

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA AMİNO ASİT VE  
YAĞ ASİTLERİNİN DEMİR YÜKÜ VE ANTİOKSİDAN  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Tuğba KOCA**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. DURAN CANATAN**

**Prof. Dr. AHMET R. ÖRMECİ**

**ISPARTA- 2012**

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu

SAYI : B.30.2.SDÜ.0.20.70.00.301.01- 211-3892  
KONU: BAPDAK

11./11/2010

Sayın; Prof.Dr.Ahmet Rifat ÖRMECİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Araştırma Yürütücü olduğunuz Araştırma Görevlisi Dr.Tuğba Koca'nın yardımcısı olduğu; "Talasemi Majorlu Hastalarda Aminoasid ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Ferritin ve Oksidatif Stres İlişkisi" adlı çalışma Kurulumuz tarafından 10.11.2010 tarih ve XVII sayılı toplantıda değerlendirilmiş olup, kurul kararı ekte sunulmuştur  
Bilgilerinize rica ederim.

  
Prof.Dr.Sıtkı ÖZTAŞ  
BAŞKAN

Ek: Kurul Kararı sureti (1 sayfa)

Telefon: (0246) 2113378  
e-posta: tip@sdu.edu.tr

Faks: (0246) 2371165  
Elektronik Ağ: www.sdu.edu.tr

Bilgi için irtibat: İ.AYGÜL

SDÜ Tıp Fak. Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 Çünür/ISPARTA

1112221134802215

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu Kararları

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO
10.11.2010	XVII	02

2- Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet Rifat Örmeci'nin Araştırma Yürütücüsü olduğu ve Araştırma Görevlisi Dr.Tuğba Koca'nın yardımcısı olduğu; "Talasemi Majorlu Hastalarda Aminoasid ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Ferritin ve Oksidatif Stres İlişkisi" adlı çalışma hk

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet Rifat Örmeci'nin Araştırma Yürütücüsü olduğu ve Araştırma Görevlisi Dr.Tuğba Koca'nın yardımcısı olduğu; "Talasemi Majorlu Hastalarda Aminoasid ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Ferritin ve Oksidatif Stres İlişkisi" adlı araştırma çalışması Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 4. maddesinin birinci fıkrası aa bendince uygunluğuna;

Mevcudun Oybirliği ile karar verildi.

(Bu bir etik kurul kararı değildir.)

Prof.Dr.Sıtkı ÖZTAŞ  
BAŞKAN  
(İMZA)

Prof.Dr.M.Tuğrul SEZER  
ÜYE  
(İMZA)

Prof.Dr.M.Fehmi ÖZGÜNER  
ÜYE  
(İMZA)

Prof.Dr.Fatih GÜLTEKİN  
ÜYE  
(İMZA)

Prof.Dr.Hüseyin OKUTAN  
ÜYE  
(İMZA)

Doç.Dr.Abdullah ARMAĞAN  
ÜYE  
(İMZA)

Doç.Dr.Mekin SEZİK  
ÜYE  
(İMZA)

Doç.Dr.Bumin Nuri DÜNDAR  
ÜYE  
(İMZA)

Doç.Dr.Doğan ERDOĞAN  
ÜYE  
(İMZA)

Raportör  
İnci AYGÜL  
(İMZA)



## ÖNSÖZ

Eğitim hayatımız boyunca daima yanımızda olan, her sıkıntıda bize yol gösteren, disiplinli olduğu kadar hoşgörölü ve sevecen olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci' ye eğitimime ve tezime olan katkılarından dolayı sonsuz teğerekkürlerimi sunarım.

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Duran Canatan' a içten teğerekkürlerimi sunarım.

Her zaman hoşgörü ve desteğini hissettiğimiz, her konudaki bilgi ve tecrübelerini bana aktaran değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Akçam ile bilimsel ve sosyal hayattaki deneyimleriyle bize yol gösteren, ufkumuzu geliştirip yetişmemde emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Metehan Özen'e teğerekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman saygıyla anacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Bumin Nuri Dündar, Doç. Dr. Faruk Öktem ve Yrd. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dündar' a teğerekkürlerimi sunarım. Çalışma süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığıım Uzm. Dr. Ayça Esra Kuybulu ve Uzm. Dr. Özlem Sangün'e teğerekkürü bir borç bilirim.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım kan örneklerini titizlikle çalışın Prof. Dr. Hüseyin Vural' a, tezimin istatistik çalışmasında emeği geçen Doç Dr. Ersin Uskun ve Dr. Tufan Nayır'a teğerekkür ederim.

Uzmanlık eğitim süremi paylaştığıım, hayatım önemli bir parçasını oluşturan, birlikte olmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline en içten teğerekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan fedakar aileme, her konuda desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Op. Dr. Yavuz Savaş Koca' ya sonsuz teğerekkür ederim.

**Dr. Tuğba KOCA**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Talasemi .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Fiziopatoloji .....	4
2.1.2.1. Globin Zincir Yapımı .....	4
2.1.2.2. Beta Talasemi Mutasyonları .....	5
2.1.2.3. Sellüler Fiziopatoloji .....	5
2.1.2.4. Demir Yüklenmesi .....	5
2.1.3. beta -Talasemi Majorde Klinik .....	6
2.1.3.1. Tedavi Edilmemiş Hastalarda Klinik Bulgular .....	6
2.1.3.2. Tedavi Edilmiş Hastalarda Klinik Bulgular .....	6
2.1.4. beta Talasemi Major Komplikasyonları .....	6
2.1.4.1. Hematolojik Komplikasyonları .....	7
2.1.4.1.1. Hepatosplenomegali, Hipersplenizm ve Plazma Volüm Genişlemesi .....	7
2.1.4.1.2. Tromboembolik Sorunlar .....	7
2.1.4.2. Kardiyak Komplikasyonları .....	7
2.1.4.3. Hepatik Komplikasyonları .....	7
2.1.4.4. Endokrinolojik Komplikasyonları .....	8
2.1.4.5. İskelet Sistemi Komplikasyonları .....	8
2.1.4.6. Enfeksiyonlar .....	8
2.1.4.7. Nörolojik Komplikasyonlar .....	8
2.1.5. Tedavi.....	9
2.1.5.1. Transfüzyon .....	9
2.1.5.2. Şelasyon .....	9
2.1.5.3. Kemik İliği Transplantasyonu .....	11
2.1.5.4. Kord Kan Transplantasyonu .....	11

2.1.5.5. Gen Tedavisi .....	12
2.2. Talasemi ve Demir Toksisitesi.....	12
2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres .....	14
2.3.1. Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri .....	15
2.3.1.1. Lipitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler .....	15
2.3.1.2. Proteinlerde ve Nükleik Asitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler.....	15
2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları .....	16
2.3.2.1. Antioksidan Sistemler .....	16
2.3.2.1.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	16
2.3.2.1.1.1. Glutasyon Peroksidaz .....	17
2.3.2.1.1.2. Katalaz (CAT).....	17
2.3.2.1.1.3. Süperoksit Dismutaz .....	17
2.4. Talasemi ve Oksidatif Stres .....	18
2.5. Talasemi ve Antioksidanlar.....	18
2.6. Yağ Asitleri .....	19
2.6.1. Yağ Asitlerinin Kaynağı .....	20
2.6.2. Yağ Asitlerinin Adlandırılması.....	20
2.7. Amino Asitler.....	23
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>25</b>
3.1. Hastalar .....	25
3.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı .....	25
3.2.1. SOD Ölçümü.....	26
3.2.2. GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü .....	26
3.2.3. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü.....	26
3.2.4. Lipit Peroksidasyonunun Tayini .....	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>47</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>57</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>%</b>	: Yüzde olarak oran
<b>β-TM</b>	: Beta talasemi major
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>DFO</b>	: Desferrioksamin
<b>DFP</b>	: Deferipron
<b>DFX</b>	: Deferasiroks
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EDTA</b>	: Etilen diamin tetra asetik asit
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
<b>Fe</b>	: Demir
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	: Ferröz demir
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	: Ferrik demir
<b>FFA</b>	: Serbest yağ asidi
<b>EMEA</b>	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
<b>FFA</b>	: Serbest yağ asidi
<b>GPx</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>GSH-Px</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>GSSG</b>	: Okside glutatyon
<b>GST</b>	: Glutatyon transferaz
<b>HO<sup>-</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>IQ</b>	: Intelligence quotient (Zeka katsayısı)
<b>LOO•</b>	: Lipit peroksit radikalleri
<b>LOOH</b>	: Hidroperoksitler
<b>LPO</b>	: Lipit peroksidasyonu

<b>LVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NTBI</b>	: Transferine bağı olmayan demir
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>SSPS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
<b>TBARS</b>	: Thiobutiric-acid



