ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

THİQAR ŞEHRİNDE β-TALASEMİ HASTALARININ MOLEKÜLER, BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK ÇALIŞMALARI

Rusul Ismael Hadi HADI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Rusul Ismael Hadi HADI tarafından hazırlanan **"Thiqar Şehrinde β-Talasemi Hastalarının Moleküler, Biyokimyasal ve Hematolojik Çalışmaları"** adlı tez çalışması 19/07/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Basim Abdullhussein JARULLAH

Jüri Üyeleri :

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Kevser KUŞAT
Kimya Anabilim Dalı
Dokuz Eylül Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Thiqar Şehrinde β-Talasemi Hastalarının Moleküler, Biyokimyasal ve Hematolojik Çalışmaları**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu, çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (19/07/2022).

Rusul Ismael Hadi HADI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

THİQAR ŞEHRİNDE β-TALASEMİ HASTALARININ MOLEKÜLER, BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK ÇALIŞMALARI

Rusul Ismael Hadi HADI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Basim Abdullhussein JARULLAH

Bu çalışma, 2019 yılında Thiqar şehrinde bulunan B-Talasemi hastalarının moleküler, biyokimyasal ve hematolojik özelliklerini ortaya koymak üzere yapılmıştır. Bu çalışmaya yaşları 2 ay – 33 yıl arasında değişen 66 erkek ve 84 kadından oluşan toplam 150 β-talasemi majörlü hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda en fazla hasta sayısının olduğu yaş grubu 11-20 arasındaki yaş grubuydu. Talaseminin kan gruplarına göre dağılımına bakıldığında en fazla O^+ kan grubu olan kişilerde görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, göre en fazla vaka 1001-3000 ferritin değerlerine sahip olan hastalarda görülmüştür. Serum ALT (Alanin Transaminaz) değeri en yüksek olan grup 21-30 yaş grubunda (46 kişi) tespit edilmiştir. Lökosit (beyaz küre, WBC) oranına göre talasemi en yüksek olan grup 8,1-11 ve enfekte kişi sayısı (30) olarak bulunmuştur. Trombosit (PLT) değeri açısından hastalar değerlendirildiğinde trombosit değeri en yüksek olan grup 201-300 ve enfekte kişi sayısı (40) olarak karşımıza çıkmaktadır. Akrabalık derecesine göre oluşturulan korelasyon gruplarına göre Tip korelasyonu (1) en yüksek talasemi oranına (enfekte kişi sayısının 50'ye ulaştığı görüldü) sahip olmuştur ancak akraba olmayan bireyler arasında da talaseminin dağılımı diğer korelasyon tiplerinde olduğu gibi yakın değerler almıştır.

2022, 47 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: β-talasemi, Moleküler, Biyokimyasal ve hematolojik

ABSTRACT

Master of Science Thesis

MOLECULAR, BIOCHEMICAL AND HEMATOLOGICAL INSEVTIGATIONS OF PATIENTS WITH β-THALASEMIA IN THIQAR CITY

Rusul Ismael Hadi HADI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Dr. Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Basim Abdullhussein JARULLAH

This study revealed the molecular, biochemical and haematological features of B-Thalassemia patients in Thiqar in 2019. A total of 150 patients with β-thalassemia major, 66 males and 84 females aged 2 months to 33 years, were included in this study. Our study's age group with the highest number of patients was between 11-20. When the distribution of thalassemia according to blood groups is examined, it has been determined that it is mostly seen in people with the O^+ blood group. In addition, in our study, the highest number of cases were seen in patients with ferritin values of 1001-3000. The group with the highest serum ALT (Alanine Transaminase) value was determined in the 21-30 age group (46 people). According to the leukocyte (white blood cell, WBC) ratio, the group with the highest thalassemia was 8.1-11, and the number of infected people was (30). When the patients are evaluated in terms of platelet (PLT) value, the group with the highest platelet value is 201-300, and the number of infected people is (40). According to the correlation groups created according to the degree of kinship, Type correlation 1 had the highest thalassemia rate (it saw that the number of infected people reached 50), but the distribution of thalassemia among unrelated individuals took close values as in other correlation types.

2022, 47 pages

Keywords: β-Thalassemi, Molecular, Biochemical and hematological

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle bu işi tamamlamamı sağlayan ALLAH'a şükürler olsun.

Araştırma çalışmalarım sırasındaki nazik rehberliği, sonsuz ve etkileyici konuşmaları, yaratıcı fikirleri ve muazzam ilhamı için danışmanım Dr. Öğr.Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında cömertçe yardımlarını esirgemeyen ikinci danışmanım Dr. Öğr.Üyesi Basim Abdullhussein JARULLAH'a en içten teşekkürlerimi iletmek istiyorum. Ayrıca, yardımlarından dolayı özellikle arkadaşlarıma ve Thiqar şehrinde bulunan laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Anneme çok teşekkür ediyorum, onun emekleri sayesinde bu aşamaya ulaştım. Onun dileği ve hayali tez savunmamı görmekti ama ne yazık ki kısa bir süre önce onu kaybettim. Her ne kadar yanımda olamasa da benim bu aşamaya geldiğimi gördüğü inancındayım. Ayrıca bana olan desteklerini esirgemeyen babama, kardeşlerime ve ailemin diğer üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Rusul Ismael Hadi HADI

Çankırı, Temmuz 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1 GİRİŞ **1**
2 LİTERATÜR ÖZETİ **3**
2.1 Hemoglobin **3**
2.2 Talasemi **4**
2.2.1 Alfa-Talasemi **4**
2.2.2 Beta- Talasemi **5**
2.3 Talasemi Tedavisi **10**
2.3.1 Transfüzyon tedavisi **10**
2.3.2 Şelasyon tedavisi **11**
2.3.3 Kemik iliği nakli **11**
2.3.4 Splenektomi **12**
2.4 Talasemi Komplikasyonları **12**
2.4.1 β-talasemide demir metabolizması ve aşırı demir yüklenmesi **13**
3 MATERYAL VE METOT **14**
3.1 Hasta ve çalışma tasarımı **14**
3.1.1 Biyokimyasal çalışmalar **14**
3.1.2 Ferritin ölçümü **15**
3.1.3 ABO sistemi için kullanılan kitler **15**
3.2 Yöntemler **16**
3.2.1 Kan örnekleri **16**
3.2.2 İstatistik **20**
4 BULGULAR VE TARTIŞMA **21**
4.1 Talaseminin Cinsiyete Göre Dağılımı **21**

4.2 Talaseminin Yaşa Göre Dağılımı 21
4.3 Talaseminin Kan Grubuna Göre Dağılımı 22
4.4 Fertine Göre Talasemi Dağılımı 23
4.5 Kreatin Değerine Göre Talasemi Dağılımı 23
4.6 Serum ALT (Alanin Transaminaz) Aktivitesine Göre Talasemi Dağılımı 24
4.7 Serum AST (Aspartat Transaminaz) Aktivitesine Göre Talasemi Dağılımı 25
4.8 Talaseminin RBC (Eritrosit)'ye Göre Dağılımı 26
4.9 Talaseminin WBC (Lökosit)'ye Göre Dağılımı 27
4.10 Talaseminin HGB (Hemoglobin)'ye Göre Dağılımı 27
4.11 Talaseminin HCT (Hematokrit)'ye Göre Dağılımı 28
4.12 Talaseminin MCHC (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)'ye Göre Dağılımı 29
4.13 Talaseminin PLT (Trombosit)'ye Göre Dağılımı 30
4.14 Talaseminin MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)'ye Göre Dağılımı 31
4.15 Talaseminin MCH (Ortalama Eritrosit hemoglobin)'ye Göre Dağılımı 31
4.16 Akrabalık Derecesine Göre Talasemi Dağılımı 32
5 SONUÇ VE ÖNERİLER 34
5.1 Talaseminin Yaşa ve Cinsiyete Göre Dağılımı 34
5.2 Biyokimyasal Parametreler 35
5.2.1 Serum ferritin 35
5.2.2 Karaciğer enzimleri 36
5.2.3 ABO sistemi 36
5.2.4 Hematolojik parametre 37
5.3 Hematolojik ve Biyokimyasal Özellikler 37
5.4 Sonuçlar 38
5.5 Öneriler 39
KAYNAKLAR 40
ÖZGEÇMİŞ 47

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
±	Artı eksi
g	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nano gram
nm	Nanometre
O_2	Tekli oksijen
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre

KISALTMALAR DİZİNİ

Hb	Hemoglobin
DNA	Deoksiribonükleik asit
OKM	Ortalama korpüsküler hemoglobin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Hemoglobin tetramerin üç boyutlu yapısı 3

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan laboratuvar malzeme ve cihazları 14
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan ferrtin kiti ve içeriği 15
Çizelge 3.3 Çalışmada kullanılan ABO kiti ve içeriği 16
Çizelge 3.4 Virüslerin teşhisinde kullanılan kit ve materyaller 16
Çizelge 4.1 Taleseminin cinsiyete göre dağılımı 21
Çizelge 4.2 Talaseminin yaşa göre dağılımı 21
Çizelge 4.3 Talaseminin kan gruplarına göre dağılımı 22
Çizelge 4.4 Talaseminin serum ferritin değerlerine göre dağılımı 23
Çizelge 4.5 Talaseminin kreatinine göre dağılımı 24
Çizelge 4.6 Talaseminin serum ALT derğerlerine göre dağılımı 24
Çizelge 4.7 Talaseminin serum AST değerlerine göre dağılımı 25
Çizelge 4.8 Talaseminin RBC'ye göre dağılımı 26
Çizelge 4.9 WBC'ye göre talaseminin dağılımı 27
Çizelge 4.10 HGB'ye göre talaseminin dağılımı 28
Çizelge 4.11 HCT'ye göre talasemi dağılımı 28
Çizelge 4.12 MCHC'ye göre talaseminin dağılımı 29
Çizelge 4.13 PLT'ye göre talaseminin dağılımı 30
Çizelge 4.14 MCV'ye göre talaseminin dağılımı 31
Çizelge 4.15 MCH'ye göre talaseminin dağılımı 32
Çizelge 4.16 Akrabalığa göre talasemi dağılımı 33

1 GİRİŞ

Talasemi, globin zincirlerinin sentezinden kaynaklanan en yaygın görülen kronik hemolitik anemi türüdür. Aynı zamanda, globin zincirlerinin sentezindeki kalitatif ve kantitatif azalmaların bir sonucu olarak meydana gelir ve azalan–globin zincirlerinin türüne göre kategorize edilirler. β-globin zincirleri azalmış olanlar "β–talasemi" olarak adlandırılırken, α-zincir üretimi azalmış olanlar α- talasemi olarak adlandırılmaktadır (Honar *et al.* 2014). Talasemi hastalıkların klinik semptomlarının şiddeti, üretilen globin zincirindeki defektin miktarı ve etkilenen zincirin tipi ile ilişkilidir. Hemoglobin F (HbF) oksijen bağlama yeteneği fazla olan, insanlarda doğumda baskın olan hemoglobindir ve yaşla birlikte giderek azalmaktadır. Yetişkinlerde hemoglobin HbA'ya dönüşürken, talasemi hastalarında HbA sentezinin azalmasına ve HbF gen ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır (Bauer ve Orkin 2011). Yapılan birçok çalışma, transkripsiyon sonrası düzenleyici mekanizmalar ve tek nükleotid polimorfizmlerinin, SNP'ler de (Single Nucleotide Polymorphism, Tek Nükleotid değişimleri) dahil olmak üzere birçok değişkenin HbF ekspresyonunu etkilediğini ortaya koymuştur (Danjou *et al.* 2012).

