T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BETA TALASEMİLİ HASTALARDA SİGARANIN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. TUĞÇE AYAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BETA TALASEMİLİ HASTALARDA SİGARANIN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Tuğçe AYAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nalan OKUROĞLU
Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR
Prof. Dr. Yaşar SERTBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dr. Tuğçe Ayaz

18/06/2025

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca ve tez sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Özdemir ve Doç. Dr. Nalan Okuroğlu'na en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam süresince akademik katkıları ve yönlendirmeleriyle bana destek olan Prof. Dr. Yaşar Sertbaş'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum Prof. Dr. Aydın Atakan'a ve Doç. Dr. Meltem Sertbaş'a değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bilgeliği ve öğrencilerine kattıklarıyla daima anılacak olan, rahmetle ve saygıyla andığım Prof. Dr. Seda Sancak-Nurdan hocama da sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bu süreçte birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle İbrahim Deniz Yaprak ve Betül Bildik'e teşekkür ederim.

Hem iş hayatında hem de kişisel olarak her zaman yanımda olduklarını hissettiren Nisa Babacanlar ve Mert Ortaç'a teşekkür ederim.

Ve elbette, hayatımın her anında yanımda olan canım aileme sevgili anneme, babama, ablalarıma, yeğenlerime ve babaları abilerime verdikleri manevi güç ve koşulsuz sevgileri için minnettarım.

Son olarak, bana neşe kaynağı olan biricik kedim Ponya'ya da gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET 1
ABSTRACT 2
1. GİRİŞ VE AMAÇ 5
2. GENEL BİLGİLER 7
2.1. BETA TALASEMİ 7
2.1.1. Beta Talasemi Nedir? 7
2.1.2. Beta Talasemi Epidemiyolojisi 7
2.1.3. Beta Talasemi Patofizyolojisi 7
2.1.4. Beta Talasemide Genetik 10
2.1.5. Beta Talasemi Klinik sınıflandırma 11
2.1.6. Beta Talasemide Tanı 12
2.1.7. Beta Talasemide Klinik 14
2.1.8. Beta Talasemide Tedavi 15
2.1.9. Beta Talasemide Komplikasyonlar 20
2.2. SİGARA 22
2.2.1. Sigaranın Dumanının İçeriği 23
2.2.2. Sigaranın Genel Etkileri 26
2.2.3. Sigaranın Bırakılması ve Bağımlılık Tedavisi 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 45
KAYNAKLAR 46

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 Globin zincirlerinin gelişimsel döneme göre dağılımı ve ilgili hemoglobin tipleri . 8

Tablo 2 Beta talasemide genotip, beta zinciri sentez durumu ve klinik yansıması 11

Tablo 3 Beta talasemi tiplerine göre hemoglobin elektroforez bulguları 12

Tablo 4 Beta talasemi minör ve demir eksikliği anemisinin bazı laboratuar bulgularının karşılaştırılması 14

Tablo 5 Hastaların bazı demografik ve laboratuar bilgileri 31

Tablo 6 Sigara kullanımı ile demografik verilerin karşılaştırılması 32

Tablo 7 Beta talasemi taşıyıcı bireylerde laboratuvar verilerinin cinsiyete göre dağılımı .. 34

Tablo 8 Regresyon analizinde cinsiyet ve sigaranın hemoglobin üzerine etkisi 35

Tablo 9 Regresyon analizinde cinsiyet ve sigaranın hematokrit üzerine etkisi 36

Tablo 10 Regresyon analizinde cinsiyet ve sigaranın eritrosit üzerine etkisi 36

Tablo 11 Sigara kullanımı ile hemoglobin elektroforez parametrelerinin karşılaştırılması 37

Tablo 12 Sigara kullanımı açısından beta talasemi taşıyıcı bireylerde hematolojik verilerin karşılaştırmalı dağılımı 37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Beta talasemi patofizyolojisi 10

Şekil 2 Beta talasemi intermedia'da periferik yayma..... 13

Şekil 3 Dünya Sağlık Örgütüne göre Türkiye'de kadın ve erkek arasında tütün kullanımının yıllara göre değişimi 23

Şekil 4 Sigara kullanımı ile yaş grupları arasındaki ilişki 33

Şekil 5 Sigara kullanımı ile VKİ arasındaki ilişki 33

Şekil 6 Sigara içme durumuna göre cinsiyet dağılımı 34

Şekil 7 Sigara kullanımı ile hemoglobin değeri arasındaki ilişki 38

Şekil 8 Sigara kullanımı ile hematokrit değeri arasındaki ilişki 39

Şekil 9 Sigara kullanımı ile MCV değeri arasındaki ilişki 39

Şekil 10 Sigara kullanımı ile RBC değeri arasındaki ilişki 40

Şekil 11 Sigara kullanımı ile MCH arasındaki ilişki 40

Şekil 12 Sigara ile serum demir değeri arasındaki ilişki 41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ε: Epsilon

γ: Gamma

δ: Delta

β: Beta

α: Alfa

CBC: Complete blood count

Hb: Hemoglobin – Eritrositlerde bulunan ve oksijen taşıyan protein.

Hct: Hematokrit – Kandaki eritrositlerin hacimsel oranı (%).

RBC: Red Blood Cell – Eritrosit sayısı, kırmızı kan hücrelerinin sayısı.

WBC: White Blood Cell – Lökosit sayısı, beyaz kan hücrelerinin sayısı.

PLT: Platelet – Trombosit sayısı, pıhtılaşmada görevli kan hücreleri.

MCV: Mean Corpuscular Volume – Eritrositlerin ortalama hacmi (fL).

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin – Eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin miktarı (pg).

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – Eritrositlerdeki ortalama hemoglobin konsantrasyonu (g/dL).

RDW: Red Cell Distribution Width – Eritrositlerin hacim dağılım genişliği (%).

MPV: Mean Platelet Volume – Trombositlerin ortalama hacmi (fL).

PDW: Platelet Distribution Width – Trombosit hacim dağılım genişliği.

PCT: Plateletcrit – Kanda trombositlerin hacimsel oranı (%).

NEU: Neutrophil – Nötrofil yüzdesi veya sayısı.

LYM: Lymphocyte – Lenfosit yüzdesi veya sayısı.

MONO: Monocyte – Monosit yüzdesi veya sayısı.

EOS: Eosinophil – Eozinofil yüzdesi veya sayısı.

BASO: Basophil – Bazofil yüzdesi veya sayısı

Fe: Demir

TIBC / TDBK: Total Iron Binding Capacity – Total Demir Bağlama Kapasitesi

UIBC/DDBK: Unsaturated Iron Binding Capacity–Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi

TS: Transferrin Saturation – Transferrin Satürasyonu

HbA: Hemoglobin A

HbA_2: Hemoglobin A_2

HbF: Fetal Hemoglobin

EPO: Eritropoietin

rhEPO: Rekombinant Eritropoietin

AHSP: Alpha-Hemoglobin Stabilizing Protein – α-hemoglobin stabilizan proteini

HBB: Beta-globin geni

Tmprss6: Transmembran Proteaz Serin 6

HIF2α: Hipoksi İndüklenebilir Faktör 2 Alfa

BTT: Beta-Talasemi Taşıyıcısı

BTİ: Beta-Talasemi İntermedia

BTM/TM: Beta-Talasemi Majör

NTDT: Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi

MDS: Miyelodisplastik Sendromlar

PMF: Primer Miyelofibroz

JAK2: Janus Kinaz 2

HKHT: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

HSC: Hematopoetik Kök Hücre

GVHH: Graft Versus Host Hastalığı

BMD: Bone Mineral Density – Kemik Mineral Yoğunluğu

IGF-1: Insülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

RANKL: Osteoklast Farklılaşma Faktörü

HCC: Hepatoselüler Karsinom

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

NRT: Nikotin Replasman Tedavileri

HCN: Hidrojen Siyanür

PRP: Platelet-Rich Plasma – Trombositten Zengin Plazma

UPS: Ubiquitin–Proteazom Sistemi

PQC: Protein Kalite Kontrol

ICD: International Classification of Diseases – Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması

DSÖ / WHO: Dünya Sağlık Örgütü

LDL: Low Density Lipoprotein – Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

BMI / VKİ: Body Mass Index / Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Amaç: Sigara kullanımı, günümüzde önlenebilir morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Sigaranın içeriğinde bulunan nikotin, karbon monoksit, katran ve diğer zararlı maddeler, çeşitli organ ve sistemler üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Sigaranın içeriğindeki toksik maddeler, oksijen taşıma kapasitesini azaltır, eritrosit üretimini ve yıkımını etkiler, inflamasyon ve oksidatif stres seviyelerini artırır. Sigara kullanımının demir eksikliği anemisi olan bireylerde hematolojik parametreler üzerindeki etkileri daha önce incelenmiş olup, demir eksikliği anemisi olan bireylerde anemi semptomlarını daha da kötüleştirdiği ve genel sağlık durumunu olumsuz yönde etkilediği ortaya konulmuştur. Bu konu ile ilgili beta talasemi hastalarıyla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Beta talasemi taşıyıcılığı ülkemizde oldukça yaygındır ve hemogram çıktısında talasemi taşıyıcılığı yönünden önemli ipuçları yakalamak mümkündür. Sigara kullanımının hemogram parametreleri üzerindeki etkilerinin, talasemi hastalarında benzer şekilde gözlenip gözlenmediği ve bu etkinin yönü net olarak bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmada, sigara içmenin beta talasemi hastalarının hematolojik parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sigaranın etkisiyle hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış meydana gelebilir; bu durum, beta talasemi hastalarının tanı ve takip süreçlerinde yanıltıcı sonuçlara yol açabilir ve hastalığın yönetimini zorlaştırabilir.

Bu çalışmada, beta talasemili hastalarda sigara içen ve içmeyen bireylerin hemogram tetkik sonuçları ile sosyo-demografik özellikleri değerlendirilmiş; hastalığın tanı ve takibinde sigaranın yanıltıcı sonuçlara yol açabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmanın evrenini 01/2020-01/2024 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran ICD kodu D56.1, D56.8 ve D56.9 olan 18 yaş ve üzeri Beta Talasemili hastalar oluşturmuştur.

Veri toplama formunda ilk kısımda yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanım sorgusu, boy, kilo, beden kitle indeksi, sigara kullanıp kullanmaması, sigara kullanıyorsa günde kaç adet ve kaç yıldır kullandığı bilgiler yer almıştır. Daha önce sigara içmiş ve aktif sigara içmeyen (ex-smoker) hastalar dahil edilmemiştir.

Diğer kısımda ise hastanemizde yapılmış olan tetkiklerdeki hemoglobin, mean corpuscular volüm, red blood cell, red cell distrubiton widht, platelet, hemoglobin elektroforez sonuçları, nutrisyonel parametreleri (B12, folik asit, demir parametreleri) ve TSH düzeyleri yer almıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak sigara içen ve sigara içmeyen gruplarda hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Veriler SPSS 25.0 program paketinde işlenip istatiksel analizleri yapılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında toplam 104 hasta değerlendirilmiş olup, bunlardan 55'i aktif sigara içicisi, 49'u ise sigara içmeyen bireylerden oluşmaktadır. Sigara içen grup içerisinde 36 erkek ve 19 kadın hasta yer almaktadır. Çalışmamızda sigara içenler ile içmeyenler arasında Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit (PLT), ferritin, doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu (TS), vitamin B12, folat, TSH, HbA2 değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Sigara içenlerde hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit (HCT), eritrosit sayısı (RBC), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH) ve demir düzeyleri (Fe) içmeyenlere göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p \leq 0.05$).

Sonuç: Bu çalışma beta talasemili hastalarda sigara içmenin bazı hematolojik parametretleri etkilediğini göstermektedir. Bu kapsamda, sigara kullanımının hematolojik parametreleri yanıltıcı şekilde etkileyebileceği unutulmamalı ve klinik değerlendirme süreçlerinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Beta Talasemi, Hemoglobinopatiler, Sigara, Tam Kan

ABSTRACT

Aim: Cigarette smoking is one of the leading preventable causes of morbidity and mortality today. Nicotine, carbon monoxide, tar, and other harmful substances contained in cigarettes exert adverse effects on various organs and systems. The toxic compounds in cigarette smoke reduce the oxygen-carrying capacity of the blood, affect erythrocyte production and destruction, and increase levels of inflammation and oxidative stress. The effects of smoking on hematological parameters in individuals with iron deficiency anemia have been previously investigated, revealing that smoking worsens anemia-

related symptoms and negatively affects general health status in these individuals. However, there are no studies examining this issue specifically in patients with beta-thalassemia.

Beta-thalassemia trait is relatively common in our country, and it is possible to detect important clues for carrier status based on hemogram findings. It remains unclear whether the effects of smoking on hemogram parameters are similarly observed in patients with thalassemia, and the direction of this potential effect has not yet been clearly established. This retrospective study aimed to investigate the effects of cigarette smoking on hematological parameters in patients with beta-thalassemia. Smoking may lead to increases in hemoglobin and hematocrit levels, which could produce misleading results during the diagnosis and follow-up of patients with beta-thalassemia, thereby complicating disease management.

In this study, hemogram test results and socio-demographic characteristics of smokers and non-smokers with beta-thalassemia were evaluated, with the aim of revealing whether smoking may lead to confounding results in the diagnosis and monitoring of the disease.

Materials and Methods: This study was conducted retrospectively. The study population consisted of patients aged 18 years and older diagnosed with beta-thalassemia (ICD codes D56.1, D56.8, and D56.9) who presented to the Internal Medicine outpatient clinic of the University of Health Sciences Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between January 2020 and January 2024.

In the data collection form, the first section included information such as age, sex, history of chronic disease, medication use, height, weight, body mass index (BMI), smoking status, number of cigarettes smoked per day, and duration of smoking. Patients who had a history of smoking but were not actively smoking at the time of the study (ex-smokers) were excluded.

In the second section, laboratory parameters obtained at our hospital were recorded, including hemoglobin, mean corpuscular volume (MCV), red blood cell count (RBC), red cell distribution width (RDW), platelet count, hemoglobin electrophoresis results, nutritional parameters (vitamin B12, folic acid, iron parameters), and TSH levels. Patients were divided into two groups as smokers and non-smokers, and hematological parameters were compared between the two groups. The data were analyzed using the

SPSS version 25.0 software package. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 104 patients were evaluated within the scope of the study, of whom 55 were active smokers and 49 were non-smokers. The smoker group included 36 male and 19 female patients. In our study, no statistically significant differences were observed between smokers and non-smokers in terms of red cell distribution width (RDW), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), platelet count (PLT), ferritin, unsaturated iron-binding capacity (UIBC), total iron-binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TS), vitamin B12, folate, TSH, or HbA_2 levels ($p > 0.05$).

However, hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), hematocrit (HCT), red blood cell count (RBC), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and serum iron (Fe) levels were found to be significantly higher in smokers compared to non-smokers ($p \leq 0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that smoking affects certain hematological parameters in patients with beta-thalassemia. In this context, it should be kept in mind that smoking may have a misleading impact on hematological parameters and must be taken into account during clinical evaluation processes.

Key Words: Beta Thalassemia, Hemoglobinopathies, Cigarette Smoking, Complete Blood Count (CBC)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, hemoglobin yapımındaki genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal hemoglobinopatilerden biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1.5 oranında beta talasemi taşıyıcısı bulunmaktadır(1). Ülkemizde ise beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 dolayındadır(2). Talasemiler, hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden bir ya da birkaçının üretiminde genetik kökenli bozukluklar nedeniyle gelişen, otozomal resesif şekilde kalıtılan ve hipokromik mikrositer anemi ile seyreden, heterojen yapıda bir hastalık grubudur(3). Klinik olarak farklı şiddetlerde anemi ile seyreden bu hastalık, talasemi minör/taşıyıcı, intermedia ve major olmak üzere alt tiplere ayrılmaktadır. Beta talasemi minör/taşıyıcı formunda beta zincir sentezi hafif azalmıştır, genellikle hafif anemi ile seyreder. Beta talasemi intermedia formunda beta zincir sentezi orta derecede azalmıştır, anemi şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte çoğunlukla şiddetlidir. Beta talasemi majör formunda beta zincir sentezi ya çok azdır ya da hiç sentezlenemez, anemi çok şiddetlidir ve cooley anemisi olarak adlandırılır.

Beta talaseminin tanısının erken konulması, tedavilerinin ivedilikle başlatılması ve yakın takibi prognoz açısından önem arz etmektedir. Ayırıcı tanıda öncelikle diğer talasemi türleri ile demir eksikliği anemisi göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı süreci titizlikle yürütülmeli ve hastaların yanlış tedavilerle demir yüklenmesine maruz kalması önlenmelidir.

Sigara kullanımı, günümüzde önlenebilir morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Sigaranın içeriğinde bulunan nikotin, karbon monoksit, katran ve diğer zararlı maddeler, çeşitli organ ve sistemler üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Sigaranın içeriğindeki toksik maddeler, oksijen taşıma kapasitesini azaltır, eritrosit üretimini ve yıkımını etkiler, inflamasyon ve oksidatif stres seviyelerini artırır. Sigara kullanımının demir eksikliği anemisi olan bireylerde hematolojik parametreler üzerindeki etkileri daha önce incelenmiş olup, demir eksikliği anemisi olan bireylerde anemi semptomlarını daha da kötüleştirdiği ve genel sağlık durumunu olumsuz yönde etkilediği ortaya konulmuştur. Bu konu ile ilgili beta talasemi hastalarıyla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Beta talasemi taşıyıcılığı ile ilgili yapılan laboratuvar testlerinde hemogram çıktısında talasemi taşıyıcılığı yönünden önemli ipuçları yakalamak mümkündür.