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Yağ asitlerinin sınıflaması .....	21
<b>Tablo 2.</b> Doymuş yağ asitleri .....	21
<b>Tablo 3.</b> Doymamış yağ asitleri .....	22
<b>Tablo 4.</b> Standart amino asitlerin üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterimi.....	24
<b>Tablo 5.</b> Hastaların demografik özellikleri.....	27
<b>Tablo 6.</b> Cinsiyete göre yağ asidi düzey ortalamaları ( $\mu\text{M/L}$ ) ve karşılaştırmalı sonuçları .....	28
<b>Tablo 7.</b> Cinsiyete göre amino asit düzey ortalamaları ( $\mu\text{M/L}$ ) ve karşılaştırmalı sonuçları .....	29
<b>Tablo 8.</b> Yaş gruplarına göre yağ asidi düzeyleri ( $\mu\text{M/L}$ ).....	30
<b>Tablo 9.</b> Yaş gruplarına göre amino asit düzeyleri ( $\mu\text{M/L}$ ) .....	31
<b>Tablo 10.</b> Karnitin değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 11.</b> C2-asetil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 12.</b> C3-propionil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerini karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 13.</b> C16-palmitoil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerini karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 14.</b> C18:1 oleil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerini karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 15.</b> Metiyonin değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerini karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 16.</b> Glisin değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerini karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 17.</b> Ferritin, MDA, CAT, GPX, SOD arasındaki korelasyonlar .....	35
<b>Tablo 18.</b> Ferritin ile glutamat arasındaki korelasyon.....	35
<b>Tablo 19.</b> Ferritin ile yağ asitleri arasındaki korelasyonlar.....	36
<b>Tablo 20.</b> Ferritin, MDA, antioksidan enzimlerin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri .....	36

## 1. GİRİŞ

Talasemi sendromları, inefektif hematopoez ve artmış hemoliz ile karakterize otozomal resesif geçişli kan hastalıklarıdır. Hemoglobinin yapısında bulunan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması nedeni ile oluşmaktadır. Beta talasemi, 11 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde beta globulin geninin mutasyonu sonucu meydana gelir. Bugüne kadar 200'den fazla beta talasemi mutasyonu saptanmıştır. Beta globulin zincirleri ile birleşmesi gereken alfa globulin zincirleri yeterli tetramerler oluşturamadıkları için hücre içerisinde çökerler ve eritrositlerin hemolizine neden olurlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarına göre dünyanın yaklaşık % 5 kadarı yani 270.000.000 talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcısı iken ülkemizde ise % 2,1 sıklıkta, yaklaşık 1.400.000 taşıyıcı mevcuttur.

Talasemi tedavisinde son yıllarda belirgin gelişmeler olmuştur. Günümüzde uygulanan tedavi düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyonudur. Pretransfüzyon hemoglobini  $>9,5$  gr/dL tutmak için aylık transfüzyonlar uygulanmaktadır. Transfüzyon, kronik hemoliz ve intestinal demir emiliminin artması nedeni ile total vücut demiri giderek artmakta ve organlarda birikerek komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu hastalarda demir birikimini önlemek için demir bağlayıcı ajanlar olan desferrioksamin (DFO), deferipron (DFP) ve deferasiroks (DFX) önerilmektedir.

Diğer bir tedavi seçeneği ise şimdiye kadar dünyada yaklaşık 1.000 talasemi major hastasında uygulanan kemik iliği transplantasyonudur. Özellikle HLA-uygun donörlerden, hepatomegali ve fazla demir yükü oluşmamış,  $<15$  yaş çocuklarda iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Değişik birçok reaksiyonla hücre ve dokularda oluşabilen ve oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşan serbest radikaller; proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitleri yıkıma uğratabilir. Poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olan lipit peroksidasyonu serbest radikallerin uyardığı hücre yıkımında önemli bir mekanizmadır. Birçok hastalıkta doku yıkımı serbest radikaller ve lipit peroksidasyonu sonucu oluşur. Organizmadaki serbest radikal reaksiyonları, radikal oluşumunu önleyen veya zincir kıran yapılar olarak işlev gören birçok antioksidan sistem ile kontrol edilir. Pro-oksidan/antioksidan dengede bozulma hücresel yapılarda oksidatif hasara ve DNA'da kırıklara neden olabilir.

Organizmada esansiyel maddelerin oksidasyonuna neden olabilecek moleküllerin etkilerini önleyen veya geciktirebilen maddelere ise antioksidan denilmektedir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik aşırı derecede reaktif oksijen türlerinin yapılmasına ve oksidatif hasara neden olur. Bu durum oksidatif stres olarak belirtilir.

$\beta$ -talasemili hastalarda  $\alpha$ -globin zincirlerinin hücre içi birikimi eritrosit membran proteinlerinde oksidatif hasara neden olabilir. Aynı zamanda bu hastalarda gerek inefektif eritropoezise bağlı demir absorpsiyonunun artması, gerekse de tedavi amacı ile uygulanan multipl kan transfüzyonu demir yüklenmesine, sekonder olarak peroksidatif doku hasarı ve sonuçta oksidatif strese neden olabilmektedir. Kısaca talasemili hastalarda serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu, artmış demir toksisitesi nedeni ile eritrositlerin oksidatif streslere artmış duyarlılığı ile oksidatif stres oluşabilmektedir.

Sonuçta eritrositler sürekli olarak oksitleyici ajanlara maruz kaldıklarından oksidatif hasardan korunmak için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Doymamış yağ ve sülfüt içeren moleküllerin serbest radikaller ile reaktivitesi yüksek olduğundan fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin, metiyonin gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir.

Yağ asitleri doğal membranların çok önemli yapısal elemanları olup membranların büyük parçasını oluştururlar. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin her ikisi de fosfolipit moleküllerinin fosfatidil gruplarında iki zincir bağlantıda inşa görevi görürler. Büyük yağ asitleri fosfolipit veya kolesterol esteri yapımında kullanıldığı halde küçük yağ asitleri (esterleşmemiş serbest) membran yapısında bulunurlar. Membran yapısında % 3-10 arasında serbest yağ asidi bulunur. Yağ asitlerinin metabolik enerji kaynağı ve hücre homeostazisinde önemli rol aldığı, insan immun sistemini etkilediği ve bazılarının antimikrobiyal ve antikanser aktivite gösterdiği savunulmaktadır.

Bu çalışma talasemi majorlu hastalarda amino asit ve serbest yağ asidi düzeylerinin, demir yükü ve oksidatif stres ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Talasemi

Talasemi sendromları, hemoglobinde bulunan globinin yetersiz yapımı sonucu gelişen inefektif hematopoez ve artmış hemolizle karakterize otozomal resesif geçişli kan hastalığıdır (1,2). İlk kez 1925 yılında, Thomas Cooley tarafından İtalyan kökenli çocuklarda ağır anemi, masif splenomegali ile seyreden, hipotonik solüsyonlara rezistan eritrositlerin ve periferik kanda nükleuslu eritrositlerin bulunduğu bir kan hastalığı olarak tanımlanmıştır (1,3,4). Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu herediter hemolitik anemiyi diğer çocukluk çağı anemilerinden ayırmak için "Van Jaksch" anemisi adı verilmiştir (1). George Whipple ve Lesley Bradford 1936'da inceledikleri vakaların Akdeniz civarındaki ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anemisi anlamına gelen "Thalassanemia" adını vermişlerdir (5,6). 1938 yılında Caminopetros talaseminin genetik geçişini tanımlarken, 1950-1960 yılları arasında Minich, Vella, Aksoy, Whetherall, Chernof ve birçok araştırmacı değişik ülkelerden talasemiyi tanımlamışlardır. Yine 1950 yılında hemoglobin yapı ve fonksiyonları ortaya konurken, Neel ve İtano hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinlerin varlığını göstermişlerdir. Ingram ve Stretton talasemileri  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak 1959 yılında sınıflandırmışlardır. Hastalığın moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar 1980'lerin başında yayınlanmıştır. Bugün 200'den fazla  $\beta$ -talasemi mutasyonu, 80'den fazla delesyonel ve non-delesyonel  $\alpha$ -talasemi formu ve 850 üzerinde anormal hemoglobin olduğu bilinmektedir. Toplum eğitimi, tarama programları, genetik rehberlik ve doğum öncesi tanı yöntemleri ile yeni olguların doğumu azaltılmaya çalışılmaktadır (1,6).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Talasemi dünyada en sık görülen monogenik hastalık olarak öngörülmektedir. Dünya popülasyonunun yaklaşık % 5 kadarı yani 270.000.000 kişi talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcısıdır. Özellikle Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu, Uzak Doğu' da göçler ile Avrupa ve Amerika' da da sıklık artmıştır (7).

Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Sağlıklı Türk popülasyonunda beta-talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1'dir. Türkiye'de yaklaşık 1.400.000 taşıyıcı ve 5.000 civarında hasta vardır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi 1995-2000 yılları arasında Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmalarını toplamış ve sıklığı % 4,3 bulmuştur (8). Tunç ve arkadaşlarının Isparta ilinde beta talasemi sıklığını araştırdıkları moleküler tabanlı bir çalışmada sıklığı % 2,5 olarak saptamışlardır (9). Talasemi önleme programı ile 2008 yılında hasta çocuk doğum sıklığı % 85 azalmıştır (10).

