

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**$\beta$ -TALASEMİ MAJÖR VE  $\beta$ -TALASEMİ İNTERMEDİA  
OLGULARINDA HEMOSTATİK VE TROMBOTİK  
PROFİLİN TROMBOELASTOGRAFİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Pınar KURT**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Antalya, 2009**

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**$\beta$ -TALASEMİ MAJÖR VE  $\beta$ -TALASEMİ İNTERMEDİA  
OLGULARINDA HEMOSTATİK VE TROMBOTİK  
PROFİLİN TROMBOELASTOGRAFİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Pınar KURT**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. M. Akif YEŞİLİPEK**

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

**Antalya, 2009**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu alışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kalıtsal Kan Hastalıkları Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.  
12/05/2009

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Akif YEŞİLİPEK**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Üye: Prof. Dr. Volkan HAZAR**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Üye: Prof. Dr. Halil ERTUĞ**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Üye: Prof. Dr. Ayşen TİMURAĞAOĞLU**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hematoloji Anabilim Dalı

**Üye: Yrd. Doç. Dr. O. Alphan KÜPESİZ**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ONAY:**

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2009 tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr İsmail ÜSTÜNEL**  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Talasemiler, hemoglobinin globin zincirlerinde yapım azlığı veya hiç yapılamaması sonucu ortaya çıkan genetik hastalıklardır. Türkiye’de en çok görülen tipi beta talasemi'dir. Talasemili hastaların son yıllarda daha uzun yaşatılabilmeleri daha önce bilinmeyen komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Talasemi majör (TM) ve talasemi intermedia (Tİ) hastalığında hemostatik parametrelerde değişiklik olduğu bilinmektedir. Özellikle splenektomi geçiren talasemi hastalarında kronik hiperkoagülabilitenin varlığı kanıtlanmıştır. Talasemili hastalarda eritrosit membran fosfolipidlerinde görülen bozuklukların hiperkoagulopatiye neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada tromboelastografi cihazının yardımıyla talasemi hastalarında görülen hiperkoagülabilite durumunun membran defekti ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Literatürde talasemi hastaları ile ilgili TEG çalışması bulunmamaktadır. Talasemi olgularında oluşan eritrosit membran patolojisinin tromboza neden oluşturması TEG cihazında tam kanın kullanılması nedeniyle daha kapsamlı ve karşılaştırılabilir sonuç verebilir. TEG cihazının yardımıyla talasemi hastalarında literatürde daha önce değerlendirilmemiş pıhtılaşma sürecinin verileri elde edilebilecektir. Bu verilerle pıhtılaşma hızı, pıhtının kalitesi ve sağlamlığı, pıhtılaşmanın sonunda fibrinoliz düzeyi hakkında bilgi elde edilebilecek ve bu bilgiler ışığında talasemi hastalarındaki artan tromboz riskinin farklılıkları, hiperkoagülasyonun öngörülebilirliği ve tedavi gereksiniminde tedaviye yanıtı denetlenebilecektir. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde gerçekleştirildi. Çalışmamızda hasta grubu olarak 25 talasemi majör 10 talasemi intermedia ve kontrol grubu olarak 31 sağlıklı birey yer aldı. Örnekler TEG (Tromboelastografi) cihazı ile çalışıldı ve test metodu olarak EXTEM (Ekstrensik tromboelastometri) seçildi. Hasta ve kontrol grubu arasında tromboelastografik ölçütler karşılaştırıldığında pıhtılaşma zamanı, pıhtı oluşma zamanı, maksimum pıhtı sertliği parametrelerinde farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılık hasta grubu örneklerinin tromboelastografik açıdan daha erken koagülasyona başladığını, pıhtının daha hızlı oluştuğunu ve maksimum pıhtı sertliğinin daha fazla olduğunu ifade etmektedir.

Sonuç olarak TEG cihazının hemoglobinopatilerde kullanımının yaygınlaştırılması TM ve Tİ hastalarında görülen hiperkoagülabilitenin değerlendirilebilmesi için daha ayrıntılı bilgiler sunacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Talasemi majör, tromboelastogram (ROTEG), splenektomi.

## ABSTRACT

Thalassemia is a congenital disorder caused by a partial or complete deficiency of alpha or beta ( $\beta$ ) globin chain synthesis.  $\beta$ -thalassemia form is common among Turkish people. Improving survival of thalassemia patients cause to appear of undescribed complications before. Hemostatic changes have been described in patients with  $\beta$ -TM and  $\beta$ -TI. Hypercoagulability is known clearly especially in splenectomized thalassemia. It was provided that membrane phospholipid damage in thalassemia major contribute to hypercoagulability

In this study with the help of thromboelastography machine (TEG), we aimed to identify whether the membrane damage contribute to hypercoagulability state of thalassemia patients or not. There is no publication about uses of TEG in thalassemia patients in literature. TEG machine using whole blood may provide more comprehensive and comparable results to determine the role of erythrocyte membrane defect in pathogenesis of thrombosis. Coagulation duration data, undefined in thalassemia patients before will be supplied by using TEG machine. These data may give information about coagulation rate, quality and stability of the clot, fibrinolysis level after the clotting. As a result of these data, to evaluate thalassemia patients in respect to risk for thrombosis and in case of need for treatment, to assess treatment results will be possible. This study was conducted in Akdeniz University Hospital. In our study, 25 thalassemi major, 10 thalassemia intermedia and 31 healty controls were studied. The samples were performed by TEG machine and EXTEM was chosen as the test method. We observed some differences in clot time, clot forming time, stability of the clot between thalassemia and control group. As a result, it has been shown that in group of patients coagulation is faster and the clot is more stable comparing to control group.

As a result, increasing the number of cases in both study and control group and using TEG in haemoglobinopathy more extensively provide more particular data about hypercoagulability in TM and TI patients.

**Key words:** Thalassemia major, thromboelastography, splenectomy

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans yaptığım dönem boyunca göstermiş olduğu ilgi ve yol göstericiliği için danışmam hocam Prof.Dr. M. Akif YEŞİLİPEK'e,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı çalışanları; Prof.Dr. M. Akif YEŞİLİPEK, Prof Dr. Volkan HAZAR, Yrd.Doç.Dr. O. Alphan KÜPESİZ, Uzm.Dr. Gülsün TEZCAN, Hemşire Hayriye BAŞER, Birsen ŞAY, Biyolog Zeynep ÖZTÜRK, Biyolog Aysun YAŞAR ÇAY olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Yardımlarını esirgemeyen Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı çalışanları Prof.Dr. Atilla RAMAZANOĞLU, Doç.Dr. Murat YILMAZ, Yrd.Doç.Dr. Melike CENGİZ 'e

Yüksek lisans dönemim boyunca gösterdikleri yol göstericilikleri için Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	SAYFA
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>TEŞEKKÜR</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	vii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	ix
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	x
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	xi
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	
2.1. Talasemiler	3
2.1.1 Tanım ve Sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Fizyopatoloji	3
2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı	5
2.2. Beta Talasemiler	6
2.2.1. Beta Talasemilerde Tedavi	6
2.2.1.2. Transfüzyon Tedavisi	7
2.2.1.3. Şelasyon Tedavisi	7
2.2.1.4. Splenektomi	7
2.2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	8
2.2.1.6. Diğer Tedavi Yöntemleri	8
2.2.2. Korunma	8
2.2.3. Hemostatik Trombotik Değişiklikler	9
2.2.3.1. Trombosit Aktivasyonu	10
2.2.3.2. Plazma Hiperkoagülasyon Markırları	10
2.2.3.3. Koagülasyon Faktörleri ve İnhibitörleri	10
2.3.3.4. Endotel, Monosit ve Granülosit Aktivasyonu	10
2.3.3.5. Talasemik Eritrositlerin Koagülasyonda Rollerini	10
2.3. Tromboelastogram (TEG)	12
<b>GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	
3.1. Örnekler	15
3.2. Tromboelastogram Çalışması	15
4.1. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler	17
<b>BULGULAR</b>	18
<b>TARTIŞMA ve SONUÇLAR</b>	27
<b>KAYNAKLAR</b>	29
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>APTEM</b>	: Aprotinin tromboelastometri
<b>aPTT</b>	: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı
<b>ATP</b>	: Adenozintrifosfat
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CFT</b>	: Pıhtı oluşum zamanı
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CT</b>	: Koagülasyon zamanı
<b>DFO</b>	: Desferoksamin
<b>DFP</b>	: Deferipron
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetikasit
<b>ELAM</b>	: Endotelyal adhezyon molekülü
<b>EXTEM</b>	: Ekstrensik tromboelastometri
<b>Fe</b>	: Demir
<b>FIBTEM</b>	: Fibrinojen tromboelastometri
<b>FPA</b>	: Fibrinopeptit
<b>FV</b>	: Faktör 5
<b>FVII</b>	: Faktör 7
<b>FX</b>	: Faktör 10
<b>Hb A<sub>1</sub></b>	: Hemoglobin A <sub>1</sub>
<b>Hb A<sub>2</sub></b>	: Hemoglobin A <sub>2</sub>
<b>Hb F</b>	: Fetal hemoglobin
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HEPTEM</b>	: Heparin tromboelastometri
<b>HIV</b>	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
<b>HKHT</b>	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
<b>ICAM</b>	: İntraselüler adhezyon molekülü
<b>INTEM</b>	: İntrensik tromboelastometri
<b>KK</b>	: Kırmızı küre
<b>LOT</b>	: Lizis zamanı
<b>MA</b>	: Maksimum genlik (Maximum Amplitude)
<b>MCF</b>	: Maksimum pıhtı sertliği
<b>MTHFR</b>	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
<b>NATEM</b>	: Aktive edilmemiş tromboelastometri
<b>PE</b>	: Fosfotidiletanolamin
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin
<b>PS</b>	: Fosfatidilserin
<b>PT</b>	: Protombin zamanı
<b>RDW</b>	: Eritrosit dağılım genişliği (Red cell Distribution Width)
<b>ROTEG</b>	: Rotasyonel Tromboelastografi



<b>TEG</b>	: Tromboelastografi
<b>Tİ</b>	: Talasemi intermedia
<b>TM</b>	: Talasemi majör
<b>TxA<sub>2</sub></b>	: Thromboxane A2
<b>VCAM</b>	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
<b>vWF</b>	: Von willebrand faktör
<b>β-Tİ</b>	: Beta talasemi intermedia
<b>β-TM</b>	: Beta talasemi majör

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.2.1. Talasemi’li olgularda hiperkoagulabilite durumuna katkıda bulunan faktörler	9
2.2.2. Talasemik eritrositlerin hiperkoagulabilitede rolleri	11
2.3.1. Tromboelastografi temel parametreleri	13
3.2.1. TEG grafiğinde farklı fazların değişik renklerle gösterilmesi	16
3.2.2. Tromboelastogram parametrelerine göre ortaya çıkan grafikler	16
3.2.3. Konvansiyonel TEG, ROTEM, INTEM, EXTEM, FIBTEM analizlerinde kullanılan parametrelerin normal değerleri	17
4.1 Hasta ve kontrol grubu tromboelastografik verilerin dağılım grafiği	24
4.2 Gruplar arası tromboelastografik verilerin dağılım grafiği	26

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1.1. $\beta$ -talasemi majör ve $\beta$ -talasemi intermedia hastalığının klinik bulgu ve semptomları	5
2.3.1. Tromboelastogram parametreleri	14
4.1. Kontrol tam kan sayım bulguları	18
4.2. Kontrol grubu hematolojik verilerinin istatistiksel sonuçları.	19
4.3. Olguların tam kan sayım bulguları	20
4.4. Hasta grubu hematolojik verilerinin istatistiksel sonuçları	21
4.5. Kontrol ve hasta grubunun tam kan sayımı verilerinin ortalama, standart sapma değerleri ve iki grup arasındaki ilişki	21
4.6. TM ve Tİ hastalarının tromboelastografik parametreleri	22
4.7. Kontrol grubunun tromboelastografik parametreleri	23
4.8. Hasta grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları.	23
4.9. Kontrol grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları	24
4.10. Kontrol ve hasta grubunun tromboelastografik verilerinin ortalama, standart sapma değerleri ve iki grup arasındaki ilişki	24
4.11. Splenektomili TM grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları	24
4.12. Splenektomi yapılmamış TM grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları	24
4.13. Splenektomili Tİ grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel Sonuçları	24
4.14. Hasta ve kontrol grubunun tromboelastografik verilerinin ortalama, standart sapma değerleri	25

## GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi, hemoglobın molekölünün otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıdır. Türkiyede en çok görölen tipi beta talasemi'dir. Hastalık 11 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan beta globin geninde oluşan bir mutasyon sonucu meydana gelir. Beta talaseminin çeşitli tiplerinin moleköler yapıları çok iyi incelenmiş ve bu güne kadar 200'den fazla beta talasemi mutasyonu belirlenmiştir (1,2).

$\beta$ -talasemi taşıyıcılığı oranı Türkiye genelinde %2 olmakla birlikte, bu sayı Türkiye'nin bazı yörelerinde %10'a kadar çıkmaktadır (3). Akraba evliliklerinin sıklığı ve doğum hızının yüksekliği, Türkiye'de beklenenin de üzerinde  $\beta$ -talasemili ocuk doğmasına neden olmaktadır. Hastalık, hafif klinikli  $\beta$ -talasemi intermedia ile tranfüzyona bağımlı  $\beta$ -talasemi majör arasında seyreden çok geniş bir yelpazede görölmektedir. Türk toplumunda 30'u aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Türkiye'de en sık rastlanan  $\beta$ -talasemi mutasyonu IVS-I-110'dur (%40); bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (4,5). Talasemi majörün klasik tedavisi her 3-4 haftada bir yapılan kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisidir. Kan transfüzyonu ile, hemoglobın düzeyi sağlıklı çocuklar gibi 11-14 gr/dl arasında tutulmalıdır. Vücut demir yükünü düşürmek için şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. Bu şekilde çocuklarda anemiye ve demir birikimine bağlı komplikasyonlar önlenebilmektedir.