Sigaranın hemogram üzerine etkilerinin talasemili hastalardaki hemogram parametrelerini etkileyip etkilemediği, etkiliyorsa ne yönde etkilediği ise bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmada, sigara içmenin beta talasemi hastalarının hematolojik parametreleri üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, beta talasemili hastalarda sigara içen ve içmeyen grupların hemogram sonuçları ile sosyodemografik özellikleri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda sigara içen grupta Hb, Rbc, Hct, MCV, MCH ve serum demir düzeylerinin anlamlı olarak yüksek saptanması, bu parametrelerin tanı ve takip süreçlerinde yanlış yorumlanma riskine yol açabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, beta talasemili bireylerin klinik değerlendirmelerinde sigara kullanım öyküsünün mutlaka dikkate alınması gerekmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BETA TALASEMİ

2.1.1. Beta Talasemi Nedir?

Hemoglobin molekülü, hem ve globülin olmak üzere iki kısmı vardır. Sağlıklı bir kişide globin proteini iki çift polipeptid zincirinden oluşur. Polipeptid zincirlerine göre erişkin bir kişinin eritrositlerinde 3 ayrı tipte hemoglobin bulunur: Normal erişkin hemoglobin molekülü HbA (iki alfa ve iki beta zinciri), HbA_2 (iki alfa ve iki delta zinciri) ve HbF (fetal hemoglobin; iki alfa iki gamma zinciri) bulunur(4).

Talasemiler, hemoglobin zincirlerinden bir veya birkaçının sentezinde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak gelişen, otozomal resesif kalıtılan ve hipokromik mikrositer anemi ile seyreden, heterojen özellikte bir hastalık grubudur. Bu bozukluklar, α, β, γ veya δ zincirlerinin hiç üretilememesi ya da yetersiz sentezlenmesiyle ortaya çıkar. Örneğin, alfa zincir üretiminin azalması alfa talasemiye, beta zincir üretiminde azalma ise beta talasemiye yol açar(3).

2.1.2. Beta Talasemi Epidemiyolojisi

Beta talasemidünya genelinde coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek prevalans; Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Güneydoğu Asya ve Orta Asya'da görülmektedir. Her yıl yaklaşık 68.000 çocuk beta talasemi hastası olarak doğmakta olup, dünya genelinde 80 ila 90 milyon arasında taşıyıcı birey bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu da küresel nüfusun yaklaşık %1.5'ine karşılık gelmektedir(1). Beta talasemi taşıyıcılığı, ülkemizde ortalama %2,1 oranında görülmektedir. Ancak bu oran bazı bölgelerde belirgin şekilde artmakta ve %13'e kadar ulaşabilmektedir. Özellikle Antalya'da %13, Edirne ve Urfa'da %6,4, İzmir'de %4,8, İstanbul'da %4,5, Muğla'da %4,5, Antakya'da %4,6 ve Aydın'da %5,1 oranında taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılığın en sık gözlendiği bölgeler arasında Akdeniz, Trakya ve Ege bölgeleri öne çıkmaktadır(2).

2.1.3. Beta Talasemi Patofizyolojisi

β-talasemiler, hemoglobin sentez bozukluklarına bağlı genetik geçişli hastalıklardır ve β-globin zincirinin sentezinde azalma (β^+) ya da tamamen kayıp (β^0) ile

karakterizedir(5). Hastalığın büyük çoğunluğu Mendelian resesif kalıtım paternine sahiptir. Aşağıdaki tabloda patofizyoloji anlatırken sözü geçecek bazı semboller ve temsil ettiği hemoglobin tipleri gösterilmiştir.

Tablo 1 Globin zincirlerinin gelişimsel döneme göre dağılımı ve ilgili hemoglobin tipleri

Sembol	Globin Zinciri	Görülme Dönemi	İlgili Hemoglobin Tipi
ε	Epsilon	Embriyonik dönem	Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$)
γ	Gamma	Fetal dönem (intrauterin)	HbF ($\alpha_2\gamma_2$)
δ	Delta	Erişkin dönemde (%2–3 oran)	HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$)
β	Beta	Erişkin dönemde (baskın)	HbA ($\alpha_2\beta_2$)
α	Alfa	Erişkin dönemde (baskın)	HbA ($\alpha_2\beta_2$)

β-talasemili bireylerde eritropoez, esas olarak eşleşmemiş α-globin zincirlerinin fazlalığının sonuçlarını yansıtır(6). Hastalığın şiddetini belirleyen en önemli faktör, hemoglobinin toplam sentez miktarından ziyade, α-globin ile β + γ-globin sentez oranı arasındaki dengesizliktir(5).

β-talasemi taşıyıcısı ve minör bireylerde, β-globin zinciri üretimi azaldığı için α-globin zincirleri ile denge bozulur. Bu kişilerde α-globin sentezi, β ve γ zincirlerine kıyasla yaklaşık iki kat fazladır. Ancak bu dengesizlik sınırlı olduğundan, genellikle sadece hafif mikrositoz ve hafif hipokromi ile seyreden, belirgin anemiye neden olmayan hafif bir hematolojik tablo görülür.

β-talasemi intermedia olgularında, α-zinciri üretimi daha da baskındır ve α:non-α zincir oranı 3 ila 4'e 1 düzeyine kadar çıkabilir. Bu bireylerde, β-globin üretimi tamamen durmamış, bir miktar korunmuştur; ayrıca γ-globin üretimi de değişken düzeyde devam eder. Bu sayede, α-zinciri fazlalığının zararlı etkileri bir ölçüde dengelenebilir.

Öte yandan, β^0-talasemi mutasyonu taşıyan bireylerde β-globin sentezi tamamen durmuştur. Beta zincir sentezindeki ciddi azalma, α-zincirlerinin dengesiz bir şekilde birikmesine neden olur ve bu da beta talasemi majörün gelişiminde temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturur(7).

Normal eritropoez sırasında sentezlenen α-globin zincirleri, hücre içinde serbest halde kalmaz. Önce özel bir koruyucu protein olan α-hemoglobin stabilizan proteini (AHSP) ile bağlanır ve birlikte bir kompleks oluştururlar(8). Bu yapı sayesinde α-globin

doğru şekilde katlanır ve sonrasında β-globin ile birleşerek fonksiyonel hemoglobin molekülünü meydana getirir(9).

AHSP'nin temel görevi, serbest α-globin zincirlerinin hücre içinde zararlı agregatlar oluşturmasını önlemektir. Ancak bazı α-globin mutasyonları, AHSP ile olan bu etkileşimi bozarak mikrositoz ve anemi gibi hematolojik bozukluklara yol açabilir. AHSP'nin tamamen kaybı ise, hayvan modellerinde eritropoezi ciddi şekilde bozar. Bu nedenle, AHSP düzeyinin ve işlevinin, β-talaseminin şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir.

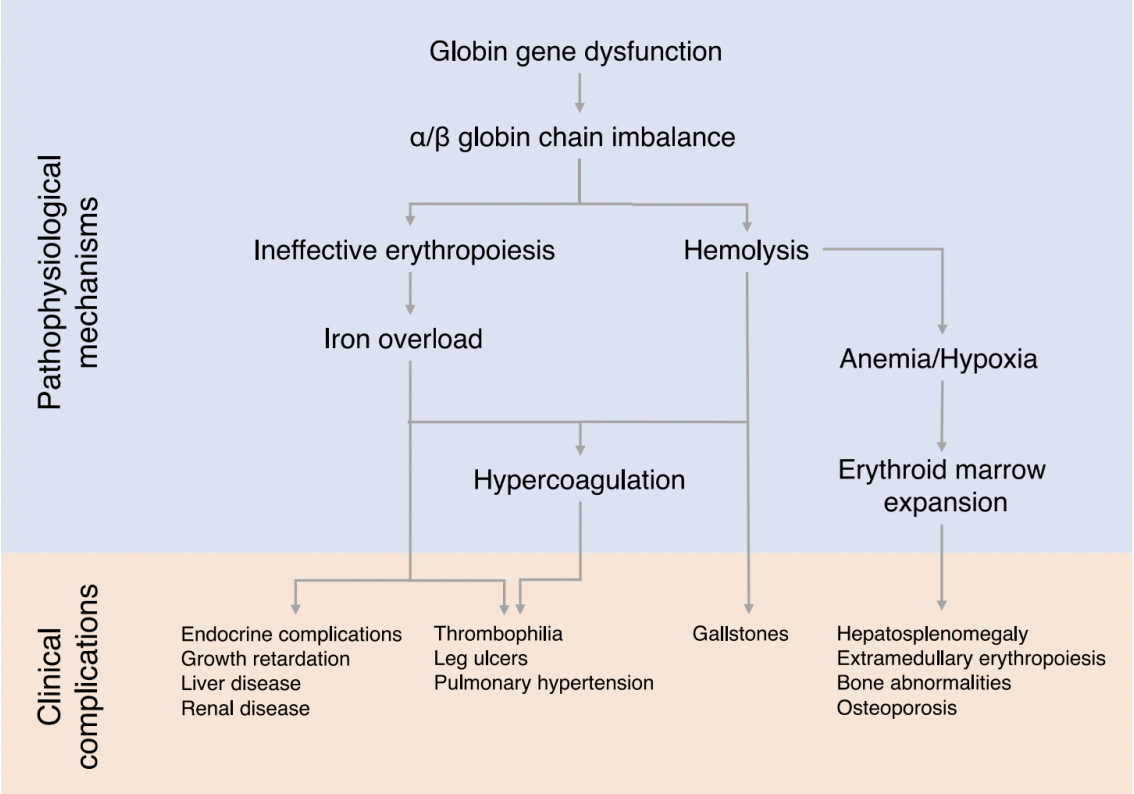
AHSP'nin bağlayabileceğinden fazla α-globin üretildiğinde, bu serbest zincirler hücre içinde kümeleşerek agregatlar oluşturur. Bu agregatlar hücre zarına ve organellerin zar yapılarına zarar verir. Aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetikleyerek hücre içi yapıları oksidatif strese maruz bırakır. Özellikle hemikrom adı verilen toksik hem türevleri, zar proteinlerinden band 3'e bağlanarak bu proteinin anormal şekilde kümelenmesine neden olur(10).

Bu toksik süreç, eritrosit gelişiminin erken evrelerinde başlar ve polikromatofilik eritroblastlar safhasında zirveye ulaşır. Bu da hücrelerin olgunlaşamadan programlı hücre ölümü (apoptoz) ile kaybına neden olur(11).

Anemiye bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, eritropoetin üretimini uyarır. Artan EPO düzeyleri, kemik iliğinde eritropoetik aktiviteyi artırarak eritropoezi indükler. Ancak, biriken serbest alfa globulin agregatları, gelişmekte olan eritroid hücrelere yerleşerek oksidatif stres oluşturur ve apoptozu tetikler. Bu durum, olgun eritrositlerin yeterince üretilememesiyle sonuçlanan inefektif eritropoez gelişimine yol açar. Öte yandan, süregelen anemiye karşılık olarak hepsidin ekspresyonu baskılanır; bu da barsaklardan artmış demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı ile sonuçlanarak demir birikimine neden olur.

Sonuç olarak, şiddetli β-talasemide gelişen anemi yalnızca kemik iliğinde eritrosit üretiminin bozulmasından kaynaklanmaz. Aynı zamanda, olgunlaşabilen eritrositlerin de kısa ömürlü olması bu tabloya katkı sağlar. Bunun temel nedeni, hücre içinde biriken serbest α-globin zincirlerinin hücre zarına zarar vermesi ve oksidatif stres oluşturmasıdır. Bu durum, kırmızı kan hücrelerinin dolaşımdaki ömrünü belirgin şekilde kısaltır(12).

Beta talasemi patofizyolojisi şekil 1 de gösterilmiştir (13)



Şekil 1 Beta talasemi patofizyolojisi

2.1.4. Beta Talasemide Genetik

Beta talasemi, kromozom 11 üzerinde yer alan beta-globin geni (HBB) üzerinde gelişen çeşitli mutasyonlar (bugüne kadar 200'den fazla hastalıkla ilişkili mutasyon tanımlanmıştır) ya da nadiren görülen gen delesyonları sonucu oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hematolojik hastalıktır. Bu mutasyonlar çoğunlukla nokta mutasyonları olup, transkripsiyonel kontrolü, translasyonu veya pre-mRNA'daki ekson-intron eklenme (splicing) süreçlerini etkileyerek beta-globin sentezinde bozulmaya yol açar. Hastalığın şiddet spektrumu, her bireyin kromozom 11'inde yer alan iki beta-globin geni alelinden biri anne, diğeri babadan gelen bialelik kalıtımı ile birlikte, bu genlerdeki mutasyonların türüne bağlı olarak belirlenir(14). Aynı genotipe sahip bireylerde, modifiye edici genler, alfa zincir denge durumu, çevresel faktörler gibi etmenlere bağlı olarak farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Moleküler düzeyde, β^0 mutasyonları beta-globin zincirinin tamamen sentezlenememesine yol açarken, β^+ mutasyonları zincir üretiminin kısmi olarak devam etmesine izin verir. Bir bireyin hem β^0 hem de β^+ mutasyonlarını taşıması, kompoze heterozigotluk olarak tanımlanır ve bu durumda ortaya çıkan klinik tablo, mutasyonların

fonksiyonel şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir; bazı olgularda hafif seyirli talasemi intermedia izlenirken, bazı bireylerde transfüzyon gerektiren ağır formlar gelişebilir(15)

Tablo 2 Beta talasemide genotip, beta zinciri sentez durumu ve klinik yansıması

Genotip	**Açıklama**	**Beta Zinciri Sentezi**	**Klinik Karşılığı**
β/β	Normal birey	Normal	Sağlıklı
β^0/β veya β^+/β	Taşıyıcılık (heterozigot) – tek mutasyon	Hafif azalma	Beta Talasemi Minör/Taşıyıcı
β^+/β^+	İki hafif mutasyon	Orta derecede azalma	Beta Talasemi Intermedia
β^+/β^0	Bir ağır, bir hafif mutasyon	Belirgin azalma	Intermedia veya Majör
β^0/β^0	Her iki alelde ağır mutasyon (üretim yok)	Hiç sentezlenmez	Beta Talasemi Majör (Cooley anemisi)

2.1.5. Beta Talasemi Klinik sınıflandırma

Türk Hematoloji Derneği tarafından yayımlanan kılavuza göre, beta talasemi klinik olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır(16).

1. Sessiz taşıyıcı: Hematolojik olarak normal
2. Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot): Hafif hipokrom mikrositer anemi
3. Talasemi intermedia (homozigot): Transfüzyon ihtiyacı fazla olmayan
4. Talasemi major (homozigot): Transfüzyona bağımlı

Sessiz taşıyıcı: β-talasemi sessiz taşıyıcılığı bulunan bireylerde, hematolojik açıdan genellikle herhangi bir anormallik saptanmaz; HbA_2 düzeyleri ve periferik yayma sonuçları genellikle normal aralıkta seyrederken, MCV değeri hafif derecede düşük olabilir(16).

Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot: Beta talasemi taşıyıcıları klinik olarak asemptomatiktir. Karakteristik hematolojik bulgular arasında hafif mikrositoz ve hafif hipokromi mevcuttur, HbA2'nin 3.5 üzerinde olması ise tanı koydurucudur(14)

Talasemi intermedia (hasta, homozigot): β-talasemi intermedia asemptomatik taşıyıcılık durumu olan talasemi minör ile, transfüzyon bağımlı ağır anemi tablosu

gösteren talasemi majör arasında klinik şiddet açısından yer alan bir ara formdur. Oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir; bu spektrum, hafif anemi ile seyreden asemptomatik olgulardan (hemoglobin düzeyleri genellikle 7–10 g/dL), 2–6 yaşlarında klinik olarak belirgin hale gelen daha ağır anemi tablolarına kadar uzanır(17).

Talasemi major (hasta, homozigot): Talasemi majör veya Cooley anemisi, beta-globin zincirlerinin tamamen eksik olduğu bir durumdur. Doğumdan sonra 6.aydan itibaren klinik bulgular ortaya çıkabilir. Hastalarda ciddi derecede mikrositer, hipokromik anemi gelişir(18)**.**

2.1.6. Beta Talasemide Tanı

Tam Kan Sayımı : Talasemi şüphesi durumunda başvurulan ilk tetkiktir. Hb düzeyinin düşük olması ve düşük MCV talasemiden şüphelenilmesine yol açar. Ancak öncelikle demir eksikliği dışlanmalıdır(19) . Rbc sayısı talasemide artmıştır, demir eksikliğinde ise azalmıştır. Rdw ve Mentzer indeksi (MCV / eritrosit sayısı) de ayırıcı tanıya katkı sağlayabilir:

- Mentzer indeksi <13 ve Rdw <14: Talasemi lehine
- Mentzer indeksi >13 ve Rdw >14: Demir eksikliği anemisi lehine

Retikülosit sayımı: Beta talasemide, artmış eritropoeze bağlı olarak retikülosit sayısı 5,5 milyon/mm³'ün üzerine çıkar.