### 2.1.2. Fizyopatoloji

Talasemi  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  olarak tanımlanan hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa buna  $\beta^0$ , beta zincir yapımı az yapılıyorsa buna  $\beta^+$ , kısmen yapılıyorsa  $\beta^{++}$  talasemi adı verilmektedir. Globin desteğinin azalması hemoglobin tetramerlerinin yapımını azaltır, hipokromi ve mikrositoza neden olur. Etkilenmeyen globinlerin yapımı normal hızda olduğundan alfa ve beta subünitlerinin dengesiz birikimi oluşur. Etkilenen globin sentez azalması derecesine bağlı olarak, diğer globin zincirlerinin değişmiş sentezi, diğer anormal globin allellerinin birlikte kalıtımına bağlı olarak klinik şiddet geniş değişkenlik gösterir (11,12).

#### 2.1.2.1. Globin Zincir Yapımı

Hemoglobin 2 alfa, 2 non-alfa globin zinciri ile 4 hem grubu içeren tetramer yapıda bir moleküldür. Normal erişkinde % 96 HbA<sub>1</sub>, % 2,5- 3,5 Hb A<sub>2</sub> ve % 1' in altında HbF bulunur. Erişkin insanlarda baskın Hb olan HbA<sub>1</sub>, 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ( $\alpha_2 \beta_2$ ) yapısında olup,  $\alpha$  zinciri 141,  $\beta$  zinciri 146 aminoasit içerir. HbA<sub>2</sub>'de 2 alfa, 2 delta zinciri ( $\alpha_2 \delta_2$ ) ve HbF' de 2 alfa, 2 gama zinciri ( $\alpha_2 \gamma_2$ ) bulunur. Gama ve  $\delta$  zincirleri  $\beta$  zinciri ile ilişkili olup  $\beta$  benzeri globinler olarak tanımlanırlar. Fetal Hb (HbF) ise erişkin kırmızı kürelerde az

miktarda (% 0,3- 1,2) olup, intrauterin hayatta özellikle son iki trimesterde dominant hemoglobindir (1,11,12).

### **2.1.2.2. Beta Talasemi Mutasyonları**

Bugüne kadar  $\beta$  globin geninde 200' den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bir  $\beta$  globin geninde mutasyon olan olgular klinik olarak normaldir. Anormal iki  $\beta$ -globin allelinin olduğu olgular ise homozigot olarak tanımlanırlar.  $\beta$ - talasemide popülasyon çalışmalarında yaklaşık 25 mutasyonun sık olduğu gösterilmiştir (11,12).

### **2.1.2.3. Sellüler Fizyopatoloji**

Tüm talasemilerde ana patoloji, globin sentezindeki dengesizliktir. Beta talasemide moleküler bozukluk beta zincirinin hiç yapılmamasına veya az miktarda yapılmasına neden olur. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için alfa zincir lehine bir zincir dengesizliği oluşur (2,11). Fazla miktardaki  $\alpha$ -globin zincirleri Hb tetramerlerini oluşturamazlar ve eritrosit prekürsörleri içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimcikleri (Heinz cisimciği) olarak çökerler. Globin dengesizliğinin fazla olduğu hücreler dolaşıma geçmeden yıkılmakta ve kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin ölümüne (apoptoza) ve inefektif hematopoeze neden olmaktadır (13-15).

### **2.1.2.4. Demir Yüklenmesi**

Demir hemoglobin, miyoglobulin, redoks reaksiyonlar ve enerji metabolizmasında kullanılan birçok enzim için gereklidir. Yaşlı eritrositlerin yıkımı ile vücutta 20 mg/gün demir açığa çıkmakta ve 1-2 mg/gün atılmaktadır. Günlük atılan demir miktarı sabit olduğu için vücutta demirin kontrolü absorpsiyon kontrolü ile olmaktadır. Absorpsiyonu ise vücut demir depoları ve eritroid aktivite belirlemektedir.

Talasemide ise transfüzyon sonucu 6-10 gr/yıl, kemik iliği genişlemesi ve periferde hemoliz derecesine göre de yaklaşık 2-5 gr/yıl demir vücuda girmesine rağmen artmış intestinal demir emilimi mevcuttur (16).

### **2.1.3. beta -Talasemi Majorde Klinik**

#### **2.1.3.1. Tedavi Edilmemiş Hastalarda Klinik Bulgular**

beta-Talasemi Majorlü ( $\beta$ -TM) bebekler yaşamlarının ilk aylarında asemptomatiktirler ve bu doğumda ana hemoglobinin HbF olmasından kaynaklanmaktadır. 4-6 ay civarında ise fizyolojik HbF, HbA' ya dönüşür, HbA baskın duruma geçer. Bu nedenle bu dönemden sonra semptomlar başlar. Klinik olarak yetersiz beslenme, solukluk, büyüme gecikmesi, sık enfeksiyon geçirme baş gösterir. Progresif anemi ve metabolik stres kalp yetmezliği ve ölüme yol açar. İnefektif eritropoez, anemiye kompanze etme çabası gösteren kemik iliğini sürekli genişletir ve bunun sonucunda kemik genişlemesi ve deformiteler oluşur. Belirgin talasemik yüz görünümü ve diğer kemik değişiklikleri oluşur (17).

Ayrıca ekstramedüller hematopoez aneminin kompanzasyon mekanizması olarak organomegalilere yol açar. Masif splenomegali inguinal bölgeye kadar iner, hem abdominal rahatsızlık, bombe karın görüntüsüne, hem de işlevsel olarak hipersplenizme yol açar. Hipersplenizm daha derin anemi, pansitopeni ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Tedavisiz çocuklar 5 yaşından önce kalp yetmezliği ve enfeksiyonlardan kaybedilirler (18).

#### **2.1.3.2. Tedavi Edilmiş Hastalarda Klinik Bulgular**

Düzenli kan transfüzyonunun sağladığı yaşamsal yarar yanında uzun dönemde ortaya çıkaracağı olan en önemli yan etkisi, kanın içeriğindeki demirin organlarda birikimi ile oluşacak klinik patolojilerdir. Düzenli transfüzyon, talasemik hasta için günde 0,3- 0,6 mg/kg/gün demir birikimi demektir. Etkin şelasyon tedavisi düzenlenemeyen hastalar 20' li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilirler (18).

#### **2.1.4. beta Talasemi Major Komplikasyonları**

Talasemide görülen komplikasyonların çoğu demir yüklenmesine bağlıdır. Şelasyon tedavi maliyetinin yüksek olması, şelasyona geç başlanması ve uyumsuzluk demir yüklenmesini artırmaktadır.

### **2.1.4.1. Hematolojik Komplikasyonları**

#### **2.1.4.1.1. Hepatosplenomegali, Hipersplenizm ve Plazma Volüm Genişlemesi**

Eritrositlerin artmış yıkımına ve eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoez nedeniyle karaciğer ve dalakta retiküloendotelial hiperplazi gelişir. İleri boyutlara ulaşan dalaktaki hiperplazi eritrositler dışında diğer kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm denir. Splenomegali arttıkça inefektif hematopoetik yük ve metabolik yük artmakta, hemodilüsyon ve plazma hacim genişlemesi oluşmaktadır. Bu da aneminin derinleşmesine ve kalp yetmezliğinin gelişmesine neden olmaktadır. Splenektomi sonrası Hb düşüşü ve transfüzyon sıklığı azalmakta, ancak kardiyak parametrelerde değişiklik olmamaktadır (19).

#### **2.1.4.1.2. Tromboembolik Sorunlar**

Yapılan çalışmalar talasemik hastalarda kronik bir hiperkoagülopatinin varlığını göstermektedir. Birçok hastada venöz tromboemboli, pulmoner emboli, rekürren arteriyel oklüzyon ve iskemik ataklar saptanmıştır (20,21).

#### **2.1.4.2. Kardiyak Komplikasyonları**

Talasemi major olgularında en sık rastlanan ölüm nedeni kalp yetmezliğidir (% 71). Sık transfüzyonlar, artmış hemoliz ve intestinal sistemden demir emiliminin artmasına bağlı olarak vücutta aşırı bir demir yükü oluşmaktadır. Kalpte ise demir özellikle ventrikül duvarlarında, epikardiyal bölgede birikmekte ve tutulan miyokardiyal lif sayısı ile doğru orantılı olarak hastalığın ciddiyeti artmaktadır (22,23).

#### **2.1.4.3. Hepatik Komplikasyonları**

Talasemide hepatik etkilenme, transfüzyon ilişkili hepatit C virusü (HCV) enfeksiyonu ve hepatik siderozis sonucu olmaktadır. Ayrıca diğer enfeksiyon ajanları, demir ilişkili glukoz intoleransı ve kronik medikasyonlar da suçlanmaktadır (24,25).



#### **2.1.4.4. Endokrinolojik Komplikasyonları**

Düzenli transfüzyon sonucu oluşan demir yükü erken dönemde şelasyona başlanmasına rağmen, endokrin problemlere neden olmaktadır. Biriken demir yükünün dokularda oluşturduğu toksik etkiler, şelasyon tedavilerinin yan etkileri, kronik anemi, hipoksemi, artmış kalori ihtiyacı ile beraber beslenme azlığı, psikososyal ve genetik faktörler endokrin bozukluklara yol açan nedenler olarak düşünülmektedir. Boy kısalığı, puberte gecikmesi, hipogonadizm, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diabetes mellitus, hipotroidizm ve hipoparatroidizm talasemili olgularda görülebilen endokrin bozukluklardır (26,27).