β-Talasemi hastaları, kan transfüzyonuna bağlı bulaşıcı virüsler ile özellikle hepatit virüsü ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Hepatit B virüsüne karşı aşılamanın, Hepatit B virüsü enfeksiyonunun yayılmasını sınırlamada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla beraber, Hepatit C virüsünün (HCV) de transfüzyon sonrası bulaşması, talasemili bireyler için önemli bir sağlık sorunu olmaktadır. Ayrıca, HCV enfeksiyonunun talasemi hastalarında fibrojenezi arttırdığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (AlSalih *et al.* 2020). Bunlara ek olarak talasemi, karaciğer yetmezliği veya hepatosellüler karsinom bulunan hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını çarpıcı biçimde artırmaktadır (Gholami-Fesharaki 2021).

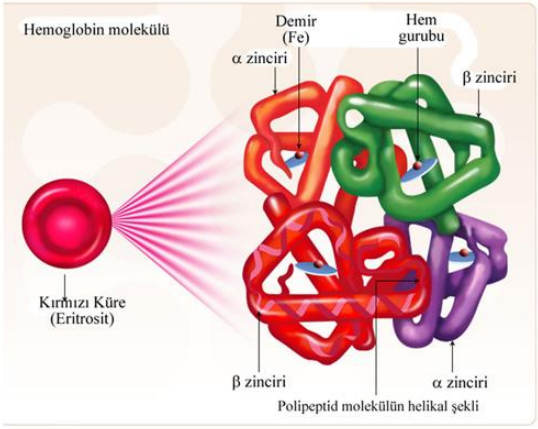
Çoklu kan transfüzyonları, bağışıklık anormalliklerinin başlıca patojenetik mekanizmalarıdır. Şu anda, talasemili hastalar için transfüzyon tedavisi, transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyini 100 g/L veya daha yüksek bir seviyede tutmayı amaçlayan

bir hiperhemotransfüzyon rejimini içermektedir (Cappellini *et al*. 2008). Tekrarlanan transfüzyonlar, hastalarda bağışıklık dengesinin bozulmasına sebep olan sürekli bir alloantijen stimülasyonuna yol açmaktadır. Talasemi, Irak'ta halk arasında çok sık karşılaşılan bir hematolojik hastalıktır (Aziz *et al*. 2022). Bu çalışmada, 2019 yılı içerisinde Thiqar ilinde β-talasemi majörlü 150 hasta tespit edilmiştir ve bu hastalarda viral enfeksiyon ve bağışıklık durumunu değerlendirmeye yönelik daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple, tez çalışmasında Thiqar ilindeki bağışıklık durumlarının ve viral enfeksiyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2 LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Hemoglobin

Hemoglobin demir taşıyan hem molekülü ile protein olan globin molekülünden meydana gelmiştir (Şekil 2.1). Hemoglobinin yapısında 4 adet hem molekülü vardır ve her biri bir molekül oksijen bağlar. Globin molekülü ise 4 tane veya iki çift polipeptit zincirinden meydana gelmiştir. Tetra-globin zincirlerinin (α, β, δ ve γ zincirleri) karışımı hemoglobin tipini belirlemektedir. Her globin zinciri yapı olarak benzersizdir, bu da oksijen afinitesinde, elektrik yükünde ve elektroforetik hareketlilikte değişikliklere neden olmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerde, Hb'nin %95'ini Hb A (α2β2) oluştururken, az miktarda (%≤3,5) Hb A2 (α2δ2) ve Hb F (α2γ2) bulunmaktadır (Refatllari *et al*. 2020). Fetal yaşam boyunca üretilen hemoglobinin çoğunluğu HbF olduğundan, doğumu takiben gama zincirlerinin sentezi azalırken beta zincirleri orantılı olarak yükselmektedir. Hemoglobin yapımı genlerin kontrolü altındadır ve ailesel, genetik bir defekt sonucu hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden birinin yapımında yetersizlik veya bozukluk oluşursa talasemi ortaya çıkmaktadır. Globin zincirlerinden hangisi sentezlenemiyorsa veya hangisinin sentezi azalmışsa talasemi onun adıyla anılmaktadır (Clarke ve Higgins 2000).



Şekil 2.1 Hemoglobin tetramerin üç boyutlu yapısı (Seçkın *et al.* 2021)

2.2 Talasemi

Hemoglobin üretiminin kalıtsal bozuklukları olan birkaç farklı talasemi çeşidi söz konusu olmakla beraber birçok tür globin zinciri sentezleyememesi veya bunu yapma yeteneğinin azalması ile ayırt edilmektedir (Goyal *et al*. 2010). Talasemi, hemoglobinde globin zinciri sentezinin azalması veya olmaması ile karakterize olan, hipokromik mikrositik aneminin yaygın bir şeklidir. Talasemiler, vücutta üretilen hemoglobin miktarındaki eksiklik ile karakterizedir. Beta-talasemi, hemoglobinin beta-globin zincirinin sentezinde bir azalmaya yol açan beta-globin geninin kalıtsal bir mutasyonudur. Her biri beta-globin genindeki belirli bir mutasyona kadar izlenebilen yaklaşık 200 farklı talasemi türü vardır. Bunun doğrudan bir sonucu olarak, hastalık önemli miktarda genotipik ve fenotipik değişkenlik sergilemektedir. Talasemi mutasyonlarının en büyük insidansı Akdeniz, Asya, Orta Doğu ve Doğu kökenli insanlarda görülmektedir (Cao ve Galanello 2010).

Talasemi, bir veya birden çok globin zincirinin bozulmuş sentezinin neden olduğu kalıtsal bir hastalıktır. α veya β globin zincirinden bir tip globin zincirinin üretiminin azalması veya olmamasından kaynaklanan bu tip kalıtsal anemi hangi globin zincirlerinin azaltılmış miktarlarda üretildiğine göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar,

a. Azaltılmış veya eksik α-globin zinciri: α-talasemi
b. Azaltılmış veya eksik β-globin zinciri: β-talasemi (Williams ve Weatherall 2012). dir

2.2.1 Alfa-Talasemi

Kalıtsal hemoglobin bozukluklarının en yaygın görülen çeşitlerinden birisidir. Temel sorun, yetişkin HbA (alfa2 beta2), fetal HbF (alfa2 gamma2) ve minör bileşen HbA2 (alfa2 delta2) gibi çok sayıda farklı hemoglobin (Hb) formunun yapı taşları olan alfa globin zincirlerinin azalması veya hiç oluşmamasıdır. Alfa globin genlerinin birindeki veya her ikisindeki delesyonlar, alfa talaseminin en yaygın nedenidir. Delesyona

uğramayan anormallikler alfa-talaseminin bir nedeni olmakla beraber çok daha az yaygındırlar. Tanımlanmış birçok farklı alfa-talasemi allelinin etkileşimi nedeniyle alfa-talaseminin neden olabileceği çok çeşitli hematolojik ve klinik anormallikler vardır (Galanello ve Cao 2011).

2.2.2 Beta- Talasemi

Beta-talasemi, dünyadaki en yaygın otozomal resesif hastalıklardan biridir. Akdeniz, Orta Doğu, Transkafkasya, Orta Asya, Hindistan alt kıtası ve Uzak Doğu'daki popülasyonlar yüksek prevalansa sahiptir. Ek olarak, Afrika mirası popülasyonlarında yaygındır (Higgs ve Bowden 2001).

Hemoglobin tetramerini oluşturan beta-globin zincirlerinin sentezinin eksikliği (beta+) ya da yokluğu (beta0) beta-talasemi ile sonuçlanır. Beta-talasemi taşıyıcı durumu, talasemi intermedia ve talasemi majör, her bir durumun ciddiyeti hafiften şiddetliye doğru ilerleyen üç klinik ve hematolojik hastalıktır (Cao ve Galanello 2010).

2.2.2.1 β-Talaseminin klinik sınıflandırması

β-Talasemiye bağlı klinik bulgular üç tip olarak sınıflandırılmaktadır.

a) Talasemi majör

Majör talasemi, Akdeniz ülkelerinde aneminin en yaygın nedenlerinden biridir. Talasemi majör ebeveynlerden çocuklara geçen, tarama programları ile önlenebilen, tedavi edilmediğinde hızla ilerleyen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Yeşilipek 2014).

Bu talaseminin oluşumundan üç alel gen kombinasyonu sorumludur. Bunlar, -βº/βº, βº/β+ ve bazen β+/β+' dır (Thein ve Menze 2009). Talasemi majörde, fazla eşleşmemiş alfa-globin zincirleri, inklüzyon cisimcikleri oluşturmak üzere toplanmaktadır. Bu zincir

inklüzyon cisimleri, kırmızı kan hücresi (RBC) membranlarına zarar vererek intravasküler hemolize yol açmaktadır (Tanner *et al*. 2008). Ayrıca, etkisiz eritropoeze neden olan RBC öncüllerinde hasar ve erken yıkım olduğunda anemi şiddetlenir ve oksijen taşınması tehlikeye girmektedir (Uda *et al.* 2008). Bu tip talasemiye sahip hastalarda, halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, iştahsızlık, hepatosplenomegali, kalp yetmezliği, kemik deformasyonu ve gecikmiş ergenlik gibi klinik semptomlar görülmektedir. Bu hastalara sürekli kan nakli yapılması şarttır aksi halde hastalar hayatlarını kaybedebilmektedir (Badens *et al.* 2011).

b) Talasemi intermedia

β-talasemi intermedialı hastalarda hafif ile orta dereceli anemi görülür ve çoğu durumda kan transfüzyonuna gerek olmayabilmektedir (Taher *et al.* 2006). Bu tip talasemide β-globin zincir üretimi ile ilişkili bir β-globin gen mutasyonunun kalıtımı nedeniyle talasemi majörden daha hafif semptomlar karşımıza çıkmaktadır. Bu talasemi türünden β+/β+ alel gen kombinasyonu sorumludur (Aessopos *et al.* 2007). Talasemi intermedia, zayıf büyüme ve kemik anormalliklerine neden olmaktadır. Özellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (Taher *et al.* 2006). Klinik şiddeti açısından değerlendirildiğinde bir hastanın talasemi intermedia fenotipinde zamanla meydana gelen geniş ölçüdeki bozulmalar hastaların düzenli olarak izlenmesi zorunluluğunu ortaya koymaktadır (Sollaino *et al.* 2009). Birkaç nadir β-globin varyantı fenotipik olarak talasemi intermedia göstermektedir (Aessopos *et al.* 2007). Örneğin, baskın olarak kalıtsal β-talasemi veya inklüzyon cisimciği β-talasemisi olan bireyler klinik olarak talasemi intermedia sergilemektedir. Bu hastalarda orta derecede anemi ve splenomegali görülmektedir (Taher *et al.* 2010). β-globin sentezinin azalmasına bağlı olarak globin zincir sentezindeki hafif dengesizlikten kaynaklanan ve Sessiz β-talasemi olarak adlandırılan varyant da talasemi intermedia'ya yol açmaktadır. Sessiz β-talasemi mutasyonları esas olarak düzenleyici bölgelerde, β-globin promotöründe ve 5've 3'UTR'lerde bulunmaktadır (Lai *et al.* 2011).

c) Talasemi minör

Talasemi minör, en yaygın görülen β- talasemi türüdür ve β- talasemi formu asemptomatik olarak adlandırılmaktadır (Balne ve Rao 2013). Bu bireyler genellikle normal hemoglobin-globin aleli veya -βº veya β+ talasemi aleli heterozigot olan bireylerdir (Quek ve Thein 2007). Asemptomatik bireyler genellikle düzenli hematolojik testlerle tanımlansa da yeni tanı konmuş bazı hastalarda orta dereceli anemi veya küçük RBC'ler görülmektedir. Talasemi minör hastaları için temel endişe-eşleri de taşıyıcı olduklarında hastalığın daha şiddetli formlarının bulunduğu çocuklara sahip olma olasılığının bulunmasıdır (Zhao 2009).