Hemoglobin elektroforezi: Beta talasemi tanısında kullanılan en önemli laboratuvar testlerinden biridir. Bu yöntemle hemoglobinin fraksiyonları (HbA, HbA_2, HbF vb.) kantitatif olarak ölçülür. HbA_2 yüksekliği(>%3.5), beta talasemi minör için en önemli tanı kriteridir. Beta talasemi tiplerine göre hemoglobin elektroforez bulgulari tablo 3'te gösterilmiştir(3)

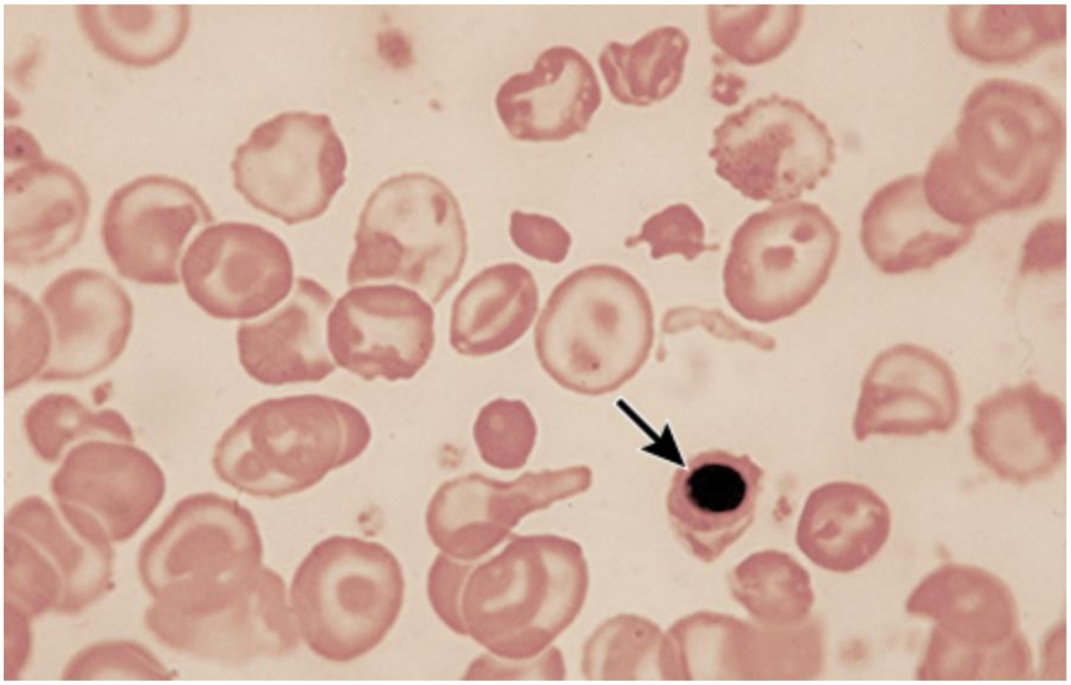
Tablo 3 Beta talasemi tiplerine göre hemoglobin elektroforez bulguları

Beta Talasemi Tipi	**HbA (%)**	**HbA_2 (%)**	**HbF (%)**
Minör / Taşıyıcı	N veya hafif azalmış ↓(%90–95)	Artmış ↑ (%3.5 tanı koydurucu)	N veya hafif ↑ (%1-5)
Intermedia	Azalmış ↓↓	Artmış ↑ (%3.5-8)	↑↑ (%10–50)
Majör	Yok veya azalmış ↓↓	N veya artmış ↑	↑↑↑ (%50 ve fazlası)

Periferik Yayma İncelemesi: Tam kan sayımı sonrası, eritrositlerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi için periferik yayma yapılır. Beta Talasemi hastalarında periferik yayma ile şu hematolojik bulgular saptanabilir(20):

- Mikrositik eritrositler (MCV düşük)
- Hipokromik eritrositler (hb içeriği azalmış)
- Boyut ve şekil değişkenliği (anizositoz ve poikilositoz)
- Retikülosit yüzdesinde artış
- Hedef hücreler (target cells)

Beta talasemi intermedia hastasının periferik yayma bulguları şekil 2 de gösterilmiştir (21).



Şekil 2 Beta talasemi intermedia'da periferik yayma

Splenektomi uygulanmış beta talasemi intermedia hastasına ait periferik kan yayması. Bu alanda hedef hücreler, hipokromik eritrositler, mikrositik eritrositler, eritrosit fragmanları, anormal şekilli kırmızı kan hücreleri ve bir adet nükleuslu eritrosit (ok ile gösterilmiştir) izlenmektedir.

DNA Analizi: Alfa ve beta-globin gen mutasyonlarının doğrulanmasına yönelik testlerdir. Rutin taramada yer almaz, ancak taşıyıcılık tespiti ve prenatal tanı için kullanılabilir. Prenatal tanı, özellikle her iki ebeveynin de mutasyon taşıdığı durumlarda

önemlidir. Koryon villus örneklemesi (8–10. haftalar) veya Amniyosentez (14–20. haftalar) ile fetal genetik inceleme yapılabilir(22).

Demir parametreleri: Beta talasemi minörün ayırıcı tanısında, özellikle demir eksikliği anemisi ile karışmaması açısından; serum demir düzeyi, TDBK ve ferritin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Tablo 4 Beta talasemi minör ve demir eksikliği anemisinin bazı laboratuar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Demir Eksikliği Anemisi	Beta Talasemi Minör
Hemoglobin	Düşük	Düşük
MCV	Düşük	Düşük
RBC	Düşük	Artmış
Mentzer İndeksi	>13	<13
Serum Demiri	Düşük	Normal
TDBK	Artmış	Normal
Transferrin Satürasyonu	Azalmış	Normal
Ferritin	Düşük	Normal
RDW	Artmış	Normal
Retikülosit	Azalmış	Artmış

2.1.7. Beta Talasemide Klinik

Beta talasemide klinik tablo, beta talasemi minör/taşıyıcılık, intermedia ve majör alt tiplerine göre geniş bir spektrumda değişkenlik göstermektedir. Beta talasemi minör olguları genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, bazı bireylerde hafif derecede mikrositik-hipokromik anemiye bağlı semptomlar gelişebilir. En sık gözlenen semptomlar arasında yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, tekrarlayan baş ağrıları ve kutanöz solukluk yer almaktadır.

Orta ile ağır düzeyde semptomlar, sıklıkla beta talasemi majör ve intermedia olgularında izlenir. Bu hastalarda, anemi semptomlarına ek olarak şu bulgular görülebilir: eforla artan dispne, çarpıntı, ikter, koyu renkli ya da "çay rengi" idrar (hemoliz sonucu oluşan ürobilinojen artışıyla ilişkili), gelişme geriliği ve pubertal gecikme, abdominal distansiyon (splenomegali veya hepatomegaliye bağlı), yüz, kol ve bacak kemiklerinde şekil bozuklukları ve kemik fragilitesi görülebilir.

Semptomların şiddeti ve sistemik bulguların varlığı, sadece genotipik özelliklere değil, aynı zamanda transfüzyon sıklığı, demir yüklenmesi durumu, eşlik eden organ

disfonksiyonları ve tedaviye erişim olanaklarına da bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Orta ila ağır beta talasemiye sahip bebekler, genellikle huzursuz, ağlamaya meyilli olabilir ve sık enfeksiyonlara yatkınlık gösterebilir(23)

2.1.8. Beta Talasemide Tedavi

Günümüzde beta talasemide uygulanan tedaviler, uzun yıllara dayanan klinik deneyimler ve kanıta dayalı tıp anlayışının evrimiyle şekillenmiştir. Her ne kadar çeşitli yeni tedavi seçenekleri umut verici görünse de, bunların bazıları hâlâ deneysel nitelikte olup, erken klinik araştırma aşamasındadır. Hâli hazırda en yaygın olarak uygulanan tedavi yöntemleri arasında transfüzyon tedavisi, demir şelasyonu, fetal hemoglobin indüksiyonu ve kök hücre nakli yer almaktadır(24)

Eritrosit transfüzyonu: Eritrosit transfüzyonları, transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi 9.5–10.5 g/dL aralığına ulaşıncaya kadar günlük ya da iki-üç günde bir tekrarlanabilir. Transfüzyon sonrası hedeflenen hemoglobin değeri yaklaşık 12–13 g/dL olmalı ve 15 g/dL'yi geçmemelidir. Uygulanan transfüzyonun zamanlaması ve dozu, hastaya özel olarak titrasyonla ayarlanmalıdır. Genellikle, 2–3 haftada bir 8–10 mL/kg eritrosit süspansiyonu uygulanması, istenen hemoglobin düzeylerinin korunmasını sağlar. Transfüzyon öncesi alloimmünizasyonu önlemek amacıyla genişletilmiş çapraz karşılaştırma (extended crossmatch) yapılır. Ayrıca, lökositten arındırılmış ürün kullanımı, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, diğer transfüzyon reaksiyonlarını azaltmaya yönelik önlemler de alınmalıdır(25)

Şelasyon tedavisi: Kronik transfüzyonlara bağlı olarak, vücutta fazla demir birikimi (hemosiderozis) meydana gelir. Bu durum, başta karaciğer, kalp ve endokrin organlar olmak üzere birçok sistemde hasara yol açabilir. Bu nedenle, demir şelatör ajanlar, vücutta biriken fazla demirin uzaklaştırılması amacıyla eş zamanlı olarak kullanılır. Demir şelasyon tedavisinde kullanılan başlıca ajanlar arasında deferasiroks, deferoksamin ve deferipron yer almaktadır. Deferasiroks, günde bir kez, oral yolla, 10–30 mg/kg/gün doz aralığında uygulanır. Deferoksamin, özel bir infüzyon pompası aracılığıyla, subkutan yoldan, günde 40 mg/kg dozda, genellikle 8–12 saatlik süreyle infüze edilir. Deferipron ise, oral yolla, yemeklerden yaklaşık bir saat önce alınmak üzere,

günde üç kez, toplamda 75–100 mg/kg/gün doz aralığında uygulanmaktadır (26). Beta talasemi majör tanısı almış çoğu çocukta şelasyon tedavisine genellikle iki ila dört yaşları arasında (en geç altı yaşına kadar) başlanır. Beta talasemi intermedia hastalarında ise şelasyon ihtiyacı, transfüzyon gereksinimi ve aşağıdaki kriterlere bağlıdır. Bu durum çoğunlukla ikinci veya üçüncü dekatta ortaya çıkar.

Demir şelasyon tedavisine başlanması gereken başlıca durumlar şunlardır (27)

- Serum ferritin düzeyinin 1000 ng/mL'yi (1000 mcg/L) aşması
- Karaciğer demir konsantrasyonunun 3 mg/g kuru doku seviyesini geçmesi
- Yaklaşık 20–25 ünite eritrosit transfüzyonu yapılması

Eritropoezin artmış olduğu beta talasemi hastalarında, etkisiz eritropoez nedeniyle kemik iliği sürekli olarak eritrosit üretimi için uyarılmaktadır. Bu durum, hücresel çoğalma ve DNA sentezinde görev alan folatın tüketimini artırmaktadır. Artan metabolik ihtiyaçlara bağlı olarak folat düzeylerinde düşüş görülebileceğinden, özellikle transfüzyon almayan veya düzensiz transfüzyon alan hastalarda günlük folik asit replasmanı önerilmektedir. Ancak folat eksikliğinin replase edilmesi öncesinde, B12 vitamini düzeylerinin de değerlendirilmesi önemlidir; zira folat replasmanı, altta yatan bir B12 eksikliğini maskeleyerek nörolojik komplikasyonların gelişmesine yol açabilir.

Kök hücre nakli: Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), özellikle ağır formlarda talasemi ile doğan çocuk hastalarda uygulanabilecek küratif bir tedavi seçeneğidir. Uygun donör varlığında gerçekleştirilen bu işlem, hastanın ömür boyu transfüzyon gereksinimini ortadan kaldırabilir ve transfüzyon ilişkili demir yüklenmesi gibi sekonder komplikasyonların gelişimini engelleyebilir(28). Bununla birlikte, HKHT'nin önemli komplikasyonları bulunmaktadır ve tedavi kararı verilmeden önce klinik fayda ile potansiyel riskler titizlikle tartılmalıdır. Başlıca komplikasyonlar şunlardır:

- Graft versus host hastalığı (GVHH)
- Kronik immünsupresyon ihtiyacı
- Greft yetmezliği
- Transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite

Gen tedavisi: Ağır beta talasemi yönetiminde geliştirilen en güncel ve ileri düzeydeki tedavi yaklaşımlarından biridir. Bu yöntemde, hastanın kendisinden elde edilen otolog hematopoetik kök hücreler (HSC'ler), fonksiyonel beta-globin genini taşıyan genetik vektörlerle (genellikle lentiviral vektörler) ex vivo olarak genetik modifikasyona tabi tutulur. Hastaya mevcut hematopoetik sistemin baskılanmasını sağlamak amacıyla miyeloablatif veya azaltılmış yoğunlukta hazırlayıcı kemoterapi uygulanır. Bu işlem, endojen hematopoietik hücrelerin eliminasyonunu sağlar ve genetik olarak modifiye edilmiş HSC'lerin kemik iliğine yerleşmesini mümkün kılar. Modifiye HSC'ler yeniden hastaya infüze edilir ve bu hücreler, fonksiyonel beta-globin zincirleri sentezleyerek efektif eritropoezi yeniden başlatır. Bu sayede, normal hemoglobin üretimi sağlanır ve transfüzyon ihtiyacı azalır ya da tamamen ortadan kalkabilir(20).

Splenektomi: Splenektomi, bazı hastalarda aneminin hafiflemesine ve transfüzyon gereksiniminin azalmasına katkıda bulunabilir. Bu da dolaylı olarak demir birikiminin azaltılmasına yardımcı olabilir. Ancak, günümüzde düzenli demir şelasyon tedavisinin uygulanması nedeniyle, splenektominin demir yüklenmesini azaltmadaki rolü göreceli olarak azalmıştır(29),(30)(31). Splenektomi, hipersplenizme bağlı gelişen sitopeniler ve splenomegaliye bağlı semptomların gerilemesinde de etkili olabilir. Ancak bu klinik tablolar da artık düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri sayesinde daha az görülmektedir. Beta talasemi tanısı almış bireylerde aşağıdaki klinik durumların bir veya daha fazlasının bulunması halinde uygun bir tedavi seçeneği olabilir:

- Talasemiye bağlı şiddetli anemi
- Transfüzyon ihtiyacında dramatik artış (örneğin, bir yıl içinde transfüzyon ihtiyacının iki katına çıkması)
- Büyüme geriliği
- Hipersplenizme bağlı sitopeniler
    - Lökopeni (mutlak nötrofil sayısı < 1000/µL)
    - Trombositopeni (trombosit sayısı < 10.000/µL)
- Semptomatik splenomegali (örneğin, karın ağrısı, erken doyma)
- Splenik enfarktüs veya splenik ven trombozu

Splenektomi sonrasında özellikle enkapsüle bakterilere karşı enfeksiyon gelişme riski arttığından, splenektomi öncesi ve sonrası dönemde bağışıklama uygulamaları büyük önem taşımaktadır. Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae tip B gibi bakterilere karşı etkinliği kanıtlanmış aşıların uygulanması gereklidir. Özellikle çocuk hastalarda splenektomi sonrası ciddi sepsis riski daha yüksek olduğundan, cerrahi girişim genellikle 6–7 yaşından önce planlanmaz. Ayrıca bu hastalara, belirli bir yaşa kadar enfeksiyonlardan korunmak amacıyla profilaktik olarak oral penisilin tedavisi uygulanması önerilmektedir(32)

Kolesistektomi: Talasemi hastalarında sık görülebilen bir cerrahi girişimdir. Bu hastalarda artmış hemoglobin yıkımı sonucunda bilirubin birikimi gelişmekte ve bu durum kolelitiyazis riskini artırmaktadır. Kolelitiyazis semptomatik hâle geldiğinde, özellikle splenektomi planlanan hastalarda, her iki cerrahi işlemin aynı seansta gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım, hem cerrahi riskleri azaltmakta hem de hastanın iyileşme sürecini tek aşamada tamamlamasına olanak tanımaktadır(32)

Fetal Hemoglobin Modülasyonu: Fetal hemoglobin (HbF) üretiminin artırılmasının, beta talaseminin klinik şiddetini hafiflettiği bilinmektedir. Bu hastalardaki β-zinciri sentezindeki yetersizlik, γ-globin üretiminin artırılması yoluyla kompanse edilebilir; çünkü γ-globin, α-globin ile birleşerek HbF'i oluşturmaktadır. Yüksek γ-globin düzeyleri, α/β zincir dengesizliğini azaltarak, etkisiz eritropoezi iyileştirebilir, hemolizi azaltabilir ve toplam hemoglobin düzeylerini artırabilir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlardan biri hidroksiüre olup, sitotoksik ve antimetabolit özellikte bir ilaçtır. Hidroksiürenin etkili mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, γ-globin mRNA ekspresyonunu iki ila dokuz kat artırdığı, ayrıca genel globin sentezini uyararak α/β sentez oranını iyileştirdiği düşünülmektedir. Hidroksiüre dışında HbF indüksiyonu sağlayabilen diğer ajanlar arasında desitabin, kısa zincirli yağ asitleri, rekombinant eritropoietin (rhEPO) ve darbepoetin alfa yer almaktadır(26).

Yeni Tedavi Yaklaşımları: Bu yenilikçi yaklaşımlar, hastalığın patofizyolojisini doğrudan hedef almayı amaçlamakta olup, özellikle transfüzyon bağımlılığını azaltmaya, etkisiz eritropoezi düzeltmeye ve demir birikimini önlemeye yönelik olarak tasarlanmaktadır.

Luspatercept (önceki adıyla ACE-536): Modifiye edilmiş bir aktivin reseptör tip IIB ligand tuzağıdır (ActRIIB) ve günümüzde etkisiz eritropoezle karakterize edilen

hastalıklarda, özellikle beta talasemi, miyelodisplastik sendromlar (MDS) ve primer miyelofibroz (PMF) gibi klinik tabloların tedavisinde değerlendirilmek üzere klinik araştırmalarda test edilmektedir. Preklinik çalışmalarda, luspatercept'in, eritropoezin geç evre matürasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu etkisini, fizyolojik koşullarda ve stres altında, eritropoietin düzeyinden bağımsız olarak, GDF11 aracılı Smad2/3 sinyal yolunu inhibe ederek gerçekleştirdiği saptanmıştır(33).

