olayların serum sialik asid konsantrasyonu ile ilgili olduğunu tespit etmişler.

SONUÇ

Serum sialik asid ve E vitamini düzeylerini düşük olarak bulduğumuz 20 homozigot beta thalassemia'lı hastaya 3 ay süre ile günde 800 mg oral E vitamini verdik. Bir aylık tedavi sonrası serum E vitamini, Hb, Hct, değerleri anlamlı olarak yükseldi, tedaviden üç ay sonra serum E vitaminindeki yüksekliğin devam etmesine rağmen, hemoglobin, hematokrit değerlerinin tedavi öncesi değerlere düştüğünü, sialik asidde ise anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik. Üç ay sonunda kan değerlerinde ve transfüzyon ihtiyacında önemli bir düzelme olmamasına rağmen hastaların kendilerini daha iyi hissettiklerini müşahade ettik. Bundan dolayı E vitamini, homozigot beta thalassemia'da dekompanse hemolitik anemiye kompanse duruma getirmede etkili bulunamıyorsa da hastaların kendilerini iyi hissetmeleri açısından kullanılmaya değer bir ilaç olduğu izlenimini edindik.

ÖZET:

Dünya üzerinde en sık genetik hastalık olduğu düşünülen beta talassemia'da tedavi konusunda arayışlar sürmektedir.

Kemik iliği nakli tek spesifik tedavi şekli olmasına rağmen çok pahalı, zahmetli ve ağır komplikasyonları açısından pratik uygulananan bir tedavi şekli değildir. Bu hastalara semptomatik tedavi yapılmaktadır. Kan transfüzyonu, kelatör tedavi, B6 vitamini, folik asid semptomatik tedaviyi oluşturur. Hemoliz ne kadar azalırsa kan transfüzyonu ve vücutta önemli organlarda demir birikimi o kadar azalır ve bunun sonucu gelişen ve fatal seyreden kalb yetersizliği, insuline bağımlı diabetes mellitus gibi komplikasyonlar o kadar geç olur.

E vitaminin, beta talassemia, orak hücreli anemi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi bazı hemolitik anemilerde, membran lipid peroksidasyonunu engelleyerek hemolizi ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı hakkında görüşler vardır. Biz de bu amaçla beta talasemik hastalarımıza E vitamini uyguladık ve serum sialik asid, E vitamini, Hb, HCT, retikülosit değerlerini takip ettik. Hastalarımızın 18'i homozigot beta talassemia, 1'orak hücre+ beta talassemia, 1'ise Hb O Arab + beta talassemia idi. Ayrıca 16 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubumuz vardı. Rutin kan sayımları ve retikülositin yanısıra plazma E vitamini ve eritrosit sialik asit değerlerine baktık. Daha sonra çalışma grubumuzdaki 20 hastanın 12'sine 3 ay süre ile oral olarak 800 mg E vitamini uyguladık. Tedavinin sonunda plazma E vitamini, serum sialik asit ve retikülosit değerlerine baktık. Ayrıca transfüzyon ihtiyacı ve hastanın kan değerlerindeki durumu inceledik. Bizim için önemli olan eritrositlerin hemolizini engelleyerek kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmak, aşırı hemoliz ve transfüzyonlar sonucu önemli organlarda demir birikimini önlemek, yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktı.

Fakat biz hastalarımızın kan değerlerinde önemli bir artış ve transfüzyon ihtiyacında büyük bir azalma tespit edemedik. Sadece hastalar kendilerini iyi hissettiklerini söylediler.

Ayrıca hastalarımızda eritrosit membranının bir komponenti olan ve talasemik eritrositlerde azaldığını bildiğimiz sialik asid değerlerine E vitamininin etkisini araştırmak amacıyla serum sialik asidine baktık ve serum sialik asidinde de eritrosit membranındaki gibi düşüklük gördük ve tedavi sonrası sialik asid'de önemli bir değişiklik olmadığını tespit ettik.

Hastalarımızın lipid değerlerinde daha önce başka çalışmacılar tarafından bulunanlara benzer şekilde total kolesterolde anlamlı, HDL kolesterolde anlamsız düşüklük, trigliserid'de de anlamsız yükseklik tespit ettik.

