

Talasemi majorlu çocuklarda plazma melatonin düzeyleri ve serum ferritin düzeyleriyle ilişkisi

Erkan Sarı, Vural Kesik, Abdülbaki Karaoğlu, Esin Özkan, Elif İnce, Orhan Gürsel, Zümrüt Uysal, Oğuzhan Babacan, Kürşat Fidancı, Halil Yaman, Ediz Yeşilkaya, Emin Kürekçi, Okan Özcan

ÖZET

Amaç: düzenli kan transfüzyonu yapılan hastalarda demir birikiminin pineal bez ve melatonin üzerine etkileri bilinmemektedir. Talasemi majorlu çocuklarda melatonin düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

Metot: Talasemi major tanılı 20 çocuk hasta ve yaşı, cinsiyeti benzer 20 sağlıklı çocuk olmak üzere iki grup incelenmiştir.

Bulgular: Gündüz melatonin düzeyleri açısından iki grup arasında fark yok iken gece melatonin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin azalmış bulundu.

Sonuç: Aşırı demir birikimi pineal bezi etkileyerek melatonin salınım ritmini bozabilir.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, talasemi major, ferritin, çocuk

SUMMARY

Association of blood melatonin and ferritin levels in children with Thalassemia major

Context: The effects of iron load especially in patients receiving regular transfusion on pineal gland and its major neurohormone melatonin is not known.

Objective: The objective of the present study was to evaluate the possible alterations on melatonin rhythm in regularly transfused children with thalassemia major.

Materials and Methods: Twenty patients with thalassemia major were enrolled in this study.

Results: There was no significant difference for daytime melatonin levels between control group and thalassemia major patients. However, nighttime melatonin levels were significantly lower in thalassemia major patients than control group.

Conclusion: As a conclusion, Iron overload may have detrimental effects that leads to disruption in melatonin rhythm.

Key words: Melatonin, thalassemia major, ferritin, children

Giriş

Beta talasemi major anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve iskelet değişiklikleri ile karakterizedir (1). Beta talasemi sıklıkla Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ve daha az sıklıkla Orta Asya, Hindistan, Güney Çin ve Uzak Doğu'da görülür (2). Globin sentez bozukluğunun derecesi hastalığın seyrini belirler (3). Hemoglobini 10.5-11 g / dL düzeyinde tutacak düzenli kan transfüzyonu ve etkin demir şelasyonu yaşam kalitesini artırmaktadır. Başta yetersiz şelasyon tedavisi alan hastalar olmak üzere kronik demir birikimine bağlı %60 - %70 oranında endokrin bozukluklar görülür. Kronik anemi, hipoksi, demir birikimi, demir dağılımındaki farklılıklar ve/veya demir duyarlılığı endokrin bozukluklardaki muhtemel mekanizmalardır (4). Demir birikiminin paratiroid, adrenal bez ve gonadlarda fibrozise neden olduğu çok net şekilde ortaya konmuştur. Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid disfonksiyonu arasında güçlü korelasyon mevcuttur (5-7). Ancak demir birikiminin pineal bez ve major nörohormonu melatonin üzerine etkileri bilinmemektedir. Melatonin pineal bezden geceleri belirgin şekilde sekrete edilen sirkadiyen ritmi olan bir nörohormondur (8). Melatoninin biyolojik saat ve uykunun düzenlenmesinde, antioksidan sistem ve kanserin önlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir (9). Ayrıca melatoninin endokrin sistem fizyolojisi üzerine etkileri mevcuttur. Aşırı demir birikiminin endokrin organlar üzerindeki etkileri bilinmesine rağmen pineal bezle ilgili etkileri bilinmemektedir (10).

Bu çalışmada düzenli transfüzyon alan talasemi majorlu hastalarda melatonin ritmindeki muhtemel değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod

Talasemi majorlu 12 erkek 8 kız toplam 20 çocuk çalışma grubunu oluşturmaktaydı. Hastaların 10'u 3 haftada bir transfüzyon alırken 10'u 4 haftada bir transfüzyon almaktaydı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyeti benzer 20 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bölümleri'nce izlenen hastalar çalışma grubunu oluşturmaktaydı. Yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, transfüzyon sıklığı ve süresi, şelasyon tedavisi ve süresi kaydedildi. Çalışma için yerel etik kuruldan izin alındı.