Talasemi majör (TM) ve talasemi intermedia (Tİ) hastalığında hemostatik parametrelerde değişiklik olduğu bilinmektedir (6). Son yapılan çalışmalarda özellikle  $\beta$ -talasemi intermedialı olup splenektomi yapılmış hastalarda kronik hiperkoagölabilite durumunun varlığı için kanıtlar elde edilmiştir. Tüm talasemili hastalarda ve özellikle Tİ'lilerde topluma göre artmış tromboembolik komplikasyon riski bildirilmektedir (7-12). Talasemili hastalarda eritrosit membran fosfolipidlerinde görölen bozuklukların hiperkoagölopatiye neden olduğu gösterilmiştir. Talasemili hastaların plazma ve serumlarında endotelial adezyon proteinlerinin (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, vWF ve trombomodulin) artmış düzeyleri endotel aktivasyonunu veya hasarını düşündürmektedir. TM ve Tİ'li hastaların eritrositlerinin normal eritrositlere göre endotel hücrelerine adezyonunun 10-25 kat arttığı gösterilmiştir (12). Yapılan araştırmalarda talasemi hastalarında artmış kronik trombosit aktivasyonu olduğu ve granölösit ile monositlerin aktivasyonu ile birlikte tromboz riskine katkıda bulunduğu raporlanmıştır (13). Sağlıklı bir toplumda tromboz sıklığı erişkin bireylerde 1/1.000 pediatrik bireylerde 1/100.000 olarak bildirilmektedir. Talasemili olgularda tromboz riski ise %1.65 olarak belirtilmektedir (14). Bu değer toplumda genel görölme sıklığından çok daha yüksektir. Beta talasemili hastalarda tromboza yatkınlık diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak eritrosit membran patolojisinden kaynaklanmaktadır. Tromboelastogram (TEG), test materyali olarak tam kanın kullanıldığı koagölasyonu

bütünüyle değerlendiren birden çok verinin elde edilebilme özelliğine sahip bir cihazdır (15-17).

Çalışmanın amacı bu membran defektinin tromboelastografi cihazının saptadığı ayrıntılı ölçütler ile gösterilebilir olup olmadığını belirlemektir. Literatürde talasemi hastaları ile ilgili TEG çalışması yoktur. Talasemi olgularında oluşan eritrosit membran patolojisinin tromboza neden oluşturması TEG cihazında tam kanın kullanılması nedeniyle daha kapsamlı ve karşılaştırılabilir sonuç verebilir. TEG cihazının yardımıyla talasemi hastalarında literatürde daha önce değerlendirilmemiş pıhtılaşma sürecinin verileri elde edilebilecektir. Bu verilerle pıhtılaşma hızı, pıhtının kalitesi ve sağlamlığı, pıhtılaşmanın sonunda fibrinoliz düzeyi hakkında bilgi elde edilebilecek ve bu bilgiler ışığında talasemi hastalarındaki artan tromboz riskinin farklılıkları, hiperkoagülasyonun öngörülebilirliği ve tedavi gereksiniminde tedaviye yanıtı denetlenebilecektir.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Talasemiler

#### 2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Talasemiler, hemoglobinin globin zincirlerinde yapım azlığı veya hiç yapılamaması sonucu ortaya çıkan hematolojik hastalıklardır (1). Normal erişkinde hemoglobinin %96'sını HbA<sub>1</sub>, %2.5-3.5'ni HbA<sub>2</sub> ve %1'den azını HbF oluşturmaktadır. Postnatal dönemde majör hemoglobin HbA<sub>1</sub> olması nedeniyle klinikte önemli olan ve en sık görülen talasemiler HbA<sub>1</sub>'i oluşturan alfa ve beta globin genlerini içeren alfa ve beta talasemilerdir (18).

Hastalık ilk olarak 1925 yılında Thomas Cooley tarafından anemi, splenomegali ve iskelet sistemi deformiteleri olan İtalyan kökenli çocuklarda tanımlanmıştır. Geçmişte çoğunlukla İtalya, Yunanistan ve çevre adalarda yaşayan insanlarda görülen talasemi latince de deniz ve kan sözcüklerinden türetilmiştir. Talasemiler,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\delta\beta$  ve  $\gamma\delta\beta$  talasemi gibi sentezinde bozukluk olan globin zinciri veya zincirlerine göre sınıflandırılır. Ayrıca hastalık kantitatif özellikte olduğundan ve klinik bulguların şiddeti globin sentezinin miktarına bağlı olduğundan  $\beta^0$  ve  $\beta^+$  talasemi gibi etkilenen globin zincirinin tam veya kısmi eksikliğine göre sınıflandırma yapılabilir. Beta talasemilerin majör, intermedia ve minör şeklinde alt grupları varken, alfa talasemilerin en önemli alt grupları Hb Barts hidrops fetalis sendromu ve Hb H hastalığıdır. Ayrıca alfa talaseminin hafif formları da mevcuttur. Bunlar alfa ve beta globin grupları ile ilişkilidir ve daha nadir olarak diğer globin genlerinde anormalliklerin olduğu tipler de vardır. Hepsinde ortak olan özellik, erişkin hemoglobindeki globin zincirlerinin yapımındaki dengesizliktir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Talasemiler bilinen tek gen hastalıkları içinde en sık görülenidir. Talasemi çeşitli ülkelerde ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından heterojenite göstermektedir. Malaryanın ciddi formlarına karşı selektif direncinin olması nedeniyle beta talasemi sıklığı özellikle malaryanın sık görüldüğü Asya, Akdeniz ve Orta Doğu bölgelerinde artmıştır (21). Talasemi kuşağındaki bölgelerde (Akdeniz kıyılarından başlayarak Türkiye, İran, Hindistan ile Tayland, Kamboçya ve Güney Çin gibi güneydoğu Asya) talasemi taşıyıcılık prevalansı %2.5 ile %15 arasındadır (22). Ancak son yıllardaki göçler nedeniyle tüm dünyada önemli bir klinik durum haline gelmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda beta talasemi taşıyıcı sıklığının %2-3 arasında olduğu, bölgelere göre sıklığının %0.6-13 arasında değiştiği saptanmıştır (23-26).

#### 2.1.3. Fizyopatoloji

Talasemi sendromlarının fizyopatolojisinin anlaşılmasında hemoglobin biosentezinin, globin gen ailelerinin ve fonksiyonlarının bilinmesi önemlidir. Erişkinlerde hemoglobin 141 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve 146 aminoasitten oluşan  $\beta$ -

globin polipeptid zincirlerinden oluşur. Globin zincirlerinden 2'si birleşerek hemoglobin tetramerlerini oluştururlar. Globinlerle birleşen Hem grubu 4 oksijen molekülü için bağlanma kapasitesini sağlar. (27-30). Eritrositlerde bulunan diğer 2 hemoglobin, hemoglobin F (HbF) ve hemoglobin A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>)'dir. Bu hemoglobinlerdeki  $\alpha$ -globini aynıdır, ancak  $\beta$ -globin yerine HbF'de  $\gamma$ , HbA<sub>2</sub>'de ise  $\delta$ -globin bulunur. HbF fetal dönemdeki temel hemoglobindir. İnsan hemoglobini, özellikle fetal hayatta daha fazla heterojenite gösterir ve talasemi fizyopatolojisinin anlaşılması ve prenatal tanı için önemlidir. Fetal gelişim sırasında Hb Gower I, Hb Gower II ve Hb Portland gibi hemoglobinler erken embriyonik dönemde, HbF ise fetal dönemde dominanttır. Erişkindeki majör hemoglobin olan HbA<sub>1</sub>, iki alfa ve iki beta zincirinden oluşan bir tetramerdir. Normal şartlarda globin zincir sentezinde  $\alpha$  ve non  $\alpha$  yapım oranları çok sıkı kontrol altındadır (27). Talaseminin tüm fizyopatolojik özellikleri, globin zincir sentezindeki dengesizlikle ilişkilidir. Hastalığın şiddeti globin zincirindeki azalma ile ilişkilidir. Normalde alfa globin miktarı beta globin miktarına eşittir. Yani her alfa zincirine karşılık bir beta zinciri vardır. Homozigot  $\beta$ -talasemide ise  $\beta$  globin sentezi ciddi bir şekilde azalmış ya da yoktur. Bunun sonucu olarak  $\alpha$  globin zincir miktarında belirgin olarak artış vardır. Alfa globin zincirleri tetramerler oluşturarak eritroid öncül hücrelerinde çökerler ve intrastoplazmik inklüzyonları oluştururlar. Inklüzyon cisimcikleri, eritroid öncül hücrelerinin intramedüller hasarlanmasına ve  $\beta$ -talasemide klasik olan inefektif eritropoeze neden olur. Heterozigot  $\beta$ -talasemide de dengesiz bir globin zincir yapımı vardır, ancak burada boşta kalan  $\alpha$  zincir miktarı daha azdır. Eritrosit membran hasarı, aşırı  $\alpha$  zincirden hemikrom yapılması ve aşırı  $\alpha$  zincir ürünlerinin parçalanması olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Membrana bağlı hemikromlar, membranlarda band 3 kümelenmesini oluşturur. Bu kümeler IgG ve kompleman ile opsonize olur ve makrofajlarca yok edilir. Serbest  $\alpha$  zincirlerinin yıkım ürünleri de eritrosit membranlarına hasar verir. Aşırı demir, serbest oksijen radikalleri oluşturarak eritrosit membranındaki lipid ve protein gibi bileşenlere ve intrasellüler organellere hasar verir. Bu olaylar esnekliği olmayan, sert ve dehidrate eritrosit oluşumuna neden olur. Eritrosit içerisinde esnekliği olmayan cisimciklerin varlığı, eritrositlerin dalaktan geçişi sırasında yıkılmasına da katkıda bulunur (18,21).

Beta talasemide görülen aneminin üç bileşeni vardır: Eritroid seri öncül hücrelerinin değişen oranda hasarı ile karakterize inefektif eritropoez, fazla  $\alpha$  zincir içeren eritrositlerin hemolize uğraması ve hemoglobin sentezinde azalma (hipokromi ve mikrositoz). Gamma zincir yapan eritrositlerin selektif avantajı vardır. Aşırı  $\alpha$  zinciri, Hb F yapmak üzere  $\gamma$  ile birleşir ve çökme daha az olur. Böylece yüksek miktarda Hb F taşıyan eritrositler oluşur ve bunlar kanda daha fazla yaşar. Homozigot  $\beta$ -talasemili hastalarda, ağırlıklı olarak Hb A taşıyan ve dalak veya diğer retikuloendotelial sistem dokularında hızla yıkıma uğrayan eritrositler ve bunun yanında içerdikleri HbF'e bağlı olarak daha uzun ömürlü olan farklı hücre popülasyonları vardır. Gamma ve  $\delta$  zincir sentezi arasındaki ters orantılı ilişkiye bağlı olarak homozigot  $\beta$ -talasemili hastaların eritrositlerinde HbF yüksek, HbA<sub>2</sub> ise göreceli olarak daha az miktarda bulunur. Beta talasemide fetal hemoglobin persistansının diğer bir sonucu da, eritrositlerin yüksek oksijen afinitesine sahip olmasıdır. Talasemideki derin anemi ve yüksek oksijen afinitesi, ciddi doku hipoksisine neden olur. Hipoksi, eritropoetin artışına ve diseritropoetik ilişkin genişlemesine yol açar. Böylece yüz ve kafa kemiklerinde deformiteler ve uzun

kemiklerde gözenekli bir yapılanma ortaya çıkar. Kemik iliği genişlemesi sonucunda patolojik kırıklar oluşabilir. Gelişme geriliği ve kilo kaybı görülür. Dalağın inklüzyon cisimcikleri taşıyan eritrositlere uzun süre maruziyeti aşırı çalışmaya bağlı hipertrofiye neden olur. Ayrıca düzensiz transfüzyonlar ilik dışı hematopoezin yol açtığı masif hipersplenizme neden olur. Bunun yanında, alloimmunizasyon da hipersplenizm gelişmesine katkıda bulunur. Hipersplenizm, nadiren  $\beta$ -talasemi majörün komplikasyonu olan otoimmün hemolitik anemi sonucunda da oluşabilir. Hem  $\alpha$  hem de  $\beta$ -talasemide, anemiye daha da derinleştiren ciddi splenomegali olur. Büyümüş dalak eritrositleri sekestre eder, plazma volumünü genişletebilir ve anemi daha da derinleşir. (18,20).

#### 2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı

$\beta$ -talasemi sendromlarının klinik bulgularının şiddeti hastalığa neden olan mutasyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterir.  $\beta$ -talasemi majör ve  $\beta$ -talasemi intermedia'nın semptomları ve klinik bulguları çizelge 2.1.1'de görülmektedir. Hastalığın ağır formu olan  $\beta$ -talasemi majör transfüzyon gerektiren anemi ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde  $\beta$ -globin sentezi bozuk olduğu halde yüksek HbF üretimine bağlı olarak belirgin anemi gözlenmez. Klinik bulgular çoğunlukla 6. aydan sonra ortaya çıkmaktadır. Talasemi intermedia, talasemi minor ile talasemi majör arası klinik ile karakterizedir. Klinik ve hematolojik olarak TM kadar ağır olmayan ancak Talasemi minor'den de daha ağır seyirle karakterize hastalar TI kabul edilmektedirler.