KAYNAKLAR

- 1-Aksoy M. Zwei Cooley-anamische Geschwister und ihre Eltern mit Thalassemia minor-symptomen. **Wien Klin Wschr.** 1952; 64:397.
- 2-Aksoy M. Abnormal haemoglobins in Turkey. **Abnormal haemoglobins-A Symposium** ed by (J H P Tonxis and J F Delatresnae), 1959. P.216. Blackwell Scientific Publications, Oxford
- 3-Alwater J and Schwartz E. Separation of hemoglobins. **Hematology.** (Edit WJ Williams, E Beutler, AJ Erslev, and W Rundles), McGraw-Hill Co. Blackistan Publication, New York, 1972, s.1366.
- 4-AMA Drug Evaluations. Fifth editions. Vitamin E. Prep. by the Ama Divisions of Drugs 1989. 52:1130-1132.
- 5-Ameri MR, Alebouyeh M, Ziai M, Conn RB. Hypertriglyceridemia in homozygous beta-thalassaemia. **Journal of pediatrics.** 87:1002-1003,1975.
- 6-Arcasoy A , Çavdar AO. Türkiye'de thalassemia sıklığı. Thalassemia sempozyumu 25 Kasım 1981, Ankara, Tıp Araştırma grubu Tübitak yayınları. No 540, S:13. 1982.
- 7-Ashiotis T, Zuchaiadis Z, Sofrmiadou K, Loukopoulos P, Stamatogannopoulos G. Thalassemia in Cyprus. **Br J Med** ii.38, 1973.
- 8-Aşardağ E. istanbul'da yüksek öğrenim gören Kıbrıs'lı Türkler'de Hb A2'si yüksek Beta Talasemi taşıyıcılığı sıklığı. **Uzmanlık tezi** 1990: istanbul.
- 9-Bargellesi A, Pontremoli S, Menini C, Conconi F. Excess of alpha globin synthesis in homozygous beta thalassemia and its removal from the red blood cell cytoplasm. **Eur J Biochem** 3:364, 1968.
- 10-Bayındır O, Çımrın D, Erilaçın S, Bayındır Ü, Uçan ES. Bronş kanserlerinde ve bronkoalveoler lavaj sıvısı lipide bağlı sialik asit düzeylerinin tanısai değeri. **Ege Üniv tıp Fak Dergisi**, 28/5:2209-2212, 1989.

- 11-Bate CM. Thalassemia in Cyprus. *Proc R Soc med*, 68-51, 1975.
- 12-Bieri JG, Evarts RP, Thorp S. Factors affecting the exchange of tocopherol between red blood cells and plasma. *Am J Clin Nutr*, 30:686-90, 1977.
- 13-Bunn HF, Forget B, Ranney H. *Human Hemoglobins* 1977 : 5;140.
- 14-Carrell RW, Winterbourn CC. Activated oxygen and haemolysis. *Brit J Haem*, 30;259, 1975.
- 15-Choremis C, Kyriakides V. studies on blood lipids and lipoproteins in thalassemia and sickle cell anemia. *J Clin Pathol*, 14;361-364, 1961.
- 16-Cohen AM, Allalouf D, Djalalotti M, Weigl K, Lehrer N, Levinsky H. Sialyl transferase activity in plasma cells of multiple myeloma. *Euro J Haem* 43:191-194, 1989.
- 17-Cooper BA. Megaloblastic anemia and disorders affecting utilization of vitamin B12 and folate in childhood. *Clin Haemat*, 5:631, 1976.
- 18-Corash L, Spielberg S, Bartsocas C, Boxer L, Steinherz R, Sheetz M, Egan M, Schlesselman J, Schulman JD. Reduced chronic hemolysis during high dose vitamin E administration in mediterranean type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med*, 303:416-420, 1980.
- 19-Çavdar AP, Arcasoy A. The incidence of alpha-thalassaemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol*, 15;312, 1971.
- 20-Çelik Y. Diyarbakır bölgesinde, sağlıklı kişilerde ötiroidili, hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda saptanan serum protein ve fraksiyonları, serum seruloplazmin ve sialik asit değerlerinin karşılaştırılması. *Uzmanlık tezi*. Diyarbakır, 1985.
- 21-Çımrın O, Bayındır O, Bayındır Ü, Çımrın A. idiopstik pulmoner fibroziste serum lipide bağlı sialik asit düzeylerinin tanısai değeri. *Ege Üniv Tıp Fak dergisi*. 28/5:2205-2208, 1989.
- 22-Çolpan L, Aydınol B. Akciğer kanserlerinde serum alkale fosfataz, sialik asit, seruloplazmin düzeyleri ve tanısai önemleri. *Doktora tezi*. Dicle Üniversitesi Biokimya Bilim Dalı, 1992.

23-Dinçol G. Beta ve Delta-Beta thalassemia tiplerinin ayrılmasında Hemogloblin analiz sonuçlarının değeri. **Doçentlik tezi.** istanbul Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı, 1977.

24-Dinçol G, Aksoy M, Erdem Ş. Beta Thalassemia with increased haemoglobin A2 in Turkey study in 164 thalassaemia heterozygotes. **Hum Hered**, 29:272, 1979.