#### **2.1.4.5. İskelet Sistemi Komplikasyonları**

Kemik iliğinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmeyeine bağlı metakarp, metatars ve falankslarda konveks bir görüntü oluşur. En fazla dikkati çeken değişiklikler yüz kemikleri ve kafatasında görülür. Maksiller kemikteki deformiteler dental problemler ve maloklüzyona neden olabilir. Uzun kemiklerde korteksin incilmesi patolojik kırıklara yol açabilir. Kemik ağrıları, kemik deformiteleri ve skolyoz sık görülen iskelet sistemi bulgularıdır (28,29).

#### **2.1.4.6. Enfeksiyonlar**

Talasemi hastalarında enfeksiyona eğilim artmıştır ve bunların % 10'dan fazlası ağır enfeksiyon niteliğindedir. Anemi, demir ve hemolize eritroblastlar sonucunda oluşan retiküloendotelyal sistem disfonksiyonu, demir birikimine bağlı gelişen immün sistem değişiklikleri (monositlerde fagositoz ve litik reaksiyonlarda defekt) ve splenektomi suçlanan faktörler arasındadır (30).

#### **2.1.4.7. Nörolojik Komplikasyonlar**

Vizüel, işitsel ve somatosensoral uyarılmış potansiyellerdeki anormalliklerin desferrioksamin toksisitesine bağlı geliştiği düşünülürken sinir ileti hızında ki anormallikler ise hipoksi ve hemosiderozise bağlanmaktadır. Nöropsikolojik çalışmalar düşük IQ seviyesinin oldukça sık rastlandığını göstermektedir (31).

### 2.1.5. Tedavi

#### 2.1.5.1. Transfüzyon

Beta talasemili hastalarda önerilen güncel tedavi şekli Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde hipertransfüzyon tedavisidir. Hipertransfüzyon tedavisinde hemoglobin düzeyini hiçbir zaman 9,5 g/dL altına indirmeden ortalama 12 g/dL civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit verilmesi önerilmektedir. Amaç hipoksiyi azaltmak, anemiyi düzeltmek, gastrointestinal sistemden artmış olan demir absorpsiyonunu ve inefektif eritropoezi baskılamak ve buna bağlı gelişen kemik ve kalpteki yan etkileri önlemektir. Transfüzyonlar genellikle 10-15 cc/kg'dan 3-4 haftalık aralıklarla yapılır (10 cc/kg'dan yapılan transfüzyon ile Hb 3,5 gr/dL artmaktadır) (32-34).

#### 2.1.5.2. Şelasyon

Her ünite kan transfüzyonu ile 200-250 mg demir vücuda alınır. Bir hastanın yılda ortalama 25-30 ünite kan aldığı düşünülürse her yıl ortalama 4,5-5,5 gr demir yüklenmesi olacaktır. Pratik olarak hasta düzenli transfüzyonun 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya ferritin düzeyi 1000 µg/L'ye yükselince şelasyon tedavisi başlanır. Doku demir düzeyi 3,2 mg/g karaciğer kuru doku ağırlığı şelasyona başlamak için önerilen düzeydir (35).

**a- Desferrioksamin (DFO):** 1960' lı yıllarda demirin vücuttan atılımı için demir bağlayıcı ajan olarak DFO devreye girmiştir. Fizyolojik pH' larda bir molekül şelatör, bir atom demir ile bağlanarak Fe' yi metabolik olarak inaktif hale çevirir. Teorik olarak 100 mg DFO 9 mg Fe bağlamaktadır. DFO plazma yarı ömrü çok kısadır (5-10 dk) ve hızla idrar ve safradan sekrete edilir. Bu yüzden daha önce kas içine uygulanmakta iken 1970' li yıllardan itibaren infüzyon şeklinde verilmeye başlanmıştır. Pompa aracılığı ile önerilen doz 40 mg/kg/8-10 saattir. Yüksek düzeylerde demir yüklenmesi olan (serum ferritin >2.500-3.000 ng/mL, karaciğer demiri >15 mg/g kuru ağırlık) veya kardiyak (kalp yetmezliği, ciddi aritmi, LVEF < % 50) ve diğer ciddi komplikasyon gelişmiş olgularda 24 saat intravenöz sürekli desferrioksamin infüzyonu önerilmektedir (5,35).

İnfüzyon yerinde lokal eritem, ağırlı subkutan nodüller görülebilir. Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikler görülebilmektedir. En önemli komplikasyon ise % 30 olguda görülen yüksek frekanslı işitme kaybına yol açan nörotoksisitedir. Diğer bir komplikasyonu ise özellikle küçük çocuklarda görülen uzun kemiklerde (özellikle distal ulna, radial ve tibial metafizyal birleşme bölgelerinde) düzensizlik ve skleroz ve omurgada kıkırdak displazisi sonucu oluşan büyüme geriliğidir. Diğer istenmeyen yan etkiler arasında ateş, jeneralize kas ağrıları, akut pulmoner sendrom, renal toksisite, trombositopeni, bulantı-kusma, çinko ve bakır eksikliği tanımlanmıştır. Nadiren anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir (36).

**b- Deferipron (DFP):** İlk kez 1982 yılında tanımlanmış ve 1987 yılında ilk klinik çalışmalar yayınlamıştır. Oral alımı izleyerek barsaklardan emilir, plazma klirensi 3 dozda kullanımında, yeterli plazma konsantrasyonlarının sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Glukronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yolu ile atılır. Yapılan çalışmalarda demiri eritrosit membranından, ferritin, hemosiderin, laktoferrinden ayırabildiği gösterilmiştir. Önerilen tedavi şekli 75 mg/kg/gün 3 bölünmüş dozda oral yoldan alınmasıdır (37).

DFP 2008 yılında oral süspansiyon formunu üretmiş, 2011 yılında FDA onayını almıştır.

DFP' nin en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Diğer bir yan etki ise özellikle ilaç kullanımının ilk aylarında görülen ALT seviyesindeki dalgalanmalardır. Bulantı, kusma görülen en sık yan etkidir. Büyük eklemlerin özellikle dizlerin tutulduğu artraljiler görülen diğer bir yan etkidir. Çinkonun idrarla atılımını artırarak çinko eksikliğine yol açar (38).

**c- Deferasiroks (DFX):** Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda 1998' den beri kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ülkemizden bölümümüz dahil olmak üzere dört merkezin katıldığı ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin β-talasemi majorlu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda, Kasım 2005' te 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de EMEA (Avrupa İlaç Ajansı) onayını almıştır. DFX Fe<sup>+3</sup> e afinitesi yüksek, tridentate demir

şelatörüdür. Plazma yarı ömrü 11-19 saat olup günde tek doz alınması uygundur. Hepatik alım ve metabolizmasını izleyerek biliyer yolla ince bağırsağa atılır. Yapılan çalışmalarda 20-30 mg/kg/gün dozunda oral kullanımı ile serum ferritin düzeylerinde ve karaciğer demir konsantrasyonunda düşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ılımlı, doza bağımlı, % 36 olguda progresif olmayan serum kreatinin düzeylerinde artış, % 26 olguda bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı, ciltte ürtiker tarzı döküntü, çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı, % 5 olguda ALT 5 kat ve % 2 olguda ALT 10 kat normalin üst sınırında saptanmıştır (39-42).

DFO ve DFP kombine tedavisinin karaciğer demiri, serum ferritini, kalp demirini hızlı bir şekilde azalttığını, böylece kalp fonksiyonlarını düzelttiğini, endokrin komplikasyonları önlediğini, kardiyak mortaliteyi azaltarak yaşamı düzelttiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (43-45).

Kombine oral şelatörlerin (DFP ve DFX) demir yükünü azalttığını, yaşam kalitesini düzelttiğini ve uyumlu kullanıldığı yayınlanmıştır (46).

**Splenektomi:** Talasemik olgularda extramedüller hematopoez veya alloimmünizasyona bağlı splenomegali ortaya çıkar. Pratik olarak yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı > 200-250 ml/kg/yıl olan olgulara splenektomi önerilir. Splenektomili çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir (19).

### **2.1.5.3. Kemik İliği Transplantasyonu**

Yaşı küçük olup (<17) insan lökosit antijen (HLA) uygun donörü olan, hepatomegali ve portal fibrozisi olmayan ve iyi şelasyon alan hastalarda transplantasyonun % 80-90 vakada başarı ve % 6 civarında mortalitesi olduğunu bildirilmiştir (47-49).

### **2.1.5.4. Kord Kan Transplantasyonu**

Hematopetik kök hücre transplantasyonu için kord kanı alternatif bir kaynak olarak değerlendirilmektedir (50,51) .