2.2.2.2 β – Talaseminin moleküler patolojisi

β-talasemilerin çoğu nokta mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (Balne ve Rao 2013). Çeşitli etnik gruplarda talaseminin moleküler genetiği üzerine yapılan araştırmalar, her grubun kendi ortak mutasyonlarına sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu var olan mutasyonlar, gen ekspresyonunu çeşitli mekanizmalarla etkilemektedir (Chan *et al.* 2010).

2.2.2.3 β–Talasemiye neden olan mutasyonlar

Dünya çapında β-talasemi ve ilişkili hastalıkları olan bireylerde talasemi fenotipleri ve yapısal mutasyonlar da dahil olmak üzere 200'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (Thein 2004). Beta-talasemi mutasyonlarının çoğu, genin birkaç nükleotidinde değişiklikle sonuçlansa da, genin özelliklerinde ve işlevinde önemli değişikliklere neden olur (Li *et al.* 2008). β globin gen kümesinde görülen değişimler 5'yukarı akış dizilerini etkileyenler ve 3'aşağı akış dizilerini etkileyenler olarak iki tipte sınıflandırılabilir (Adekile *et al.* 2005). Tüm patolojik mutasyonlar, β globin zincir sentezinin azalması ya da (β+- talasemi) yokluğu ile ortaya çıkmaktadır. Genellikle, korunmuş promotör dizilerinde veya bunlara yakın yerlerde transkripsiyonu aşağı yönde regüle eden 5' bölgesindeki mutasyonlar, hafif β+-talasemi ile sonuçlanmaktadır (Patrinos *et al.* 2004).

Ek olarak, Cap bölgesini etkileyen gendeki 5' delesyonları, transkripsiyonu tamamen inhibe ederek β-Talasemi ile sonuçlanır. Ekleme işleminin kesintiye uğraması, işlevsel olmayan haberci RNA'ya (mRNA) ve dolayısıyla da βº- veya β+-talasemi semptomlarına neden olmaktadır (Thein 2005).

İntron/ekson bağlantılarındaki değişmez dinükleotit mutasyonları, ekzon ekleme ve fonksiyonel mRNA üretimi için gereklidir ve sıklıkla βº Talasemi ile sonuçlanmaktadır (Lahiry *et al.* 2008). Bu korunmuş nükleotid dizilerinin yakınında olanlar veya "kriptik ek yerleri" oluşturanlar, hem şiddetli βº- hem de hafif β+-talasemi ile sonuçlanabilmektedir. Çevrilmemiş bölgeler de 3'te korunmuş AATAAA dizilerini (PolyA sinyali) etkileyen dizilimler veya küçük eksilmeler mRNA transkriptinin bölünmesine neden olarak hafif β+-Talasemi fenotiplerinin oluşmasına neden olmaktadır (Jiffri *et al.* 2010). Globin zinciri üretiminin başlamasına veya sonlandırılmasına müdahale eden durdurma kolonlarını üreten mutasyonlar genellikle βº-Talasemi'de görülmektedir (Yi *et al.* 2008).

Üçüncü eksonu içeren bir grup mutasyon, dimer oluşumu için uygun olmayan ve hızlı proteolitik yıkım için çok büyük olan önemli uzunluklarda globin zincirlerinin üretimi ile sonuçlanmaktadır (Lahiry *et al.* 2008). Bu durum Globin zincirlerinin fazlalığı ile kırmızı hücre öncülerinde hem serbest hem de etkisiz β-zincirlerinin çökelmesine neden olmaktadır. Ayrıca bu durum verimsiz eritropoez ile sonuçlanmaktadır ve baskın olarak kalıtsal β- talasemi olarak da bilinen Heinz Bodies anemisine neden olmaktadır (Chan *et al.* 2010).

2.2.2.4 Beta-talasemi teşhisi

a) Klinik tanı

İki yaşın altındaki bir çocukta halsizlik, solukluk, iştahsızlık, huzursuzluk, karaciğer, dalak büyümesi sonucu karın şişliği, kemiklerde incelme, burun kökü basıklığı, alın ve

diğer yüz kemiklerinde çıkıntı ile anormal yüz görünümü oluşumu ile belirlenmektedir (Higgs *et al.* 2012).

b) Hematolojik tanı

Düşük hemoglobin seviyesi ve ortalama korpüsküler hacim (MCV)> 50 70 fL ve ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH)> 1220 pg ile tanımlanır. Etkilenmiş kırmızı kan hücreleri (RBC) olan bireyler, periferik kan yaymalarında morfolojik anormallikler (mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz, spiküle gözyaşı damlası ve uzun hücreler) ve çekirdekli RBC'ler (yani eritroblastlar) sergiler. Eritroblastların miktarı, aneminin şiddetiyle orantılıdır ve splenektomiden sonra önemli ölçüde artar (Origa 2017).

c) Kalitatif ve kantitatif Hb analizi

Mevcut Hb miktarı ve tipi, selüloz asetat elektroforezi ve kromatografi veya HPLC kullanılarak belirlenmektedir. Talasemide Hb paterni β-talasemi tipine göre değişmektedir. Beta0 talasemide homozigotlar HbA'dan yoksundur ve HbF toplam hemoglobinin yüzde 92-95'ini oluşturmaktadır. Beta+ talasemi homozigotları ve Beta+/Beta0 genetik bileşiklerinde HbA seviyeleri %10 ile %30 arasında, HbF seviyeleri ise %70 ile %90 arasında değişmektedir. Beta talasemili homozigotlarda HbA2 değişkendir ve beta talasemi minörde yükselmektedir. β-talasemi ile etkileşime girebilecek diğer hemoglobinopatileri (S, C, E, OArab ve Lepore) tanımlamak için hemoglobin ve HPLC elektroforezi de kullanılmaktadır (Clarke ve Higgins 2000, Heidari Soureshjani *et al.* 2017).

d) Moleküler genetik analiz

Her popülasyonda az sayıda mutasyonun düşük prevalansı nedeniyle moleküler genetik testler büyük ölçüde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sıklıkla meydana gelen beta globin gen mutasyonlarını saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı

yöntemler kullanılmaktadır. En sık kullanılan teknikler bir dizi prob veya primer kullanan ters nokta blot analizi ve primere özgü amplifikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Hedeflenen mutasyon analizi mutasyonu tespit etmede başarısız olursa, beta globin gen mutasyonlarını tanımlamak için beta globin gen dizi analizi kullanılabilmektedir (Origa 2017).

2.3 Talasemi Tedavisi

Tedavi talaseminin tipine ve şiddetine bağlı olarak tedavi şekli de değişiklik göstermektedir.

2.3.1 Transfüzyon tedavisi

Transfüzyon tedavisi, anemiyi düzelttiği, eritropoezi baskıladığı ve transfüze edilmeyen hastalarda artan verimsiz eritropoez nedeniyle meydana gelen gastrointestinal demir emilimini engellediği için şiddetli β-talasemi hastalarında ana tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır (Porter ve Shah 2010).

Talasemi tanısı doğrulanmış hastalarda, transfüzyona başlama kararı, şiddetli anemi varlığına dayanmaktadır (enfeksiyonlar gibi diğer hastalığı bulunan kişiler hariç, iki haftadan fazla Hb 7 g/dL) (Porter 2009). Hb <7 g/dL olan kişilerde, yüz anormallikleri, gelişim geriliği, kemik yapısında değişiklik belirtileri ve büyüyen splenomegali gibi var olan belirtiler mutlaka incelenmelidir. Transfüzyon sonrası görülen artmış Hb seviyesi seviyesi büyüme geriliğini, organ hasarını ve kemik anormalliklerini önleyerek hastaların yaşam kalitelerinin artması sağlanmaktadır (Sharma ve Pancholi 2010). Transfüzyonlar genel olarak her iki ile dört haftada bir yapılmaktadır. Daha kısa aralıklarla uygulanması toplam kan gereksinimini azaltabilirken, kişilerin yaşam standartını olumsuz etkileyebilmektedir (Wood 2008). Transfüze edilecek kan miktarı, hastanın kilosu, hemoglobin seviyesinde istenen artış ve kan ünitesinin hematokritini içeren bir dizi değişken tarafından belirlenmektedir. Transfüze edilecek kan miktarını hesaplamak için uygun grafikler ve formüller mevcuttur. Kan hacminde hızlı bir artışı

önlemek için, transfüze edilen RBC miktarı 15 ile 20 mL/kg/gün'ü geçmemeli ve maksimum 5 mL/kg/saat hızında infüze edilmelidir (Aessopos *et al.* 2009). Transfüzyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için, her transfüzyonda, transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin seviyeleri, kan ünitesinin miktarı ve hematokriti, günlük hemoglobin düşüşü ve transfüzyon aralığı dahil olmak üzere birçok indeks ölçülmelidir (Agarwal 2009). Bu veriler, kırmızı kan hücrelerinin ve vücut tarafından demir alımının miktarının ne olduğunun belirlenmesinde önem arz etmektedir. Talasemili bireyler için kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonu hayat kurtarıcı olarak nitelendirilmektedir fakat uzun süreli transfüzyon tedavisinin ciddi problemlerinden birisi aşırı demir yüklenmesidir. (Riaz *et al.* 2011).

2.3.2 Şelasyon tedavisi

Şelasyon tedavisinin amacı, organ toksisitesinin gelişmesini önlemek için vücutta biriken demir seviyesini korumaktır. Şelasyon tedavisi özellikle vücutta fazla depolanmış demiri ortadan kaldırmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, şelasyon tedavisi, demirle ilgili organ hasarına neden olan sorunların tamamını olmasa da bir kısmını iyileştirebilmektedir (Noetzli *et al.* 2011).

2.3.3 Kemik iliği nakli

Talasemi majör için tek küratif tedavi seçeneği çocukluk çağı kemik iliği transplantasyonudur. Hematomegali olmayan, karaciğer biyopsisinde portal fibrozisi olmayan ve düzenli şelasyon tedavisi alan kişiler veya bu anormalliklerden ikiden fazlasına sahip olmayanlar olarak tanımlanan düşük riskli bireylerde hematopoetik kök hücre nakli genellikle iyi sonuç vermektedir (Sharif *et al.* 2021, Heidari Soureshjani *et al.* 2017).

2.3.4 Splenektomi

Splenektomi, dalağın cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bu işlemin yapılması sonucunda oluşabilecek enfeksiyonlardan, pulmoner hipertansiyondan ve tromboembolik sonuçlardan kaçınmak için genellikle mümkün olduğu sürece ertelenmelidir (Suk 2008). Güümüzde yapılan çalışmalarda, splenektominin uygulanmasından ziyade fetal hemoglobin indüksiyonu, antioksidanlar ve kök hücre gen tedavisi gibi yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (Arumugam ve Malik 2010).