25-Dinçol G, Aksoy M, Erdem Ş, Dinçol K, Kutlar A. A survey for hemoglobin varyants and High A2 B-Thalassemia in 1000 Turks. **North Cyprus Symposium** on abnormal hemoglobins and Thalassemia, 1984.

26-Dnistrian AM, Schwatz MK. Biochemical markers in cancer. **Clin Chem**, 30:1000-1001, 1984.

27-Dnistrian AM, Schwartz MK. Plasma lipid-bound sialic acid and carcinoembrynic antigenin cancer patients. **Clin Chem** 27/10: 1737-1739, 1981.

28-Doğan P, Muhtaroğlu S. Preeklampsi ve eklampside serum total ve lipide bağlı sialik asid seviyeleri. **Erciyes Tıp Fakültesi Dergisi**, 12:10-16, 1990.

29-Durocher JR, Payne RC, Conrad ME. Role of Sialic acid in Erythrocyte survival. **Blood**, 45:11-20, 1975.

30-Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE. Plasma lipid bound sialik acid alterations in neoplastic diseases. **Experientia**, 15,16/1:91-94,1990.

31-Dwivedi C, Dixit M, Kumar SS, Reddy H, Semenya KA, Hardy RE. Plasma sialic acid Alternationsin neoplastic disease. **J Med** 5/6:323-332, 1987.

32-Efremov GD and Huisman THJ. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. **Clin Haem**, 3:527, 1974.

33-Ekeke GI, Ibeh GO. Sialic Acid in Sickle Cell Disease. **Clin Chem** 34/7:1443-46, 1988.

34-Eliezer AR, Schinar E, Shalev O, Galili O, Schrier S. Erythrocyte membrane alterations in Beta Thalassaemia. **Seminars in Haematology**, 14:163-182, 1985.

35-Erbil KM, Jones JD, Klee GG. Use and limitations of serum total and lipid bound sialic asid concentrations as markers for colorectal cancer. **Cancer**, 55:404-409, 1985.

- 36-Erdem Ş. Thalassemia. istanbul Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Kitabı 1992. (Editör: K.Büyüköztürk) 9;479-80.
- 37-Farrell PM, Bieri JG. The occurrence and effects of human vitamin E deficiency: A study in patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest*, 60:233-41, 1977.
- 38-Finch CA, Deubelbeiss K, Cook JD, Eschbach JW. Ferrokinetics in man. *Medicine*, 49:17, 1970.
- 39-Gabuzda TG, Nathan TG, Gardner FH. The turnover of hemoglobins A, F and A2 in the peripheral blood of three patients with thalassemia. *J Clin invest*, 42:1678, 1953.
- 40-Giardini O, Uurgia F, Martino F, Mannasrino O, Corrado G. Serum lipid pattern in beta thalassemia. *Acta Haematologica*, 60:100-107, 1978.
- 41-Giardini O, Cantani A. Vitamin E therapy in homozygous Beta Thalassemia. *N Engl J Med*, 305:644, 1981.
- 42-Goldfarb AW, Eliezer A. Abnormal low and high density lipoproteins in homozygous beta-thalassaemia. *Brit J Haem*, 79:481-486, 1991.
- 43-Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G, Havivi E, Stein O, Stein Y. Effect of vitamin C and E supplementation on susceptibility of plasma lipoproteins to peroxidation induced by acute smoking. *Atherosclerosis*, 85:47-54, 1990.
- 44-Horwitt MK, Century B, Zeman AA. Erythrocyte survival Time and reticulocyte levels after Tocoferol Depletion in man. *Am J Clin Nutr*, 12:99-106, 1963.
- 45-Jacop HS, Lux SE. Degradation of membrane Phospholipids and thiols in peroxide hemolysis: Studies in vitamin E deficiency. *Blood*, 32: 549-567, 1968.
- 46-Ludlam CA. Haemoglobinopathies. *Clinical Haematology* 1992; 12:73-87.
- 47-Lukens JN. The Thalassemias and related disorders in *WINTROBE's Clinical Hematology*. Ninth edition. Philadelphia, 1993. (Edit: GR Lee, TC Bithell, JW Athens, JN Lukens) 39:1102-1146.
- 48-Maioli M, Cuccunur GB. Plasma lipids and lipoproteins pattern in beta-thalassemia major. *Acta Haematologica*, 71:106-110, 1984.

49-Marioleas LZ, Tzortzatzou F, Svolaki KD, Katerellos CH, Kavaliari M, Matsaniotis N. Serum vitamin E levels with Beta Thalassaemia Major: Preliminary report. *Br J Haem*, 26:193-199, 1974.

50-Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW. Vitamin E. Harper'in *Biokimyaya Bakışı* 1986; 173-175.

51-Modell CB, Stocks J. Vitamin E in thalassemia. *Brit Med J*, 2:259, 1974.