JAK2 İnhibisyonu (ruxolitinib): Janus kinaz 2 (JAK2), eritropoietin hormonunun etkisiyle eritrosit üretimini düzenleyen bir sinyal iletim molekülüdür. Eritropoietin, eritroid hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlandığında JAK2 aktive olur ve hücre içi sinyal yollarını (özellikle STAT5) uyarır. Beta talasemi hastalarında, JAK2'nin aktif formunun arttığı gösterilmiştir. Bu artış, eritroid hücrelerin aşırı çoğalmasına ama olgunlaşamamasına yol açmakta; bu da etkisiz eritropoez, dalak ve karaciğer büyümesi ve kemik iliği genişlemesi gibi bulgularla ilişkilendirilmektedir. JAK2'nin bu etkilerini baskılamak, etkisiz eritropoezi azaltmak amacıyla önerilen tedavi yaklaşımlarından biridir. Hayvan deneylerinde, JAK2 inhibitörleri ile dalak büyümesinin gerilediği ve eritropoezin düzeldiği görülmüştür(34).

Hepcidin Modülasyonu: Beta talasemi hastalarında demir yüklenmesi, genellikle hepcidin düzeylerinin baskılı olması ve buna bağlı olarak duodenumdan artmış demir emilimi ile ilişkilidir. Bu nedenle, hepcidin düzeyinin artırılması, aşırı demir emilimini önlemede etkili bir strateji olabilir(26).

Tmprss6 İnhibisyonu: Transmembran proteaz serin 6 (Tmprss6), yakın zamanda hepcidin üretimini baskılayan bir molekül olarak tanımlanmıştır. Hayvan modellerinde, Tmprss6 geninin silinmesi ya da ifadesinin azaltılması sonucunda, hepcidin düzeylerinde artış, eritropoietin düzeylerinde azalma ve toplam hemoglobin düzeylerinde yükselme gözlenmiştir(35).

HIF2α İnhibisyonu: HIF2α (Hipoksi İndüklenebilir Faktör 2 alfa), hepcidin üretimi ve duodenal demir emilimi üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Talasemili hayvan modellerinde intestinal HIF2α'nın baskılanması, karaciğerdeki demir birikimini azaltmış, ancak anemiyi artırmamıştır. Bu bulgular, HIF2α inhibisyonunun demir yüklenmesini azaltmada potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir(36).

2.1.9. Beta Talasemide Komplikasyonlar

Tedavi edilmeyen beta talasemi olgularında, zamanla çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Etkisiz eritropoez ve düzeltilmemiş kronik anemi, komplikasyonların ciddiyetini artıran başlıca faktörlerdir. Buna karşılık, düzenli olarak transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alan beta talasemi hastalarında klinik tablo genellikle daha hafif seyretmektedir.

Ekstramedüller Eritropoez: Beta talasemi hastalarında kemik iliği, kronik anemiyi kompanse edebilmek için eritropoietik aktivitesini artırır. Bu süreç zamanla osteoporoz ve iskelet deformitelerine neden olabilir. Aynı zamanda, eritroid prekürsörlerin karaciğer ve dalakta artmış diferansiyasyonu ve yerleşimi, hepatosplenomegali gelişimine yol açar(37). Etkisiz eritropoez, karaciğer ve dalak dışındaki bazı bölgelerde de eritroid doku kitlelerinin oluşmasına zemin hazırlar. Bu kitleler; lenf nodları, timus, kalp, böbrekler, beyin, spinal kanal, deri ve adrenal bezler gibi çeşitli organlarda görülebilir. Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastalarında bu ekstramedüller kitlelerin görülme sıklığı yaklaşık %20 iken, transfüzyona bağımlı β-talasemi majör (TM) hastalarında bu oran %1'den azdır (38).

Kemik Anormallikleri: Beta talasemi hastalarında kemik anormallikleri azalmış kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve osteoporozdan, spinal kord basısı ve kırık sıklığında artışa kadar uzanır. Kemik anormalliklerinin gelişiminde; genetik yatkınlık, etkisiz eritropoez, kemik iliği genişlemesi ve demir yüklenmesi gibi faktörler rol oynar. Bu hastalarda ayrıca, kemik yeniden yapılanmasında anahtar rol oynayan İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeyleri düşük, osteoklast farklılaşma faktörü (RANKL) düzeyleri ise artmış bulunmuştur. Bu durum, kemik kalınlığında azalma, kemik deformiteleri, osteopeni ve kırıklara neden olmaktadır (39).

Kolelitiyazis: Etkisiz eritropoez ve periferik hemoliz nedeniyle, beta talasemi hastalarında kolelitiyazis görülebilmektedir. Bu nedenle, splenektomi planlanan hastalarda, eğer safra taşı mevcutsa kolesistektomi işleminin eş zamanlı olarak gerçekleştirilmesi, kolesistit riskini önlemek açısından önemlidir. Ayrıca, UGT1A1 genindeki promotör varyantlar gibi bazı eşlik eden genetik faktörler (örneğin Gilbert sendromu), talasemi hastalarında safra taşı oluşumunu artırabilmektedir (40).

Karaciğer Hastalığı: Demir yüklenmesi, talasemi hastalarında sıklıkla portal alanlarda ve hepatositlerde demir birikimine neden olur ve buna bağlı olarak karaciğer

demir konsantrasyonu belirgin şekilde artar. Uzun süreli demir birikimi, karaciğer fibrozisi ve ardından siroz gelişimine, ayrıca hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskinin artmasına yol açabilir (41). Transfüzyon alan hastalarda viral hepatit varlığı da HCC gelişimine katkıda bulunabilen ek bir risktir. Bu nedenle, karaciğer demir yüklenmesinin düzenli izlenmesi, karaciğer ultrasonografisi ile tarama yapılması ve hepatit B aşılaması gibi koruyucu önlemler, karaciğer sağlığının korunmasında temel yaklaşımlardır.

Böbrek Hastalıkları ve Nefrotoksisite: Etkisiz eritropoez, kronik hipoksi ve demir yüklenmesi, β-talasemili hastalarda proksimal tübüler disfonksiyon ve glomerüler hiperfiltrasyon ile sonuçlanarak böbrek fonksiyonlarını bozabilir(42).

Tromboz Eğilimi (Trombofili): Beta talasemi hastaları, normal popülasyona kıyasla tromboembolik olaylara daha yatkındır. Trombotik olaylar çoğunlukla venöz sistemde ortaya çıkar; en yaygın formları derin ven trombozu, inme ve pulmoner embolidir. Yaş, önceden geçirilmiş tromboembolik olaylar, splenektomi ve ailesel yatkınlık, β-talasemi hastalarında tromboz riskini artıran başlıca faktörlerdir. Eritrosit membranındaki yapısal değişiklikler, hücre yüzeyinde negatif yüklü fosfolipidlerin artışına ve reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olarak trombosit agregasyonunu kolaylaştırır(43). Ayrıca, endotel hasarına bağlı olarak artan endotel adhezyon molekülleri, doku faktörü ekspresyonu ve trombosit aktivasyonu da tromboz riskini artırır(44).

Pulmoner Hipertansiyon ve Konjestif Kalp Yetmezliği: β-talasemi hastalarında pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin gelişim mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da, splenektomi uygulanmış, belirgin anemisi olan ve tromboembolik olay öyküsü bulunan bireylerde bu komplikasyonların görülme sıklığının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir(45). Patogenezde; eritrosit membranında yapısal bozulmalar, fosfatidilserin ekspresyonu artmış eritrositlerin dolaşımda bulunması, reaktif oksijen türlerinin endotel disfonksiyonuna neden olması ve hiperkoagülabilite durumu etkili olmaktadır. Bununla birlikte, yüksek kardiyak debi, kronik hipoksi, ekstramedüller hematopoez ve pulmoner vasküler direnç artışı, hem pulmoner hipertansiyonun hem de kalp yetmezliğinin gelişiminde katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir.

Bacak Ülserleri: β-talasemi hastalarında, özellikle erişkin dönemde bacak ülserleri yaygın olarak gözlenmektedir. Bu ülserlerin gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, doku hipoksisi ve HbF yüksek oksijen afinitesi, başlıca patofizyolojik etkenler olarak düşünülmektedir. Ülserler genellikle medial veya lateral malleol bölgesinde ortaya çıkar ve çoğunlukla minör travmaları takiben gelişir. Klinik olarak tedaviye dirençli, tekrarlayıcı ve kronik seyirli olup, hastada şiddetli ağrı ve estetik bozukluklara neden olabilir(46). Tedavi seçenekleri arasında; kan transfüzyonu, çinko takviyesi, hidroksiüre, gerekirse rhEPO ile kombine uygulamalar yer almaktadır ve bu yaklaşımlar iyileşme sürecini hızlandırabilir(47). Ayrıca, hiperbarik oksijen tedavisi, dokulara oksijen desteği sağlayarak hipoksiyi azaltabilir ve semptomatik rahatlama sağlayabilir(48). Yapılan güncel bir çalışmada, trombositten zengin plazma (PRP) uygulamasıyla tedavi edilen talasemik ülserlerde, ülser alanında anlamlı daralma saptanmıştır. Uygulanan tedavi sonrası 8 aylık izlem süresince ülser nüksü saptanmamıştır (49).

2.2. SİGARA

Sigara, dünyanın karşı karşıya kaldığı en büyük halk sağlığı tehditlerinden biridir ve her yıl dünya genelinde 8 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümlerin 7 milyonundan fazlası doğrudan sigara kullanımına, yaklaşık 1.3 milyonu ise sigara içmeyen bireylerin sekonder olarak dumana maruz kalmasına bağlı olarak meydana gelmektedir(50).

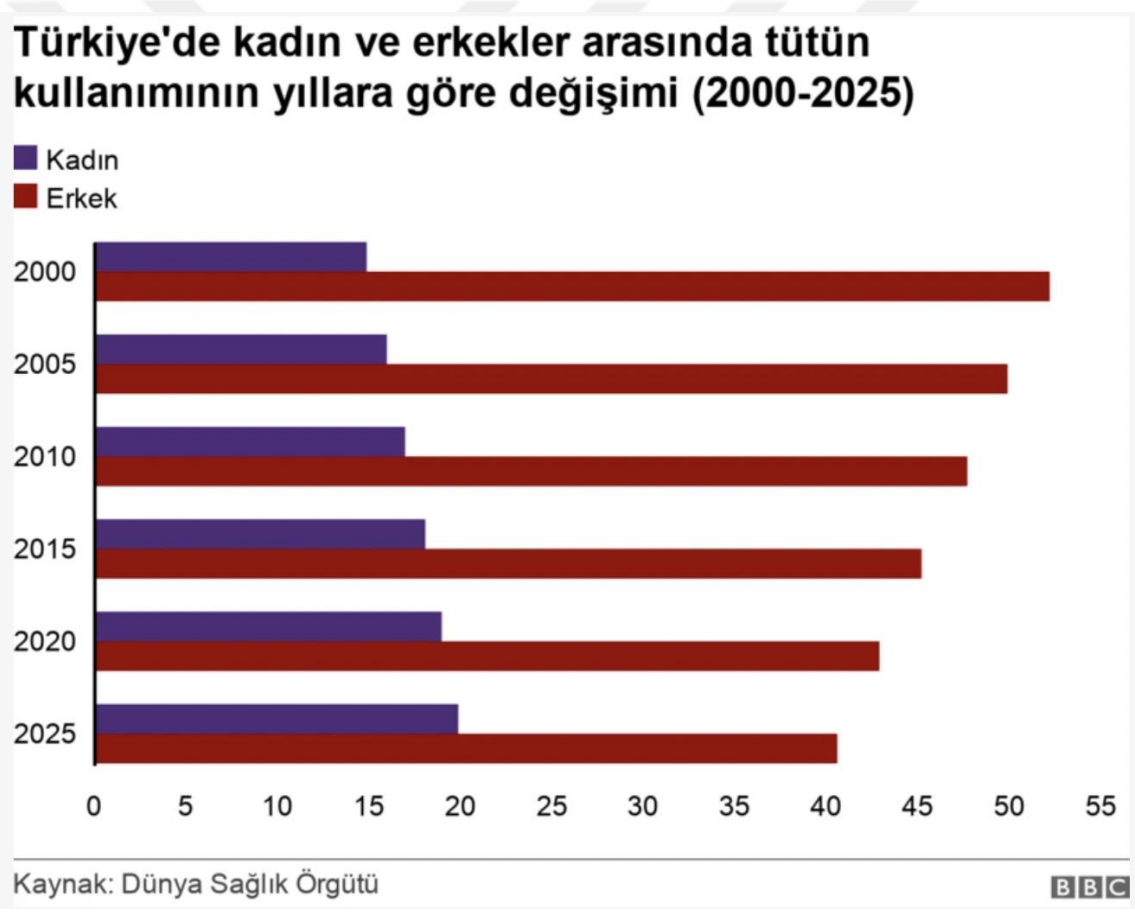
Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bugün yayımladığı en güncel tütün eğilimleri raporuna göre, küresel çapta yaklaşık 1.25 milyar yetişkin tütün kullanıcısı bulunmaktadır.

2022 yılı verileri, tütün kullanım oranlarında küresel ölçekte düşüş eğiliminin sürdüğünü göstermektedir. 2000 yılında her üç yetişkinden biri tütün kullanırken, 2022 itibarıyla bu oran beşte bire düşmüştür(51).

Uzmanlar 2018-2023 Tütün Kontrolü Planı'na göre Türkiye'de sigara içenlerin sayısının 15 milyondan fazla olduğunu belirtti. Türkiye'de 15 yaş ve üzeri toplam nüfusta her 4 kişiden en az 1'inin sigara kullandığı belirtilen açıklamada; bu orana göre yaklaşık 20 milyona yakın kişinin düzenli sigara içicisi olduğu açıklandı.

Avrupa Birliği İstatistik Ofisi'nin 2023 yılında yayımladığı verilere göre, Avrupa'da sigara kullanım oranının en yüksek olduğu ülke %29 ile Bulgaristan'dır. Türkiye ise %27,3 ile ikinci sırada yer almaktadır. Aynı raporda, AB ülkelerinde sigara kullanımına ilişkin ortalama oranın %18,4 olduğu belirtilmiştir (52).

2020 yılı verilerine göre, Türkiye'de tütün ürünlerini kullanan bireylerin oranı %30,7 olarak saptanmıştır. Bu oran cinsiyete göre incelendiğinde; erkeklerin %42,1'inin, kadınların ise %19,2'sinin tütün kullandığı görülmektedir. Raporda 2000 yılından itibaren tütün kullanımındaki cinsiyet temelli değişimler de analiz edilmiştir. Buna göre Türkiye'de erkekler arasında kullanım oranları azalırken, kadınlar arasında artış eğilimi göstermektedir (53).



Şekil 3 Dünya Sağlık Örgütüne göre Türkiye'de kadın ve erkek arasında tütün kullanımının yıllara göre değişimi

2.2.1. Sigaranın Dumanının İçeriği

Tütün dumanı, binlerce kimyasal madde içeren kompleks bir karışımdır. Bu maddeler arasında toksik metaller, zehirli gazlar ve kanserojen kimyasallar yer

almaktadır. Tütün ürünlerinin yanması sonucu ortaya çıkan bu kimyasallar, birlikte solunduklarında birbirleriyle etkileşime girerek vücuda daha fazla zarar verirler.

Bazı kimyasallar, diğer kanserojen maddelerin hücrelere daha derinlemesine nüfuz etmesini veya DNA hasarı oluşturmasını kolaylaştırır. Bu sinerjik etki, özellikle solunum yollarında, akciğer dokusunda ve kardiyovasküler sistemde hasarın artmasına neden olur. Sonuç olarak, tütün dumanının içeriği yalnızca bireysel kimyasalların etkisiyle değil, bu maddelerin birlikte oluşturduğu toplam toksik etkiyle değerlendirilmelidir.

Nikotin

Nikotin, son derece bağımlılık yapıcı bir kimyasaldır. Sigara içenlerin büyük bir kısmı alışkanlıklarını tercihle değil, nikotin bağımlılığı nedeniyle sürdürmektedir.

Nikotin kanserojen değildir. Uzun yıllardır, sigarayı bırakmaya yardımcı olmak amacıyla kullanılan nikotin replasman tedavileri (NRT) güvenli kabul edilmektedir. NRT, nikotin yoksunluğu ve sigara isteğiyle başa çıkmaya yardımcı olur(54).

Karbonmonoksit

Tütün dumanı, karbonmonoksit adı verilen zehirli bir gaz içerir. Bu gaz renksiz, kokusuz ve tatsızdır – dolayısıyla fark edilmesi zordur.

Karbonmonoksit, kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Bu da vücuttaki organların ihtiyaç duyduğu oksijene yeterince ulaşamamasına yol açar. Kalp, bu eksikliği telafi etmek için daha fazla çalışmak zorunda kalır, bu durum da kalp hastalıkları ve inme riskini artırır(54).

Formaldehit

Formaldehit, renksiz, keskin kokulu ve yanıcı bir kimyasaldır. Endüstriyel olarak üretilir ve özellikle sunta, kontrplak ve benzeri preslenmiş ahşap ürünleri gibi yapı malzemelerinde yaygın olarak kullanılır(55).

Formaldehit maruziyeti, özellikle nazofarenks kanseri, nazal sinüs kanseri ve akut miyeloid lösemi ile ilişkilendirilmektedir. En yüksek risk grubu, mumyalayıcılar, sağlık çalışanları ve endüstriyel formaldehit kullanıcılarıdır. Bazı çalışmalarda, maruziyete bağlı olarak kemik iliği hücrelerinde kromozomal anormallikler saptanmış, bu da genotoksik etkiyi desteklemektedir(56).