2.4 Talasemi Komplikasyonları

Transfüze talasemili bireyler aşırı demir yüklemesi sorunları yaşayabilmektedir. Çocuklarda demir fazlalığı, boy gelişiminde ve cinsel olgunlaşmada başarısızlığa veya gecikmeye neden olabilmektedir. Ayrıca aşırı demir yüklenmesi, kalp (dilate miyokardiyopati veya daha az sıklıkla aritmiler), karaciğer (fibrozis ve siroz) ve endokrin bezlerinde (paratiroid, tiroid, hipofiz ve daha az sıklıkla adrenal bezlerin yetersizliği) ciddi hasarlara neden olmaktadır (Higgs *et al.* 2012, Suk 2008). Bunlara ek olarak, hipersplenizm, kronik hepatit (hepatit B ve/veya C'ye neden olan virüslerin neden olduğu enfeksiyon), HIV enfeksiyonu, venöz tromboz ve osteoporoz karşımıza çıkmaktadır (Sharif *et al.* 2021). Talasemide aşırı demir yüklenmesinden dolayı oluşan ve yaşamı tehtid eden en ciddi sorun, miyokardiyal siderozisin neden olduğu kalp hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, β-talasemi majörlü bireylerde ölümlerin %71'inin kalp sorunları nedeniyle olduğu bildirilmektedir (Origa 2017). Hepatoselüler karsinomun karaciğer yağlanması, viral enfeksiyon veya demir eksikliği olan kişilerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Düzenli olarak kan nakli yapılmayanlar genellikle ikinci ya da üçüncü on yıllarına ulaşmadan hayatlarını kaybetmektedir. Ancak düzenli olarak transfüzyon yapılan ve uygun şelasyon ile tedavi edilen bireyler daha uzun süre hayatta kalabilmektedir.

2.4.1 β-talasemide demir metabolizması ve aşırı demir yüklenmesi

Demir, canlıların hayatta kalması ve insan fizyolojisi için gerekli olan minerallerden biridir. Demir için önerilen günlük alım miktarı çocuklar için 8 mg, erkek yetişkin bireyler için 11 mg ve kadın yetişkin bireyler için 18 mg olarak belirtilmektedir (Trumbo 2001). Gelişmiş ülkelerde, iyi beslenmiş bireylerin çoğunun vücutlarında 4 ile 5 g arasında demir bulunmaktadır. Bunun yaklaşık 2,5 g'ı hemoglobinde bulunurken geri kalanı ferritin olarak bulunmaktadır. Sindirilmiş gıdalardan veya takviyelerden emilen demirin büyük kısmı, duodenumun mukozasında bulunan enterositler tarafından emilmektedir (Fleming ve Bacon 2005). Daha sonra demir, kan plazmasında apotransferrin ile taşınmaktadır (Lippi *et al.* 2014). Kandaki fazla demir, çoğunlukla karaciğerde, retiküloendotelyal hücrelerde ve kemik iliği eritroid öncülerinde bulunan önemli bir demir depolama protein kompleksi olan ferritin olarak depolanmaktadır. İnsan vücudunun fazla demiri atmak için sınırlı bir kabiliyeti bulunmaktadır. Fazla demirin vücuttan atılması için fizyolojik bir mekanizmanın olmaması nedeniyle, aşırı demir alımı olan hastalar genellikle risk altındadır. Bu da dokularda anormal derecede yüksek demir düzeyine ve sonuç olarak ölümcül doku hasarına neden olmaktadır (Bacon ve Britton 1990). Demir genellikle karaciğerde, kalpte ve endokrin organların parankimal hücrelerinin alt kümesinde birikmektedir. Talasemi majör veya orak hücre hastalığı olan ve sık kan transfüzyonu gerektiren kişilerde görüldüğü gibi, artan eritrosit katabolizmasının sonucu olarak da aşırı demir yüklenmesi meydana gelmektedir (Weatherall 1996). Transfüzyonda kullanılan bir birim paketlenmiş eritrosit yaklaşık 200 mg demir içermektedir (Weatherall 1996). Böylece, günlük olarak 60-75 birim paketlenmiş RBC alan 6 yaşındaki bir talasemili çocuğun 12-15 g ekstra demir alması olası bir durumdur.

3 MATERYAL VE METOT

3.1 Hasta ve çalışma tasarımı

Çalışma, Eylül 2018-Ocak 2019 döneminde Thiqar ilindeki kalıtsal kan hastalıkları merkezine düzenli kan transfüzyonu için başvuran 150 β-talasemi major hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalar aşağıdaki gibi on gruba ayrılmıştır:

1. Birinci grup: 6-9 aydan büyük β-talasemi majör hastaları (n=10)
2. İkinci grup: 1-5 yaş arası β-talasemi major hastaları (n=35)
3. Üçüncü grup: 6-10 yaş arası büyük β-talasemi majör hastaları (n=25)
4. Dördüncü grup: 11-15 yaş arası büyük β-talasemi majör hastaları (n=20)
5. Beşinci grup: 16-20 yaş arası β-talasemi major hastalarını(n=10)
6. Altıncı grup: 21-23 yaş arası β-talasemi majör hastaları (n=8)
7. Yedinci grup: 24-26 yaş arası β-talasemi majör hastaları (n=8)
8. Sekizinci grup: 27-30 yaş arası β-talasemi major hastaları (n=8)
9. Dokuzuncu grup: 31-37 yaş arası β-talasemi major hastaları (n=12)
10. Onuncu grup: 38-45 yaş arası β-talasemi major hastaları (n=14)

3.1.1 Biyokimyasal çalışmalar

Çalışmada kullanılan malzeme, ekipman ve araçlar Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan laboratuvar malzeme ve cihazları

No.	Ekipman ve alet	Firma/ Menşe
1.	Otoklav	Memmert/Almanya
2.	Santrifüj	Techno (ABD)
3.	Su Banyosu	Memmert/ Almanya
4.	Vorteks	Cyan/ Belçika
5.	Mikropipetler 5-50, 0,5-10,100-1000µ	Cyan/ Belçika
6.	Nano damla	Thermos/ ABD
7.	Ependorf tüpleri	Pioneer/ Kore
8.	Çok kanallı pipet	Cyan/ Çin
9.	Elisa Okuyucu	Bio Tech (ABD)

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan laboratuvar malzeme ve cihazları (Devam)

10.	Mikrometre aşaması	Bio Tech (ABD)
11.	Spektrofotometre	İngiltere/ Almanya
12.	Mini-videler	Apple/Japonya
13.	Preparat	Biomerieux company /Fransa
14.	Zamanlayıcı	Çin
15.	Cetvel	Çin
16.	Büyük petri kabı	Çin
17.	Pamuk	Mısır

3.1.2 Ferritin ölçümü

Bu çalışmada ferritin konsantrasyonunu ölçmek için kullanılan kitler, üretimleri ve menşe ülkeleri ile Çizelge 3.2 listelenmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan ferrtin kiti ve içeriği

No.	**Reaktifler**	**Hazırlık Kiti**	**Bileşen**
1.	60 FER şeridi	STR	Kullanıma hazır
2.	60 FER-SPRs I x 2 mL (sıvı)	SPR	Kullanıma hazır. monoklonal anti-ferritin antikorları ile kaplanmış SPR'ler
3.	FER kontrolü 1 x 2 (sıvı)	C1	Tris tamponu (0,1 mol/L) pH 7,4 + insan ferritini + sığır albümini + protein ve kimyasal stabilizatörler
4.	Kalibratör 1 x 2 (sıvı)	S1	Tris tamponu (0,1 mol/L) pH 7,4 + insan ferritini + sığır albümini + protein ve kimyasal stabilizatörler
5.	FER Seyreltme tamponu 1 x 25(sıvı)	R1	Tris tamponu (0,1 mol/L) pH 7,4 + sığır albümini + protein ve kimyasal stabilizatörler

3.1.3 ABO sistemi için kullanılan kitler

ABO sistemini teşhis etmek için kullanılan kitler, üretim ve ülkeleri sırasıyla Çizelge 3.3'te, Çizelge 3.4'te, Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6'da listelenmiştir.

Çizelge 3.3 Çalışmada kullanılan ABO kiti ve içeriği

No.	Ürün	Renk	Bileşen
1.	Anti A grubu	Mavi	10 mL flakon anti A grubu içerir
2.	Anti B grubu	Sarı	10 mL flakon anti B grubu içerir
3.	Anti D grubu	Renksiz	10l flakon anti Rh grubu içerir

Çizelge 3.4 Virüslerin teşhisinde kullanılan kit ve materyaller

No.	Reaktifler	Bileşen açıklaması ve miktarı
1.	Mikro kuyu plakası 1	Rekombinant HCV Ag, HIV Ag, anti-HBsAg ile kaplanmış blok (96 kuyu)
2.	Pozitif kontrol	1 Şişe (HCV için 0,4 mL, HIV ve HBsAg için 1 mL, koruyucu içeren protein stabilize tamponda seyreltilmiş antikorlar ve antijenler: %0,1 proclin 300)
3.	Negatif kontrol 1	Şişe (HCV için 0,4 mL, HIV ve HBsAg için 1 mL, koruyucu içeren protein stabilize tampon: %0,1 proklin 300)
4.	Enzim eşleniği	1 Şişe (12 mL, Horseradish peroxidase (HRP)- Konjuge tavşan anti-insan IgG antikorları)
5.	Substrat çözümü A	1 Şişe (8 mL sitrat-fosfat-tampon hidrojen peroksit koruyucu içerir: %0,1 pro Clin)
6.	Substrat çözümü B	Flakon (tetrametilbenzidin TMB koruyucu içeren 8 mL tampon: %0,1 pro Clin)
7.	Durduma çözeltisi	1 Şişe (8 mL sülfürik asit, 8 mL, kullanıma hazır)
8.	Yıkama tamponu	1 Şişe, 50mL, pH7,4, PBS (deterjan olarak Tween 20 içerir, konsantre [20x])
9.	Karton plaka Kapatıcılar	1 Şişe (HCV için 0,4 mL, HIV ve HBsAg için 1 mL, koruyucu içeren protein stabilize tamponda seyreltilmiş antikorlar ve antijenler: %0,1 proclin 300)

3.2 Yöntemler

3.2.1 Kan örnekleri

Bir sonraki kan transfüzyonundan önce gönüllü olan hastalardan 5 mL venöz kan örneği alınmıştır. Aynı zamanda hastalardan ve ebeveynlerinden klinik öyküleri hakkında bilgi alınmıştır. Alınan yukarıda 5 ml alındı kan örneği 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Hemoliz olmaması için gerekli

önlemler alınmıştır ancak tüm önlemlere rağmen hemoliz oluşumu varsa bu örnekler dahil edilmemiştir. Toplanan serum 4 adet ependorf tüpe dağıtılarak formda ve tüplerde aynı numaralandırma yapılmıştır. Serum örnekleri kullanılıncaya kadar -20 Cº'de dondurulmuştur. Hematolojik muayene ve kan grubunun değerlendirilmesi için yedekte ETDA içeren tüplere 1 mL kan eklenmiştir ve serum karaciğer enzimleri gibi fizyolojik parametreler için dondurulmuştur.

- Ferritin konsantrasyonun ölçümü

Test enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) ile bir enzim immünoanalizine dayanmaktadır. Katı Faz Yuvası (SPR), tahlil için katı faz ve pipetleme cihazı olarak ikiye katlanan bir kaptır. Son zamanlarda yürütülen çalışmalarda kullanılan reaktifler, sızdırmaz reaktif şeritlerinde paketlenir ve kullanıma hazırdır. Cihaz tüm tahlil prosedürlerini otomatik olarak gerçekleştirmektedir. Belirlenen reaksiyon ortamı (SPR) birkaç defa yüklenmektedir. Son saptama aşamasında ise substratın (4-metil-umbelliferil fosfat) SPR'ye eklenmesi gerekmektedir. Konjugat enzimi, 450 nm floresan ile parlak bir ürün (4-metil-umbelliferon) üretmek için bu substratın hidrolizini katalize etmektedir. Floresan yoğunluğu, numunelerdeki antijen içeriği ile ilgilidir. Reaksiyonun sonunda cihaz, hafızasında bulunan kalibrasyon eğrisine göre bulguları otomatik olarak hesaplar ve yazdırır.