**Çizelge 2.1.1.**  $\beta$ -talasemi majör ve  $\beta$ -talasemi intermedia Hastalığının Klinik Bulgu ve Semptomları

	$\beta$ -talasemi majör	$\beta$ -talasemi intermedia
<u>Klinik</u>		
Tanı (yıl)	<2	>2
Hb (g/dl)	<7	8-10
Hepatomegali/splenomegali	ağır	hafif - orta
<u>Hematolojik</u>		
HbF (%)	>50	10-50
HbA2 (%)	<3,5	>3,5

Talasemi minor asemptomatik olan heterozigot formudur. Gebelik, ciddi enfeksiyon gibi stres durumlarında orta düzeyde bir anemi ile kendini gösterebilir.  $\beta$ -talasemilerde artan  $\alpha$  globin zincirlerinin,  $\alpha$  talasemilerde artan  $\beta$  globin zincirlerine göre daha az stabil olmaları nedeniyle  $\beta$ -talasemilerdeki eritrosit membran hasarlanması daha fazla olmakta, bu da hastalıkların şiddeti açısından klinik farklılıklara neden olmaktadır (18).

Taşıyıcıların belirlenmesinde tam kan sayımı, periferik yayma, hemoglobin elektroforezi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemleri kullanılmaktadır. Taşıyıcılığı tespit edilen bireylerde DNA analiz yöntemleri ile moleküler düzeyde tanı konulmaktadır.

Günümüzde moleküler ve genetik tekniklerdeki ilerlemeler ile talasemiye yol açan moleküler genetik defektlerin belirlenmiş olması talasemi hastalarının kliniğinin daha iyi tanımlanmasını ve ayırt edilmesini sağlamıştır. TI lı hastaların çoğunda altta yatan moleküler defekt hafif veya sessiz beta talasemi mutasyonların homozigot veya



heterozigot beraberliğidir. Genomda hedeflenen DNA bölgesinin birkaç saat içinde milyonlarca çoğaltılmasına olanak sağlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), moleküler genetik tetkiklerin gelişmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu sayede bilinen ve bilinmeyen mutasyonlar için çeşitli moleküler genetik teknikler geliştirilmiştir (31,32).

## 2.2. Beta Talasemiler

$\beta$ -talasemiler  $\beta$  globin zincir sentezinin olmaması veya az olmasına göre  $\beta^+$  ve  $\beta^0$  talasemiler olarak adlandırılır. Hastalığa neden olan 200 den fazla mutasyon tanımlanmıştır (1). Bunların çoğu tek baz değişiklikleridir. Bu mutasyonlardan sorumlu 4 mekanizma mevcuttur (33):

1. Promotor bölgedeki DNA transkripsiyon mutasyonları
2. Bağlanma ve bölünme aşamalarında m-RNA modifikasyonuna neden olan mutasyonlar
3. Translasyon mutasyonları
4. Stabil olmayan globin sentezine neden olan mutasyonlar

$\beta$ -talasemi taşıyıcıları iki beta geninden yalnızca bir tanesinde beta talasemi geni taşımaktadırlar. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma görülür. Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda azalma meydana gelir. HbA<sub>2</sub>'nin yüksek olması ile tanı konur.

Talasemi intermedia moleküler ve klinik olarak geniş bir yelpaze içerir. Erişkin yaşa kadar asemptomatik giden hastalardan 2-6 yaşlarda bulgu veren hastalara kadar çok değişik klinik bulgularla seyredebilir. Ancak her zaman talasemi majör ile talasemi intermedia ayrımı kolaylıkla yapılamamaktadır bu nedenle klinik, hematolojik, genetik ve moleküler teknikler kullanılarak uygun tedavi yapılabilmesi için ayırd edilmelidirler.(2,34).

Homozigot  $\beta$  talasemi yada Cooley anemisi olarak bilinen talasemi majör yaşamını sürdürebilmek için düzenli aralıklar ile kan transfüzyonuna gereksinim gösteren, hemoglobin sentez bozukluklarının en ciddi formudur. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma ve target hücreleri görülür. Hemoglobin elektroforezinde HbF % 20-100, Hb A<sub>2</sub> % 2-7, HbA<sub>1</sub> % 0-80 arasındadır. Uygun transfüzyon yapılmayan hastalarda derin anemi, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, kan üretiminin olduğu kemiklerde kemik iliği genişlemesine bağlı kemik değişiklikleri meydana gelir. Maksiller kemikte belirginleşme, burun kökünde basıklık ve frontal yassılaşıma talasemik yüz görünümüne neden olurken uzun kemiklerde incelme ve eklemlerde şekil bozuklukları görülür. Transfüzyona bağlı vücut demir yükünün artması nedeniyle; hepatosplenomegali, endokrin organlarda yetmezlik, pulmoner hastalık, tromboembolik komplikasyonlar, kemik değişiklikleri, kardiyomyopati gelişir (35).

### 2.2.1. Beta Talasemilerde Tedavi

$\beta$ -talasemi majör tedavisi düzenli transfüzyon, splenektomi, demir şelasyonu ve demir birikimine bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesine yönelik destek tedavisinden oluşur. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu tek kesin tedavi

yöntemidir. Fetal hemoglobin reaktivasyonu ve gen tedavisi yöntemleri ise gelişmekte olan yaklaşımlardır (36,37,38).

### **2.2.1.2. Transfüzyon Tedavisi**

Homozigot beta talasemi olguları yaşam boyu transfüzyon tedavisine gereksinim gösterirler. Kan transfüzyonu ile hemoglobin düzeyi sağlıklı çocuklar gibi 11-14 gr/dl arasında tutulmalıdır. Transfüzyon sonu hemoglobin seviyesi 15g/dl'yi aşması, hiperviskozite ve tromboza neden olabilir. Transfüzyon sadece anemiye düzeltmek için değil aynı zamanda eritropoezi baskılayarak, iskelet deformiteleri ve hipersplenizmi önlemek ve mide-bağırsak sisteminden demir emilimini azaltmak üzere uygulanır. TM'de kan transfüzyonları her 3-4 haftada bir yapılmaktadır. Tİ'li hastalarda transfüzyon kararı hastanın şikayetlerine, ekstra medüller hematopoez, splenomegali, kardiomegali, kemik deformiteleri varlığına, aneminin ciddiyetine göre verilmektedir. Transfüzyon için taze eritrosit süspansiyonu tercih edilmeli, lökosit filtresi kullanılmalıdır (2,19,20,39).

Tanı sırasında tüm çocukların kan grubu antijenleri ile allosensitizasyona karşı tiplendirilmeleri gerekir. Transfüzyonla ilişkili olarak hastalara Hepatit B ve C, CMV (sitomegalovirüs) ve HIV (Human immunodeficiency virus) gibi viral enfeksiyon bulaşma riski yüksektir. Hepatit B immunizasyonu erken dönemde yapılmalıdır (40,41).

### **2.2.1.3. Şelasyon Tedavisi**

Vücudumuzda biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma yoktur. Kan transfüzyonu ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması talasemili hastalarda demir birikimi ve buna bağlı organ hasarı meydana getirmektedir. Şelasyon tedavisi ile demir birikimi azaltılarak hastaların yaşam kalitesi ve süresi arttırılmaktadır. Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda veya serum ferritin düzeyinin 1000 µg/dl düzeyine ulaştığında başlanması önerilmektedir. Bu amaçla 1960'lı yıllardan beri Desferroksaminin (DFO) kullanılmaktadır. Haftada 5-7 gün 8-12 saatlik subkutan infüzyonla verilmesi önerilmektedir (42). DFO'nun kullanımındaki zorluklar ve hasta uyumsuzluğu oral şelatörlerin geliştirilmesine yönelik çalışmaları hızlandırmıştır.

Oral şelasyon ajanı 1,2 dimetil-3-hidroksipridin-4-one (Deferipron, DFP) ve Defarisirox (Exjade)'dir. DFO ve DFP'nun kombine kullanımları sonucu daha iyi şelasyon sağladıkları bildirilmektedir. Kombine kullanımın etkinliği DFO'nun hücre içine girerek vital organlardan uzaklaştırdığı demirin DFP'nin yardımıyla atılımının sağlanması ile açıklanmaktadır (43).

### **2.2.1.4. Splenektomi**

Hemoglobin düzeyinin yüksek tutulduğu çocuklarda hipersplenizm gelişmediği, hemoglobin düzeyi düşük tutulanlarda ise dalak büyümesi ve sonuçta transfüzyon ihtiyacının arttığı bilinmektedir. Splenektomi endikasyonu hastaya verilen eritrositlerin kısa sürede yıkılmasına bağlı olarak transfüzyon gereksiniminin artmasıdır. Yıllık eritrosit tüketimi 200-250 ml/kg'ı geçtiğinde splenektomi yapılmalıdır (44). Splenektominin en önemli riskleri kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına

ve tromboemboliye yatkınlıktır. Talasemi hastalarında venöz tromboemboli ve buna bağlı ölümlerin sık olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tromboemboli riskinin splenektomili hastalarda çok daha fazla olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni olarak splenektomi nedeniyle hasarlı eritrositlerin dolaşımdan temizlenememeleri ve bunun sonucunda koagulyasyona eğilim artışı gösterilmiştir (7-10).

#### **2.2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu**

Talasemi hastalığında günümüzdeki tek kesin tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)'dur. Hastanın doku grupları tam uyumlu akraba donörü varsa erken dönemde fazla transfüzyon almadan, demir yüküne bağlı doku hasarı ve hepatit komplikasyonları gelişmeden önce HKHT yapılması önerilmektedir (45).

#### **2.2.1.6. Diğer Tedavi Yöntemleri**

Gen tedavisinin ilk kullanılacağı hastalık gruplarından biri  $\beta$ -talasemilerdir. Hastalığa neden olan moleküler lezyon iyi bilindiği için otolog hematopoetik kök hücreler toplanıp normal bir  $\beta$ -globin geni yerleştirilerek hastaya geri verilebilir. Hb F sentezinin artırılması globin zincirleri arasındaki denge sağlayarak  $\beta$ -talaseminin klinik şiddetini azaltabilir.  $\gamma$ -globin gene ekspresyonunu artırarak globin zincirlerini dengelemeye yönelik 5-azasitidin kullanımı karsinojenik etkilerinden dolayı kısıtlanmıştır. Rekombinant eritropoetin kullanımının Hb F düzeyini etkilemeksizin eritrosit yapımını arttırdığı gözlenmiştir. Hidroksiürenin talasemi hastalarında transfüzyon gereksinimini azalttığı bildirilmiştir (46,48). Diabetik annelerin çocuklarında fetal Hb değişiminin daha geç olduğunun gözlenmesi butirat türevleri ve kısa zincirli yağ asitlerinin Hb F düzeyini arttırmak için kullanılmasını sağlamıştır. Bu maddelerin histon asetilasyonu yaparak kromatin dizilimini etkilediği düşünülmektedir. Hemin'in in vitro olarak kültür ortamında eritroid öncülerinde fetal Hb sentezini arttırdığı gözlenmiştir. L-Carnitin'in talasemi majorlu hastalarda Hb F yapımını arttırdığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (47). Talasemi patofizyolosinde membran hasarlanması bulunduğundan eritrosit membranını oksidatif hasarlanmadan koruyan antioksidan maddelerin kullanımıyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Hb F yapımını arttıran ilaçların kombinasyonları, eritropoetin ve diğer sitokinlerin kullanımı deneysel çalışmalarla sınırlıdır (48).

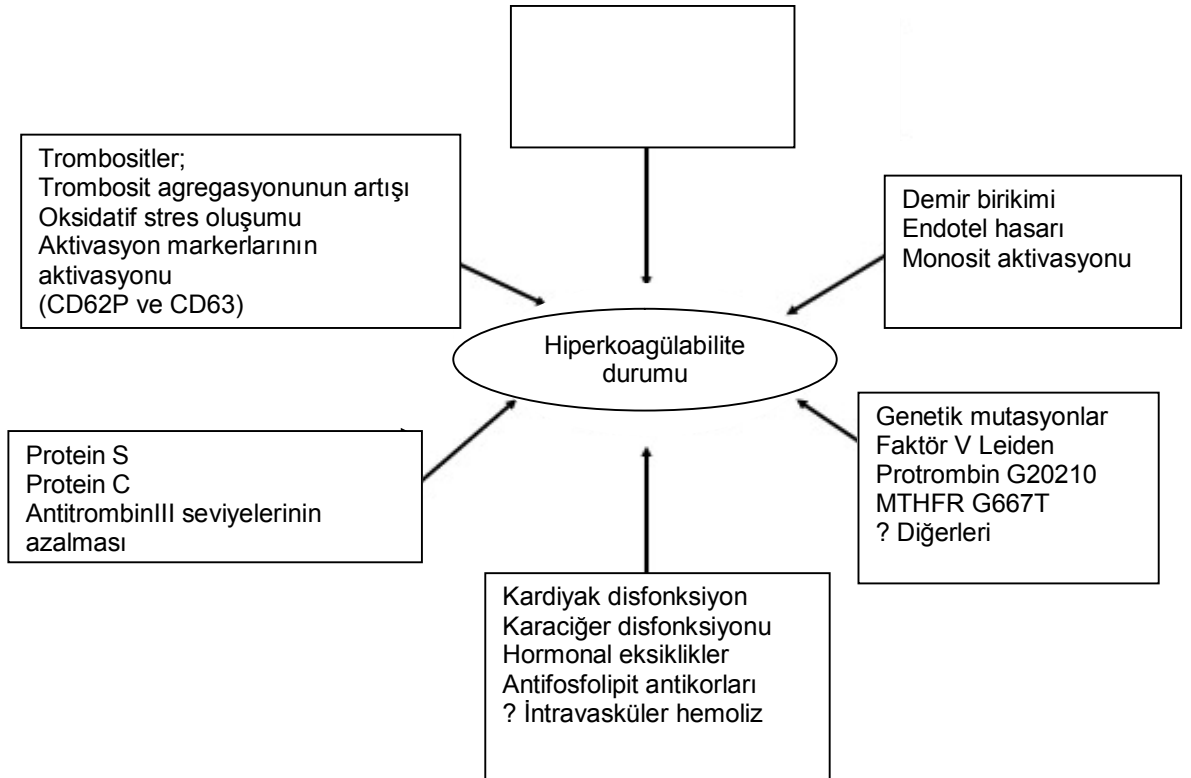
#### **2.2.2. Korunma**

Talasemiler genetik hastalık grupları içinde tek gen hastalıkları grubuna girer. Tek gen hastalıkları Mendel kurallarına göre kalıtılan hastalıklardır. Bu nedenle hastalığın taşıyıcılığının belirlenmesi ve taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerde evlilik öncesi hemoglobinopati taramalarının yapılması çok önemlidir. Taşıyıcılık bulunan çiftler bilgilendirilmeli ve doğum öncesi tanı konusunda genetik danışma verilmelidir. Hastalığın teşhisi doğumdan önce anne karnında doğum öncesi tanı ile de konulabilir. Gebelik dönemine göre fetal DNA örneği 9-12 gebelik haftalarında koriyonik villus biyopsisi, 15-16 gebelik haftalarında amniosentez ve 20-22 gebelik haftalarında kordosentez yoluyla alınmaktadır. Prenatal tanı sonucunda fetüsün sağlıklı, hasta veya taşıyıcı olduğu saptanabilir. Sonuca göre aileye genetik danışma verilir.