### 2.1.5.5. Gen Tedavisi

Lentiviral vektör kullanılarak yapılan deneylerde beta talasemi intermedia ve major fenotipinde düzelmeler saptanması üzerine 2005 yılında Malik ve ark, self-inactivating lentiviral vektörleri kullanarak 4 talasemi major hastasında efektif eritropoez ve apopitozda azalma sağlamışlardır (52,53).

### 2.2. Talasemi ve Demir Toksikitesi

Demir katalaz, akonitaz, ribonukleotid redüktaz, peroksidaz, sitokrom oksidaz gibi enzimlerle redoks kimyasını kullanarak vücuttaki hayati fonksiyonlarda görev alan Hb ve diğer Fe içeren proteinlerin yapısına giren bir elementtir. Demir, fizyolojik olarak gerekli ama biyokimyasal açıdan oldukça tehlikelidir (54). Besinlerdeki Fe' in yaklaşık olarak % 10 kadarı emilir, ancak fazla Fe' in atılmasını sağlayan bir mekanizma bulunmamaktadır. Kan transfüzyonları, hemokromatoz ve talasemi gibi bazı anemilerin tedavisi sırasında plazma Fe konsantrasyonu yükselmektedir. Demir yüklenmiş hücrelerde lizozomal hasar ve proteazların salgılanmasıyla hücre ölümü görülebilir. Kalp, karaciğer, eklem, pankreas gibi organ hasarları oluşabilir. Membranların demir toksisitesinden aşırı etkilenmesi özellikle kolaylaşmaktadır. (55-57).

Demir ve süperoksit radikali, özellikle de patolojik şartlar altında, birbirleriyle etkileşim halindedir. Bu iki molekülden her biri diğerinin toksisitesini artırıcı etki göstermektedir. Artmış demirin zararlı etkileri, öncelikle oksijen radikallerinin üretiminde başlıca kaynak ürün olmasıyla açıklanır. Aşırı demir yükü, aşırı süperoksit üretimi sonucu, bu maddelerin hasar verici etkisini artırabilir. Diğer taraftan ortaya çıkan kronik oksidatif stres, sitotoksik ve mutajenik olaylara neden olabilir (58).

Süperoksit radikallerinin hasar verici etkilerinin ferritinden demirin ayrışmasının azaltılmasıyla zayıflayacağına inanılır. Süperoksit, hidrofilik kanallar boyunca  $Fe^{+3}$  ün  $Fe^{+2}$  ye indirgenmesini takiben ferritin molekülüne girer, bu durum ferritinden Fe' in serbestleşmesini kolaylaştırır. Demir hücre içinde çeşitli hasar verici reaksiyonları katalizlemek suretiyle çeşitli biyolojik maddelere elektron verir ve alır. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır

iyonu varlığında hidroksil grubu gibi daha tehlikeli radikallere dönüşmesi nedeniyle, antioksidan savunmayı güçlendirmek amacıyla organizmanın demir ve bakır iyonlarını bağlı duruma getirmesi önemlidir. Normal şartlarda Fe, redoks aktivitesi nedeni ile hücreler ve organizmalar tarafından çok dikkatli bir şekilde tutulur. Yine serbest olmayan demir, sitrat veya ATP gibi bileşiklerle hemen şelat oluşturmaz fakat bu kompleksler lipid oksidasyonunu veya HO<sup>-</sup> oluşumunu katalizleyen redoks reaksiyonlarına kolayca girer (59-61).

Transferin ve ferritin, demiri Fe<sup>+3</sup> durumda tutarlar ve hücrel indirgeyiciler tarafından Fe<sup>+3</sup> uzaklaştırılması çok güçtür. Transferrine bağlı demir lipid peroksidasyon işlemi yapamaz. Sağlıklı insanda depolanmış demirde büyük bir sorun oluşturmaz, ancak hastalık gibi durumlarda superoksit radikalleri tarafından yapılan saldırıya ferritin açıktır. Kısaca, süperoksit anyonları, Fe<sup>+3</sup>' ün Fe<sup>+2</sup>' ye indirgenmesini katalize eder. Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonunda demir, hidrojen peroksit ve süperoksit moleküllerini toksik serbest HO<sup>-</sup> dönüştürür. Protein ve DNA' yı da içine alan birçok biyolojik makromolekül bu radikalden etkilenir (59-61).

Talasemi intermedialı hastalarda gastrointestinal artmış demir absorpsiyonu, talasemi majorlu hastalarda ise buna ek olarak hayat boyu devam eden kan transfüzyonları demir yüklenmesine neden olur. Demir önce retiküloendotelial sistem ve kemik iliği makrofajları tarafından tutulur. Kapasite aşıldığında önce transferine demir verilir ve oradan da parankimal hücrelere girerek doku hasarı oluşur. Aşırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolmakta ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) oluşmaktadır. Parankimal hücrelerdeki labil demir havuzu artınca, bir korunma mekanizması olarak, transferrin demirin hücre içine girişi engellenir. Ancak NTBI' nin hücrelere girişi, üstelik transferin demirinden çok daha hızlı olarak devam eder. Böylece hem yüksek plazma demiri hem de intraselüler non-Hb demirinin artışı oksijenden zengin intraeritrositik çevre ile beraber reaktif oksijen radikallerinin yapımı için uygun ortam oluşturur. Oksidatif strese yol açar. Demir yüklenmesi, lipid peroksidasyonu, hepatik hasar ve fibrojenezise neden olur (57).

### 2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, hücre metabolizmasındaki tepkimeler esnasında ortaya çıkan ve diğer biyolojik materyaller ile tepkimeye girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlar bitişiklerindeki lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA'ya karşı aşırı reaktiftirler. Serbest radikallerin hedefi olan membran yapısında bulunan fosfolipidler, glikolipidler, doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri oksidan ajanların arttığı ve antioksidan ajanların azaldığı veya yetersiz kaldığı durumlarda oluşan oksidatif strese maruz kalırlar. Sonuçta serbest radikaller hücrel hasar meydana getirirler.

İnsan vücudundaki tüm hücelere kolaylıkla girebilen ve en çok kullanılma özelliğine sahip moleküler oksijen ( $O_2$ ), yapı itibariyle radikal olmaya çok uygundur. Fizyolojik şartlarda serbest oksijen radikalleri (SOR), hücrede mitokondrial respirasyon, hücrenin sinyal iletim sistemi ve bakteri fagositozu gibi görevler için gereklidir. Serbest radikaller karaciğerde detoksifikasyon işlemi için kullanılmaktadır. Nötrofiller de zararlı patojenleri yok etmek için serbest radikalleri üretirler. Diyabet mellitus, kanser gelişimi, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etiolojisinde ve ilerlemesinde SOR'un rol oynadığı gösterilmiştir (59). Vücutta oluşan SOR ile antioksidan savunma sistemi denge halindedir. SOR üretiminin artması veya antioksidan savunmanın azalması durumunda biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel yapılarında değişikliklere yol açar ve oksidatif stres oluşur.

Oluşan bu serbest radikaller ortamda bulunan diğer atom veya moleküllerle bir atomun alınması ya da eklenmesi şeklinde olan tepkimelere girerler. Bu elektron alışverişi sonucu serbest radikaller, diğer atom veya moleküllerin kimyasal yapılarını değiştirip onları kararsız bir atom haline getirme eğilimindedirler. Fizyolojik şartlarda serbest radikaller oluşabildiği gibi hipoksi, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, iyonize radyasyon, iskemi, travma, fotokimyasal hava kirleri, intoksikasyon ve benzeri durumlar gibi fizyolojik olmayan şartlarda da serbest radikaller oluşabilir. Dokuda oksidatif hasar oluşumu ile radikal metabolitlerinin artması ve bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu (LPO) ile protein ve DNA oksidasyonu sonucu

olarak hücre membranında kontrol kaybolur, geçirgenlik artar ve hücre ölüm gelişir. Serbest radikaller ve serbest radikal tepkimeleri sonrası oluşan ürünlerde son 20 yıldır ciddi düzeyde artış olmuştur. Bunun sonucunda hücre yaşama hasarı ve genetik mutasyonlar da artmıştır. Oksidatif strese yol açan faktörlerden kaçınılması birçok hastalığın oluşumu ve progresyonu açısından oldukça önemlidir (60-62).

### **2.3.1. Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri**

#### **2.3.1.1. Lipitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler**

Okside edici radikaller, hücre membranlarında bolca bulunan poliansatüre yağ asitlerinde kolaylıkla hasar oluştururlar. Oluşan hasar sonucunda membran yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde bozulur. Poliansatüre yağ asitlerinde oluşan oksidatif hasar LPO olarak bilinmektedir (59). Lipit molekülünde iki doymamış bağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks olay LPO'dur. LPO bir kez oluşuktan sonra hücrede kendi kendine devam eden zincir tepkimeler başlar (63). LPO sonucu oluşan lipit peroksit radikalleri (LOO•) bir sonraki poliansatüre yağ asitlerini okside eder ve yeni zincirleme tepkimeleri başlatırlar. Devam eden tepkimeler sonucunda hidroperoksitler (LOOH) ve bunların da devam eden parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği olan türlere özellikle de rölatif olarak daha kararlı hal alan malondialdehite (MDA) dönüşürler. Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda SOR' un arttığını gösterir. MDA oluştuğu ortamda diffüze olarak ya hücrenin dış ortamına ya da iç kısmına gidip hasar oluşturabilir. Hücre içine girince birçok yapı için zararlı etki gösterir (64).