- Anti-ferritin immünoglobulin "SPR"

Üretim sırasında, SPR'nin içi, farelerden elde edilem monoklonal anti-ferritin immünoglobulinleri ile kaplanmıştır. FER kodu, her bir SPR'yi tanımlamak için belirlenmiştir. Uygulama için sadece gerekli sayıda SPR'nin çıkarılmasına ve açtıktan sonra dikkatlice tekrar kapatılmasına dikkat edilerek işlemler gerçekleştirlmiştir.

- Şerit

Şerit, her biri etiketli bir folyo ile kapatılmış on kuyucuktan oluşmaktadır. Etikette, çoğunlukla test kodunu gösteren bir barkod ve kitin lot numarası ile son kullanma tarihi bulunmaktadır. İlk kuyucuğun folyosunda bulunan deliklere numune yerleştirilir. Daha sonra, her şerit florometrik okumanın yapılacağı bir küvete aktarılmaktadır.

- Prosedür

1. Gerekli reaktifler buzdolabından çıkartılır ve en az 30 dk bekletilerek oda sıcaklığına gelmeleri sağlanır,
2. Test edilecek her bir numune, kontrol veya kalibratör için bir FER şeridi ve bir SPR kullanılır. Gerekli SPR'ler çıkarıldıktan sonra saklama torbası dikkatlice kapatılır.
3. Test, her bir numune için FER koduyla, Kalibratör için S1 koduyla ve Kontrol için test C1 koduyla tanımlanmalıdır.
4. Serum veya plazmanın pellet ayrılması için, kalibratör, kontrol ve numuneler vortex ile karıştırılır.
5. Kalibratör, kontrol ve numune 100 µL olmalıdır.
6. SPR ve FER şeritleri cihaza yerleştirilir. SPR üzerindeki reaksiyon kodu, renk etiketleri ve reaktif şeritlerinin eşleştiğinden emin olmak için kontrol edilir.
7. Test, prosedürde belirtildiği şekilde başlatılır. Tüm adımlar cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.
8. Test yaklaşık 30 dk içinde tamamlanır. Test tamamlandıktan sonra, SPR'ler ve şeritleri cihazdan çıkarılır.

Kullanılmış SPR'ler ve reaktif şeritlerini uygun bir atık kutusuna atılır.

- Serum ALT ve AST'nin belirlenmesi

Prensip:

Shakeri et al 2013'te kullanılan üretim yöntemine göre "ALT ve AST aktivitesi" aşağıda belirtildiği gibi yapılmıştır,

- Alanin + α-ketoglutarat ⟷ piruvat + glutamat

Oluşan piruvat veya oksaloasetat, türev formunda, 2,4-di-nitro-fenil-hidrazonda ölçülmüştür.

- Aspartat + α-ketoglutarat ⟷ oksaloasetat + glutamat

Piruvat ve Oksalasetat oluşumu 490-520 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Kan gruplarının belirlenmesi:

Reaktifler, ilgili ABO antijenini taşıyan kırmızı kan hücrelerinin doğrudan aglütinasyonuna veya kümelenmesine neden olmaktadır. ABO antijeninin yokluğunda genellikle hiçbir aglütinasyon endike değildir.

Slide yöntemi ile prosedür:

1. Etiketli bir cam slayt üzerine, 1 hacim Anti-ABO reaktifi ve 1 hacim kırmızı hücre süspansiyonu yerleştirilir.
2. Temiz bir çubuk kullanarak reaktif hücreleri 20 x 40 mm'lik bir alan üzerinde karıştırılır.
3. Cam slaytı oda sıcaklığında tutarak, 2 dk süre boyunca ara sıra karıştırarak 30 saniye boyunca yavaşça ileri geri eğilir.
4. 2 dk sonra dağınık ışıkta makroskopik olarak okunur ancak fibrin iplikçiklerin aglütinasyon ile karıştırılmamasına dikkat edilmelidir.

Elde edilen herhangi bir zayıf reaksiyon veya yanlış sonuçta yapılan uygulamanın tekrarlanması gerekir.

- Kreatin kinaz (CK) belirlemesi

Prensip ve prosedür:

Kan alındıktan sonra, jel tüpleri santrifüjlendi (15 dakika içinde 3500 rpm). Yöntemlerin tanımı Kreatinin, üreticinin talimatlarını izleyerek ADVIA® 2400 Kimya Sistem analiz cihazında enzimatik bir yöntemle ölçüldü. (CREA, reaktif ref. # 03039070) numunedeki kreatinin, kırmızı renkli bir kreatinin-pikrat kompleksi üretmek için alkali bir ortamda pikrik asit ile reaksiyona girer. Kompleks oluşum hızı 505/571 nm'de ölçülür ve kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.

- Laboratuvar analizi

Kırmızı kan hücresi sayımı (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama alyuvar hacmi (MCV), ortalama alyuvar hemoglobini (MCH), ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit sayısı (PLT) dahil olmak üzere tam kan sayımı , ortalama trombosit hacmi (MPV), beyaz kan hücresi sayısı (WBC), Sysmex XE-2100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazı ile çalışıldı.

3.2.2 İstatistik

Bu çalışmadaki tüm istatistiksel analizler, SPSS, versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak tek yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bir p-değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Talaseminin Cinsiyete Göre Dağılımı

Bu çalışmaya yaşları 6 ay ile 45 yaş arasında değişen 66 erkek ve 84 kadından oluşan toplam 150 β-talasemi majörlü hasta dahil edilmiştir (Çizelge 4.1). Talasemi gelişme riski taşıyan daha anlamlı grup kadındı ve değeri (p=0.04) idi.

Çizelge 4.1 Taleseminin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	**No**	P-değeri
Erkek	66	0.05*
Kadın	84	0.04*

4.2 Talaseminin Yaşa Göre Dağılımı

Talaseminin yaşa göre dağılımı Çizelge 4.2'de gösterilmektedir. Çizelge 4.2'de 150 hastanın farklı yaş gruplarına göre dağılımı bulunmaktadır. Yaş aralıkları 6 ay ile 45 yaş arasında değişmektedir. Tespit edilen gruplar arasında en çok etkilenen grubun daha yüksek oranda 1-5 yaş grubu olduğu değeri (p=0.001), 21-23, 24-26 ve 27-30 yaş gruplarının ise en az etkilenen grup olduğu ve anlamlı bir ahlaki farklılık kaydetmediği göze çarpmaktadır.

Çizelge 4.2 Talaseminin yaşa göre dağılımı

No	**Yaş**	**Mean ±**
10	6-9 Aylık	7,5
35	1-5 Yaş	3
25	6-10 Yaş	8
20	11-15 Yaş	13
10	16-20 Yaş	18
8	21-23 Yaş	22

Çizelge 4.2 Talaseminin yaşa göre dağılımı (Devam)

No	**Yaş**		**Mean ±**	
8	24-26 Yaş		25	
8	27-30 Yaş		28,5	
12	31-37 Yaş		34	
14	38-45 Yaş		41,5	
Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	9	41,0	27,4	0,000***
1-5 Yaş - Gruplar Arası				0,001**

4.3 Talaseminin Kan Grubuna Göre Dağılımı

Etkilenen kişilerin kan grubuna göre dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir. En yüksek talasemi insidansı, kan grubu O Rh (+) olan ve oldukça anlamlı farklılıkları olan kişilerde gözlendi değeri (p=0.002), ve en düşük talasemi oranının A, AB, O ve Rh kan gruplarına sahip tüm gruplarda olduğu bulundu.

Çizelge 4.3 Talaseminin kan gruplarına göre dağılımı

No	Kan grubu			
25	A+			
25	B+			
16	AB+			
60	O+			
8	O-			
8	AB-			
8	A-			
Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	6	115,4	14	0,001**
O+ - Gruplar Arası				0,002**

4.4 Fertine Göre Talasemi Dağılımı

Çizelge 4.4, talaseminin ferritin değerlerine göre dağılımını göstermektedir. Buna göre, en önemli vaka sayısı, sırasıyla 1001-3000 ve 2001-3000 arasında anlamlı farklılık gösteren değeri (p=0.002, p=0.001) hastalarda görülmektedir. Aynı zamanda, en düşük vaka sayısı 801-900 grubundaydı ve anlamlı bir fark yoktu.

Çizelge 4.4 Talaseminin serum ferritin değerlerine göre dağılımı

No	Fertin	**Mean ±**
10	180- 400	290
10	450- 600	525
8	601- 800	700,5
5	801- 900	850,5
10	901- 1000	950,5
30	1001- 2000	1,500
30	2001- 3000	2,500
22	3001- 4000	3,500
15	4001- 5000	4,500
10	5001- 6000	5,500

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	10	46,2	9,0	0,000***
1001- 2000 - Gruplar Arası				0,002**
2001- 3000 - Gruplar Arası				0,003**

4.5 Kreatin Değerine Göre Talasemi Dağılımı

Tüm yaş gruplarında talasemi hastalarına özgü kreatin yüzdesi Çizelge 4.5'de gösterilmiştir. Buna göre, en çok etkilenen 45 kişi 0.3-0.4 kreatin oranı ile oldukça

anlamlı farklılıklarla değeri (p=0,001) tanımlanırken, en az etkilenen kreatin grupları şunlardı (0.7-0.8), (1.6-2), (2.6-3), ve (3.1-3.5).

Çizelge 4.5 Talaseminin kreatinine göre dağılımı

No	Kreatin	Mean ±
15	0,1–0,2	1, 5
45	0,3–0,4	3, 5
40	0,5–0,6	5, 5
5	0,7–0,8	7, 5
10	0,9- 1	9, 5
10	1,1–1,5	1,3
5	1,6- 2	1,8
10	2,1–2,5	2,3
5	2,6-3	2,8
5	3,1–3,5	3,3

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	9	111,111	58,4	0,000***
1001- 2000 - Gruplar Arası				0,001***

4.6 Serum ALT (Alanin Transaminaz) Aktivitesine Göre Talasemi Dağılımı

Çizelge 4.6'da ALT ye göre talasemi dağılımı gösterilmiştir. ALT aktivitesi oranı en yüksek olan grup 21-30 ve enfekte kişi sayısı 46, en düşük grup 71-90 ve enfekte kişi sayısı 6 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.6 Talaseminin serum ALT derğerlerine göre dağılımı

No	**ALT**	**Mean ±**
10	6- 10	8
8	11-15	13
18	16-20	18

Çizelge 4.6 Talaseminin serum ALT derğerlerine göre dağılımı (Devam)

No	ALT	Mean ±
46	21-30	25,5
30	31-40	35,5
10	41-50	45,5
8	51-60	55,5
8	61-70	65,5
6	71-80	75,5
6	81-90	85,5

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	9	88,1	25	,0001***
21-30 Grup Arası				0.001***
31-40 Grup Arası				0.01**

4.7 Serum AST (Aspartat Transaminaz) Aktivitesine Göre Talasemi Dağılımı

Çizelge 4.7'de AST ye göre talasemi dağılımı gösterilmiştir. AST oranı en yüksek olan grup 16-20 ve enfekte kişi sayısı 33, en düşük grup 61-80 ve enfekte kişi sayısı 4 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.7 Talaseminin serum AST değerlerine göre dağılımı

No	AST	Mean ±
10	6-10	8
25	11-15	13
33	16-20	18
20	21-30	25,5
24	31-40	35,5
16	41-50	45,5
6	51-60	55,5
4	61-70	65,5

Çizelge 4.7 Talaseminin serum AST değerlerine göre dağılımı (Devam)

No	**AST**		**Mean ±**	
4	71-80		75,5	
8	81-90		85,5	
Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	19	51,5	46	,000**
16-20 Gruplar Arası				0,001**

4.8 Talaseminin RBC (Eritrosit)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.8'de talaseminin RBC'ye göre dağılımı gösterilmiştir. RBC oranı en yüksek olan grup 2,1-3 ve enfekte kişi sayısı 36, en düşük grup 8,1-9 ve enfekte kişi sayısı 3 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.3 Talaseminin RBC'ye göre dağılımı