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, Türkiye.

**Etlik Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.

Reprint request: Erkan Sarı
Doktor, Pediatrik Endokrinoloji, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, Türkiye.
esari@gata.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: Sep 01, 2014 • Kabul Tarihi: Dec 05, 2014 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 10 Haziran 2016

Örnek toplama

Transfüzyonu takiben 7-12. günler arasında saat 15:00 ve 03:00'da plazma ve serum örnekleri toplandı. Alikotlanarak -80°C'de saklandı.

Melatonin ölçümü

Plazma melatonin düzeyleri ölçümü yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) yöntemiyle Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Laboratuvarları'nda yapıldı (Agilent Technologies 1100 Series System, Santa Clara, CA, USA) (11). Melatonin Phenomenex Luna RP C18 kolonu kullanılarak çalışıldı (150×4.6 mm i.d., 5 µm). Serum ferritin düzeyleri Modular Analytics E170 Module (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket program kullanılarak yapıldı. Dağılımlarda One Sample Kolmogorov Smirnov testi, Mann Whitney U testi gruplararası farklılıkların saptanmasında kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standard sapma (SS) ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Değişkenler arasındaki korelasyon için Spearman Rho korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaş, serum ferritin, gündüz ve gece melatonin düzeyleri her iki grup içinde Tablo 1'de görülmektedir. Gündüz melatonin düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık yokken ($p>0.05$) gece melatonin düzeyleri çalışma grubunda istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$).

Tablo 1. Kontrol ve çalışma grubunun yaş, ferritin ve gündüz-gece melatonin düzeyleri

	Kontrol Grubu (n=20)	Çalışma Grubu (n=20)
Yaş (yıl)	10.62±5.17	10.15 ± 5.30*
Ferritin (ng/mL)	64.90±24.08	2100.20 ± 939.95**
Gündüz melatonin düzeyi (pg/mL)	37.15±20.27	35.83±19.50*
Gece melatonin düzeyi (pg/mL)	80.60±20.36	51.21±23.31**

p değeri kontrol ve çalışma grubu karşılaştırmasını göstermektedir
* $p>0.05$
** $p<0.001$

Çalışma grubunda yaş ve ferritin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değilken ($r=0.455$, $p=0.440$) gündüz-gece melatonin düzeyleri arasında pozitif güçlü korelasyon mevcuttu ($r=0.902$, $p=0.001$). Diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma

Demir birikimi pek çok endokrin organ fonksiyonunu etkileyerek hormon düzeylerini azaltır. Melatonin özellikle geceleri olmak üzere pineal bezden salgılanır (12). Bu çalışmada gündüz melatonin sekresyonunda düzenli transfüzyon alan talasemi majorlu çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmazken gece melatonin düzeyleri arasında istatistiksel fark mevcuttu.

Santral hipogonadizm, hipotiroidizm ve diyabet gibi endokrin komplikasyonlar talasemi majorda özellikle 10 yaş sonrası sık görülmektedir. Demir birikimine bağlı toksisite ve biriktiği organın bu toksisiteye duyarlılığı en çok kabul edilen patofizyolojik mekanizmadır (12). Talasemi hastalarındaki post-mortem çalışmalarda hipofiz, tiroid, paratiroid, adrenal bez ve gonadlarda demir birikimi ve fibrozis gösterilmiştir (13). Demir birikimi yanı sıra yüksek oksidatif etkisi ile endokrin organları etkilemektedir. Oksidatif hasarın göstergesi olan malondialdehit talasemi majorlu hastalarda yüksektir (14). Talasemi hastalarındaki söz konusu oksidatif hasar göz önüne alındığında melatoninin antioksidan etkisi daha da önem kazanmaktadır.