#### **2.3.1.2. Proteinlerde ve Nükleik Asitlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler**

Proteinler, DNA tamir enzimleri ve DNA polimerazlar SOR' un major hedefleri arasındadır (65). DNA molekülü serbest radikaller için önemli bir hedefdir ve kolaylıkla hasara uğratılır (63). DNA molekülü hasarı sonucu kronik inflamasyon, enfeksiyon, yaşlanma, karsinogenezis, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojilerin görüldüğü bilinmektedir (66). SOR protein yapısındaki



enzimlerin aktivitelerini değiştirir, membran transporter proteinlerini ve reseptör etkileşimlerini bozar (63).

### **2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları**

#### **2.3.2.1. Antioksidan Sistemler**

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (67). Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önlemek veya geciktirebilmek amacıyla serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir.

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapan ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir (GSH-Px hariç).

Enzim olan antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (59,67,68). Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, B, C ve E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenzin, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (59,67-69).

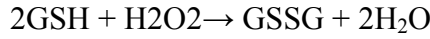
##### **2.3.2.1.1. Enzimatik Antioksidanlar**

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) belli başlı antioksidan enzimlerdir (70).

### 2.3.2.1.1.1. Glutasyon Peroksidaz

Yapısında selenyum metalini bulundurur. Bu nedenle metalloenzim grubunda değerlendirilir. İn vitro ortamda Redükte glutasyonu (GSH), okside glutatyon (GSSG) çevrilir. Bu tepkimede hidrojen peroksidi (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yüksek özgülük ile katalizleyerek detoksifiye eder. Tepkimede GSH, GSSG haline dönüşürken glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' yi suya indirger. GSSG ise glutasyon redüktaz (GR) enziminin katalizlediği tepkimeyle NADPH harcanarak tekrar redükte hale çevrilir (70).

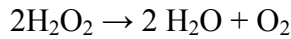
Tepkime aşağıda verilmiştir:



Ortamda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düşük konsantrasyonda bulunduğu GSH-Px enzimi katalaz enzimine göre daha etkili bir antioksidandır (71).

### 2.3.2.1.1.2. Katalaz (CAT)

Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Peroksizomlarda bulunan, yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilen bir enzimdir. Ortamda oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' yi okside edici enzimlerin etkisiyle direkt olarak suya dönüştürür.

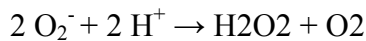


Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır (72,73).

### 2.3.2.1.1.3. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz, tek bir enzim değil aslında bir enzim grubudur. Bu enzim grubu, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksite dönüşmesini katalize etmektedir.

Bu enzim grubunun katalizlediği reaksiyon aşağıda gösterilmiştir;



#### 2.4. Talasemi ve Oksidatif Stres

Talasemik eritrositlerin yaşam süresinin kısalığı morfolojik değişiklikler, biyokimyasal ve metabolik dengesizliklerle ilişkilidir.  $\beta$ -TM' li hastaların eritrositlerinde hem eksojen hem de endojen oksidatif hasar sıklığı artmıştır (74). Talasemili hastalarda eritrositlerin biyokimyasal ve metabolik değişikliklerle oksidatif strese artmış duyarlılığı

- i) Serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar,
- ii) Lipit peroksidasyonu,
- iii) Artmış demir toksisitesi, serbest demir salınımı ile bağımlı olduğu kabul edilen görüşlerdir (74,75).

Serbest, eşleşmemiş, instabil globin subünitleri süperoksit ve hidroksil radikali oluştururlar. Bunlar oksidatif olaylar zincirini başlatırlar. Önce methemoglobin oluşur, sonra geri dönüşümlü ve dönüşümsüz hemikromlar çökerler ve membranın çeşitli komponentleri ile ilişkiye girerler. Hem ve globulini parçalarlar. Hemin degradasyonu ile açığa çıkan serbest demir fenton reaksiyonu yolu ile çok güçlü şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır (76).

#### 2.5. Talasemi ve Antioksidanlar

Talasemi patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü bilinmektedir. Bu oksidatif hasarın oluşmasında ise birçok neden rol almaktadır; Heinz cisimciği oluşturan eşleşmemiş globin zincirleri (direk reaktif oksijen türleri oluşturmaları ve eritrositin parçalanarak hem ve demire ayrışması ve süperoksit oluşturması), düşük Hb düzeyi, en önemlisi de yüksek plazma demiri ve artmış NTBI bunlar arasında yer almaktadır (74,77,78). Fizyolojik şartlarda demir iyonları fenton reaksiyonunu (moleküler oksijenden reaktif hidroksil radikallerinin oluşumu) gerçekleştiremezler, çünkü demir proteinlere bağlıdır. Demir yüklenmesinin olduğu talasemi gibi durumlarda ise düşük molekül ağırlıklı Fe, süperoksit ve hidrojen-peroksit oluşmasına yol açmakta, hücre ve membranlara peroksidatif strese neden olmaktadır (79-82). Daha öncede bahsedildiği gibi oksidan stres ile apoptozis uyarılmakta, mitokondriden proton kaçağı oluşmakta, hücrenin oksijen tüketimi artarak DNA ve hücre hasarı oluşmakta,

malign transformasyona neden olmakta ve doku hasarı ile organ disfonksiyonu meydana gelmektedir (83,84).

Talasemide oksidatif stres ve antioksidan sistem ile ilgili yapılan pekçok yeni çalışma da antioksidan düzeylerinde azalma, eritrosit membranlarında lipit peroksidasyonunda artma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (85,86). Lipit peroksidasyonunun bulgusu plazma thiobutiric-asid düzeyinin (TBARS) ve aldehid-protein ürünlerinin artışı iken bunların en önemlisi MDA artışıdır (87-92). MDA ayrıca protein karbonil ürünü olup serumda dolaşmakta olan proteinlerin oksidasyonunu da göstermektedir. Bunun yanısıra doku peroksidasyonu sonucu plazmaya MDA sızıntısı da serum MDA düzeylerini artırmaktadır (77,89,93).

Antioksidan enzim düzeyleri ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Lipit peroksidasyonuna kompensatuar cevap olarak bazı yayınlarda antioksidan düzeylerinde (SOD, GSH-Px, Katalaz) artış bildirilirken (77,78,81,94,95) bazı yayınlarda ise enzim düzeylerinde düşüş bildirilmiştir (96-101). Bu ise çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır; antioksidan enzim düzeylerinin düştüğü bir faz bulunmaktadır, oksidatif stresin devam etmesi ile de düzeyler tekrar yükselmektedir veya yetersiz şelasyon uygulanmasının antioksidan düzeylerinde azalma yaptığı ileri sürülmüştür (102,103).

## 2.6. Yağ Asitleri

Yağ asitleri, doğada, katı ve sıvı yağlarda esterleri halinde bulunurlar. Ayrıca plazmada bir taşıyım şekli olan serbest yağ asidi (FFA) olarak da esterleşmemiş durumda bulunabilirler.

Yağ asitlerinin genel formülü R-COOH' dur. İnsan metabolizması için önemli olan yağ asitleri 12 ile 26 karbon atomu uzunluğundadır. Zincirler doymuş veya doymamış olabilirler (104).

Serbest yağ asitleri yağ dokusundaki triaçilgliserollerin lipolizinden veya plazma triaçilgliserollerinin dokular içine alınıp tutuluşları sırasında, lipoprotein lipazın etkisiyle ortaya çıkarlar. Plazma albumin ile birleşmiş halde 0,1-2 mEq/L arasında değişen konsantrasyonlarda bulunurlar.

Yağ asitleri, doğal membranların çok önemli yapısal elemanları olup, membranların büyük parçasını oluştururlar. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin her ikisi de fosfolipit moleküllerinin fosfatidil gruplarında iki zincir bağlantıda inşa görevi görürler. Büyük yağ asitleri fosfolipit veya kolesterol esteri yapımında kullanıldığı halde küçük yağ asitleri (esterleşmemiş serbest) membran yapısında bulunurlar. Membran yapısında % 3-10 arasında serbest yağ asidi bulunur (105-106.).

### 2.6.1. Yağ Asitlerinin Kaynağı

Yağ asitleri endojen (esansiyel olmayan) ve eksojen (esansiyel) olarak sınıflandırılabilir. Esansiyel olmayan yağ asitleri glukoz oksidasyonu ile oluşan asetil COA'dan sentez edilirler. Eksojen kaynağı yüksek yağ içerikli diyetlerdir ancak diyetle alınma zorunluluğu yoktur.