No	RBC		Mean ±	
14	1-2		1,5	
36	2,1-3		2,55	
26	3,1–3,5		3,3	
15	3,6-4		3,8	
26	4,1-5		4,55	
10	5,1-6		5,55	
12	6,1-7		6,55	
4	7,1-8		7,55	
3	8,1-9		8,55	
4	9,1-10		9,55	
Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	10	61,3	47	,000**
3,1–3,5 Gruplar Arası				0.000**

4.9 Talaseminin WBC (Lökosit)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.9'da talaseminin WBC'ye göre dağılımı gösterilmiştir. WBC oranı en yüksek olan grup 8,1-11 ve enfekte kişi sayısı 30, en düşük grup 17,1-19 ve enfekte kişi sayısı 4 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.9 WBC'ye göre talaseminin dağılımı

No	**WBC**	**Mean ±**
22	2-5	3,5
22	5,1-8	6,55
30	8,1-11	9,55
18	11,1-13	12,05
12	13,1-15	14,05
22	15,1-17	16,05
4	17,1-18	17,55
4	18,1-19	18,55
6	19,1-20	19,55
10	20,1-25	22,55

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	19	45,3	36	,000**
8,1-11 Grup Arası				0.0001***

4.10 Talaseminin HGB (Hemoglobin)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.10'da talaseminin HGB'ye göre dağılımı gösterilmiştir. HGB oranı en yüksek olan grup 6,1-6,5 ve enfekte kişi sayısı 24, en düşük grup 10,1-12 ve enfekte kişi sayısı 10 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.10 HGB'ye göre talaseminin dağılımı

No	HGB	Mean ±
18	4,1-5	4,55
14	5,1-5,5	5,3
15	5,6-6	5,8
24	6,1-6,5	6,3
14	6,6-7	6,8
14	7,1-7,5	7,3
14	7,6-8	7,8
12	8,1-9	8,55
15	9,1-10	9,55
10	10,1-12,0	11,05

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	9	13,3	8	0,001**
6,1-6,5 Gruplar Arası				0.03*

4.11 Talaseminin HCT (Hematokrit)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.11'de talaseminin HCT'ye göre dağılımı gösterilmiştir. HCT oranı en yüksek olan grup 15,1-18 ve enfekte kişi sayısı 28, değeri (p=0.003), en düşük grup 35,1-37 ve enfekte kişi sayısı 6 olarak tespit edilmiştir. Diğer gruplarda anlamlı farklılık bulunamadı.

Çizelge 4.4 HCT'ye göre talasemi dağılımı

No	HCT	Mean ±
14	12-15	13.5
28	15,1-18	16.55
22	18,1-20	19.05
10	20,1-23	21.55
18	23,1-25	24.05
14	25,1-27	26.05

Çizelge 4.5 HCT'ye göre talasemi dağılımı (Devam)

No	**HCT**		**Mean ±**	
14	27,1-29		28.05	
14	29,1-30		29.55	
10	30,1-35		32.55	
6	35,1-37		36.05	
Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	9	20	10	0,001**
15,1-18 Gruplar Arası				0.003**

4.12 Talaseminin MCHC (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.12'de talaseminin MCHC'ye göre dağılımı gösterilmiştir. MCHC oranı en yüksek olan grup 30,1-38 ve enfekte kişi sayısı 80, en düşük grup 50,1-60 ve enfekte kişi sayısı 3 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.62 MCHC'ye göre talaseminin dağılımı

No	MCHC		mean ±	
4	20,1-23		21.55	
4	23,1-25		24.05	
14	25,1-27		26.05	
15	27,1-30		28.55	
80	30,1-38		34.05	
10	38,1-40		39.05	
12	41,1-45		43.05	
4	45,1-50		47.55	
3	50,1-60		55.5	
4	60,1-80		70.05	
Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri

Çizelge 4.12 MCHC'ye göre talaseminin dağılımı (Devam)

Grup İçinde	19	207	154,5	0,000***
30,1-38 Gruplar Arası				0,000***

4.13 Talaseminin PLT (Trombosit)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.13'te talaseminin PLT'ye göre dağılımı gösterilmiştir. PLT oranı en yüksek olan grup 201-300 ve enfekte kişi sayısı 40, en düşük grup 40-60 ve enfekte kişi sayısı 4 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.13 PLT'ye göre talaseminin dağılımı

No	PLT	mean ±
4	40-60	50
8	61-80	70,5
8	81-90	85,5
10	91-100	95,5
20	101-200	150,5
40	201-300	250,5
25	301-400	350,5
15	401-500	450,5
15	501-700	600,5
5	701-900	800,5

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	10	60,1	43	0,000***
201-300 Gruplar Arası				0,000***
301-400 Gruplar Arası				0,006**

4.14 Talaseminin MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.14'te talaseminin MCV'ye göre dağılımı gösterilmiştir. MCV oranı en yüksek olan grup 30,1-50 ve enfekte kişi sayısı 30, en düşük gruplar (12-15), (16-20), (20,1-25) ve (27,1-28) ve enfekte kişi sayısı 8 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.7 MCV'ye göre talaseminin dağılımı

No	MCV	mean ±
8	12-15	13.5
8	16-20	18
8	20,1-25	22.55
16	25,1-26	25.55
12	26,1-27	26.55
8	27,1-28	27.55
15	28,1-29	28.55
15	29,1-30	29.55
30	30,1-40	35.05
30	40,1-50	45.05

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	10	60,1	43	0,000***
30,1-40 Gruplar Arası				0,002**
40,1-50 Gruplar Arası				0,002*

4.15 Talaseminin MCH (Ortalama Eritrosit hemoglobin)'ye Göre Dağılımı

Çizelge 4.15'te talaseminin MCH'ye göre dağılımı gösterilmiştir. MCH oranı en yüksek olan grup 16-20 ve enfekte kişi sayısı 40, en düşük gruplar 30,1-50 ve enfekte kişi sayısı 6 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.15 MCH'ye göre talaseminin dağılımı

No	MCH	Arithmetic mean ±
8	12-15	13.5
40	16-20	18
26	20,1-25	22.55
20	25,1-26	25.55
13	26,1-27	26.55
16	27,1-28	27.55
8	28,1-29	28.55
7	29,1-30	29.55
6	30,1-40	35.05
6	40,1-50	45.05

Grup	df	Ortalama-Kare	F	p-değeri
Grup İçinde	19	106,1	68	0,000***
16-20 Gruplar Arası				0,000**

Tüm kalibrasyonlar nicel istatistik yöntemi ile yapılmıştır.

4.16 Akrabalık Derecesine Göre Talasemi Dağılımı

Çizelge 4.16'da akrabalık derecesine göre oluşturulan korelasyon grupları bulunmaktadır. Buna göre, birinci grup korelasyon tipinde en yüksek enfekte kişi sayısı (50 kişi) tespit edilirken en az enfekte (10 kişi) grup üçüncü grup olarak belirlenmiştir. Ayrıca akraba olmayan bireyler arasında talaseminin dağılımı diğer korelasyon tiplerinde olduğu gibi yakın değerler almıştır.

Çizelge 4.16 Akrabalığa göre talasemi dağılımı

Korelasyon	**No**
Tip korelasyonu 1	50
Tip korelasyonu 2	25
Tip korelasyonu 3	10
Tip korelasyonu 4	20
Tip korelasyonu 5	25
Akraba olmayanlar	20
Tip korelasyonu 1	P-değeri: 0,02
Tip korelasyonu 3	P-değeri: 0,30

5 SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Talaseminin Yaşa ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Mevcut çalışmada talasemi sendromunun yaşa göre dağılımı ele alınmıştır. Çalışmamız, yaş gruplarının talasemi dağılımında önemli bir etken olduğunu ortaya koymuştur. 21-30 yaş aralığında bulunanların talasemi prevalansının yüksek olması, 20 yaş ve üzerindeki hastaların birçok komplikasyona maruz kaldığını göstermektedir. Bu komplikasyonunlardan en önemlisi aşırı demir yüklenmesidir. Viral enfeksiyonların neden olduğu ölüm oranı ile aşırı demir yüklemesinden kaynaklanan ölüm oranları değerlendirildiğinde, demir yüklemesinin kalp kası, böbrekler ve endokrin üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle daha fazla bir oran aldığı tespit edilmiştir (Al-Attar and Shekha 2014, Tawfeeq 2018) tarafından yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Al-attar ve Shekha 2014, Tawfeeq 2018).

Çalışmalardan elde edilen elde edilen sonuçlar talasemi majör fenotipinin ilk zamanlarda rahat bir şekilde teşhis edilebileceğini göstermiştir. Çünkü hastalığın tespitinde kullanılan fetal Hb'nin yetişkin Hb sentezine doğru geçişi önemli bir belirteç olarak ele alınmaktadır. Tipik olarak, bu geçiş doğumdan sonraki altıncı ayda tamamlanır (Sugimoto 2018). Ancak bazı çalışmalar, on yaş üstünde olan hastalığın tespit edildiği kişilerde bu durumun oluşmadığını ve kan transfüzyonu yapıldığını ortaya koymuştur.

β-talasemi türlerine gelince, γ globin zincirlerinin üretimi ve bunların fetal Hb ile kombinasyonu nedeniyle semptomlar insanlarda 6. ayından sonraki zamana kadar belirgin olmayabilir (Van Zelm 2014). Genellikle, daha hafif formlarda olan talasemi türleri tesadüfen ve farklı yaşlarda keşfedilebilir. Ancak, homozigot olan birçok hasta, hastalığı takiben birkaç yıl boyunca önemli bir semptom veya anemi göstermeyebilir (Al-Haddad *et al.* 2012).

Cinsiyet bakımından ele aldığımızda, kadın ve erkek arasında önmeli bir fark bulunmamıştır. Çünkü talasemi, anne-babadan çocuğa ve her iki cinsiyete eşit olarak bulaşan genetik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Elde ettiğimiz bu sonuç (Al-Attar ve Shekha 2014), tarafından yapılan çalışmalarla uyumlu sonuçlar göstermiştir. (Al-Attar ve Shekha 2014)

5.2 Biyokimyasal Parametreler

5.2.1 Serum ferritin

Mevcut çalışmanın bulguları, tüm Beta-Talasemi Majör hastalarında kan ferritin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. BTM'deki yükselmiş serum ferritin seviyesi, bozulmuş eritropoez, fazla demirin vücuttan atılması için fizyolojik bir mekanizmanın olmaması ve tekrarlanan kan transfüzyonlarının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Transfüze edilen her bir kırmızı kan hücresi birimi yaklaşık 250 mg demir içerirken, vücut her gün 1 mg'dan fazla demir atamadığından dolayı aşırı demir yüklemesi meydana gelmektedir (Suman *et al.* 2016). Transferrinin demir bağlama kapasitesini aşan demir, plazmada transferrine bağlı olmayan demir olarak adlandırılmaktadır (Salih ve Al-Mosawy 2016). Serum ferritin düzeylerinin ölçümü, TM hastalarında aşırı demir yüklenmesini belirlemek için en sık kullanılan test olarak kullanılmaktadır. Genellikle 10. ile 12. transfüzyondan sonra 1000 ng/mL'ye ulaşan serum ferritin düzeyi, demir şelasyon tedavisine başlanması gerektiğinin bir işareti olarak kabul edilmektedir (De Dreuzy *et al.* 2016). Demir fazlalığı, daha sonra bozulan ve toksik yüklü proteine dönüştürülen artan ferritin protein üretimi ile sonuçlanmaktadır (Mula-Abed *et al.* 2008). Ferritinde fazla demiri tutmak için lenfosit kapasitesinin azalması, demirle ilişkili bağışıklık sistemi bozukluklarına katkıda bulunmaktadır (Walker ve Walker 2000).