Melatonin oksidatif hasara karşı mikrozomal membran stabilitesini artırır ve hasarlı dokuya nötrofil infiltrasyonunu önler (15). Melatonin bilinen pek çok antioksidandan daha etkilidir (16-18). Melatoninin bu güçlü antioksidan özelliği su ve yağda çözünürlüğü nedeniyle hücre ve hücre yapıları içine kolayca girebilmesinden kaynaklanır (19).

Kontrol grubunda gece gündüz melatonin düzeyleri arasında ortalama 2.1 kat fark saptandı (80.60 pg/mL ve 37.15 pg/mL, sırasıyla) ve fizyolojik melatonin ritmi ile uyumlu bulundu. Talasemi majorlu hastalarda ortalama ferritin düzeyi 2100.20 ng / mL saptandı ve şelasyon tedavisine rağmen yaşla birlikte artmaktaydı. Çalışma grubunda gündüz melatonin düzeyleri 35.83 pg/mL ve gece melatonin düzeyleri 51.21 pg/mL saptandı ve ortalama 1.5 katlık artış olduğu görüldü ($p<0.001$). Talasemi majorlu hastalarda gündüz gece melatonin salınım ritminin korunduğu ancak sağlıklı gruba göre gece melatonin sekresyon artışının daha az olduğu (2.1 kata 1.5 katlık artış) değerlendirildi. Hafta grubunda pineal bezin gece melatonin artışını sağlayamaması fonksiyonlarının tamamen kaybolmadığı ancak önemli ölçüde azaldığını düşündürmektedir. İlerleyen yıllarda bu hastaların gündüz melatonin düzeylerinin de sağlıklı gruba göre daha düşük olması muhtemeldir. Bu fark pineal bezin talasemi majorlu çocuklarda etkilendiğini düşündürmüştür. Çalışma grubunda ferritin ve melatonin düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı ($r=0.280$, $p>0.05$).

Sonuç olarak talasemi majorlu çocuklarda uzun dönemde demir birikimine bağlı pineal bezin etkilendiği ve melatonin sekresyonunun azaldığı düşünülmektedir. Geniş katılımlı, prospektif çalışmalarla demir aşırı birikiminin melatonin ve antioksidan sistem üzerine etkileri netlik kazanacaktır.

Referanslar

1. Galanello R, Origa R Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 11.
2. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 1-51
3. Olivieri NF The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
4. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 50-4
5. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 975-7.
6. Ozler M KA, Uysal B, Simsek K, Ozkan C, Topal T, Oter S. Effects of topical melatonin and vitamin E in a rat ischemic wound model. *J Exp Integr Med* 2011; 1: 123-9.
7. Kesik V, Guven A, Vurucu S, et al. Melatonin and 1400 W ameliorate both intestinal and remote organ injury following mesenteric ischemia/reperfusion. *The Journal of surgical research* 2009; 157: e97-e105.
8. Ozler M, Simsek K, Ozkan C, et al. Comparison of the effect of topical and systemic melatonin administration on delayed wound healing in rats that underwent pinealectomy. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 447-52.
9. Korkmaz A, Topal T, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 261-70.
10. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 357-61.
11. Ozkan E YH, Cakir E, Aydin I, et al. The measurement of plasma melatonin levels by high performance liquid chromatography. *J Exp Integr Med* 2012 ;2: 85-8.
12. Savvidou OD. MelatoninThe hormone of pineal gland and its relation to circadian rhythms and idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Trauma Hellenica* 2006; 57: 4.
13. Tuzmen S, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating beta-thalassemia mutations. *Blood Rev* 2001; 15: 19-29.
14. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, Verma P, Narayan S. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with beta-thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:780-5.
15. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 51-66
16. Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJ. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol* 2006; 87:81-7.
17. Reiter RJ TD, Sanchez-Barcelo E, Mediavilla MD, Gitto E, Korkmaz A. Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *J Exp Integr Med* 2011; 1: 13-22.
18. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:313-6.
19. Martin V, Sainz RM, Antolin I, Mayo JC, Herrera F, Rodriguez C. Several antioxidant pathways are involved in astrocyte protection by melatonin. *J Pineal Res* 2002; 33: 204-12.