### 2.6.2. Yağ Asitlerinin Adlandırılması

Bilinen yağ asitlerinin karbon atomlarının sayısı 4-34 arasında değişmektedir. Yağ asitleri için en sık kullanılan sistemik adlandırma karbon sayısı ve doymuşluk derecesini gösteren adlandırmadır (Cenevre sistemi). Doymuş asitlerde, karbon sayısını belirten Latince sözcüğün sonuna anoik, doymamış asitlerde ise enoik eki eklenir. Örnek: Oktanoik asit, oktadekanoik asit (oleik asit). Tek çift bağ içerenlere genel olarak monoenoik, birden fazla çift bağ içerenlere polienoik yağ asitleri denir. Diğer bir adlandırma sisteminde ise yağ asidi zincirlerinin karbon atomları, karboksil grubundan başlayarak numaralandırılır. Bu delta ( $\Delta$ ) numaralandırma sistemidir. Çift bağ  $\Delta$  simgesi ile belirtilir ve sağ üst tarafına çift bağa katılan karboksil uca daha yakın olan karbon atomlarının sayısı virgülle ayrılarak yazılır. Örnek; Linolenik asit C18  $\Delta$ 9,12,15 (104).

Yağ asitlerinin  $\omega$  veya n numaralandırma sisteminde ise doymamış yağ asidinin; sırasıyla karbon atomu sayısı, çift bağ sayısı ve  $\omega$  karbon atomuna en yakın çift bağın ilk karbon atomunun numarası belirtilir. Örnek; Linoleik asit C:18: 2  $\omega$ -6 veya C:18 2n-6 (107).

**Tablo 1.** Yağ asitlerinin sınıflaması

1.	Doymuş yağ asitleri
2.	Doymamış yağ asitleri <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tekli doymamış (monounsatüre)</li> <li>b. Çoklu doymamış (poliunsatüre)</li> </ul>
3.	Hidroksi yağ asitleri
4.	Karboksilik yağ asitleri

**Doymuş yağ asitleri:** Çift bağ içermezler. Bitkisel ve hayvansal yağlarda karbon sayıları 4'den 26'ya kadar olan doymuş yağ asitleri mevcuttur. 2-6 karbonluları kısa zincirli, 8-12 karbonluları orta zincirli, daha fazla karbonluları uzun zincirli olarak tanımlanır. En fazla bulunanlar sırasıyla palmitik, stearik, miristik ve araşidik asitlerdir. Palmitik asit bitkisel, stearik asit ise hayvansal yağlarda daha fazla bulunur (Tablo 2).

**Tablo 2.** Doymuş yağ asitleri

<b>Adı</b>	<b>C sayısı</b>	<b>Formülü</b>	<b>Bulunduğu yer</b>
n-Bütirik asit	4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	Tereyağı
Kaproik asit	6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	Tereyağı
Kaprilik asit	8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	Tereyağı
Pelargonik asit	9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	Patates yağı
Kaprik asit	10	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH	Hayvansal ve bitkisel
Laurik asit	12	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	Defne yağı
Tridesilik asit	13	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> COOH	Hayvansal yağlar
Miristik asit	14	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> COOH	Hayvansal yağlar
Pentadesilik asit	15	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> COOH	Hayvansal yağlar
Palmitik asit	16	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH	Hayvansal yağlar
Margarik asit	17	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> COOH	Koyun yağı
Stearik asit	18	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	Bitkisel yağ
Araşidik asit	20	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH	Yer fıstığı, koza yağı
Behenik asit	22	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> COOH	Yer fıstığı yağı
Lignoserik asit	24	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>22</sub> COOH	Yer fıstığı yağı
Serotik asit	26	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>24</sub> COOH	Balmumu
Montanik asit	28	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>26</sub> COOH	Balmumu
Melissik asit	30	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>28</sub> COOH	Balmumu
Lakseroik asit	32	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>30</sub> COOH	Doğal mumlar

**Doymamış yağ asitleri:** Bir ya da daha fazla çift bağa sahiptirler. Doğadaki yağ asitlerinde 1-6 kadar çift bağ mevcuttur. Doğada ve insan organizmasında en sık bulunan doymamış yağ asidi oleik asittir. İnsan organizmanizmasında en sık bulunan diğer doymamış yağ asitleri ise iki çift bağli linoleik asit, üç çift bağli linolenik asit ve dört çift bağli araşidonik asittir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Doymamış yağ asitleri

<b>Adı</b>	<b>C sayısı</b>	<b>Çift bağlar</b>	<b>Bulunduğu yer</b>
Krotonik asit	4	$\Delta^2$	Kroton yağı
Miristoleik asit	14	$\Delta^9$	Tereyağı, balık, karaciğer yağı
Palmitoleik asit	16	$\Delta^9$	Tereyağı balık hayvansal yağlar
Oleik asit	18	$\Delta^9$	Bitkisel ve hayvansal yağlar
Vaksenik asit	18	$\Delta^{11}$	Tereyağı
Gadoleik asit	20	$\Delta^9$	Beyin fosfolipidleri, balık yağı
Erüsik asit	22	$\Delta^{13}$	Çeşitli tohum yağları
Nervonik asit	24	$\Delta^{15}$	Beyin fosfolipidleri
Sorbik asit	6	$\Delta^{2,4}$	Ham tıvez yağı
Linoleik asit	18	$\Delta^{9,12}$	Bitkisel ve hayvansal yağlar
Linolenik asit	18	$\Delta^{9,12,15}$	Memeli hayvan karaciğeri
Eleostearik asit	18	$\Delta^{9,11,13}$	Tohum yağları
$\gamma$ - Linolenik asit	18	$\Delta^{6,9,12}$	Çuha çiçeği tohumu yağı
Moroktik asit	18	$\Delta^{4,8,12,15}$	Balık yağı
Araşidonik asit	20	$\Delta^{5,8,11,14}$	Hayvan fosfolipidleri
Timnodonik asit	20	$\Delta^{4,8,12,15,18}$	Balık yağı
Kupanodonik asit	22	$\Delta^{4,8,12,15,19}$	Beyin
Nisinik asit	24	$\Delta^{4,8,12,15,18,21}$	Balık vağı

Gaz kromatografisi ile yapılan çalışmalarda insan serum ve dokularında 60 tane yağ asidinin olduğu belirlenmiştir. Bunların sadece bir bölümü biyolojik çalışmalarda metabolik olaylarla ilişkilidir (108).

Yağ asitlerinin metabolik enerji kaynağı ve hücre homoestazisinde önemli rol aldığı, insan immun sistemini etkilediği ve bazılarının antimikrobiyal ve antikanser aktivite gösterdiği savunulmaktadır (105,106).

## 2.7. Amino Asitler

Amino asitler, yapılarında hem amino grubu ( $-NH_2$ ) hem de karboksil grubu ( $-COOH$ ) içeren bileşiklerdir. Doğada 300 kadar farklı amino asit bulunmaktadır. Amino asitlerin standart amino asitler diye bilinen 20 tanesi, karakteristik sayı ve diziliş sırasında bir düz zincirde birbirlerine kovalent olarak bağlanarak proteinleri oluştururlar. Standart amino asitler, DNA tarafından kodlanan ve proteinleri oluşturan birimlerdir.

Bir standart amino asit polipeptit zinciri yapısına girdikten sonra bir modifikasyona uğrarsa nonstandart amino asitler diye bilinen bazı amino asitler oluşabilir. Örneğin prolin, kollajen içerisinde hidroksiprolin okside olur. Birçok enzim aktivitesi, serin, treonin ve tirozin birimlerinin fosforilasyonu ile düzenlenir. Glikoproteinlerde serin, treonin, asparajin amino asitlerine, galaktoz, glukoz, mannoz, diğer şekerler veya oligosakkaritler bağlanmıştır. Tiroglobülin yapısındaki tirozin, tiroit hormonlarına dönüştürülür (109).

Standart amino asitler, aynı karbon atomuna bağlanmış bir amino grubu ve bir karboksil grubu içerirler. Fizyolojik pH' da, amino grubu proton taşır ve pozitif yüklüdür; karboksil grubundan ise proton ayrılmıştır ve negatif yüklüdür.

Standart amino asitlerde amino ve karboksil gruplarının bağlı olduğu karbon atomu  $\alpha$ -karbon atomu diye anılır. R grubu bir zincirde ek karbonlar içeriyorsa bu karbonlar  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  gibi harflerle belirtilirler.

Standart amino asitler, üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterilirler:



**Tablo 4.** Standart amino asitlerin üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterimi

Amino asit	Kısaltma		Amino asit	Kısaltma	
Glisin	Gly	G	Treonin	Thr	T
Alanin	Ala	A	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Metiyonin	Met	M
Lösin	Leu	L	Asparajin	Asn	N
İzolösin	Ile	I	Glutamin	Gln	Q
Prolin	Pro	P	Aspartat	Asp	D
Fenilalanin	Phe	F	Glutamat	Glu	E
Tirozin	Tyr	Y	Lizin	Lys	K
Triptofan	Trp	W	Arjinin	Arg	R
Serin	Ser	S	Histidin	His	H

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu'ndan onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babaları, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınarak yapılmıştır.