Ülkemizde hemoglobinopatilerin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde yapılan tarama ve bilgilendirme çalışmalarıyla talasemili çocuk doğum sıklığında belirgin azalmalar sağlanmıştır (49-51).

### 2.2.3. Hemostatik ve Trombotik Değişiklikler

Talasemi majör ve talasemi intermedia'lı olgularda hemostatik parametrelerde değişiklik olduğu bilinmektedir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle  $\beta$ -talasemi intermedia tanısıyla splenektomi uygulanan hastalarda kronik hiperkoagülabilitate varlığına yönelik veriler elde edilmiştir. Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında hiperkoagülasyon riski daha yüksektir (52). Bir çalışmada 8860  $\beta$  talasemi hhasasında tromboz oranı TM hastalarında %0.95, Tİ'da %4 olmak üzere ortalama %1.65 olarak bildirilmiştir (14). Tİ hastalarında tromboembolik olayların TM'a göre daha sık görülmesinin nedenleri; TM'da düzenli transfüzyonlarla ineffectif eritropoezin baskılanması ve böylece eritrosit anormalliklerinin düzeltilmesi, Tİ'da daha çok splenektomi yapılması, dolayısıyla trombositoz ve trombosit hiperaktivitesinin Tİ'da daha fazla görülmesi olarak bildirilmektedir (52-55). Michaeli ve ark., beta talasemi majörlü hasta gruplarında tromboembolik komplikasyonları %4 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan 11 merkezli bir çalışmada (The Turkish Thalassaemia Study Group) talasemili (TM ve TI) hastalarda tromboemboli insidansı %3.27 olarak bildirilmiştir (56).



Şekil 2.2.1. Talasemi'li olgularda hiperkoagülabilitate durumuna katkıda bulunan faktörler (52).

### **2.2.3.1. Trombosit Aktivasyonu**

1970'li yıllarda  $\beta$ -TM'lu hastalarda ADP, epinefrin ve kollajene defektif trombosit agregasyon yanıtı bildirilmiş, hastaların çoğunda kolay morarma, sık burun kanaması gibi yakınmalar olduğu rapor edilmiştir (57). Daha sonraki yıllarda trombosit kinetik çalışmaları yapıldığında dolaşımda trombosit agregasyonunun arttığı, trombosit ömrünün kısaldığı bildirilmiştir (58). Kronik trombosit aktivasyonunun varlığı için, idrarda Thromboxane A2 (TXA2), prostasiklin (PGI2) metabolitleri ölçüldüğünde TM ve TI'lı hastalarda 4–10 kat idrar ekskresyonlarının arttığı gösterilmiştir (59). Kronik trombosit aktivasyonunun varlığını göstermek için bir başka yol da akış sitometri analizidir. CD62P (P selectin) ve CD63 (trombosit aktivasyon belirteçleri) değerleri artmış olarak bulunur (6).

### **2.2.3.2. Plazma Hiperkoagülasyon Markırları**

Trombin-antitrombinIII kompleksi  $\beta$ -TM'lü erişkin ve çocuk hastalarda artmış olarak bulunmuştur (59). Splenektomili TI'lı hastalarda ise F1,2, fibrinopeptid A (FPA), plazma D-dimer düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10).

### **2.2.3.3. Koagülasyon Faktörleri ve İnhibitörleri**

Talasemili hastalarda koagülasyon faktörleri, koagülasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistem komponentlerinin düzeylerinde önemli değişiklikler bildirilmektedir. Plazma protrombin düzeyi düşük, FV, VII, X ve plazminojen düzeyleri normal bulunmuştur (60). Koagülasyon inhibitörleri Protein S ve Protein C düzeyleri de talasemili erişkin ve çocuklarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (6).

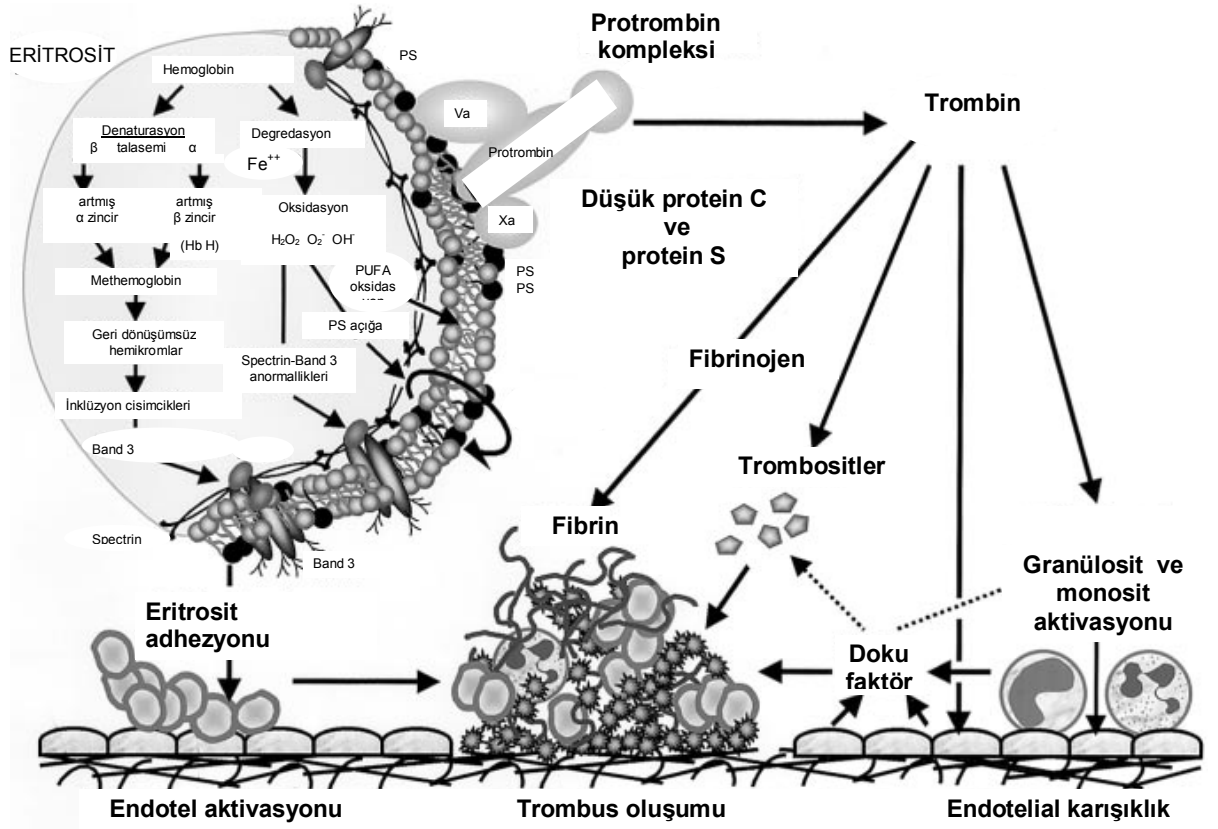
### **2.2.3.4. Endotel, Monosit, Granülosit Aktivasyonu**

Talasemili hastaların plazma ve serumlarında endotelial adezyon proteinlerinin (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, vWF ve trombomodulin) artmış düzeyleri endotel aktivasyonunu veya hasarını düşündürmektedir. TM ve TI'lı hastaların eritrositlerinin normal eritrositlere göre endotel hücrelerine adezyonunun 10–25 kat arttığı gösterilmiştir (6,13). Talasemi ve orak hücre anemisinde monosit aktivasyonu da endotel aktivasyonu veya hasarında önemli rol oynar. Talasemilerde ayrıca aktive olmuş granülositler hiperkoagülabilitate durumuna ve endotel hasarına eşlik ederler. Monositlerin ve granülositlerin fagositik fonksiyonlarının arttığı bildirilmiştir.

### **2.2.3.5. Talasemik Eritrosit'lerin Hiperkoagülasyonda Roller**

Eritrosit proteinlerinde oluşan oksidatif hasar membran lipidlerinde değişikliğe, eritrositlerde prokoagülan değişikliklere ve trombin oluşumuna yol açmaktadır (Şekil: 2.2.2) Normal KK'lerde membran fosfolipidleri (fosfatidiletanolamin: PE, fosfatidilserin: PS) membran iskelet proteinleri (özellikle spektrin) ile doğrudan etkileşim gösterirler, ATP bağımlı olarak dış tabakadan iç membran tabakasına doğru yer değiştirirler. Yaşlı KK'lerde dış tabakada yüksek oranda PS vardır ve bu o hücrenin tanınmasını sağlar, RES tarafından ortadan kaldırılır (6). Talasemik hastaların KK'lerinde membran fosfolipit asimetrisi gösterilmiştir (61). Serbest Fe'e bağlı membran lipid peroksidasyonu KK lipidlerinde anormalliğe neden olur. Membrana bağlı hemikromlar artar, membran band 3 proteini oksidasyon sonucu agregasyona uğrar. KK'ler endotel hücrelerine tutunur. Ayrıca negatif yüklü fosfolipidler trombin jenerasyonunu artırır, bunun sonucunda

fibrinojen–fibrin oluşumu, trombosit aktivasyonu ve trombus formasyonuna neden olur (6,60,61).



Şekil 2.2.2. Talasemik eritrositlerin hiperkoagulabilitede rolleri (6)

Hiperkoagülabilitenin, genetik temeli açısından; konjenital trombofilik mutasyonlar FVL, MTHFR C677T, PT G20210A mutasyonları prevalansında artma bulunmamıştır(62).

### 2.3. Tromboelastogram (TEG)

Tromboelastografi hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur. 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (63). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Günümüzde modifiye TEG uygulamasının ulaştığı en son teknolojik nokta rotasyonel TEG (ROTEG veya ROTEM) analizidir. ROTEG teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücrel ve hücrel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Günümüzde ROTEG analizi başta karaciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır (64).

Tromboelastografi ölçümleri küçük, taşınabilir ve kısa sürede sonuç veren (yaklaşık 30 dakikada) bir cihaz ile yapılmaktadır. Tromboelastogram düzeneği temel olarak elektromanyetik dönüştürücü, silindirik küvet ve mil bölümlerinden oluşur. Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur ve küvetteki rotasyon hareketleri mil üzerine aktarılır. Mil kan içerisinde asılı olarak durur ve hareketleri elektromanyetik bir dönüştürücü aracılığıyla elektriksel sinyallere dönüştürülür. Ölçüm esnasında küvet hareket etmez, hareketli olan mil'dir. Böylece ölçüm esnasında sistem dış etkenlerden en az düzeyde etkilenir (64).

Tromboelastogram ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizis'e kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir. Hartert (63), koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılincaya kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel koagülasyon testleri (protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT) gibi) pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (65).