Katran (Tar)

Katran, tütün dumanının solunmasıyla akciğerlerde biriken yapışkan, kahverengimsi bir maddedir. Aynı zamanda parmaklarda ve dişlerde sarı-kahverengi lekelenmelere neden olabilir.

Katran, kanserojen kimyasallar içerir. Ayrıca, amfizem ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi ciddi akciğer hastalıklarının gelişme riskini artırır(54).

Hidrojen Sülfür

Hidrojen sülfür, solunum yolları ve mukozal yüzeyler üzerinde tahriş edici etki gösteren bir bileşiktir. Yüksek düzeyde maruz kalınması durumunda ani ya da gecikmeli olarak pulmoner ödem gelişebilir. Akut maruziyette mide bulantısı, baş ağrısı, konfüzyon, denge kaybı, tremor, nöbet, cilt ve gözde iritasyon gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Yüksek konsantrasyonlarda solunduğunda, hidrojen sülfür bilinç kaybı ve ani ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Sigara dumanında da bulunan bu bileşik, B12 vitamininin yapısında yer alan kobalt atomuna yüksek bir afinite göstererek, biyolojik olarak etkisiz olan sülfokobalamin gibi türevlerin oluşmasına neden olur (57,58).

Hidrojen Siyanür (HCN)

Hidrojen siyanür (HCN), sigara dumanında bulunan sistemik bir toksindir. Etkisini, sitokrom oksidaz enzimini inhibe ederek gösterir; bu da hücrelerin oksijen kullanmasını engeller. Özellikle beyin hücrelerinde oksidatif fosforilasyonun durması, bilinç kaybı, solunum depresyonu ve ölümle sonuçlanabilir. HCN, karotis ve aort kemoreseptörlerini uyararak kısa süreli hiperpneye (hızlı solunum) neden olur; aynı zamanda kardiyak aritmiler de görülebilir(59). Sigara dumanında bulunan siyanür, vücutta hidroksikobalamin ile birleşerek siyanokobalamin oluşturur. Bu form, koenzim olarak işlevsizdir ve aktif B12 vitamini görevini göremez. Sonuç olarak aktif B12 seviyeleri düşer, fonksiyonel eksiklik gelişir(58).

Asetik Asit

Sigara dumanında bulunan asetik asit buharı, göz, burun ve boğazda tahrişe, öksürük, baş ağrısı ve ciddi durumlarda akciğer hasarına yol açabilir. Yüksek konsantrasyona maruziyet, solunum yollarında ve mukozalarda korozif etkiler oluşturabilir. Bu nedenle, sigara kullanımı asetat maruziyeti yoluyla da sistemik toksisite riskini artırır(60).

Arsenik

Arsenik**,** sigara dumanı yoluyla vücuda alınabilen, kesin kanserojen olarak sınıflandırılmış son derece toksik bir maddedir. Tütün bitkisi, arsenik içeren toprak ve pestisitlerden bu elementi bünyesine alabilir**.** Akut maruziyet**:** Bulantı, karın ağrısı, ishal, kas krampları ve ciddi vakalarda ölüm görülebilir. Kronik maruziyet**:** Beş yıl ve üzeri maruziyet sonrası ciltte pigment değişiklikleri, kalınlaşma (hiperkeratoz) ve cilt kanseri gelişebilir. Ayrıca, mesane ve akciğer kanseri**,** kalp hastalıkları**,** diyabet**,** gelişim geriliği**,** zihinsel ve bilişsel bozukluklar**,** düşük ve bebek ölümleri gibi pek çok sistemik etkisi gösterilmiştir. Sigara yoluyla arsenik alımı, sadece kanser riskini değil, çoklu organ hasarını ve erken mortaliteyi de artıran ciddi bir halk sağlığı sorunudur(61).

Nitröz oksit

Sigara dumanında bulunan nitröz oksit, oksidatif stres ve inflamasyon yoluyla başta solunum ve kardiyovasküler sistem olmak üzere çoklu organ hasarına neden olabilir. Bu madde, sigara dumanının kanserojen ve aterojenik etkilerini artıran bileşenler arasında yer alır. Sigara dumanında yer alan nitröz oksit, metilkobalamini okside ederek inaktive eder. Ayrıca, B12'nin metil transfer reaksiyonlarında görevli olan metiyonin sentaz enzimi de nitröz oksit tarafından geri dönüşümsüz şekilde inaktive edilir. Bu enzim, homosistein → metiyonin dönüşümünde görev alır. B12 yetersizliği durumunda bu reaksiyon aksar ve homosistein düzeyleri yükselir(58).

2.2.2. Sigaranın Genel Etkileri

Sigara kullanımı, akciğer kanserlerinin en önemli nedeni olmakla birlikte, vücudun pek çok farklı bölgesinde malignite gelişimine yol açabilmektedir. Başta ağız, burun, boğaz, larenks ve özofagus olmak üzere; kan hücreleri, karaciğer, mide, böbrek, pankreas, mukinoz over, üreter, serviks, kolon ve mesane gibi organlarda da kanser gelişme riskini anlamlı düzeyde artırır. Bu durum, sigara dumanında bulunan ve sistemik dolaşıma geçebilen çok sayıda kanserojen kimyasal maddenin genetik materyal üzerinde oluşturduğu zararlardan kaynaklanmaktadır(62).

Sigaranın akciğerler üzerine etkisi, sigara dumanı solunum yolları boyunca ilerleyerek akciğerlerdeki alveollere kadar ulaşır. İçersiinde bulunan zararlı kimyasallar, hava yolu epitelinde iltihaplanmaya, alveollerde yapısal hasara ve mukus üretiminde artışa neden olur. U.S. Surgeon General'in önceki raporlarında da sigaranın solunum

sistemi üzerindeki etkileri detaylı şekilde ele alınmıştır. 1964 tarihli ilk rapor, sigara dumanının yapısı ve solunum yollarındaki etkilerini incelemiş; sigara içmenin, ABD'de kronik bronşitin en önemli nedeni olduğu sonucuna varmıştır. Aynı raporda, pulmoner amfizem ile sigara içimi arasında bir ilişki olduğu, ancak bu ilişkinin nedenselliğinin tam olarak kanıtlanamadığı belirtilmiştir. 1984 tarihli rapor ise sigaranın akciğer yapısı ve fonksiyonlarına etkilerini açıklamış ve sigara içmenin, KOAH gelişiminde ana neden olduğunu bildirmiştir. Bu mekanizmalar, 1990, 2004 ve 2006 raporlarında da ayrıntılı biçimde ele alınmıştır.

Sigara kullanımına bağlı hastalıklardan biri olan kronik bronşit, bronşların iltihaplanması sonucu ortaya çıkan, uzun süreli öksürük ve balgam çıkarımıyla karakterize semptomatik bir tablodur. Amfizem ise, alveol duvarlarının geri dönüşümsüz harabiyeti sonucu alveol sayısının azalması ve kalan alveollerin genişlemesiyle karakterizedir; bu durum akciğerin elastikiyetinin kaybına, hava hapsine ve sonuçta etkili gaz değişiminin bozulmasına neden olur. KOAH ise genellikle kronik bronşit ve amfizemin birlikte görüldüğü, hava akımı kısıtlanması ile tanımlanan ilerleyici bir klinik sendromdur.

Sigara ile ilişkili olabilecek diğer solunum hastalıkları arasında astım ve idiyopatik pulmoner fibrozis yer almakla birlikte, bu hastalıklarla nedensel bir ilişki kurmak için mevcut kanıtlar henüz kesin düzeye ulaşmamıştır(63).

Sigara kullanımı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların başlıca etiyolojik faktörlerinden biridir ve koroner arter hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığı gibi klinik tablolarla ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar, her iki cinsiyette de tüm dünyada mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Tütün dumanında bulunan toksik bileşikler, endotel disfonksiyonu, arteriyel vazokonstriksiyon, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu ve platelet agregasyonunda artış ile sonuçlanarak tromboz riskini artırmakta, böylece koroner, serebral ve periferik dolaşımda trombotik oklüzyonlara yol açabilmektedir.

Sigara içen bireylerde miyokard enfarktüsü insidansı, sigara içmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksektir. Ayrıca, bu kişilerde akut koroner sendrom nedeniyle prematür kardiyak ölüm riski artmakta olup, olgular sıklıkla 40'lı yaşlar gibi erken yaşlarda klinik olarak ortaya çıkabilmektedir. Ciddi dolaşım bozuklukları gelişen olgularda, özellikle alt ekstremite kritik iskemi tablosu sonucunda majör amputasyon gerekebilmektedir(62).

Sigara kullanımı, merkezi sinir sistemi üzerinde çok yönlü olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Tütün ürünlerinde bulunan nikotin, yüksek bağımlılık potansiyeline sahip bir alkaloid olup, beyindeki dopaminerjik sistemleri etkileyerek bağımlılık davranışını pekiştirir. Kronik sigara içiciliği, nörotransmitter dengesizliklerine yol açarak duygudurum bozukluklarına zemin hazırlar ve bu bireylerde depresyon prevalansı, sigara kullanmayanlara kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, sigara kullanımı serebrovasküler olay riskini artırmakta; dolayısıyla iskemik inme geçirme olasılığı anlamlı şekilde yükselmektedir. Uzun dönem sigara kullanımı, nörodejeneratif süreçleri hızlandırarak demans gelişme riskini de artırabilmektedir. Bu etkiler, hem vasküler hem de nöronal düzeyde ortaya çıkan yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkilidir(64).

Sigara kullanımı, cinsel ve üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Erkek bireylerde, sigaraya bağlı vasküler disfonksiyon ve endotelyal hasar, erektil disfonksiyon gelişimine zemin hazırlayabilir. Kadın bireylerde ise sigara kullanımı ovaryan rezervin azalmasına, fertilitenin düşmesine ve menopoza beklenenden daha erken girilmesine neden olabilir. Ayrıca 35 yaş üzerindeki kadınlarda sigara kullanımıyla birlikte östrojen içeren hormonal kontraseptiflerin kullanımı, miyokard enfarktüsü ve iskemik inme gibi ciddi kardiyovasküler komplikasyonların riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu nedenle, bu yaş grubundaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı planlanırken sigara öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve değerlendirme bireyselleştirilmelidir(64).

2.2.3. Sigaranın Bırakılması ve Bağımlılık Tedavisi

Sigara bırakma tedavisinin uygulanması, çeşitli klinik durumlarda önemli bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

Sigara bırakımı, bireyin sigara ve diğer tütün ürünlerini kullanmaktan tercihen en az bir yıl, ancak asgari olarak altı ay süreyle uzak kalması şeklinde tanımlanmaktadır(65). Bu süre boyunca tam yoksunluk, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir.

Şiddetli nikotin bağımlılığının başlıca belirtileri şunlardır(66):

- Günde bir paketten fazla sigara tüketimi,
- Sabah uyanmayı takiben ilk 5 dakika içerisinde sigara içme gereksinimi,

- Hastalık dönemlerinde dahi sigara içmeye devam edilmesi,
- Gece uykudan uyanıp sigara içilmesi,
- Nikotin yoksunluğuna bağlı gelişen semptomları hafifletmek amacıyla sigara içilmesi.

Bu bulgular, bireyde fiziksel nikotin bağımlılığının yüksek olduğunu göstermekte olup, bu durumda sigara bırakma programları tercih edilmelidir.

Türkiye'de sigarayı bırakmak isteyen bireylere destek sağlamak amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından hizmete sunulan ALO 171 Sigara Bırakma Danışma Hattı, danışmanlık ve yönlendirme hizmetleri sunarak tütün bağımlılığıyla mücadelede önemli bir rol üstlenmektedir.

NRT, sigarayı bırakmak isteyen bireyler için geliştirilmiş etkili bir yaklaşımdır. Bu yöntemle, nikotin daha güvenli yollarla vücuda alınarak sigara içme isteğini azaltılır. Yapılan araştırmalar, NRT kullanımının sigarayı bırakma başarısını yaklaşık %50 ila %70 oranında artırabildiğini ortaya koymaktadır. Nikotin; bant, sakız, pastil, sprey ve inhaler gibi çeşitli formlarda uygulanabilir. Bu ürünler, sigaradan alınan nikotine benzer dozlarda nikotin sağlayarak yoksunluk belirtilerini hafifletmeyi amaçlar (67). Türkiye'de özellikle nikotin bantları (transdermal patch) ve nikotin sakızı (chewing gum) formlarıyla eczanelerde reçetesiz olarak temin edilebilmektedir.

Vareniklin, α4β2 nikotinik asetilkolin reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan ve kısmi agonist olarak etki eden bir ilaçtır. Bu etki mekanizması sayesinde, nikotinin reseptöre bağlanmasını engeller ve nikotine bağlı pekiştirici (ödüllendirici) etkileri bloke eder. Aynı zamanda reseptör üzerinde kısmi uyarıcı etki oluşturarak, sigarayı bırakmaya eşlik eden yoksunluk semptomlarını ve sigara içme isteğini (craving) azaltır(68). Ancak, Ekim 2021 tarihinde üretici firma Pfizer tarafından, bazı serilerinde tespit edilen N-nitroso-varenicline (kanserojen madde) adlı nitrozamin bileşiğinin yüksek düzeyde bulunması nedeniyle ilaç gönüllü olarak piyasadan çekilmiştir (69).

Bupropiyon, merkezi sinir sisteminde noradrenalin ve dopamin salınımını artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir(70). Bu yöntemle bupropiyon, beynin ödül sistemini etkiler; böylece nikotin yoksunluk belirtilerini azaltır ve sigara içme isteğini baskılar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır. Bu çalışmanın evrenini, 01/2020–01/2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran ve ICD kodu D56.1, D56.8 veya D56.9 ile tanımlanan 18 yaş ve üzeri beta talasemili hastalar oluşturmaktadır. Tek bir merkezde çalışılmış olup 40 metre rakıma sahip İstanbul ilinde yapılmıştır. Bu rakım seviyesi hemogram değerlerini etkileyecek düzeyde değildir.

Veri toplama formunda ilk kısımda yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanım sorgusu, boy, kilo, beden kitle indeksi, sigara kullanıp kullanmaması, sigara kullanıyorsa günde kaç adet ve kaç yıldır kullandığı yer almıştır. Diğer kısımda ise hastanemizde yapılmış olan tetkiklerdeki hg, mcv, rbc, hct, rdw, wbc, neu, mch, mchc, plt, demir parametreleri, nutrisyonel parametreler (b12, folik asit), tsh ve hemoglobin elektroforez sonuçları yer almıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak sigara içen ve sigara içmeyen gruplarda hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Veriler SPSS 25.0 program paketinde işlenip istatiksel analizleri yapılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edilmiştir.

Hastaların hemoglobin elektroforezi sonuçları değerlendirildi. Normal hemoglobin elektroforez sonucu HbA %96-96, HbA2 sonucu 2-3, HbF <1 şeklinde kabul edildi. Türk Hematoloji derneğinin 2011 de yayınladığı Beta Talasemi tanı ve tedavi kılavuzu göz önünde bulundurularak HbA2 sonucu %3.5 ve üzeri olan, HbF sonucu %10 un altında olan hastalar beta talasemi minör ve taşıyıcı olarak kabul edildi. HbA2 sonucu %4 ve üzeri olan, HbF sonucu %10-50 arasında olan hastalar beta talasemi intermedia olarak kabul edildi. HbA2 sonucu normal veya artmış olan, HbF sonucu %50 ve üzerinde olan hastalar beta talasemi majör olarak kabul edildi. Diğer sonuçlar varyant hemoglobin olarak kabul edildi. Hasta kayıtları incelendiğinde, çalışmaya dâhil edilen vakalar arasında beta talasemi intermedia veya majör tanısı alan bireylere rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışma evrenini beta talasemi minör ve taşıyıcı bireyler temsil etmektedir.