52-Plato CC, Ruchnogl DL, Gershowitz H. Studies on the distribution glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency thalassaemia and other genetic traits in the coastal and mountain villages of Cyprus. *Am J Hum Genet*, 16:267, 1964.

53-Panata GB et al. Plasma Tocopherol levels in Beta thalassemia heterozygotes. *Nutr Rep Int*, 27:811, 1983.

54-Piomelli S, Loew T. Management of thalassemia major. *Hematology / Oncology Clinics of North America*, 5:557-569, 1991.

55-Rao AV, Bai KL. Hypertriglyceridemia in thalassaemia major. *Journal of Indian Medical Association*, 59:15-17, 1972.

56-Rachmilewitz EA, Lubin BH, Shohet SB. Lipid membrane peroxidation in Beta Thalassemia Major. *Blood*, 47:495-505, 1976.

57-Rachmilewitz EA, Shifter A, Kahane I. Vitamin E deficiency in Beta Thalassemia major: changes in hematological and biochemical parameters after a therapeutic trial with alpha-tocopherol. *Am J Clin Nutr*, 32:1850-1858, 1979.

58-Riley M, Tautu C, Verazin G, Gregory J, Josiah S, Prorok JJ, Alhadeff JA. Evaluation of sialic acid concentrations in serum for the diagnosis and staging of breast cancer. *Clin Chem*, 36/1:161-162, 1990.

59-Seber O. Bronş kanseri ve kanser dışı Akciğer hastalıklarında bronş lavaj ve serum lipide bağlı sialik asit düzeylerinin tanısal değeri. *Gata Bülteni*, 26:593-602, 1984.

60-Shinar E, Rachmilewitz EA, Lux SE. Differing Erythrocyte membrane skeletal protein defects in alpha and beta thalassemia. *J Clin Invest*, 83:404-416, 1989.

61-Singer K, Chernoff AI, Singer L. Studies on abnormal hemoglobins I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematological disorders by means of alkali denaturation. *Blood*, 6:413, 1951.

62-Smith EL, Hill RL, Lechman IR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A. *Principles of Biochemistry: General aspects*. Yedinci baskı. McGraw-Hill Book company 1983; 453-456.

63-Stanley L, Schrier M, Cap F. Anemia Hemolysis. *Scientific American Medicine*, 4:2-40, 1988.

64-Steinberg D, Parthasaraty S, Carew TE. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med*, 320:915-924, 1989.

65-Stocks J, Dormandy TL. The Autoxidation of Human Red Cell Lipids Induced by Hydrogen Peroxide. *Brit J Haem*, 20:95-111, 1971.

66-Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haem* 23:713-724, 1972.

67-Sturgeon P, Finch CA. Erythrokinetics in Cooley's anemia. *Blood* 1957; 12:64.

68-Tietz NW. *Text book of Clinical Chemistry*. Birinci baskı. W.B. Saunders company, Philadelphia, 975-985, 1986.

69-Ülgenalp İ. Kadın genital kanserlerinde serum lipide bağlı sialik asid ölçümlerinin yeri. *GATA Bülteni*, 26:63-69, 1984.

70-Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia syndroms*. Blackwell Scientific publications Oxford, 1981: Chapter I, IV.

71-Weatherall DJ. *The Thalassaemia Syndroms*. Blackweell Scientific publications, Oxford, 1965; s84 (a)
s37 (b)

72-Weatherall DJ. Protein synthesis in the red cell: the thalassemias and related disorders. *Blood and Its disorders*. (Edit RM Hardisty, DJ Weatherall) Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1974; s.638

73-Westerman Mp. Hypcholesterolaemia and anaemia. *British Journal of Haematology*, 31:87-94, 1974.

74-Wickramasinghe SN, Letsky E, Moffatt B. Effect of α -chain precipitates on bone marrow function in homozygous β Thalassemia. *Brit J Haem* 1973; 25:123.

75-Yenson M. insan Biokimyası. Beşinci baskı, istanbul Üniversitesi yayınları, istanbul 1984. 150,388,675.

76-Yılmaz C, Tavlı T, Bayındır O, Birsen A, Özmen D. Tiroid hastalıklarında sialik asid. Ege Üniv Tıp Fak Dergisi. 28/5:1989-1997, 1989.

77-Zannos L, Mariolea F. Serum vitamin E levels With Beta-Thalassaemia Major: Preliminary Report. Br J Haem, 26:193-99, 1974.

78-Zannos L, Mariole F. Relationship between tocopherols and serum and serum lipid levels in children with α -thalassemia major. Am J Clin Nutr, 31:259, 1978.

79-Zoppi F. Colorimetric assay for the enzymatic determination of sialic acid (N-acetyl-neuraminic acid: Ac Neu) in serum. Biochim Clin 1985; 9:1078, 1985.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