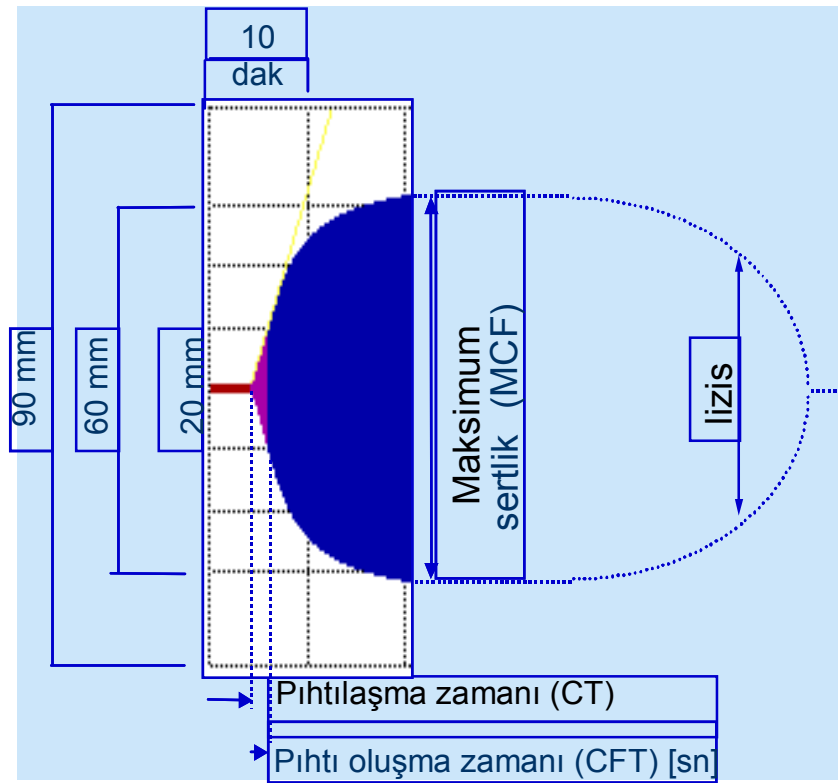
Tromboelastografide kullanılan temel parametreleri;

Pıhtılaşma zamanı (CT), belirgin pıhtı oluşumuna kadar geçen süredir. Teknik olarak 2mm artış gözlenir. Grafikte CT renk değişikliği ile belirlenir [sinonimi: Reaksiyon Zamanı (r)]. Pıhtı oluşma süresi (CFT), ilk pıhtı oluşma zamanından 20mm değerine ulaşma zamanıdır. Pıhtı sertliğinin belirli bir düzeyini tanımlar. 20mm üzerindeki değerler pıhtı oluşma dinamiğini açıklamaktadır.[sinonimi: k-zamanı (k). 20 mm değerine ulaşılincaya kadar geçen süre]. Alfa açısı 2 mm yüksekliğine ulaşılan noktada merkez çizgisi ile eğrinin tanjantı arasındaki açıdır. Pıhtı oluşumunun kinetiğini tanımlar. Maksimum pıhtı sertliği (MCF), ölçüm sırasında ulaşılan maksimum pıhtı sertliğini tanımlar. Tromboelastografda görülen

maksimum dikey büyümedir. [Maksimum pıhtı sertliği; Sinonim: maksimum MA yüksekliği]

Maksimum lizis (ML), bu parametre ölçüm süresinde saptanan maksimum fibrinolizi vermektedir. Ölçüm sırasında MCF ile MCF değerine ulaşıldıktan sonra elde edilen en düşük yükseklik değerinin farkı tanımlanır ve <% MCF> olarak ifade edilir.

CT sonrasında (X dakika) fibrinoliz göstergesi (LI30, LI45, LI60) pıhtı oluşumunun başlangıcı sonrasında 30, 45 ve 60. dakikalarda parçalanma (lizis) göstergesidir (Şekil:2.3.1).



Şekil 2.3.1. Tromboelastografi temel parametreleri

Beta talasemili hastalarda eritrositlerde membran hasarı, trombositler ile granülosit ve monositlerde aktivasyon artışı olduğu bilinmektedir. Tromboelastogram cihazı (TEG) test materyali olarak tam kanın kullanıldığı koagülasyonu bütünüyle değerlendiren birden çok verinin elde edildiği özelliğe sahiptir (15,16). Bu nedenle talasemi olgularında oluşan eritrosit membran patolojisinin tromboza neden oluşturması TEG cihazında tam kanın kullanılması nedeniyle daha kapsamlı ve karşılaştırılabilir sonuç verebilir.



**Çizelge 2.3.1.** Tromboelastogram parametreleri

CT (Pıhtılaşma zamanı)	<b>Azalmış</b> : Hiperkoagülasyon, tromboz riski
	<b>Uzamış</b> : Pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği, hatalı trombosit fonksiyonu, fibrin polimerizasyon bozuklukları, heparin
CFT (Pıhtı oluşma zamanı)	<b>Azalmış</b> : Hiperkoagülasyon, tromboz riski
	<b>Uzamış</b> : Hatalı trombosit fonksiyonu, F XIII-eksikliği, hatalı trombosit fonksiyonu, fibrin polimerizasyon bozuklukları, heparin
MA (veya Ax)	<b>Artmış</b> : Hiperkoagülasyon, tromboz riski
	<b>Azalmış</b> : Sertlik eksikliği: Hatalı trombosit fonksiyonu, fibrinojen eksikliği, fibrin polimerizasyon bozuklukları, aşırı hiperfibrinoliz, ileri derecede pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği, yüksek antikoagülen konsantrasyonları
LOT (Lizis başlama zamanı)	<b>Kısalmış</b> : Hiperfibrinoliz
	<b>Normal</b> : Lizis gecikmesi veya olmaması

Genel olarak 6 farklı ROTEG analizi yapılmaktadır: 1. NATEM (aktive edilmemiş tromboelastometri). 2. INTEM (intrinsik tromboelastometri): Parsiyal tromboplastin kullanılarak intrinsik yol aktive edilir. 3. EXTEM (ekstrensik tromboelastometri): Doku tromboplastini kullanılarak ekstrensik yol aktive edilir. 4. FIBTEM (fibrinojen tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak trombosit blokajı yapılır ve kan örneğinde bulunan fonksiyonel fibrinojen hakkında bilgi verir. 5. APTEM (aprotinin tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak Aprotinin ile fibrinolitik sistem bloke edilir. 5. HEPTEM (heparin tromboelastometri): INTEM aktivasyonuna ek olarak ortamdaki Heparin molekülünü parçalayan Heparinaz enzimi kullanılır. ROTEG parametrelerinin aktivatör ilavesi sonrası değişmesinden dolayı, bilinen koagulopatisi olmayan ve antikoagulan ilaç kullanmayan hastalarda preoperatif veya indüksiyon öncesi dönemde alınan örnekler referans aralık olarak kullanılabilir.

İntrensik ve ekstrensik koagülasyon sistemi içerisinde bir zincirleme reaksiyon şeklinde gerçekleşen faktör aktivasyonu normal şartlar altında stabil bir pıhtı oluşumu ile sonlanır (67-69).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenmekte olan yaşları 8-31 arasında değişen düzenli kan trasfüzyonu ve şelasyon tedavisi almakta olan, splenektomi yapılmış 6 kız ve 9 erkek olmak üzere toplam 15 talasemi majör hastası ile splenektomi yapılmamış 6 kız ve 4 erkek olmak üzere toplam 10 talasemi majör, splenektomi yapılmış 7 kız ve 3 erkek olmak üzere toplam 10 talasemi intermedia hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturmak üzere ise sağlıklı 31 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm çocukların ebeveynlerinden ve erişkinlerden aydınlatılmış onamları alındı. Onam vermeyenler, koagülasyon proteinlerinin sentezini etkileyecek düzeyde karaciğer hastalığı olanlar ve koagülasyonu etkileyen ilaç (asetilsalisilik asit, antienflamatuar ilaçlar, heparin) kullananlar çalışmaya alınmadı.

### 3.1. Örnekler

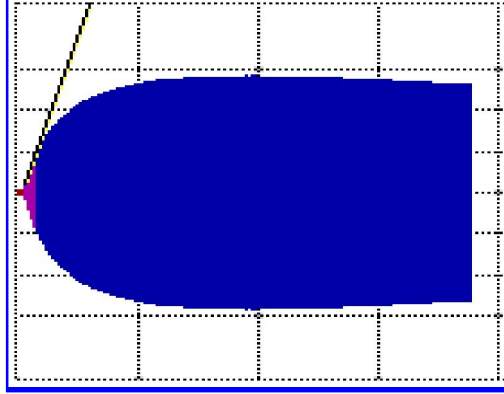
Çalışmaya katılan  $\beta$ -talasemi majör ve  $\beta$ -talasemi intermedia'lı hastalardan kan transfüzyonu öncesinde kan alındı. Kan alım zamanı için sabah 9:00 seçildi. Hasta ve kontrollerden sitratlı tüpe alınan tam kan örnekleri tromboelastografik ölçüm için Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda bulunan tromboelastografi cihazıyla çalışıldı. EDTA'lı tüpe alınan kan örneği ile tam kan sayımı Merkez laboratuvarında Coulter LH750 tam otomatik kan sayım cihazıyla çalışıldı.

### 3.2. Tromboelastogram Çalışması

Tromboelastogram üzerindeki notebook açılarak cihaz çalıştırıldı. Dört adet cup tutucu üstteki metal bölmeye yerleştirilerek burada 37°C'ye gelene kadar makine tarafından ısıtıldı. Bir adet plastik kap ve mil alınarak kap içinde bulunan mil'e kesinlikle elle temas etmeyecek şekilde altta bulunan millerden birine yerleştirildi. Kap milinin yerleştirildiği mil ile aynı numaralı kap tutucuların içine yerleştirildi. Mavi kalın aparat ile kap üzerine hafifçe bastırılarak kabın tutucu içine iyice yerleştirilmesi sağlandı. Ekrandan kanal numarası seçildi. Çalışmamızda kullanacağımız Extem testi seçildi. Pipet alınarak ucuna pipet tip yerleştirildi. Ekranda görünen talimatlar takip edildi. Hastalardan alınan sitratlı tam kan örnekleri oda ısısında 30 dak. dinlendirilerek 300 $\mu$ L tam kan, 20  $\mu$ L starteg reaktifi ve 20  $\mu$ L Extem reaktifi sırasıyla önceden ısıtılmış ROTEG plastik kabına eklenmesi ile koagülasyon işlemi başlatılarak eş zamanlı tromboelastografik kaydetme yapılmıştır.

Kanın solüsyonla karışması için pipetle tekrar çekilerek kaba boşaltıldı. Saniyeler içinde kap tutucu aynı numaralı mil eksenine yerleştirildi. Cihazdaki manyetik sistemle tutunma sağlandı.

Yüzeyle temasıyla kan aktif olarak pıhtı oluşumunu başlatmıştır. Pıhtılaşmanın devam ettiği süre içinde ROTEG ekrandaki dört kanalda sonuçları göstermektedir. Farklı fazlar değişik renklerle tanımlanmaktadır (Şekil 3.2.1).



Şekil 3.2.1. TEG grafiğinde farklı fazların değişik renklerle gösterilmesi.

Belirli test fazı sonrasında hesaplar tamamlandığında hesaplanmış sayısal parametreler ortaya çıkmaktadır. Belirli aralıklarla (5 veya 10 dakika) pıhtı sertliğide hesaplanmaktadır. Tromboelastografide bulunan 4 kanaldan üçü kullanıldı. Tromboelastografik ölçümler ile pıhtılaşma zamanı (CT), maksimum pıhtı sağlamlığı, pıhtı kalitesi ve fibrinolizis düzeyi hakkında parametreler elde edildi. ROTEG’de ham veri DyCoDerivAn yazılım ile kaydedildi.



Şekil 3.1.a. Normal.



Şekil 3.1.b. Hiperkoagülasyon.

Şekil 3.2.2. Tromboelastogram parametrelerine göre ortaya çıkan grafikler.

ROTEG parametrelerinin aktivatör ilavesi sonrası değişmesinden dolayı, bilinen koagulopatisi olmayan ve antikoagulan ilaç kullanmayan hastalarda preoperatif veya indüksiyon öncesi dönemde alınan örnekler referans aralık olarak kullanılabilir (67).

	Konvansiyonel TEG	INTEM	EXTEM	FIBTEM
R, mm/dakika	10-19/3.7-8.3	CT (sn) 137-246	CT 42-74	-
K, mm/dakika	4-11/0.5-3.7	CFT (sn) 40-100	CFT 46-148	-
Alfa açısı, °	46.8-73.6	-	-	-
MA, mm	54.5-72.5	MCF (mm) 52-72	MCF 49-71	MCF 9-25
LY30, %	0-7.5	-	-	-
LY60, %	0-15	-	-	-
CI	(-3) - (+3)	-	-	-
SEMS, dyn/cm <sup>2</sup>	7195-10625	-	-	-

CFT- pıhtı oluşum zamanı, CI- koagülasyon indeksi, CT- koagülasyon zamanı, EXTEM- ekstrensik tromboelastometri, INTEM- intrinsik tromboelastometri, K- pıhtı oluşum zamanı, LY30- MA sonrası 30. dakikadaki lizis oranı, LY60- MA sonrası 60. dakikadaki lizis oranı, MA- maksimum amplitude, MCF- maksimum pıhtı sertliği, R- reaksiyon zamanı, ROTEK- rotasyonel TEG, SEMS- shear elastic modulus strength, TEG- tromboelastografi, TPI- trombodinamik potansiyel indeksi

**Şekil 3.2.3.** Konvansiyonel TEG, ROTEM, INTEM, EXTEM, FIBTEM analizlerinde kullanılan parametrelerin normal değerleri.

#### 4.1. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

Çalışma ve kontrol grubunun verileri bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistik işlemleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 15.0 sürümü (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık p değerinin 0,05'ten küçük olması kabul edildi. Çok grup karşılaştırmalarında parametrik varsayımlar sağlanmadığından Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Farklı bulunan grupların belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklılıkların belirlenmesi sırasında Benforrenni düzeltmesi kullanıldığı için  $\alpha=0,0083$  olarak alındı.

## BULGULAR

$\beta$ -talasemi majör ve  $\beta$ -talasemi intermedia olgularında hemostatik ve trombotik profilin tromboelastografi ile değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışmada, hasta grubu örnekleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi görmekte olan  $\beta$ -talasemi majör ve  $\beta$ -talasemi intermedia hastalarından, kontrol grubu örnekleri ise sağlıklı bireylerden toplanmıştır. EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden, Coulter LH750 kan sayım cihazıyla tam kan sayımı verileri belirlenmiştir (Çizelge 4.1, 4.3).

Hasta grubunda bulunan 35 kan örneğinin 16'sı erkek 19'i kız olup yaşları 6-43 arasında değişmektedir. Kan örnekleri, düzenli olarak tedavi alan hastalardan transfüzyondan hemen önce alınmıştır. Hasta grubuna ait cinsiyet, yaş ve tam kan sayım verileri çizelge 4.3'de verilmiştir. Yaşları 5-35 arası değişen 16 erkek 15 kızdan toplanan kontrol grubu örneklerinin cinsiyet, yaş ve tam kan sayım verileri çizelge 4.1'de verilmiştir.