Sigara içme durumu, bir paketin 20 adet sigara içerdiği kabul edilerek, paket/yıl birimi üzerinden hesaplanmıştır:

Paket/Yıl: (Günde içilen sigara sayısı÷20) × Yıl sayısı

Örnek hesaplama: (20÷20) × 10=1×10=10 paket/yıl

Çalışmamıza, sigara içme öyküsü olan bireyler arasında, ≥2 paket/yıl (pack/year) sigara tüketim öyküsü bulunan hastalar dahil edilmiştir. Sigara kullanmayan grup ise, yaşamları boyunca hiç sigara kullanmamış bireylerden oluşturulmuştur. Daha önce sigara kullanmış ancak çalışmanın yürütüldüğü tarihte sigara içmeyen bireyler (exsmoker) çalışma dışı bırakılmıştır. Bu tercih, sigaranın vücut üzerindeki etkilerinin ne kadar sürede tamamen ortadan kalktığına dair kesin verilerin bulunmaması nedeniyle, olası karışıklıkları ve etki heterojenitesini en aza indirme amacıyla yapılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Beta talasemi tanısı almış veya taşıyıcılığı (heterozigot durum) belirlenmiş bireyler

Dahil edilmeme kriterleri:

- Alfa talasemi hastalığı tanısı almış bireyler
- Astım ve/veya KOAH tanısı almış bireyler
- Exsmoker bireyler

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 43,58±18,89 olan 56 (% 53,8) kadın ve 48 (% 46,2) erkek olmak üzere 104 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal demografik ve laboratuvar verileri Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5 Hastaların bazı demografik ve laboratuar bilgileri

	Mean	**SD**	**Median**	**IQR (25-75)**
Yaş (yıl)	43,58	18,89	38,50	27,5
VKİ (kg/m²)	23,93	1,77	23,80	2,392
HbA2 (%)	4,845	0,5595	4,900	0,875
HbF (%)	0,75096	1,269966	0,00000	1,300
HbA (%)	93,897	3,8323	94,500	1,700
Hemoglobin (g/dL)	11,717	1,7242	11,600	2,275
HTC (%)	36,691	5,0641	36,400	7,00
RBC (milyon/µL)	5,6582	0,75345	5,6850	0,875
MCV (fL)	64,967	5,0539	64,300	4,975

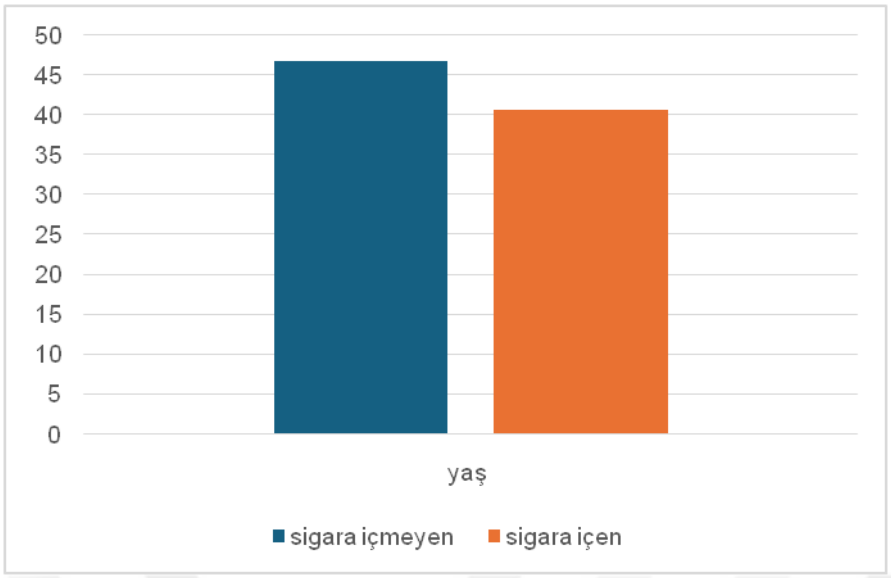
RDW (%)	16,182	1,5992	16,200	1,4
MCH (pg)	20,749	1,8830	20,400	1,500
MCHC (g/dL)	31,902	0,9510	31,900	1,000
WBC (bin/µL)	7,8909	2,26066	7,7000	2,795
NEU (bin/µL)	4,8490	1,88723	4,4000	2,100
PLT (bin/µL)	279673,08	90538,244	269000,00	87250,000
Ferritin (ng/mL)	135,0631	137,32294	91,5000	100,428
Demir (µg/dL)	87,6274	37,57782	81,0000	35,000
DDBK (µg/dL)	212,8438	77,98889	215,0000	89,500
TDBK (µg/dL)	300,4712	73,96748	301,0000	82,000
TS (%)	30,3213%	0,13	27,5449%	0,137
Vit B12 (pg/mL)	366,12	172,848	331,00	143,000
Folat (ng/mL)	7,0981	4,05818	6,3000	3,050
TSH (µIU/mL)	2,1676	1,61637	1,8500	1,393

Çalışmaya katılan hastalarda sigara içme durumlarına bağlı olarak yaş ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı fark yok iken erkeklerin belirgin olarak daha fazla sigara içtikleri görülmektedir.

Tablo 6 Sigara kullanımı ile demografik verilerin karşılaştırılması

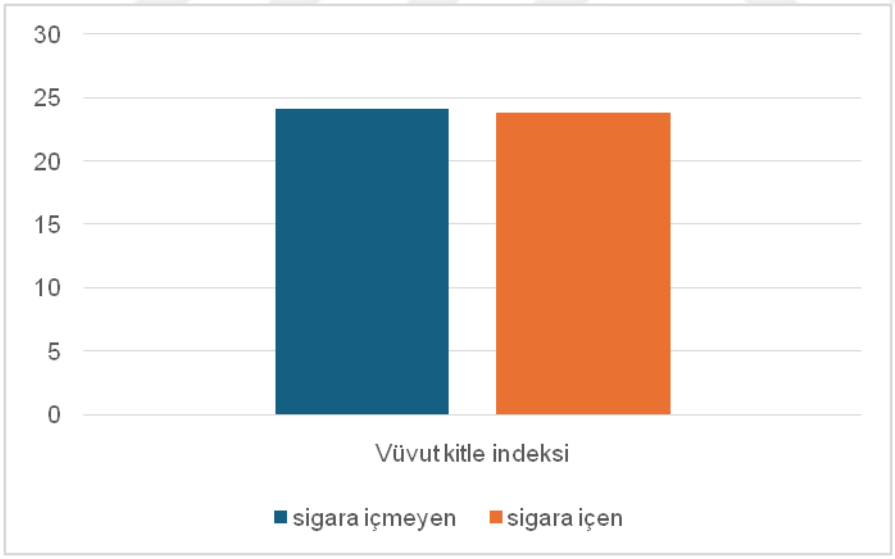
		Sigara içmeyen	Sigara içenler	P
Yaş	Mean±SD	46,8±21,91	40,71±15,36	0,10
(yıl)	Median(IQR (25-75))	41(34,5)	37 (22)	
VKİ	Mean±SD	24,09±2,09	23,78±1,43	0,38
(kg/m^2)	Median(IQR (25-75))	24(3)	24(2,3)	
Cinsiyet	Erkek n (%)	12 (25%)	36 (75%)	<0,001
	Kadın n (%)	37(66,1%)	19 (33,9%)	

Sigara Kullanımı ve Demografik Değişkenler Üzerine Bulgular incelendiğinde sigara içmeyen grubun yaş ortalaması 46,8±21,91 yıl, sigara içenlerin ise 40,71±15,36 yıl olarak belirlenmiştir. İki Grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,10), bu da sigara içme durumunun yaş açısından belirgin bir fark oluşturmadığını göstermektedir.



Şekil 4 Sigara kullanımı ile yaş grupları arasındaki ilişki

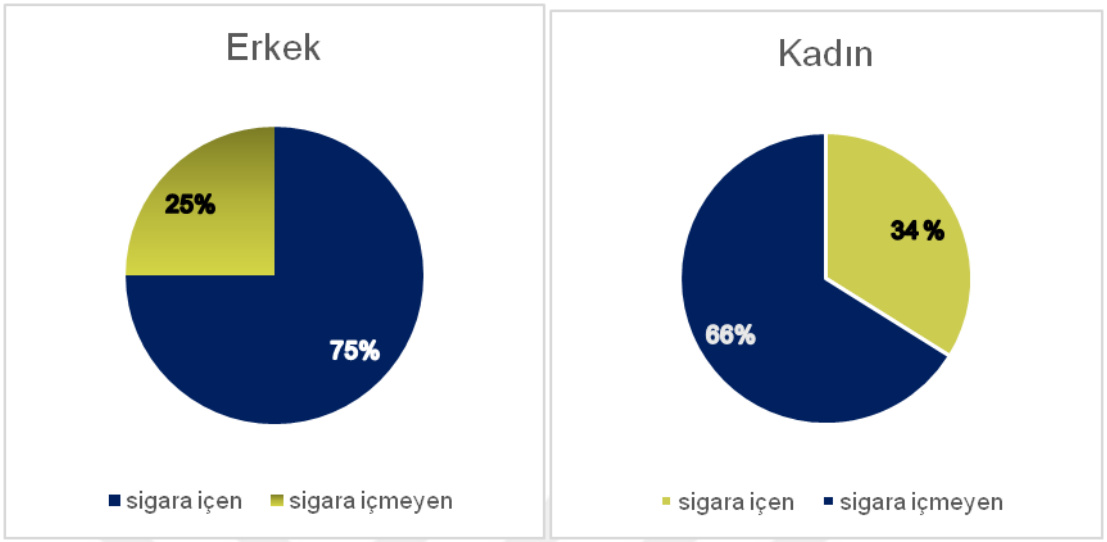
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile sigara kullanımı arasında ilişki incelendiğinde sigara içmeyenlerin VKİ ortalaması 24,09±2,09, sigara içenlerin ise 23,78±1,43 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında VKİ açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,38), yani sigara kullanımının vücut kitle indeksi üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır.



Şekil 5 Sigara kullanımı ile VKİ arasındaki ilişki

Cinsiyet Dağılımı incelendiğinde, erkeklerin %25'i (n=12) sigara içmiyorken, kadınların arasında bu oran %66,1 (n=37) olarak belirlenmiştir. Erkeklerin %75'i (n=36), kadınların oranı %33,9'u (n=19) sigara içiyor olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Bu

sonuç, erkek bireylerde sigara içme oranının kadınlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir.



Şekil 6 Sigara içme durumuna göre cinsiyet dağılımı

Çalışmamızda elde edilen bulguların cinsiyete göre dağılımı Tablo 7'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 7 Beta talasemi taşıyıcı bireylerde laboratuvar verilerinin cinsiyete göre dağılımı

		Kadın	Erkek	P
Hemoglobin g/dL	Mean±SD Median(IQR (25-75))	10,87±1,31 10,9(1,25)	12,69±1,63 12(1,9)	<0,001
MCV fL	Mean±SD Median(IQR (25-75))	64,37±4,01 64(5,1)	65,65±6,01 64(4,9)	0,461
RDW %	Mean±SD Median(IQR (25-75))	16,28±1,88 16(1,8)	16,06±1,19 16(1,5)	0,344
HCT %	Mean±SD Median(IQR (25-75))	34,31±4,06 34(5)	39,41±4,74 40(6,3)	<0,001
RBC (milyon/µL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	5,34±0,64 5(0,5)	6,02±0,70 6(0,7)	<0,001
MCH pg	Mean±SD Median(IQR (25-75))	20,49±1,47 20(1,5)	21,05±2,24 20(0,95)	0,351
MCHC g/dL	Mean±SD Median(IQR (25-75))	31,67±1,03 31(1,3)	32,16±0,77 32(1,12)	0,013
PLT x10³/µL	Mean±SD Median(IQR (25-75))	288982±73789 28100 (97250)	268812±106624 261000 (67500)	0,063
FERRİTİN (ng/mL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	111,65±116,56 73(79)	162,82±155,32 110(82)	0,007
DEMİR (µg/dL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	79,69±30,71 78(38)	97,35±42,99 87(45)	0,078
DDBK	Mean±SD	220,34±86,19	203,65±66,50	0,536

(µg/dL)	Median(IQR (25-75))	216(95)	201(95)	
TDBK (µg/dL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	300,03±80,77 301(93)	301±65,69 294(78)	0,827
TS %	Mean±SD Median(IQR (25-75))	0,28±0,11 0,26(0,16)	0,33±0,14 0,29(0,15)	0,133
Vitamin B12 (ng/mL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	383±192 339(183)	345±146 322(123)	0,255
Folat (ng/mL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	7,47±3,77 6,7(3,7)	6,66±4,37 6(3,3)	0,115
TSH (µIU/mL)	Mean±SD Median(IQR (25-75))	2,42±1,91 1,91(1,7)	1,88±0,89 1,75(1,4)	0,458

Yapılan değerlendirmelerde erkek cinsiyetine sahip olanların daha fazla sigara içtikleri göz önüne alındığında cinsiyete bağlı değişkenlerin sigaradan mı yoksa sigaradan bağımsız olarak cinsiyet ile mi ilişkili olduğunu anlamak amacıyla regresyon analilzi yapılmıştır.

Regresyon analizi sonuçlarına göre, hem cinsiyetin hem de sigara kullanımının beta talasemili hastalarda hemoglobin düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır. Erkek cinsiyetin, hemoglobin düzeyini ortalama 1.285 g/dL artırdığı belirlenmiş olup bu ilişki istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Benzer şekilde, sigara kullanımının da hemoglobin düzeyinde ortalama 1.304 g/dL'lik bir artışa neden olduğu ve bu etkinin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). Bu bulgular, her iki değişkenin de hemoglobin düzeyleri üzerinde güçlü ve pozitif bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 8 Regresyon analizinde cinsiyet ve sigaranın hemoglobin üzerine etkisi

Hemoglobin						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	10,434	0,205		50,784	0,000
	Cinsiyet	1,285	0,291	0,373	4,418	0,000
	Sigara	1,304	0,291	0,379	4,489	0,000

Hematokrit düzeyleri üzerinde cinsiyet ve sigara kullanımının etkilerini değerlendiren regresyon modelinde, her iki değişkenin de istatistiksel olarak anlamlı etkiler gösterdiği saptanmıştır. Erkek bireylerde hct düzeyinin, kadın bireylere kıyasla ortalama %3.45 daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$). Ayrıca, sigara kullanan

bireylerde hct düzeyinin sigara içmeyen bireylere göre ortalama %4.08 daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). Bu veriler, cinsiyetin ve sigara kullanımının hct düzeyleri üzerinde anlamlı ve pozitif yönde etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 9 Regresyon analizinde cinsiyet ve sigaranın hematokrit üzerine etkisi

Htc						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	32,903	0,615		53,523	0,000
	Cinsiyet	3,453	0,862	0,342	4,008	0,000
	Sigara	4,080	0,862	0,404	4,735	0,000

Rbc sayısını etkileyen faktörlere yönelik yapılan regresyon analizinde, cinsiyet ve sigara kullanımının istatistiksel olarak anlamlı etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Erkek bireylerde Rbc sayısının, kadın bireylere kıyasla ortalama 0.502 milyon/µL daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca, sigara kullanan bireylerde Rbc sayısının sigara içmeyenlere göre ortalama 0.448 milyon/µL daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0.002$). Bu bulgular, hem cinsiyetin hem de sigara kullanımının eritropoezi uyarıcı yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Tablo 10 Regresyon analizinde cinsiyet ve sigaranın eritrosit üzerine etkisi

Rbc						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	5,190	0,098		52,839	0,000
	Cinsiyet	0,502	0,139	0,333	3,606	0,000
	Sigara	0,448	0,139	0,298	3,224	0,002

Hemoglobin elektroforez sonuçlarına göre, HbA2 düzeyi sigara içmeyenlerde 4,78±0,56, sigara içenlerde ise 4,9±0,56 olarak hesaplanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,26$). HbF seviyeleri sigara içmeyenlerde 0,95±1,61, sigara içenlerde 0,57±0,83 olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,12$). HbA düzeyleri ise sigara içmeyenlerde 93,88±2,97, sigara içenlerde 93,91±4,49 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,97$) (Tablo 10).

Tablo 11 Sigara kullanımı ile hemoglobin elektroforez parametrelerinin karşılaştırılması

		Sigara içmeyen	Sigara içenler	P
HbA2	Mean±SD	4,78±0,56	4,9±0,56	0,26
(%)	Median(IQR (25-75))	5(0,9)	5(0,7)	
HbF	Mean±SD	0,95±1,61	0,57±0,83	0,12
(%)	Median(IQR (25-75))	0(1,45)	0(1,2)	
HbA	Mean±SD	93,88±2,97	93,91±4,49	0,97
(%)	Median(IQR (25-75))	94(2,1)	94(1,6)	

Tablo 12'de sigara içen ve içmeyen bireylerdeki çeşitli hematolojik parametreler karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametreler değerlendirilmiştir.

Tablo 12 Sigara kullanımı açısından beta talasemi taşıyıcı bireylerde hematolojik verilerin karşılaştırmalı dağılımı

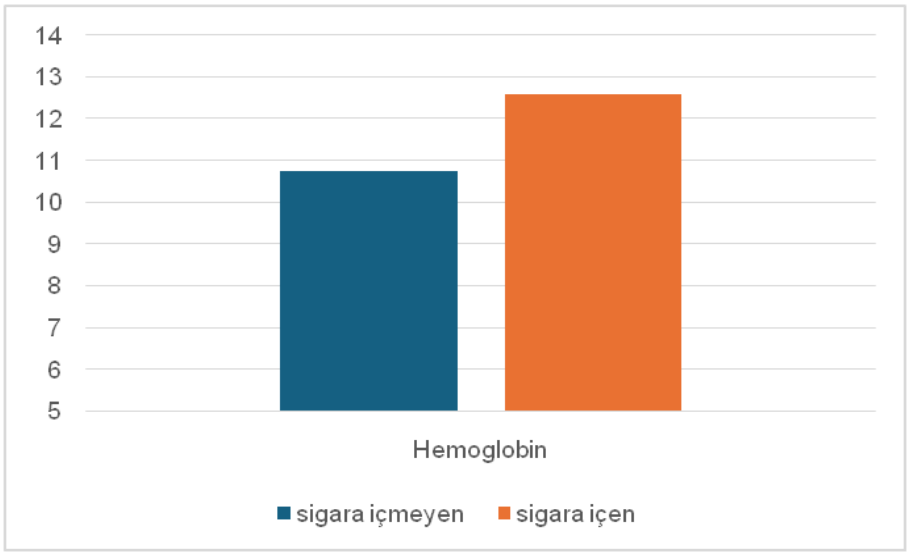
		Sigara içmeyen	Sigara içenler	P
Hemoglobin (g/dL)	Mean±SD	10,75±1,5	12,58±1,44	<0,001
	Median(IQR (25-75))	11(1,25)	12(1,9)	
MCV (fL)	Mean±SD	63,83±3,85	65,98±5,77	0,03
	Median(IQR (25-75))	63(5,1)	64(4,9)	
RDW (%)	Mean±SD	16,51±2,02	15,89±1,03	0,06
	Median(IQR (25-75))	16(1,8)	16(1,7)	
HCT (%)	Mean±SD	33,77±4,63	39,24±3,94	<0,001
	Median(IQR (25-75))	33(5)	39(5,8)	
RBC (milyon/µL)	Mean±SD	5,31±0,77	5,97±0,59	<0,001
	Median(IQR (25-75))	5(0,5)	6(0,6)	
MCH (pg)	Mean±SD	20,28±1,24	21,16±2,24	0,02
	Median(IQR (25-75))	20(19,3-21)	21(19,9-21,6)	
MCHC (g/dL)	Mean±SD	31,78±0,89	32,01±1	0,199
	Median(IQR (25-75))	32(1,35)	32(1,2)	
PLT (bin/µL)	Mean±SD	297,408±111,093	263,872±6,422	0,06
	Median(IQR (25-75))	284,000 (107,500)	261,000 (65,000)	
FERRİTİN (ng/mL)	Mean±SD	143,8±145,03	127,36±131,15	0,57
	Median(IQR (25-75))	93(109)	87(94)	
DEMİR (µg/dL)	Mean±SD	78,36±33,96	96,28±39,06	0,02
	Median(IQR (25-75))	72(39)	89(34)	
DDBK	Mean±SD	214,12±89,66	211,64±66,24	0,625

(µg/dL)	Median(IQR (25-75))	200(91)	215(81)	
TDBK (µg/dL)	Mean±SD	292,48±86,51	307,93±59,96	0,33
	Median(IQR (25-75))	297(90)	306(70)	
TS (%)	Mean±SD	0,28±0,12	0,32±0,14	0,14
	Median(IQR (25-75))	0,25(0,16)	0,31(0,15)	
Vitamin B12 (pg/mL)	Mean±SD	383±192	345±146	0,255
	Median(IQR (25-75))	339(183)	322(123)	
Folat (ng/mL)	Mean±SD	6,7±2,5	7,4±5	0,39
	Median(IQR (25-75))	6,4(2,7)	6(3,7)	
TSH (µIU/mL)	Mean±SD	2,39±2,07	1,96±1,05)	0,14
	Median(IQR (25-75))	1,96(1,3)	1,66(1,5)	

Sigara içenler ile içmeyenler arasında Rdw, MCHC, Plt, ferritin, DDBK, TDBK, TS, vitamin B12, folat, TSH değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu parametreler açısından beta talasemili hastalarda sigara içmenin belirgin bir etkisi olmadığı görülmektedir.