5.2.2 Karaciğer enzimleri

Artan serum hepatik enzimleri (ALT ve AST), talasemi hastalarında tekrarlanan kan transfüzyonlarına neden olmaktadır. Bu durum, aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak yükselen serum ferritin seviyesi ile açıklanabilmektedir. Çalışmamızın bulguları bu bilgiyi desteklemektedir. Bu nedenle, yüksek karaciğer enzim seviyesi tekrarlı kan transfüzyonu yapılan talasemi hastalarında karaciğer hasarının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda (Al-Hamdani *et al.* 2012, Salih ve Al-Mosawy 2016), talasemi hastalarında yüksek karaciğer enzimlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun nedenleri tam olarak ortaya konmadığı için tekrarlayan kan transfüzyonu yapılan talasemi hastalarında kapsamlı araştırmaların yapılması önerilmektedir. Kan örneklerinde karaciğer enzimlerinin çeşitli ferritin seviyelerinde ölçülmesi sonucunda, artan serum ferritini ile hepatoselüler hasarın derecesi ve yüksek karaciğer enzim seviyeleri arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur. Serum ferritin seviyeleri 1000 ng/mL'yi aştığında ALT ve AST seviyeleri önemli ölçüde artmaktadır (Salih ve Al-Mosawy 2016). Çalışmamızda, serum ferritinin karaciğer hücre hasarında ve dolayısıyla karaciğer enzimlerinde artışa neden olduğu ortaya konmuştur. Hastalarda uygulanan şelasyon tedavisine rağmen, talasemi hastalarında serum ferritin içeriği çok yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durum, kan nakli sıklığı ve serum ferritin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu orataya çıkartmıştır. Ayrıca bu ilişki, karaciğerde demir birikimi nedeniyle, yüksek ALT ve AST değerlerine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, artan serum ferritin seviyeleri ile artan karaciğer enzimleri arasında güçlü bir korelasyon ortaya çıkmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, (Suman *et al.* 2016, Jafar 2018) tarafından yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

5.2.3 ABO sistemi

Kan gruplarına göre talasemi dağılımına baktığımızda, kadınlarda en sık görülen ABO tipinin sırasıyla, tip O 40 (%26,7), tip B 18 (%12,0) ve tip A16 (%10,6) olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerde ise en sık görülen ABO tipi, tip O 32 (%21,3), tip B 24 (%16,0) ve tip A 10 (%6,70) olarak sıralanmıştır. Bu sonuçlar aynı zamanda her iki cinsiyet (erkekler ve kadınlar) ve kan grupları arasında önemli bir fark olmadığını ($p < 0,05$)

göstermiştir. Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, (Jeddoa *et al.* 2011) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Bunun nedeni, kan grubu genotipi ile talasemi genotipi arasında bir ilişki olmaması ve kan grubunu kodlayan genin 9. kromozomda, globinin ise 11. ve 16. kromozomda yer alması ile açıklanabilir. (Sinha *et al*. 2017).

5.2.4 Hematolojik parametre

Hematolojik parametrelerin sonuçlarına göre, Hb konsantrasyonu, HCT yüzdesi, ortalama hücre hacmi, ortalama hücre hemoglobini ve RBC sayısı, sağlıklı kontrol bireyler ile karşılaştırıldığında βTM hastalarında önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir. βTM hastalarında düşük Hb konsantrasyonunun, HCT yüzdesinın, ortalama hücre hacminin ve ortalama hücre hemoglobininin RBC sayısının βTM'nin Hb moleküllerinde meydana gelen azalmış beta globin zincirleri nedeniyle olduğu düşünülebilir. Bunun sonucunda Hb moleküllerinde yapısal değişiklikler meydana gelebilmektedir. Hücre zarlarında oluşan RBC ile karakterize edilen hastaların kemik iliğindeki fagositik hücrelerinde hasar oluşur, bu da anormal hücreleri ayırt ederek eritropoez işlemi yoluyla çok sayıda kırmızı kan hücresinin tahrip olmasına yol açmaktadır (Amin *et al.* 2005, Ali *et al.* 2010). Bu anormal RBC'ler dolaşıma girdiklerinde, kısa ömürleri, kırılganlıkları nedeniyle kendi kendilerini parçalamaları ve dalaktaki makrofajlar tarafından bozunmaları ile karakterize edilirler (Asadov 2014). Azalan HCT yüzdesi, HCT'nin esas olarak RBC'lerin sayısına, RBC'lerin boyutuna, hemo-dilüsyon ve hemo-konsantrasyonuna bağlı olmasıyla açıklanabilir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, (Gaaib ve Ali 2010, Bazvand *et al.* 2011, Faraj 2019) tarafından yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiştir.

5.3 Hematolojik ve Biyokimyasal Özellikler

Hastaların genotipinin hematolojik ve biyokimyasal özelliklerle korelasyonuna baktığımızda, polimorfizmlar IVS-I-6 ve IVS-I-110'nun mutasyonun şiddetini temsil edebilecek diğer genotiplerden önemli ölçüde farklı özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Benzer veya farklı mutasyon modellerine sahip olan diğer popülasyonların hematolojik ve biyokimyasal analizlerini değerlendirdiğimizde, mutasyonlar arasında

bazı önemli farklılıkların olduğu ortaya çıkmıştır. (Bertuzzo *et al.* 1997) Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada, IVS-I-110, IVS-I-6 ve IVS-I-1'in sırasıyla ikinci, üçüncü ve dördüncü en yaygın mutasyonlar olduğunu tespit etmiştir. Bunlar arasında en şiddetli mutasyonu IVS-I-1, orta şiddetli mutasyonu IVS1-110 ve hafif şiddetli mutasyonu IVS-I-6 olarak belirlemiştir. Ayrıca, (Khattak *et al.* 2012) tarafından Pakistan'da yapılan çalışmada bir kaydırma mutasyonu olan FR 8-9'un ortamındaen düşük hematolojik RBC parametresine sahip olduğunu bulunmuştur.

5.4 Sonuçlar

Çalışmamızda elde ettiğimiz verielrin değerlendirilmesi ile aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar:

1. Talasemi vakalarının çoğu köy ve kırsal yaşam alanlarında yaşayan insanlarda görülmüştür.
2. Beta talasemi hastalarına sık kan transfüzyonu yapılması, hücresel ve hümoral bağışıklığı olumsuz yönde etkileyerek sürekli immün stimülasyonuna yol açmıştır.
3. Beta talasemi hastalarında aşırı demir yüklemesi, hümoral ve hücresel bağışıklık ile karaciğer enzimleri üzerinde olumsuz etkiye neden olmuştur.
4. Beta talasemi hastalarının yaşı arttıkça bağışıklık anormalliği ve komplikasyonları artmıştır.
5. Beta talasemi hastalarının yaşının artmasıyla serum immünoglobulin konsantrasyonu artmıştır.
6. Beta talasemi hastalarının yaşının artmasıyla, serum komplement sistemi konsantrasyonu azalmıştır.
7. Tüm Beta talasemi hasta gruplarında, yüksek WBC sayıları ile düşük hematolojik parametlerin (RBC, Hb, HCT, MCV ve MCH) olduğu tespit edilmiştir.
8. Beta talasemi hastalarında virüsler ve diğer patojenlerle enfeksiyon olasılığı yaşla bağlantılı olarak artmıştır.

5.5 Öneriler

1. Hastalara kan transfüzyonunu arttırılarak S.C desferal infüzyon pompası ve VIT ile verilmelidir.
2. HBsAg negatif olan hastalara hepatit B aşısı yapılmalıdır.
3. Kemik iliği nakli yapılmalıdır.
4. Homozigot beta-talasemide demir birikim oranını azaltmak için etkili Neositlerle (genç kırmızı hücreler) süper transfüzyon yapılmalıdır.
5. Sağlık Bakanlığı tarafından tedavi planı geliştirilmelidir ve tüm yaş gruplarında uygulanmalıdır.
6. Ayrıca, bu konuda araştırmacıların çalışmaları yoğunlaştırması ve kan nakli sürecine ortaya çıkan bulaşıcı ajanların teşhis edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Adekile, A., Haider, M. and Kutlar, F. 2005. Mutations associated with beta-thalassemia intermedia in Kuwait. Medical Principles and Practice., 14: 69-72.

Aessopos, A., Farmakis, D., Andreopoulos, A. and Tsironi, M. 2009. Assessment and treatment of cardiac iron overload in thalassemia. Hemoglobin., 33: S87-S92.

Aessopos, A., Kati, M. and Meletis, J. 2007. Thalassemia intermedia today. Transfusion., 47: 792-800.

Agarwal, M. B. 2009. Advances in management of thalassemia. The Indian Journal of Pediatrics., 76: 177-184.

Al-attar, M. S. and Shekha, M. S. 2014. The prevalence of thalassemia in Erbil province. University of Salahaddin-Hawler Iraqi Kurdistan Journal., 2: 46–55.

Al-Haddad, R. M., Yassin, M. and Sirdah, M. 2012. Molecular, biochemical and hematological investigations of beta-thalassemia children in Gaza governorate. Hematology/ Oncology Clinics of North America., 2: 12–18.

Al-Hamdani, A. H., Al-Hamdani, A. H., Al-Rawy, S. K. and Khamees, H. A. 2012. Seroprevalence of hepatitis B & C in Iraqi population at Baghdad: A hospital based study retrospective seroprevalence study of hepatitis B and C in Iraqi Population at Baghdad: A hospital based study. University of Baghdad Jurnal., 20: 186–190.

AlSalih, S. W., Rashid, A. R., Samsudin, S. and AlSalih, M. 2020. Assessed valuate of soluble programmatic cell death ligand 1 (PD-1) in sera of hepatitis C virus in Iraqi patients. European Journal of Molecular and Clinical Medicine., 7: 57-63.

Amin, A., Jalali, S., Amin, R., Aale,Y, S. and Jamalian, N. 2005. Evaluation of the serum levels of ımmunoglobulin and complement factors in β -thalassemia major patients in southern Iran. Iranian Journal of Pediatrics., 2: 220–225

Arumugam, P. and Malik, P. 2010. Genetic therapy for beta-thalassemia: from the bench to the bedside. Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book., 2010: 445-450.

Asadov, C. D. 2014. Immunologic abnormalities in β -thalassemia blood disorders & transfusion. Journal of Blood Disorders & Transfusion., 5: 1-15.

Asadov, C. D. 2014. Immunologic abnormalities in β-thalassemia. Journal of Blood Disorders Transfusion., 5(7): 1-5.

Aziz, S. S., Hamad, B. K., Hamad, H. O., Qader, M. I., Ali, E. N., Muhammed, R. H. and Shekha, M. S. 2022. Estimation of the prevalence of Hemoglobinopathies in Erbil governorate, Kurdistan region of Iraq. Iraqi Journal of Hematology., 11(1): 17-19.

Bacon, B. R. and Britton, R. S. 1990. The pathology of hepatic iron overload: A free radical-Mediated Process. Hepatology., 11: 127-137.

Badens, C., Joly, P., Agouti, I., Thuret, I., Gonnet, K., Fattoum, S. and Pissard, S. 2011. Variants in genetic modifiers of β-thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. Haematologica., 96: 1712.

Balne, N. G. and Rao, C. S. 2013. Role of XmnI restriction site polymorphism and JAK2 gene mutation in β-Thalassemia. Int. Res. J. Biological Sci., 2: 41-45.

Bauer, D. E. and Orkin, S. H. 2011. Update on fetal hemoglobin gene regulation in hemoglobinopathies. Current Opinion in Pediatrics., 23(1): 1-8.