Kontrol ve hasta grubunun hematolojik verilerinin ortalaması, standart sapması, medianı, en büyük ve en küçük değerleri ise çizelge 4.2, 4.4'de verilmiştir.

Kontrol ve hasta grubu tam kan sayım verileri ve yaşları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında yaşları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken ( $p>0,005$ ) Hb, Hct, lökosit, eritrosit, RDW ve trombosit değerleri arasında anlamlı farklar gözlenmiştir. Lökosit, RDW, trombosit değerleri hasta grubunda yüksek iken Hb, Hct, eritrosit değerleri kontrol grubunda yüksek olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.5).

Hasta grubunda bulunan splenektomi yapılmış TM grubunun ortalama hemoglobin değeri  $9,2\pm 1,2$  (min: 6,7 max: 11,3), ortalama hematokrit  $27,3\pm 3,5$  (min: 17 max: 28), ortalama lökosit  $15,4\pm 24,1$  (min: 7,6 max: 97,6), ortalama eritrosit  $3,2\pm 0,4$  (min: 2,6 max: 4,2), ortalama RDW  $16,6\pm 4,7$  (min: 12,9 max: 29,6), ortalama trombosit  $682\pm 192,6$  (min: 343 max: 1103) olarak bulundu. Splenektomi yapılmamış TM grubunda ortalama hemoglobin  $8,9\pm 1,1$  (min: 6,3 max: 9,7), ortalama hematokrit  $25,8\pm 3,1$  (min: 22 max: 34), ortalama lökosit  $7,8\pm 2,5$  (min: 3,9 max: 11,9), ortalama eritrosit  $3,3\pm 0,4$  (min: 2,1 max: 3,5), ortalama RDW  $14\pm 2,9$  (min: 12,9 max: 21,8), ortalama trombosit  $297,5\pm 100,9$  (min: 154 max: 513) bulundu. Splenektomi yapılmış Tİ grubunda ortalama hemoglobin  $8,3\pm 1,1$  (min: 6,1 max: 9,9), ortalama hematokrit  $26,5\pm 2,7$  (min: 21 max: 28), ortalama lökosit  $10,8\pm 54,1$  (min: 5,9 max: 156,7), ortalama eritrosit  $3,0\pm 0,3$  (min: 2,4 max: 3,5), ortalama RDW  $21,6\pm 5,9$  (min: 13,6 max: 29,8), ortalama trombosit  $739,5\pm 313,5$  (min: 111 max: 131) olarak bulundu.

**Çizelge 4.1.** Kontrol grubu tam kan sayım bulguları.

No	Olgu	Cins	Yaş (yıl)	Hb sayısı (g/dl)	Hct sayısı (%)	Lökosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )	Eritrosit sayısı (milyon/mm <sup>3</sup> )	RDW sayısı (%)	Trombosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )
1	N.T	K	29	12,3	36,5	9,4	3,93	12,6	239
2	G.D.Y	K	30	12,4	35,3	8,8	3,94	13,1	223
3	Ö.A	K	23	12,4	37,1	8,8	4,77	14,5	291
4	S.Y	K	11	12	33,8	6,8	4,05	13,9	207
5	M.E	K	26	11,1	33,3	9,2	4,14	14,6	189
6	Ş.S	E	15	10,4	31,8	18,8	5,46	19	327
7	H.B	K	35	13,6	40,1	5,7	4,91	14,2	229
8	B.Ş	K	30	11,4	33,2	6,8	4,13	14	228
9	E.E	E	30	15,2	45,4	6,1	5,28	12,3	96
10	A.B	E	29	12,3	37	8	7,5	14,6	286
11	Y.E	E	28	14,6	43,2	6,1	5,14	13,5	267
12	A.K	E	29	16,1	45,7	6,9	5,03	12,6	208
13	O.A	K	29	14,1	40,5	6,7	4,64	13	196
14	A.A	E	6	11,3	32,9	8,3	4,45	16,3	284
15	T.G	E	19	14,7	42,7	6,3	4,85	12,3	319
16	İ.D	E	6	13	38,8	5,4	4,66	14,3	223
17	E.A	E	5	11,5	33,2	6,2	3,85	14,1	180
18	Z.Y.Y	K	7	11,3	33,9	10,6	4,76	14,9	311
19	T.A	E	15	10,9	32,3	4,5	3,88	14,9	181
20	R.A	E	15	12,5	36	4,6	4,59	16,1	297
21	S.B.M	E	21	12,2	34,6	8,4	4,02	14,5	437
22	A.E	K	14	12,8	37	6,6	4,42	14,3	248
23	R.A	E	9	14,6	42,1	9	4,91	12,9	275
24	B.Ç	E	9	11,9	36,4	6,6	3,88	12,1	218
25	Ş.D.Ç	E	15	12,8	37,2	7,4	4	12,7	201
26	H.D	K	16	13,1	38,5	6,8	4,35	13,4	202
27	A.Ç	K	9	10,1	31,5	17,4	4,97	18,9	492
28	H.D	K	19	13	38	9,1	4,66	13,8	211
29	E.Y	E	21	14,7	42,7	6,3	4,85	12,3	319
30	N.Y	K	19	12,1	35,3	7,3	3,91	13	200
31	N.Y.G	K	18	12,4	36,3	7,9	3,94	12,6	226

**Çizelge 4.2.** Kontrol grubu hematolojik verilerinin istatistiksel sonuçları.

	Yaş (yıl)	Hb sayısı (g/dl)	Hct sayısı (%)	Lökosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )	Eritrosit sayısı (milyon/mm <sup>3</sup> )	RDW sayısı (%)	Trombosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )
<b>Ortalama</b>	19	12,4	36,5	6,9	4,6	13,9	228
<b>Maksimum</b>	35	16,1	46	18,8	7,5	19	492
<b>Minimum</b>	5	10,1	32	4,5	3,9	12,1	96
<b>SD</b>	8,8	1,5	3,9	3,1	0,7	1,7	76,7

**Çizelge 4.3.** Hastaların tam kan sayım bulguları.

No	Olgu	Tanı	Cins	Yaş (yıl)	Hb sayısı (g/dl)	Hct sayısı (%)	Lökosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )	Eritrosit sayısı (milyon/mm <sup>3</sup> )	RDW sayısı (%)	Trombosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )
1	G.K	TM	K	25	8,8	22	12,5	2,61	17,3	415
2	H.Ö	TM	E	29	9,5	27,7	7,6	3,48	21,3	601
3	B.S	TM	E	8	9,7	28,9	24,6	3,24	14,4	844
4	M.E.Ö	TM	E	15	7,6	23,3	12,3	2,98	22,8	576
5	C.Y	TM	E	16	9,3	26,9	23,2	3,1	16,9	1103
6	M.A	TM	E	21	6,7	22,5	97,6	2,55	29,6	703
7	R.T.G	TM	E	28	7,6	21,6	18,2	2,56	14,6	805
8	K.A	TM	K	13	9,6	27,6	12,9	3,39	16,3	562
9	F.U	TM	E	29	9,1	27,9	54,9	3,3	18,3	735
10	T.A	TM	E	30	9,9	30	10,3	3,51	14,7	592
11	M.H	TM	K	31	7,6	23,8	18,5	3,07	23,3	661
12	İ.Ç	TM	K	18	9	26,5	16,8	3,15	14,8	738
13	A.E	TM	K	19	9,4	27,6	13,9	3,15	12,9	343
14	İ.C.Ç	TM	E	10	11,3	34	13	4,19	15,1	856
15	H.A	TM	K	31	8,8	26,8	46	3,23	18,5	1021
16	H.E	Tİ	K	19	8	23,6	11,1	2,85	18	1111
17	H.E	Tİ	K	19	7,4	21,6	7,2	2,64	19	956
18	G.A	Tİ	K	13	9,9	27,7	5,9	3,51	13,6	371
19	F.Y	Tİ	K	28	8,1	26,9	156,7	3,12	27,2	947
20	S.Y	Tİ	E	28	6,1	21,6	93,3	2,44	28,9	1058
21	Ş.K	Tİ	E	43	8,4	26,7	6,2	3,33	27,3	729
22	O.Y	Tİ	E	35	8,5	27,6	95,5	3,02	24,1	521
23	E.B	Tİ	K	11	9	27,3	12,5	3,1	18,1	750
24	N.A	Tİ	K	8	6,8	21,4	8,6	2,51	29,8	131
25	F.K	Tİ	K	33	8,8	26,3	10,4	2,98	15,4	688
26	C.K	TM	K	10	9,5	27,7	4,4	3,27	13,9	294
27	F.A	TM	E	7	8,7	25	7,6	3,28	12,9	321
28	P.H.A	TM	K	7	8	22,9	3,9	2,69	13,5	234
29	H.S	TM	K	10	8,7	25,9	8,1	3,28	21,8	281
30	Y.M.A	TM	E	6	6,3	17,3	7,9	2,13	14,9	154
31	E.A	TM	E	7	8	22,7	11,9	3,01	19,1	255
32	E.İ	TM	E	6	9,4	26,9	9,4	3,34	13,9	513
33	A.B	TM	K	10	9,4	26,3	5,1	3,45	14	301
34	Ş.E	TM	K	10	9,7	27,2	8,9	3,36	13	422
35	S.D	TM	K	23	9	25,7	6,9	3,15	14,7	370

**Çizelge 4.4.** Hastaların hematolojik verilerinin istatistiksel sonuçları.

	Yaş (yıl)	Hb sayısı (g/dl)	Hct sayısı (%)	Lökosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )	Eritrosit sayısı (milyon/mm <sup>3</sup> )	RDW sayısı (%)	Trombosit sayısı (bin/mm <sup>3</sup> )
<b>Ortalama</b>	18,7	8,8	26	11,5	3,1	16,6	584
<b>Maksimum</b>	43	11,3	34	156,7	4,2	29,8	1111
<b>Minimum</b>	6	6,1	17	3,9	2,1	12,9	131
<b>SD</b>	9,5	1,1	3,2	33,6	0,4	5,3	276,2

**Çizelge 4.5.** Kontrol ve hasta grubunun tam kan sayımı verilerinin ortalama, standart sapma değerleri ve iki grup arasındaki ilişki.

	<b>Kontrol</b>	<b>Hasta</b>	<b>P</b>
	<b>X ± SD</b>	<b>X ± SD</b>	
<b>Hb sayısı (g/dl)</b>	12,4 ± 1,5	8,8 ± 1,1	0,001
<b>Hct sayısı (%)</b>	36,5 ± 3,9	26,4 ± 3,2	0,001
<b>Lökosit sayısı</b>			
<b>(bin/mm<sup>3</sup>)</b>	6,9 ± 3,1	11,5 ± 34,6	0,001
<b>Eritrosit sayısı</b>			
<b>(milyon/mm<sup>3</sup>)</b>	4,6 ± 0,7	3,1 ± 0,4	0,001
<b>RDW sayısı (%)</b>	13,9 ± 1,7	16,6 ± 5,3	0,001
<b>Trombosit sayısı</b>			
<b>(bin/mm<sup>3</sup>)</b>	228 ± 76,7	584 ± 276,2	0,001

p<0,05 istatistiksel anlamlı farklılık gösterir.

Hasta ve kontrol grubunda çalışılan tromboelastografik ölçümlerden pıhtılaşma zamanı (CT), pıhtı oluşma zamanı (CFT), maksimum pıhtı sertliği (MCF), alfa açısı, 30. dakikadaki lizis (LI30), maksimum lizis (ML) düzeyleri ve bunların istatistiksel sonuçları çizelge 4.6 - 4.11 arasında verilmiştir.

Kontrol ve hasta grubu tromboelastografik ölçümleri istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında CT, CFT, MCF,  $\alpha$  açısı, LI30, ML ölçümleri arasında anlamlı farklar gözlenmiştir (p<0,05). CT, CFT, LI30 değerleri hasta grubunda kontrol grubundan düşük olarak belirlenmiştir. MCF,  $\alpha$  açısı, ML değerleri hasta grubunda yüksek iken kontrol grubunda düşük olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.8, 4.9).