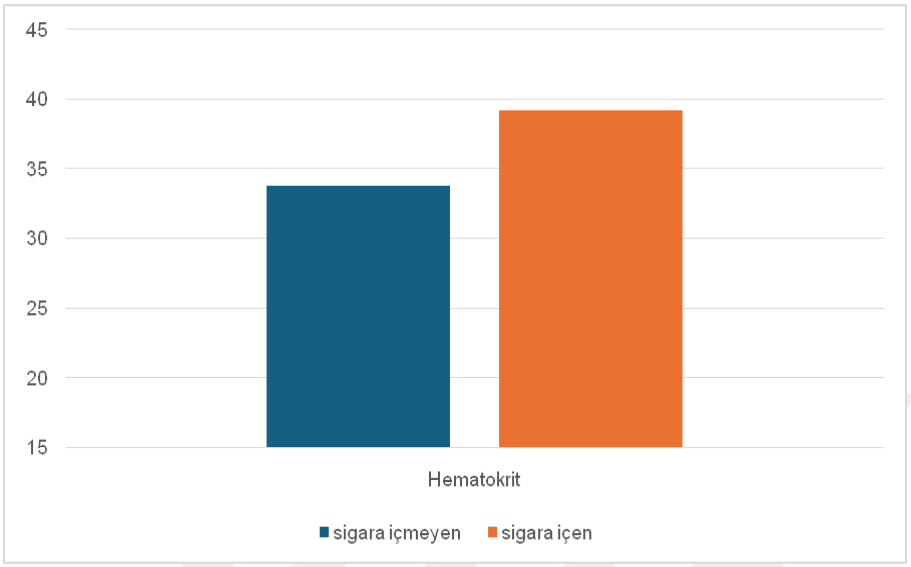
Sigara içenler ve içmeyenler arasında Hg, MCV, MCH, Hct, Rbc ve serum demir açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p \leq 0.05$).

Sigara içmeyen bireylerde ortalama hemoglobin düzeyi 10.75 ± 1.5 g/dL olarak belirlenirken, sigara içenlerde bu değer anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve 12.58 ± 1.44 g/dL olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$).



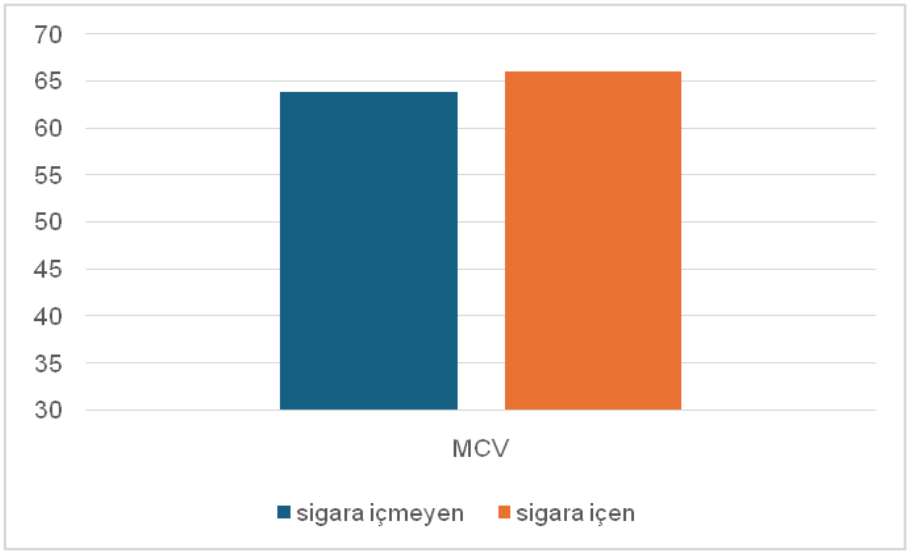
Şekil 7 Sigara kullanımı ile hemoglobin değeri arasındaki ilişki

Sigara içmeyen bireylerde ortalama hematokrit değeri 33.77 ± 4.63% olarak tespit edilirken, sigara içen bireylerde belirgin bir artış gözlenmiş ve 39.24 ± 3.94% olarak hesaplanmıştır (p <0.001).



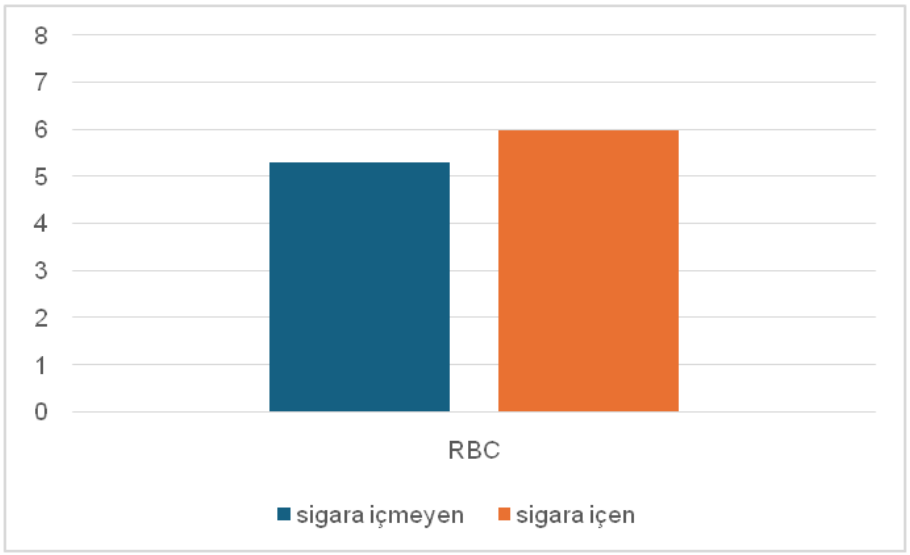
Şekil 8 Sigara kullanımı ile hematokrit değeri arasındaki ilişki

Sigara içmeyen bireylerde ortalama MCV değeri 63.83 ± 3.85 fL olarak tespit edilirken, sigara içen bireylerde bu değer anlamlı bir artış göstererek 65.98 ± 5.77 fL olarak belirlenmiştir (p = 0.03).



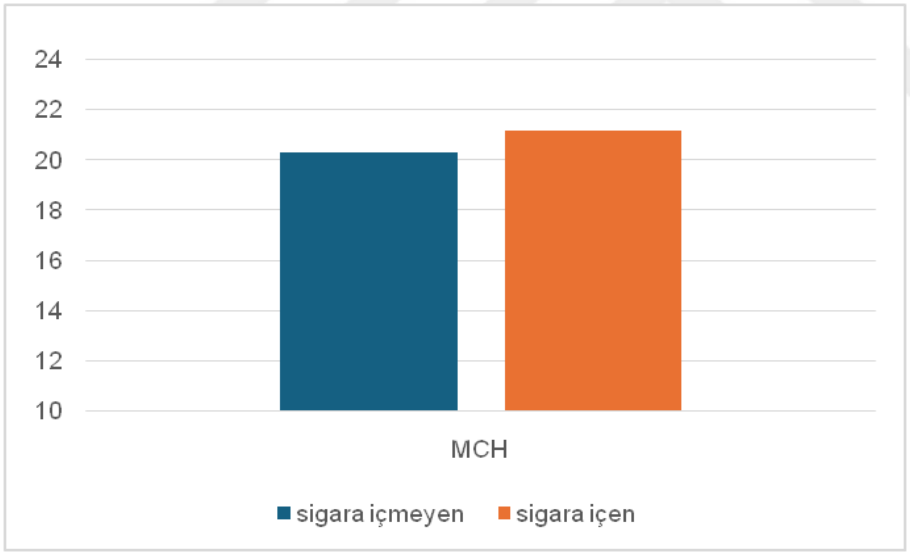
Şekil 9 Sigara kullanımı ile MCV değeri arasındaki ilişki

Sigara içmeyen bireylerde ortalama eritrosit sayısı 5.31 ± 0,77 milyon/µL olarak belirlenirken, sigara içen bireylerde bu değer anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve 5.97 ± 0.59 milyon/µL olarak tespit edilmiştir (p <0.001).



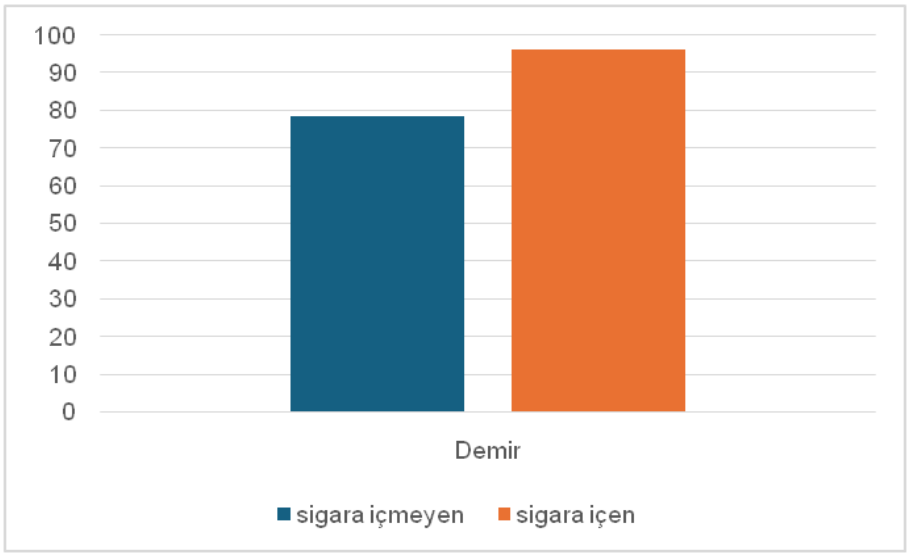
Şekil 10 Sigara kullanımı ile RBC değeri arasındaki ilişki

Sigara içmeyen bireylerde MCH değeri 20.28 ± 1.24 pg olarak ölçülürken, sigara içen bireylerde anlamlı bir artış göstererek 21.16 ± 2.24 pg olarak belirlenmiştir (p = 0.02).



Şekil 11 Sigara kullanımı ile MCH arasındaki ilişki

Sigara içmeyen bireylerde serum demir düzeyi 78.36 ± 33.96 µg/dL olarak ölçülürken, sigara içen bireylerde bu değer anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve 96.28 ± 39.06 µg/dL olarak belirlenmiştir (p = 0.02).



Şekil 12 Sigara ile serum demir değeri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Beta talasemi taşıyıcısı hastalarda hemogram parametreleri üzerine sigaranın etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada sigara içenlerde Hb. Mcv, Rbc, Mch, Hct ve serum demir değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. Elde edilen bulgular, sigaranın hematolojik parametreler üzerindeki değiştirici etkisinin, beta talasemi taşıyıcılarının tanı ve izlem süreçlerinde yanıltıcı olabileceğini ve bu etkinin klinik değerlendirmelerde mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde, sigaranın genel hematolojik parametreler üzerindeki etkileri ile demir eksikliği anemisi olan bireylerdeki hematolojik değişiklikler üzerine çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak beta talasemili hastalarda sigara kullanımının etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Genetik geçişli bir hastalık olan beta talasemi, bireylerde yaşam boyu mikrositer anemi tablosuyla seyretmekte olup, anemiye ek olarak bu hastalarda aneminin şiddetine bağlı çeşitli sistemik komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda doğru tanının konulması ve tanı atlanmaması çok önemlidir.

Çalışmamızda, sigara içen beta talasemi taşıyıcılarında, sigara içmeyen bireylere kıyasla Rbc, Hb ve Hct düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, sigaranın hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini inceleyen literatürdeki çalışmalarla uyumludur; özellikle 149 katılımcıyla gerçekleştirilen Çiftçiler ve arkadaşları ile 156 kişilik örneklemde yapılan Malenica ve arkadaşlarının çalışmalarıyla paralellik göstermektedir(71,72). Bu durumun temelinde, sigara dumanında bulunan karbon monoksitin hemoglobinle bağlanarak karboksihemoglobin oluşturması ve böylece fonksiyonel oksijen taşıma kapasitesini azaltması olduğu düşünülmektedir. Gelişen kronik hipoksemi, böbreklerden EPO salınımını uyararak kemik iliğinde eritropoezi stimüle eder. Artan eritrosit üretimi, hem Rbc ve Hb konsantrasyonunun hem de Hct oranının yükselmesine neden olur. Ayrıca sigaranın vazokonstriktif etkileri ve oluşturduğu subklinik dehidratasyon plazma hacmini azaltarak hemokonsantrasyona katkıda bulunur; bu da Hb ve Hct değerlerinin göreceli olarak daha yüksek ölçülmesine yol açabilir.

Çalışmamızda, sigara içen talasemi taşıyıcılarında MCV ve MCH düzeylerinin sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, Mohsen ve

arkadaşlarının sağlıklı bireylerde sigaranın etkilerini değerlendirdiği ve 280 katılımcıyla gerçekleştirdiği çalışmada da MCV ve MCH düzeyleri yüksek bulunmuş olup, bu artışın olası nedenlerinden birinin sigaranın folat ve kobalamin metabolizması üzerindeki inhibitör etkisi olabileceği düşünülmektedir(73). Nitekim Piyathilake ve arkadaşlarının 99 kişinin katıldığı sigaranın folik asit ve b12 üzerine etkilerini inceleyen çalışmasında da belirtildiği üzere, sigara dumanında bulunan siyanür, nitröz oksit ve sülfür gibi bileşikler, B12 vitaminini inaktive ederek ve folatın biyoyararlanımını azaltarak homosistein metabolizmasını bozmaktadır(58). Bu vitaminlerin eksikliği, kemik iliğinde DNA sentezinin bozulmasına yol açarak megaloblastik değişikliklere neden olmakta; buna bağlı olarak makrositoz gelişmekte ve MCV ile MCH düzeyleri yükselmektedir. Bu durum, beta talasemide tipik olarak beklenen mikrositoz bulgularını maskeleyebilir. Ayrıca beta talasemi hastalarında, inefektif eritropoez nedeniyle kemik iliği sürekli olarak eritrosit üretimi için uyarılmakta olup bu durum, hücresel çoğalma ve DNA sentezinde görev alan folatın tüketimini artırmaktadır. Artan metabolik ihtiyaçlara bağlı olarak folat düzeylerinde düşüş görülebilmektedir. Çalışmamızda folik asit ve vitamin B12 düzeyleri referans aralıklar içinde bulunmuş olsa da, bu durum söz konusu vitaminlerin fonksiyonel eksikliklerinin mevcut olmadığı anlamına gelmemektedir. MCV ve MCH yüksekliklerinin bir diğer olası nedeni, sigaranın neden olduğu hipoksi ve eritrosit yıkımı sonucu kemik iliğinde retikülosit üretiminin artmasıdır. Retikülositler, olgun eritrositlere kıyasla daha büyük hücreler olduklarından geçici MCV ve MCH artışına yol açabilirler. Ayrıca, kronik sigara kullanımı eritroid hücrelerde oksidatif stres oluşturarak eritrosit membranında yapısal değişikliklere ve hacim artışına neden olabilir. Ancak, MCHC değerleri açısından sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürdeki benzer çalışmalarda da MCHC düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir.

Çalışmamızda, sigara içen beta talasemi taşıyıcılarında serum demir düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir. Teorik olarak sigaranın yol açtığı hipokseminin sonucu artan inefektif eritropoez nedeniyle hemoliz sonucu açığa çıkan demir bu yüksekliğin sebebi olabilir. Ancak bu çalışmada hemoliz göstergelerine bakılmamıştır. İlaveten hipoksiye yanıt olarak hepsidin üretiminin baskılanması da bağırsaklardan demir emiliminin artmasına ve makrofajlardan seruma demir salınımının kolaylaşmasına neden olabilir. Çalışmamızda hepsidin bakılmamıştır, sonuçlar değerlendirilirken olası sebepler düşünülmüştür. 2008 yılında Ghio ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada, demir eksikliği anemisi bağlamında sigaranın etkileri araştırılmış ve sigara içen bireylerde serum demir ve ferritin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir(74).