Bazvand, F., Shams, S., Borji, E. M., Koochakzadeh, L., Monajemzadeh, M., Ashtiani, M. H. and Rezaei, N. 2011. Total antioxidant status in patients with major β-thalassemia. Iranian Journal of Pediatrics., 21: 159–165.

Bertuzzo, C. S., Sonati, M. F. and Costa, F. F. 1997. Hematological phenotype and the type of ß thalassemia mutation in Brazil. Rev. Bras. Genét., 319: qa21.

Cao, A. and Galanello, R. 2010a. Beta-thalassemia. Genetics in Medicine., 12: 61-76.

Cappellini, M. D., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J. and Taher, A. 2008. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia 2nd Edition Revised. Thalassaemia International Federation publication., 2: 35-40.

Chan, O. T., Westover, K. D., Dietz, L., Zehnder, J. L. and Schrijver, I. 2010. Comprehensive and efficient HBB mutation analysis for detection of β-hemoglobinopathies in a pan-ethnic population. American Journal of Clinical Pathology., 133: 700-707.

Clarke, G. M. and Higgins, T. N. 2000. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias. Clinical Chemistry., 46(8): 1284-1290.

Danjou, F., Anni, F., Perseu, L., Satta, S., Dessì, C., Lai, M. E., Fortina P., Devoto, M. and Galanello, R. 2012. Genetic modifiers of β-thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. Haematologica., 97: 989.

Danjou, F., Anni, F., Perseu, L., Satta, S., Dessì, C., Lai, M. E. and Galanello, R. (2012). Genetic modifiers of β-thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. Haematologica., 97(7), 989.

De Dreuzy, E., Bhukhai, K., Leboulch, P. and Payen, E. 2016. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. Biomedical Journal., 39: 24-38.

Faraj, S. 2019. Evaluation of cellular ımmunity for B-thalassemia major. International Journal of Micro Biology, Genetics and Monocular Biology Research., 3: 1-8.

Fleming, R. E. and Bacon, B. R. 2005. Orchestration of iron homeostasis. New England Journal of Medicine., 352: 1741-1744.

Gaaib, J. N. and Ali, N. A. 2010. Molecular detection of IVSINT.6 mutation associated with ß-thalassemia in Iraqi population. Iraqi J. Biotech., 9: 82–86.

Galanello, R. and Cao, A. 2011b. Alpha-thalassemia. Genetics in medicine., 13(2): 83-88.

Goyal, M. Abrol, P. and Lal, H. 2010. Parathyroid and calcium status in patients with thalassemia. Indian Journal of Clinical Biochemistry., 25: 385-387.

Heidari Soureshjani, E., Vallian, S., Mirahmadi Babaheidari, S. F. and Abasian, F. 2017. Prevalence of various mutations in Beta thalassaemia in Province of Chahar Mahal Bakhtiari and Isfahan and its association with haematological parameters. Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ., 14: 109-117.

Higgs, D. R. and Bowden, D. K. 2001. Clinical and laboratory features of the a-thalassemia syndromes. Disorders of hemoglobin., 2: 431-469.

Higgs, D. R., Engel, J. D. and Stamatoyannopoulos, G. 2012. Thalassaemia. The Lancet., 379: 373-383.

Honar, N., Kamali, S. and Karimi, M. 2014. Frequency of celiac disease in children with beta thalassemia major. Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology., 4: 48.

Jafar, N. A. 2018. The use of interleukin -10 as a biomarker for diagnosis of viral hepatitis type C infections and related liver function in beta-thalassemic major patients. Journal of Medent Alelem College., 10: 8-13.

Javad, G., Saeid, A. and Mohammadmehdi, N. 2016. Thalassemia and immune system dysfunction. International Journal of Current Research., 3: 105-108.

Jeddoa, Z. M., Mohammed, Z., Jeddoa, A., Ateia, A. and Ali, A. 2011. Immunological evaluation of patients with B -thalassemia major in Kerbala city using single radial ımmunodiffusion (SRID) technique. Jornal of Kerbala University., 4: 939-943.

Jiffri, E. H., Bogari, N., Zidan, K. H., Teama, S. and Elhawary, N. A. 2010. Molecular updating of β-thalassemia mutations in the upper Egyptian population. Hemoglobin., 34: 538-547.

Khattak, S. A., Ahmed, S., Anwar, J., Ali, N. and Shaikh, K. H. 2012. Prevalence of various mutations in beta thalassaemia and its association with haematological parameters. JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association., 62: 40.

Lahiry, P., Al-Attar, S. A. and Hegele, R. A. 2008. Understanding Beta-Thalassemia with Focus on the Indian Subcontinent and the Middle East. Open Hematology Journal., 2: 5-13.

Lai, M. E., Vacquer, S., Carta, M. P., Spiga, A., Cocco, P., Angius, F. and Dessì, S. 2011. Thalassemia intermedia is associated with a proatherogenic biochemical phenotype. Blood Cells, Molecules, and Diseases., 46: 294-299.

Lippi, G., Ruffini, L. and Cervellin, G. 2014. Red blood cell distribution width predicts results of dipyridamole stress testing. Clinical biochemistry., 47: 494-495.

Mula-Abed, W. A., Al Hashmi, H., Al Muslahi, M., Al Muslahi, H. and Al Lamki, M. 2008. Prevalence of endocrinopathies in patients with Beta-thalassaemia major-a cross-sectional study in oman. Oman Medical Journal., 23: 257.

Noetzli, L. J., Coates, T. D. and Wood, J. C. 2011. Pancreatic iron loading in chronically transfused sickle cell disease is lower than in thalassaemia major. British Journal of Haematology., 152: 229-233.

Origa, R. 2017. β-Thalassemia. Genetics in Medicine., 19: 609-619.

Patrinos, G. P., Giardine, B., Riemer, C., Miller, W., Chui, D. H., Anagnou, N. P. and Hardison, R. C. 2004. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. Nucleic Acids Research., 32: D537-D541.

Porter, J. 2009. Blood transfusion. Hemoglobin., 33: S28-S36.

Porter, J. B. and Shah, F. T. 2010. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. Hematology/Oncology Clinics., 24: 1109-1130.

Quek, L. and Thein, S. L. 2007. Molecular therapies in β-thalassaemia. British Journal of Hematology., 136: 353-365.

Refatllari, E., Lame, H., Çoraj, A., Tole, V., Heta, N. and Bulo, A. 2020. Clinical Significance of Elevated Fetal Hemoglobin in Adult Patients Hospitalized in University Hospital Center Mother Theresa. AJMHS., 52: 3-4.

Riaz, H., Riaz, T., Khan, M. U., Aziz, S., Ullah, F., Rehman, A. and Kazi, A. N. 2011. Serum ferritin levels, socio-demographic factors and desferrioxamine therapy in multi-transfused thalassemia major patients at a government tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. BMC Research Notes., 4: 1-5.

Salih, K. M. and AL-Mosawy, W. F. 2016. Influence of blood transfusion rate on some clinical manifestations in β-thalassaemia major patients. Journal of Contemporary Medical Sciences., 2: 15-19.

Seçkın, A. Ç., Gençer, Ç. and Yıldırım, M. 2021. Deep learning structures used in pulmonary cancer diagnosis. Research and Reviews in Health Sciences., 2: 124-125.

Sharif, Y., Irshad, S., Muazzam, A., Tariq, M. H., Kanwal, A., Rasheed, S., Dalrymple, M.B. and Tariq, A. 2021. Assessment of patients with β-thalassemia major, undergoing tertiary care at a regional thalassemia center in Pakistan. Pakistan Journal of Zoology., 53: 245-250.

Sharma, R. N. and Pancholi, S. S. 2010. Oral iron chelators. J. Curr. Pharm. Res., 1: 1-7.

Sinha, P. A., Mulkutkar, S. H. and Bhavani, J. B. 2017. Study of distribution of ABO blood groups in ß-thalassemia patients. International Journal of Research in Medical Sciences., 5: 3479

Sollaino, M. C., Paglietti, M. E., Perseu, L., Giagu, N., Loi, D. and Galanello, R. 2009. Association of α globin gene quadruplication and heterozygous β thalassemia in patients with thalassemia intermedia. Haematologica., 94: 1445.

Sugimoto, T. 2018. Direct anti-globulin test and clinical diagnosis. Thalassemia and Other Hemolytic Anemias., 15: 22-31

Suk, O. J. 2008. Paradoxical hypomagnesemia caused by excessive ingestion of magnesium hydroxide. The American Journal of Emergency Medicine., 26: 837-e1.

Suman, R. L., Sanadhya, A., Meena, P. and Goyal, S. 2016. Correlation of liver enzymes with serum ferritin levels in β-thalassemia major. International Journal of Research in Medical Sciences., 4: 3271-3274.

Taher, A. T., Musallam, K. M., Karimi, M., El-Beshlawy, A., Belhoul, K., Daar, S. and Cappellini, M. D. 2010. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology., 115: 1886-1892.

Taher, A., Isma'eel, H. and Cappellini, M. D. 2006. Thalassemia intermedia: revisited. Blood Cells, Molecules, and Diseases., 37: 12-20.

Tanner, M. A., Galanello, R., Dessi, C., Smith, G. C., Westwood, M. A., Agus, A. and Pennell, D. J. 2008. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance., 10: 1-9.

Tawfeeq, A. 2018. A prospective study for the outcomes of thalassemia in Kirkuk 2016. Journal College Science of Kirkuk University., 17: 13-22.

Thein, S. L. 2004. Genetic insights into the clinical diversity of β thalassemia. British Journal of Haematology., 124: 264-274.

Thein, S. L. 2005. Genetic modifiers of beta-thalassemia. Haematologica., 90: 649-660.

Thein, S. L. and Menzel, S. 2009. Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults. British Journal of Hematology., 145: 455-467.

Trumbo, P., Yates, A. A., Schlicker, S. and Poos, M. 2001. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Journal of the American Dietetic Association., 101: 294-301.

Uda, M., Galanello, R., Sanna, S., Lettre, G., Sankaran, V. G., Chen, W. and Cao, A. 2008. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of β-thalassemia. Proceedings of the National Academy of Sciences., 105: 1620-1625.

Van Zelm, M. C. 2014. B cells take their time: sequential IgG class switching over the course of an immune response. Immunology and Cell Biology., 92: 645-646.

Walker, E. M. and Walker, S. M. 2000. Effects of iron overload on the immune system. Annals of Clinical and Laboratory Science., 30: 354-365.

Weatherall, D. J. 1996. Anaemia as a world health problem. Oxford University Press., 22: 3463-3482.

Williams, T. N. and Weatherall, D. J. 2012. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine., 2: a011692.

Wood, J. C. 2008. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. Blood Reviews., 22: 14-21.

Yeşilipek A. 2014. Hematopoetic stem cell transplantation in patients with beta thalassemia major, Archive and Survey Journal., 23 (1): 49–59.

Yi, P., Yu, F., Huang, S., Zhong, C., Li, Q., Yang, Y. and Xu, X. 2008. Identification of a novel frameshift mutation at codon 53 (-T) in the β-globin gene causing dominantly inherited β-thalassemia in a Chinese Miao family. Blood Cells, Molecules, and Diseases., 41: 56-59.

Zhao, H., Pestina, T. I., Nasimuzzaman, M., Mehta, P., Hargrove, P. W. and Persons, D. A. 2009. Amelioration of murine β-thalassemia through drug selection of hematopoietic stem cells transduced with a lentiviral vector encoding both γ-globin and the MGMT drug-resistance gene. Blood, The Journal of the American Society of Hematology., 113: 5747-5756.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Rusul Ismael Hadi HADI

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-Halen
Lisans	Thiqar Üniversitesi Bilim Koleji Biyoloji Bölümü	2015-2019