**Çizelge 4.6.** TM ve Tİ hastalarının tromboelastografik parametreleri.

No	Tanı	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
1	TM	33	73	67	77	93	21
2	TM	36	61	59	77	91	24
3	TM	29	59	64	78	94	14
4	TM	48	55	78	74	96	18
5	TM	40	51	62	80	92	19
6	TM	41	32	67	83	90	10
7	TM	53	80	63	74	98	5
8	TM	33	165	66	67	98	3
9	TM	60	43	68	81	94	21
10	TM	43	178	42	72	92	18
11	TM	37	50	62	80	95	23
12	TM	46	92	33	72	94	13
13	TM	38	54	72	76	94	12
14	TM	56	37	65	62	95	23
15	TM	47	58	57	78	96	8
16	Tİ	41	56	70	80	92	17
17	Tİ	41	67	73	82	91	17
18	Tİ	47	55	71	68	79	15
19	Tİ	21	45	70	81	80	23
20	Tİ	29	67	82	61	82	33
21	Tİ	69	61	80	81	80	27
22	Tİ	34	61	78	76	96	37
23	Tİ	42	54	70	79	96	6
24	Tİ	44	82	76	77	94	8
25	Tİ	51	60	72	79	86	30
26	TM	88	75	53	75	96	19
27	TM	59	80	40	72	96	13
28	TM	39	69	65	84	86	20
29	TM	41	61	52	89	89	20
30	TM	53	76	64	78	83	16
31	TM	58	64	72	72	76	18
32	TM	55	105	60	72	77	18
33	TM	51	93	58	82	78	20
34	TM	43	128	67	77	83	16
35	TM	43	84	61	78	89	12

**Çizelge 4.7.** Kontrol grubunun tromboelastografik parametreleri.

No	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
1	31	79	56	74	98	7
2	53	71	61	76	98	8
3	51	107	53	68	78	25
4	64	74	61	57	93	18
5	58	70	65	76	98	11
6	51	39	53	82	88	32
7	55	102	56	70	99	15
8	50	68	63	76	97	16
9	49	92	69	75	94	18
10	42	92	67	83	95	10
11	45	62	56	78	85	12
12	41	120	67	77	90	25
13	49	92	69	77	94	15
14	58	88	56	72	99	20
15	49	92	69	77	94	15
16	40	82	54	74	87	25
17	58	101	55	70	100	18
18	71	101	44	70	89	19
19	57	59	63	78	96	14
20	59	102	61	79	94	12
21	51	132	62	72	98	8
22	57	85	55	77	94	14
23	40	80	64	70	87	15
24	42	79	57	80	94	10
25	42	89	52	83	96	19
26	35	132	64	82	98	15
27	60	108	48	83	98	20
28	59	89	58	72	72	13
29	47	58	57	78	78	18
30	55	102	53	77	80	14
31	52	138	48	68	70	12

**Çizelge 4.8.** Hasta grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları.

	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
<b>Ortalama</b>	43	62,5	66,5	77	92	18
<b>Maksimum</b>	88	178	82	89	98	37
<b>Minimum</b>	21	32	33	61	76	3
<b>SD</b>	12,7	31,6	10,9	5,9	6,7	7,4

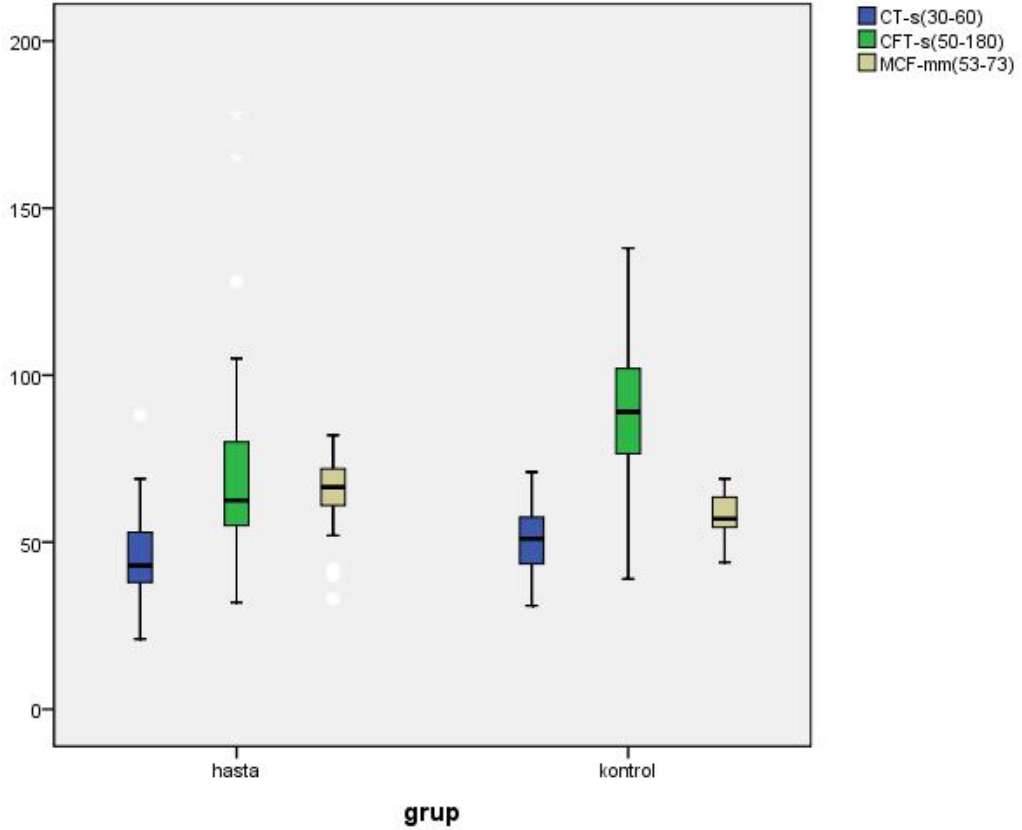
**Çizelge 4.9.** Kontrol grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları.

	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
<b>Ortalama</b>	51	89	57	76	94	15
<b>Maksimum</b>	71	138	69	83	100	32
<b>Minimum</b>	31	39	44	57	70	7
<b>SD</b>	8,8	22,6	6,6	5,6	8,2	5,6

**Çizelge 4.10.** Kontrol ve hasta grubunun tromboelastografik verilerinin ortalama, standart sapma değerleri ve iki grup arasındaki ilişki.

	<b>Kontrol</b> <b>X <math>\pm</math> SD</b>	<b>Hasta</b> <b>X <math>\pm</math> SD</b>	<b>P</b>
<b>CT</b>	51 $\pm$ 8,8	43 $\pm$ 12,7	0,013
<b>CFT</b>	89 $\pm$ 22,6	62,5 $\pm$ 31,6	0,001
<b>MCF</b>	57 $\pm$ 6,6	66,5 $\pm$ 10,9	0,001
<b><math>\alpha</math> açısı</b>	72 $\pm$ 5,6	77 $\pm$ 5,9	0,001
<b>L1-30</b>	94 $\pm$ 8,2	92 $\pm$ 6,7	0,136
<b>ML</b>	18 $\pm$ 7,4	15 $\pm$ 5,6	0,373

p<0,05 istatistiksel anlamlı farklılık gösterir.



**Çizelge 4.11.** Splenektomili TM grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları.

	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
<b>Ortalama</b>	40,5	57	64,5	75,5	94	18
<b>Maksimum</b>	60	178	78	83	98	24
<b>Minimum</b>	29	32	45	62	90	3
<b>SD</b>	9,2	44,6	11,5	5,7	2,4	6,7

**Çizelge 4.12.** Splenektomi yapılmamış TM grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları.

	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
<b>Ortalama</b>	52	78	60,5	77,5	84,5	18
<b>Maksimum</b>	88	128	72	89	96	20
<b>Minimum</b>	39	61	40	72	76	12
<b>SD</b>	14,3	20,5	9,1	5,7	7,3	2,9

**Çizelge 4.13.** Splenektomili Tİ grubu tromboelastografik verilerinin istatistiksel sonuçları.

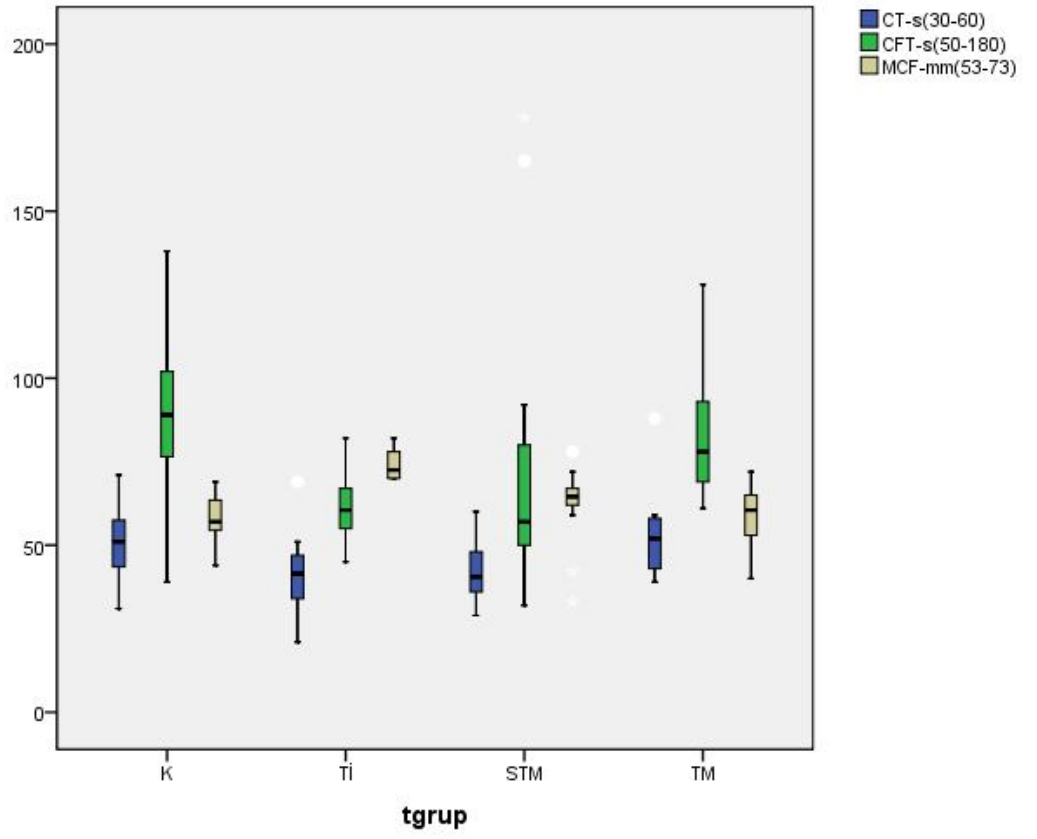
	CT	CFT	MCF	$\alpha$ açısı	L1-30	ML
<b>Ortalama</b>	41,5	60,5	72,5	79	88,5	20
<b>Maksimum</b>	69	82	82	82	96	37
<b>Minimum</b>	21	45	70	61	79	6
<b>SD</b>	13	9,9	4,5	6,7	6,9	10,4

Splenektomi yapılmış TM ve Tİ, splenektomi yapılmamış TM hasta grubu ile kontrol grubu tromboelastografik ölçümleri istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında CT, CFT ve MCF ölçümleri arasında anlamlı farklar gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

CT ve CFT ölçümleri splenektomili TM ve Tİ hastalarında splenektomi yapılmamış TM hastaları ile kontrol grubundan düşük olarak belirlenmiştir. MCF ölçümü splenektomili TM ve Tİ hastalarında splenektomi yapılmamış TM hastaları ile kontrol grubundan yüksek olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.14).

**Çizelge 4.14.** Hasta ve kontrol grubunun tromboelastografik verilerinin ortalama, standart sapma değerleri.

	TM (splenektomili)	TM (splenektomi yapılmamış)	Tİ	Kontrol X $\pm$ SD
CT	40,5 $\pm$ 9,2	52 $\pm$ 14,3	41,5 $\pm$ 13	51 $\pm$ 8,8
CFT	57 $\pm$ 44,6	78 $\pm$ 20,5	60,50 $\pm$ 9,9	89 $\pm$ 22,6
MCF	64,5 $\pm$ 11,5	60,5 $\pm$ 9,1	72,5 $\pm$ 4,5	57 $\pm$ 6,6
$\alpha$ açısı	75,5 $\pm$ 5,7	77,95 $\pm$ 5,7	79 $\pm$ 6,7	76 $\pm$ 5,6
L1-30	94 $\pm$ 2,4	84,5 $\pm$ 7,3	88,5 $\pm$ 6,9	94 $\pm$ 8,2
ML	18 $\pm$ 6,7	18 $\pm$ 2,9	20 $\pm$ 10,4	15 $\pm$ 5,6



Şekil 4.2. Gruplar arası tromboelastografik verilerin dağılım grafiği

## TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Son yıllarda uygulanan tedavi yöntemleriyle talasemili hastaların yaşam süreleri uzatılmış bunun yanı sıra yeni komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. TM ve Tİ hastalığında hemostatik parametrelerde değişiklik olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle splenektomili  $\beta$ -talasemi intermedia hastalarında kronik hiperkoagülabilité durumunun varlığı için kanıtlar elde edilmiştir. Tüm talasemili hastalarda ve özellikle Tİ'lilerde topluma göre artmış tromboembolik komplikasyon riski bildirilmektedir.

Çalışmamızda bu hastalar için literatürde bildirilen hiperkoagülabilitéyi tam kan örneği kullanarak test eden tromboelastografi cihazı ile göstermek amaçlanmıştır. Bu amaçla koagülasyon ölçütleri arasından pıhtılaşma zamanı (CT), pıhtı oluşma zamanı (CFT), maksimum pıhtı sertliği (MCF) seçilerek kontrol olgularının verileriyle karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte tam kan sayımı ile gruplar arasında lökosit ve trombosit sayısı ile hematokrit değerleri karşılaştırılmıştır.

Tromboelastografik ölçütler karşılaştırıldığında hastaların ortalama pıhtılaşma zamanı kontrol grubunun ortalama değerine göre düşük bulundu. Hastaların ortalama pıhtılaşma zamanı kontrol grubunun ortalama değerine göre düşük bulundu ( $p<0,013$ ). Hastaların ortalama pıhtı oluşma zamanı kontrol grubunun ortalama değerine göre düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Maksimum pıhtı sertliği ise kontrol grubundan yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Alfa açısı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Pıhtılaşma zamanı, pıhtı oluşma zamanı ve maksimum pıhtı sertliği parametrelerinin kontrol grubunun sonuçlarına göre farklı olduğu dikkati çekmektedir. Bu farklılık hasta grubu örneklerinin tromboelastografik açıdan daha erken koagülasyona başladığını, pıhtının daha hızlı oluştuğunu ve maksimum pıhtı sertliğinin daha fazla olduğunu ifade etmektedir. Elde edilen veriler Tİ olgularında daha fazla dikkat çekici olmakla birlikte tüm hastalarda tromboza yatkınlığı işaret etmektedir.