Çalışmamızda diğer hematolojik parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak Wbc düzeyi, sigaranın hematolojik parametreler üzerine etkilerini inceleyen Açık ve arkadaşları ile Ahmed ve arkadaşlarının çalışmalarında sigara içen bireylerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(75,76). Bu artışın olası mekanizmaları arasında, sigaranın içerdiği toksik bileşiklerin (nikotin, katran, karbon monoksit) endotelyal hasara yol açarak IL-6, TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırması yer almaktadır. Bu sitokinler kemik iliğini uyararak nötrofil ve diğer Wbc alt tiplerinin üretimini tetikler. Ayrıca sigara, reaktif oksijen türleri oluşturarak oksidatif stres yaratmakta ve bağışıklık sistemi hücrelerinde savunma yanıtını aktive etmektedir. Sigara kullanımına bağlı olarak artan sempatik aktivite ve buna eşlik eden epinefrin ve glukokortikoid salınımı da kemik iliğinden nötrofil mobilizasyonunu artırarak periferal Wbc düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Okamura ve Watanabe'nin 2008 yılında gerçekleştirdiği bir meta-analiz çalışmasında, kan basıncı ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş; sigara içen bireylerde saptanan yüksek wbc düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) açısından bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (77).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hematolojik parametreleri etkileyebilecek olan bireylerin altta yatan kronik hastalıkları, beslenme durumu, ilaç kullanımı ve genetik faktörler gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerin tümü kontrol altına alınamamıştır. Sigara içen bireyler arasında sigara kullanım süresi farklılıkları detaylandırılmamış ve bu değişkenin hematolojik parametreler üzerindeki olası etkileri ayrı olarak analiz edilmemiştir. Çalışma tek merkezli olup, elde edilen bulguların genellenebilirliği sınırlı olabilir. Bu nedenle, çalışma bulguları yorumlanırken söz konusu kısıtlamalar göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu araştırmada, beta talasemi taşıyıcısı bireylerde sigara kullanımının hematolojik parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bulgular, sigara içen grupta Hb, MCV, Rbc, MCH, Hct ve serum demir düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir.

Bu bağlamda, sigara kullanımının hematolojik parametreleri yanıltıcı şekilde etkileyebileceği unutulmamalı ve klinik değerlendirme süreçlerinde mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, her beta talasemi hastasına sigara içme durumu mutlaka sorulmalıdır.

Öneriler şu şekilde sıralanabilir:

1. Klinik uygulamada, sigara kullanımının hematolojik bulguları maskeleyebileceği veya yanıltıcı yorumlara neden olabileceği dikkate alınarak, hasta öyküsünde sigara kullanımına özel olarak yer verilmelidir.
2. Sigara içen beta talasemi taşıyıcılarında görülen kan değerlerindeki değişikliklerin, hastaların düzenli kontrollerinde dikkate alınması tanı ve izlem açısından faydalı olabilir.
3. Bu gruba özgü hematolojik yanıtların daha iyi anlaşılabilmesi için, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Origa R. β-Thalassemia. Genet Med [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Apr 11];19(6):609–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811859/
2. Türk Hematoloji Derneği [Internet]. [cited 2025 Jan 18]. Available from: https://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akdeniz_anemisi#a2
3. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu.
4. Thalassemias - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2025 Apr 10]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/anemias-caused-by-hemolysis/thalassemias?query=thalassemias
5. Weatherall DJ., Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 2001;846.
6. Sci-Hub | Thalassemia: An Overview of 50 Years of Clinical Research. Hematology/Oncology Clinics of North America, 24(6), 1005–1020 | 10.1016/j.hoc.2010.08.009 [Internet]. [cited 2025 May 13]. Available from: https://sci-hub.se/10.1016/j.hoc.2010.08.009
7. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β-Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012 [cited 2025 May 13];2(12):a011726. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3543079/
8. Krishna Kumar K, Dickson CF, Weiss MJ, Mackay JP, Gell DA. Alpha-haemoglobin stabilizing protein (AHSP) stabilizes apo-α-haemoglobin in a partially folded state. Biochem J [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2025 May 14];432(2):275. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4384432/
9. Yu X, Kong Y, Dore LC, Abdulmalik O, Katein AM, Zhou S, et al. An erythroid chaperone that facilitates folding of α-globin subunits for hemoglobin synthesis. J Clin Invest [Internet]. 2007 Jul 2 [cited 2025 May 14];117(7):1856. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1904324/
10. Rund D, Rachmilewitz E. β-Thalassemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2025 May 14];353(11):1135–46. Available from: https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra050436
11. Mathias LA, Fisher TC, Zeng L, Meiselman HJ, Weinberg KI, Hiti AL, et al. Ineffective erythropoiesis in β-thalassemia major is due to apoptosis at the polychromatophilic normoblast stage. Exp Hematol [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2025 May 14];28(12):1343–53. Available from: https://www.exphem.org/action/showFullText?pii=S0301472X00005555
12. Nathan DG, Stossel TB, Gunn RB, Zarkowsky HS, Laforet MT. Influence of hemoglobin precipitation on erythrocyte metabolism in alpha and beta thalassemia. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1969 [cited 2025 May 14];48(1):33. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC322189/
13. Sci-Hub | β-Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. International Journal of Hematology, 108(1), 5–21 | 10.1007/s12185-018-2411-9 [Internet]. [cited 2025 May 13]. Available from: https://sci-hub.se/10.1007/s12185-018-2411-9
14. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genetics in Medicine. 2010 Feb 1;12(2):61–76.

15. Sci-Hub | Thalassaemia. The Lancet, 379(9813), 373–383 | 10.1016/S0140-6736(11)60283-3 [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: https://sci-hub.se/10.1016/S0140-6736(11)60283-3
16. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu.
17. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V, Weatherall SD. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet]. 2013 [cited 2025 May 2];(19):84–91. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190453/
18. Khan I, Shaikh H. Beta Thalassemia Major (Cooley Anemia). StatPearls [Internet]. 2023 Sep 15 [cited 2025 May 3]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557522/
19. Singha K, Taweenan W, Fucharoen G, Fucharoen S. Erythrocyte indices in a large cohort of β-thalassemia carrier: Implication for population screening in an area with high prevalence and heterogeneity of thalassemia. Int J Lab Hematol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 May 3];41(4):513–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099487/
20. Aksu T, Ünal Ş. Thalassemia. Trends in Pediatrics [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2025 Apr 8];2(1):1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/
21. Diagnosis of thalassemia (adults and children) - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-thalassemia-adults-and-children?search=beta%20talasemi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
22. Ansari S, Rashid N, Hanifa A, Siddiqui S, Kaleem B, Naz A, et al. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: Are we there yet? J Clin Lab Anal [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 3];33(1):e22647. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6430353/
23. Beta Thalassemia: Types, Symptoms & Treatment [Internet]. [cited 2025 May 5]. Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23574-beta-thalassemia
24. Sci-Hub | Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. Current Medical Research and Opinion, 32(1), 191–204 | 10.1185/03007995.2015.1110128 [Internet]. [cited 2025 May 10]. Available from: https://sci-hub.se/10.1185/03007995.2015.1110128
25. Diagnosis of thalassemia (adults and children) - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-thalassemia-adults-and-children?search=beta%20talasemi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
26. Sci-Hub | β-Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. International Journal of Hematology, 108(1), 5–21 | 10.1007/s12185-018-2411-9 [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://sci-hub.se/10.1007/s12185-018-2411-9
27. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, et al. DECISION MAKING AND PROBLEM SOLVING Italian Society of

Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. haematologica |. 2008;93(5):741.
28. Jariwala K, Mishra K, Ghosh K. Comparative study of alloimmunization against red cell antigens in sickle cell disease & thalassaemia major patients on regular red cell transfusion. 2019;
29. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. 2011 [cited 2025 May 10]; Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/118/13/3479/1343193/zh803911003479.pdf
30. Chelation therapy in β-thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance - The Journal of Pediatrics [Internet]. [cited 2025 May 10]. Available from: https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(81)80386-1/abstract
31. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in-thalassemia major. 2008 [cited 2025 May 10]; Available from: http://clinicaltrials.gov
32. Thalassemia - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2025 May 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/
33. Hatzimichael E, Timotheatou D, Koumpis E, Benetatos L, Makis A. Luspatercept: A New Tool for the Treatment of Anemia Related to β-Thalassemia, Myelodysplastic Syndromes and Primary Myelofibrosis. 2022 [cited 2025 May 11]; Available from: https://doi.org/10.3390/diseases10040085
34. Melchiori L, Gardenghi S, Guy EC, Rachmilewitz E, Giardina PJ, Grady RW, et al. Use of Jak2 Inhibitors to Limit Ineffective Erythropoiesis and Iron Absorption in Mice Affected by β-Thalassemia and Other Disorders of Red Cell Production. Blood [Internet]. 2009 Nov 20 [cited 2025 May 11];114(22):2020–2020. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336462956_Use_of_Jak2_Inhibitors_to_Limit_Ineffective_Erythropoiesis_and_Iron_Absorption_in_Mice_Affected_by_b-Thalassemia_and_Other_Disorders_of_Red_Cell_Production
35. Nai A, Pagani A, Mandelli G, Lidonnici MR, Silvestri L, Ferrari G, et al. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of-thalassemia. 2012 [cited 2025 May 11]; Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/119/21/5021/1351783/zh802112005021.pdf
36. Anderson ER, Taylor M, Xue X, Ramakrishnan SK, Martin A, Xie L, et al. Intestinal HIF2α promotes tissue-iron accumulation in disorders of iron overload with anemia. [cited 2025 May 11]; Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1314197110
37. Sci-Hub | The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Reviews, 26, S12–S15 | 10.1016/S0268-960X(12)70005-X [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://sci-hub.se/10.1016/S0268-960X(12)70005-X
38. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood [Internet]. 2010 [cited 2025 May 11];115:1886–92. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/115/10/1886/1324870/zh801010001886.pdf

39. Sci-Hub | Bone mineral metabolism in adults with β-thalassaemia major and intermedia. British Journal of Haematology, 111(3), 902–907 | 10.1111/j.1365-2141.2000.02392.x [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://sci-hub.se/10.1111/j.1365-2141.2000.02392.x
40. Dabke PS, Colah RB, Ghosh KK, Nadkarni AH. Role of co-inherited Gilbert syndrome on hyperbilirubinemia in Indian beta thalassemia patients. [cited 2025 May 11]; Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=yhem20
41. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis CASE REPORT. 2013;12(1):142–6.
42. Mallat NS, Mallat SG, Musallam KM, Taher AT. Potential mechanisms for renal damage in beta-thalassemia. J Nephrol [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 May 11];26(5):821–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475461/
43. Sci-Hub | Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from β-thalassemia patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. American Journal of Hematology, 44(1), 63–65 | 10.1002/ajh.2830440114 [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://sci-hub.se/10.1002/ajh.2830440114
44. Sci-Hub | Activated platelet-derived microparticles in thalassaemia. British Journal of Haematology, 136(3), 462–471 | 10.1111/j.1365-2141.2006.06449.x [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://sci-hub.se/10.1111/j.1365-2141.2006.06449.x
45. Sci-Hub | Pulmonary Arterial Hypertension in Previously Splenectomized Patients with β-Thalassemic Disorders. International Journal of Hematology, 78(2), 139–145 | 10.1007/BF02983382 [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://sci-hub.se/10.1007/BF02983382
46. LEG ULCERS - Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β-Thalassaemia - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2025 May 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599495/
47. Sci-Hub | Recombinant Human Erythropoietin Induced Rapid Healing of a Chronic Leg Ulcer in a Patient with Sickle Cell Disease. Acta Haematologica, 86(1), 46–48 | 10.1159/000204799 [Internet]. [cited 2025 May 13]. Available from: https://sci-hub.se/10.1159/000204799
48. Sci-Hub | Juvenile Leg Ulceration in β-Thalassemia Major and Intermedia. Plastic and Reconstructive Surgery, 69(2), 320–323 | 10.1097/00006534-198202000-00023 [Internet]. [cited 2025 May 13]. Available from: https://sci-hub.se/10.1097/00006534-198202000-00023
49. Sci-Hub | Hypercoagulability in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Reviews, 26, S20–S23 | 10.1016/S0268-960X(12)70007-3 [Internet]. [cited 2025 May 13]. Available from: https://sci-hub.se/10.1016/S0268-960X(12)70007-3
50. Tobacco [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco
51. Tobacco use declines despite tobacco industry efforts to jeopardize progress [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.who.int/news/item/16-01-2024-tobacco-use-declines-despite-tobacco-industry-efforts-to-jeopardize-progress?utm_source=chatgpt.com

52. Araştırma: Türkiye günlük sigara kullanımında dünyada ilk sırada - 18.01.2024, Sputnik Türkiye [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://anlatilaninotesi.com.tr/20240118/arastirma-turkiye-gunluk-sigara-kullaniminda-dunyada-ilk-sirada-1079779903.html
53. Dünya Tütünsüz Günü: WHO raporuna göre Türkiye'de tütün kullanan erkeklerin oranı azalırken kadınların oranı artıyor - BBC News Türkçe [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-61645103
54. What chemicals are in a cigarette? | What does smoking do to your body? [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/smoking-and-cancer/whats-in-a-cigarette-0
55. Formaldehyde - Cancer-Causing Substances - NCI [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/formaldehyde
56. Formaldehyde and Cancer Risk | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/chemicals/formaldehyde.html
57. Hidrojen Sülfür | Tıbbi Yönetim Kılavuzları | Toksik Madde Portalı | ATSDR [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: https://wwwn.cdc.gov/TSP/MMG/MMGDetails.aspx?mmgid=385&toxid=67
58. Sci-Hub | Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B−12. The American Journal of Clinical Nutrition, 60(4), 559–566 | 10.1093/ajcn/60.4.559 [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: https://sci-hub.se/10.1093/ajcn/60.4.559
59. Levels NRC (US) S on AEG. Hydrogen Cyanide: Acute Exposure Guideline Levels. 2002 [cited 2025 May 16]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207601/
60. Acetic acid: general information - GOV.UK [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/acetic-acid-properties-uses-and-incident-management/acetic-acid-general-information
61. Arsenic [Internet]. [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/arsenic
62. Effects of smoking and tobacco | Australian Government Department of Health and Aged Care [Internet]. [cited 2025 May 16]. Available from: https://www.health.gov.au/topics/smoking-vaping-and-tobacco/about-smoking/effects
63. Grumelli S, Corry DB, Song LZ, Song L, Green L, Huh J, et al. Pulmonary Diseases. PLoS Med [Internet]. 2010 [cited 2025 May 18];1:075–83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53021/
64. Patient education: Harmful health effects of smoking (The Basics) - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/harmful-health-effects-of-smoking-the-basics?search=sigaran%C4%B1n%20etkileri&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
65. Campbell I. Nicotine replacement therapy in smoking cessation. Thorax [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 May 27];58(6):464–5. Available from: https://thorax.bmj.com/content/58/6/464

66. Nicotine Replacement Therapy to Help You Quit Tobacco | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/guide-quitting-smoking/nicotine-replacement-therapy.html
67. Alkam T, Shota R, Nabeshima T. Nicotine Replacement Therapy. Encyclopedia of Toxicology, Fourth Edition: Volume 1-9 [Internet]. 2023 Nov 12 [cited 2025 May 27];6:V6-777-V6-788. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493148/
68. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for Tobacco Dependence. N Engl J Med [Internet]. 2008 Nov 6 [cited 2025 May 27];359(19):2018. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2959114/
69. Jackson SE, Brown J, Tattan-Birch H, Shahab L. Impact of the disruption in supply of varenicline since 2021 on smoking cessation in England: A population study. Addiction. 2024 Jul 1;119(7):1203–10.
70. Pharmacotherapy for smoking cessation in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-smoking-cessation-in-adults?search=smoking%20cessation%20medacal%20therapy&topicRef=16634&source=see_link#H451502936
71. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. Medical Archives [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 May 19];71(2):132. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5511531/
72. Çiftçiler R, Hematolojik S, Ve P, Düzeyleri F, Rolü Ü. Ad dressforCor res pon den ce/Ya z›fl maAd re si: Effects of Smoking on Hematological Parameters and Ferritin Levels. Med Bull Haseki. 2019;57:372–6.
73. Mohsen Z Al, Mufarah MA Al, Alharbi NO, Aqeeli AY, Bokhedher RF. Consequence of smoking on hematological parameters in apparently healthy medical students. IP International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases. 2022 Dec 28;8(4):288–93.
74. Sci-Hub | Particulate Matter in Cigarette Smoke Alters Iron Homeostasis to Produce a Biological Effect. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 178(11), 1130–1138 | 10.1164/rccm.200802-334OC [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: https://sci-hub.se/10.1164/rccm.200802-334OC
75. Ahmed IA, Mohammed MA, Hassan HM, Ali IA. Relationship between tobacco smoking and hematological indices among Sudanese smokers. J Health Popul Nutr [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 20];43(1):1–7. Available from: https://jhpn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41043-023-00493-0
76. Yanardağ Açık D, Suyani E, Aygün B, Bankir M. The Effect of Smoking on Hematological Parameters. 2020;
77. Okamura T, Watanabe M. The Relationship between White Blood Cell Count and Risk of Hypertension in Populations with High Prevalence of Smoking. Hypertens Res. 2008;31(7):1279–81.