Hasta ve kontrol grupları arasında hematokrit değerleri hastalarda daha düşük trombosit sayısı ise hasta grubunda belirgin yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.3). Trombositozun sağlıklı insanlarda da tromboza olan yatkınlığı artıran faktör olduğu bilinmektedir. Trombosit sayısının yüksekliği ve hiperfonksiyonel olması tromboelastografi ile saptanabilir değişikliklere neden olmaktadır. Saptanan tromboelastografik ölçütlerin farklı olmasına trombosit sayısının yüksekliği önemli bir katkıda bulunmaktadır.

Talasemili hastalarda tromboembolik (TE) olay insidansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu bilinmektedir. Periferik arterial veya venöz trombozlar olduğu kadar, geçici ve tekrarlayan iskemik serebral ataklar ve inme atakları tanımlanmıştır (70,71). 1980'lerin sonunda talasemi majörlü (TM) hastaların, survival ve ölüm nedenleri ile ilgili İtalya'da yapılan bir çalışmada transfüzyon

bağımlı hastalarda primer ölüm nedeni olarak venoz tromboemboli (VTE) %2,5 oranında bulunmuştur (72). Michaeli ve ark., beta talasemi majörlü hasta gruplarında tromboembolik komplikasyonları %4 olarak bildirmişlerdir (73). Ülkemizde yapılan 11 merkezli bir çalışmada (The Turkish Thalassemia Study Group) talasemili (TM ve Tİ) hastalarda tromboemboli insidansı %3.27 olarak bildirilmiştir (56). Pignatti ve ark. İtalya'da 9 talasemi merkezini içeren çalışmalarında TE epizotlarını TM'lu hastalarda %3.95, Tİ'li hastalarda %9.61 oranında bildirmişlerdir (71). Yine aynı grubun çok geniş bir seriyi (N=1073 hasta) içeren yayınlarında trombozis, %4,1 oranında primer ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (74). Literatürde hemoglobinopatili olgular ile sadece orak hücre anemili hastalarda yapılan bir tromboelastografik çalışma yayınlanmış ancak talasemili olgular ile yapılmış bir çalışmaya rastlanılamamıştır (16). Bu çalışmada orak hücre anemili olgularda kontrol grubuna göre belirgin hiperkoagülabilité tespit edilmiştir. Bu artış akut hastalık (oraklaşma krizi) sırasında çok daha belirgin olarak bulunmuştur. Bizim çalışma bulgularımız beta talasemili olgularda hiperkoagülabilité nedeniyle tromboza yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda kullanılan tromboelastografi cihazı ile tam kan örneğinde tüm kan elemanlarının koagülasyona katılımı gösterilebilmektedir. TM ve Tİ olgularında hastalığın fizyopatolojisi sonucunda ortaya çıkan eritrosit membran defekti, trombosit ve monosit aktivasyonu ile trombositöz tromboza yatkınlığın önemli nedenleridir. Tam kan örneğinin bir saat içinde TEG cihazı ile test edilerek koagülasyona yatkınlık durumunun ölçülmesi bu çalışmanın en önemli özelliğidir. Bu hastalarda koagülasyona yatkınlık bugüne kadar farklı testler ve ölçütler kullanılarak bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm kan elemanlarının ve plazmanın aynı anda test edilmesi ile hiperkoagülabilité gösterilmiştir.

Talasemili hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri ve son yıllarda kullanıma sunulan oral şelatörler ile hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Talasemi hastalarının yaşlarının ilerlemesi ile birlikte talaseminin yanında görülebilecek kronik hastalıklar daha fazla görülecektir. Bu hastalıklardan bazıları hali hazırda artmış tromboz riskine katkıda bulunabilecektir. Dolayısıyla tromboelastografi cihazı ile elde edilebilecek ölçümler talasemi hastalarının bir kısmında artan riski tespit edebilir. Bu hastalara koruyucu-önleyici yaklaşım ve tedavinin bireyselleştirilmesinde önemli yardımda bulunabilir.

Sonuç olarak TEG cihazının hemoglobinopatilerde kullanımının yaygınlaştırılması TM ve Tİ hastalarındaki artan tromboz riskinin farklılıkları, hiperkoagülasyonun öngörülebilirliği ve tedavi gereksiniminde tedaviye yanıtı denetlenebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Robert HHA. Diseases of the Blood. In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A, (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, pp. 2000: 1630-4
2. Weatherall DJ. The Thalassemias. In Ernest B, Erslev AJ, Lichtman MA, Williams WJ. Hematology, 6<sup>th</sup> ed., Newyork: McGraw-Hill Book Company. 2000; 547-580.
3. Ghazi O. Tadmouri, Ş. Tüzmen, H. Özçelik, A. Özer, S. M. Baig, E. B. Senga, A.N. Başak, Molecular and Population Genetic Analyses of  $\beta$ -thalassemia in Turkey, Am. J. Hemat. 57 (1998), 215-220.
4. Tadmouri G. O, Basak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 2001 May;25(2): 227-239.
5. Hofmann R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein L, McGlave P. Thalassemia Syndromes. Basic Principles and Practice Hematology 3rd ed. *Churchill Livingstone, Inc.*, 2000; 29: 485-510.
6. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 2002;99(1): 36-43.
7. Paolino E, Monetti VC, Granieri E, Boldrini P. Acute cerebrovascular insults in homozygous beta-thalassemia: a case report. *J Neurol*. 1983;230: 37-41.
8. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D, Rachmilewitz EA. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol*. 1992;87: 71-74.
9. Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, Ciceri L, Fiorelli G, Rachmilewitz EA. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients. *Haematologica*. 1999;84: 957-958.
10. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2000;111: 467-473.
11. Cappellini MD, Coppola R, Robbiolo L, et al. Procoagulant activity of erythrocytes in thalassemia intermedia (abstract). *Blood*. 1996; 88 (suppl 1): 38.



12. Amer J, Fibach E. Oxidative status of platelets in normal and thalassemic blood. *Thromb Haemost.* 2004 Nov;92(5): 1052-9.
13. Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, Et al. Enhanced adherence of beta-thalassemic erythrocytes to endothelial cells. *Br J Haematol* 1999; 106:178-181.
14. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006 Oct;96(4): 488-91.
15. Glidden PF, Malaska C, Herring SW. Thromboelastograph assay for measuring the mechanical strength of fibrin sealant clots. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000 Oct;6(4): 226-33.
16. Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Jun;129(6): 760-5.
17. Donald L. Yee, MD; Rachel M. Edwards, BS; Brigitta U. Mueller, MD; Jun Teruya, MD, DSc. Thromboelastographic and Hemostatic Characteristics in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine: Vol. 129, No. 6, pp. 760–765.*
18. Weatherall DJ. Pathophysiology of beta-thalassemia. *Clin Haematol*, 1998; 11 (1): 127-46.
19. Benz EJ, MD Jr. Clinical manifestations of the thalassemias. Erişim: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), October 2004.
20. Wonke B. Clinical Management of  $\beta$ -Thalasemia Major. *Semin Hematol*, 2001; 38: 350-359.
21. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clinical Haematology.* 1998; 11: 1-51.
22. Forget BG. Thalassemia Syndrome. In: Hoffman, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Haematology: Basic Principles and Practice* 3rd.ed, Churchill Livingstone Inc, Orlando 2000: 486-506.
23. Guler E, Karacan M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *J Pediatr Haematol Oncol* 2007; 29: 783-5.
24. Zeren F, Genc A, Curuk MA. Preliminary data on preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin* 2007; 31: 273-7.

25. Koçak R, Alparslan ZN, Agrıdag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the South of Turkey. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 181-4.
26. Gurbak M, Sivasli E, Coskun Y, Bozkurt AI, Ergin A. Prevalence and hematological characteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 419-25.
27. Nathan G N. Prospective on Thalassemia. *Pediatrics*, 1998; 102(1): 281-3.
28. Tadmouri GO, Basak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 2001 May;25(2): 227-39.
29. Cavdar AO, Arcasoy A. The incidence of -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol*. 1971;45(5): 312-8.
30. Arcasoy A. Hemoglobinopathies in Turkey. (Ders notları). Pediatric Hematology and Oncology department, Ankara University.
31. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985; 230: 1350-4.
32. Saiki RK, Chang CA, Levenson CH, et al. Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. *N Engl J Med* 1988; 319:537-41.
33. Tezcan G. Talasemi Majör'lü Olgularda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, 2004, Antalya.
34. Politis C. Quality of blood and optimal transfusion therapy for thalassaemic patients. The 8th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies. Athens, Greece; 2001: 92-3.
35. Orkin SH, Nathan DG. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, (eds): Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, pp. 2003: 843-919.
36. Sevilla J, Fernandez-Plaza S, Diaz MA, Madero L; Paediatric Disease Working Party of the EBMT. Hematopoietic transplantation for bone marrow failure syndromes and thalassemia. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35 Suppl 1: S17-21.
37. Swank RA, Stamatoyannopoulos G. Fetal gene reactivation (abstr). *Curr Opin Genet Dev*, 1998; 8 (3): 366-70.

38. Olivieri NF, Weatherall DJ. The therapeutic reactivation of fetal haemoglobin. *Hum Mol Genet*, 1998; 7 (10): 1655-8.
39. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2006; 37: 12-20.
40. Costagliola DG, Girot R, Rebullia P, Lefrere JJ. Incidence of AIDS in HIV-1 infected thalassemia patients. *Br Hematol*, 1992; 81: 109-112.
41. Wang SC, Lin KH, Chern JPS, Lu MY, Jou ST, Lin DT, Lin KS. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 37: 984-988.
42. Aydmok Y, El-Beshlawy A, von Orelli-Leber C, Czarnecki-Tarabishi C, Manz CY. A Randomised Controlled Trial Comparing the Combination Therapy of Deferiprone (DFP) and Desferrioxamine (DFO) versus DFP or DFO monotherapy in patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 108:168a.
43. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-573.
44. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 317-24.
45. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev* 2002; 16:81-5.
46. Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P, Choudhry DR, Mahapatra M, Tyagi S, Hydroxyurea in thalassemia intermedia-a promising therapy. *Ann Hematol*. 2005;84(7): 441-6.
47. Yesilipek M. A, Hazar V, Yegin O. L-carnitine treatment in beta thalassemia major. *Acta Haematologica*. Karger, 1998.100:33, 162-163.
48. Tousoulis D, Homaei H, Ahmed N, Asimakopoulos G, Zouridakis E, et al. Increased plasma adhesion molecule levels in patients with heart failure who have ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2001;141(2): 277-80.
49. Gürgey A, Mesci L, Beksaç S, Önderoğlu L, Altay Ç. Prenatal diagnosis in hemoglobinopathies. *Doğa Tr J Med Sci* 1991;15: 419-25.
50. Gürgey A, Beksaç S, Gümrük F, et al. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey. Hacettepe Experience, *Pediatr Hematol Oncol* 1996.

51. Hemoglobinopati kontrol programı. Talasemi ve hemoglobinopatiler. Tanı ve Tedavi. Talasemi Federasyonu. (Editörler Canatan, Aydınok), Antalya:2007.
52. Taher A, Otrock Z. K, Uthman I, Cappellini M.D. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood* 2008; 22:283-292.
53. Zalloua PA, Shbaklo H, Abou Mourad Y, Koussa S, Taher A. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients. *Thromb Haemost* 2003; 89: 767-8.
54. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 87: 71-74.
55. Panigrahi I, Agarwal S. Tromboembolic complications in beta-thalassemia: Beyond the horizon *Thrombosis Research*. 2007.
56. Akar N, Kemahlı S, Uysal Z, Cin Ş. Thromboembolism in beta-Thalassemia major. *Acta Haematol* 1998; 100:166.
57. Eldor A. Abnormal platelet functions in beta thalassemia. *Scand J Haematol* 1978;20: 447-452.
58. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, et al. Platelet survival in patients with beta thalassemia. *Am J Hematol* 1989; 32:94-99.
59. Eldor A, et al. In vivo platelet activation in beta thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. *Blood* 1991; 77: 1749-1753.
60. Eldor A, Durst R, Hyam E, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with  $\beta$ -thalassemia major is already present in childhood. *Br J Haematol* 1999; 107:739-746.
61. Kuypers FA, Yuan J, Rachel A, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood* 1998;91: 3044-3051.
62. Kahn JE, Belot CV, Renier JL, et al. Recurrent thromboembolism in a patient with  $\beta$ -thalassemia major associated with double heterozygosity for factor V R506Q and prothrombin G20210A mutations. *Blood Coag Fibrinolysis* 2002;13: 461-463.
63. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einemneuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26: 577-83.
64. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 81-90.

65. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1995; 21: 7-13 (suppl).
66. Manspeizer HE, Imai M, Frumento RJ, Parides MK, Mets B, Bennett-Guerrero E. Arterial and venous thrombelastography variables differ during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2001; 93: 277-81.
67. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 301-10.
68. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Miller JL, Flunker AR, Silvey EM, et al. Tissue factor-activated thromboelastograms in children undergoing cardiac surgery: baseline values and comparisons. *Anesth Analg* 2003; 97: 1289-93.
69. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1279-81.
70. Olivieri NF. The  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
71. Pignatti CB, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: An Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998;99:76-79.
72. Zurlo MG, De Stefano P, Pignatti B, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989;2:27-30.
73. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 87:71-74.
74. Pignatti CB, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-1193.

## ÖZGEÇMİŞ

Pınar Kurt 1981 yılında Antalya’da doğdu. 1994 yılında Cengiz Topel İlköğretim Okulundan ve 1997 yılında Antalya Lise’sinden mezun oldu. Lisans eğitimini 2004 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü’den mezun olarak tamamladı. 2005-2006 Eğitim – Öğretim yılında güz döneminde Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na bağlı Kalıtsal Kan Hastalıkları Yüksek Lisans programına başladı. Halen Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırma Görevlisi kadrosunda çalışmakta olup İngilizce bilmektedir.