#### 3.1. Hastalar

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Talasemi Merkezinde takip edilen, 7-30 yaş arası düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan toplam 40 hastanın verileri kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması  $18,57 \pm 5,7$  yıl idi. Tüm hastalar Hb düzeyleri 10 gr/dL üzerinde bulunacak şekilde her ay 15 cc/kg' dan eritrosit transfüzyonu alırken tümü 30 mg/k/gün' den deferasiroks ile düzenli şelasyon tedavisi aldılar. Hastaların fizik muayene bulguları kaydedildi.

#### 3.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Çalışmaya katılan tüm hastalardan aldıkları son transfüzyondan mümkün olan en geç dönemde (3-4 hafta sonra) ferritin, amino asit ve yağ asit düzeyleri, malondialdehit, katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz düzeyleri için kanlar alındı. Antioksidan düzeyleri için sabah aç karnına brakial venden EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı. Serum ferritin düzeyi için düz polistren tüpe 4 ml venöz kan örneği alındı. Serum amino asit ve yağ asidi düzeyleri için sabah aç karnına 1'er ml venöz kan örneği heparinli tüpe alındı.

Kan örneklerinden ferritin aynı gün çalışıldı. Antioksidan düzeyleri için alınan kanlar ise santrifüj edilerek ayrılan serumları  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

1. Ferritin tayini: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Talasemi Merkezi Biyokimya Laboratuvarında kemilüminesans esasına göre çalışan Immulyte 2000 cihazı ile çalışıldı.

Sonuçlar ng/ mL birimi şeklinde verildi.

2. Amino asit ve serbest yağ asit düzeylerinin ölçümü: Antalya İnterlab Laboratuvarında elektrospray tandem kütle spektrometre yöntemi ile çalışıldı.

Sonuçlar  $\mu\text{M/L}$  birimi şeklinde verildi.

3. Antioksidan düzeylerinin ölçümü: Süleyman Demirel Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

### **3.2.1. SOD Ölçümü**

Deneyin prensibi Wolliams ve arkadaşlarının metoduna dayanmaktadır. Sonuçlar U/g birimi şeklinde verildi (110).

### **3.2.2. GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü**

Deneyin prensibi Paglia ve Valentine'nin metoduna dayanmaktadır. Sonuçlar U/g hemoglobin birimi olarak ifade edildi (111).

### **3.2.3. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü**

Aebi metoduna dayalı olarak yapıldı. Sonuçlar U/g hemoglobin birimi olarak ifade edildi (112).

### **3.2.4. Lipit Peroksidasyonunun Tayini**

Lipit peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, Draper ve Hadley'in çift kaynatmalı tiyobarbitürik asit reaktivitesi metodu kullanarak ölçüldü. Sonuçlar nmol/g protein olarak ifade edildi (113).

## **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15,0 paket programı kullanıldı. Analizde veriler arası karşılaştırmada Mann Whitney U testi, ilişki göstermek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı. P değerinin 0,05' den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubunda 25 kız, 15 erkek hasta mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması  $18,57 \pm 5,7$  yıl idi. 0-14 yaş arası 8, 15-19 yaş arası 22, 20-24 yaş arası 2,  $>25$  yaş arası 8 hasta mevcuttu. En fazla hasta sayısı 15-19 yaş grubundaydı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların demografik özellikleri

Özellikler		Sayı	%
Yaş Grupları	0-14	8	20
	15-19	22	55
	20-24	2	5
	$\geq 25$	8	20
Cinsiyet	Erkek	15	37,5
	Kız	25	62,5
Toplam		40	100

Cinsiyete göre serum yağ asidi düzey ortalamaları karşılaştırıldı. Kız talasemi hastalarında yağ asitlerinden C6-hekzanoil düzey ortalaması, erkek talasemi hastalarına göre daha yüksek saptandı. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0,03$ ). Diğer yağ asidi ortalama düzeyleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Cinsiyete göre yağ asidi düzey ortalamaları ( $\mu\text{M/L}$ ) ve karşılaştırmalı sonuçları

	<b>Erkek Ort+SS</b>	<b>Kız Ort+SS</b>	<b>p değeri*</b>
<b>Karnitin</b>	16,33±4,39	19,25±6,48	0,13
<b>C2-asetil</b>	25,63±30,57	20,57±10,28	0,45
<b>C3-propionil</b>	0,99±0,49	1,03±0,46	0,79
<b>C4-butiril</b>	0,43±0,69	0,24±0,15	0,19
<b>C5:1-tigilil</b>	0,027±0,048	0,025±0,041	0,88
<b>C5-izovaleril</b>	0,06±0,03	0,08±0,09	0,38
<b>C4-OH-3 OHbutiril</b>	0,03±0,01	0,04±0,05	0,30
<b>C6-hekzanoil</b>	0,03±0,01	0,04±0,01	<b>0,03</b>
<b>C5OH-3 hidroksiizovaleril</b>	0,08±0,04	0,09±0,03	0,6
<b>C8-oktanoil</b>	0,08±0,05	0,08±0,03	0,94
<b>C10-dekanoil</b>	0,09±0,10	0,12±0,04	0,25
<b>C5DC-glutaril</b>	0,06±0,09	0,04±0,01	0,36
<b>C12-dodekanoil</b>	0,13±0,13	0,12±0,05	0,88
<b>Metilglutaril</b>	0,03±0,07	0,02±0,01	0,35
<b>C14:1</b>	0,07±0,03	0,12±0,13	0,12
<b>C14-miristol</b>	0,13±0,21	0,09±0,08	0,41
<b>C14OH-3 hidroksimiristoil</b>	0,008±0,006	0,018±0,023	0,09
<b>C16:1-palmitoleil</b>	0,046±0,024	0,083±0,124	0,26
<b>C16-palmitoil</b>	3,77±13,06	0,47±0,44	0,21
<b>C16:1OH-3 hidroksipalmitoleil</b>	0,02±0,01	0,04±0,04	0,33
<b>C16:1OH-3 hidroksipalmitoil</b>	0,012±0,004	0,033±0,107	0,45
<b>C18:1-oleil</b>	4,03±14,37	0,51±0,57	0,22
<b>C18-stearoil</b>	0,30±0,16	0,31±0,37	0,95
<b>C18:1OH-3 hidroksioleil</b>	0,012±0,009	0,015±0,020	0,52

\*Mann Whitney U

Cinsiyete göre serum amino asit düzey ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Cinsiyete göre amino asit düzey ortalamaları ( $\mu\text{M/L}$ ) ve karşılaştırmalı sonuçları

	<b>Erkek Ort+SS</b>	<b>Kız Ort+SS</b>	<b>p değeri*</b>
<b>Valin</b>	128,88±24,77	123,76±21,85	0,49
<b>Lösin/izolösin</b>	101,96±19,65	106,58±22,8	0,51
<b>Metiyonin</b>	14,19±3,13	16,07±4,51	0,16
<b>Fenil Alanin</b>	39,74±8,18	39,73±9,70	0,99
<b>Tirozin</b>	46,00±12,92	45,12±12,75	0,83
<b>Aspartat</b>	65,65±16,65	65,85±17,79	0,97
<b>Glutamat</b>	178,67±40,06	169,68±43,99	0,52
<b>Ornitin</b>	50,98±20,72	49,88±14,75	0,84
<b>Sitrulin</b>	33,40±42,08	19,18±5,50	0,21
<b>Glisin</b>	223,56±123,65	229,42±122,45	0,88
<b>Alanin</b>	305,23±190,39	259,17±219,53	0,54
<b>Arjinin</b>	3,05±3,88	1,85±2,87	0,27

\*Mann Whitney U

Yağ asidi düzeyleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldı. Serum yağ asidi düzeyleri yaş gruplarına göre değişmesine rağmen aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Yaş gruplarına göre yağ asidi düzeyleri ( $\mu\text{M/L}$ )

	<b>0-14 yaş Ort+SS</b>	<b>15-19 yaş Ort+SS</b>	<b>20-24 yaş Ort+SS</b>	<b><math>\geq 25</math> yaş Ort+SS</b>	<b>p değeri*</b>
<b>Karnitin</b>	18,01 $\pm$ 4,11	19,60 $\pm$ 6,76	16,05 $\pm$ 2,47	14,87 $\pm$ 4,35	0,291
<b>C2-asetil</b>	19,32 $\pm$ 9,67	26,20 $\pm$ 26,09	17,45 $\pm$ 3,04	16,61 $\pm$ 5,23	0,377
<b>C3-propionil</b>	1,14 $\pm$ 0,51	1,12 $\pm$ 0,44	0,68 $\pm$ 0,09	0,69 $\pm$ 0,42	0,081
<b>C4-butiril</b>	0,29 $\pm$ 0,21	0,25 $\pm$ 0,13	0,20 $\pm$ 0,13	0,53 $\pm$ 0,96	0,87
<b>C5:1-tigilil</b>	0,03 $\pm$ 0,66	0,01 $\pm$ 0,009	0,05 $\pm$ 0,06	0,03 $\pm$ 0,06	0,83
<b>C5-izovaleril</b>	0,13 $\pm$ 0,15	0,07 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,02	0,06
<b>C4-OH-3OH butiril</b>	0,03 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,18	0,03 $\pm$ 0,00	0,48
<b>C6-hekzanoil</b>	0,03 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,02	0,48
<b>C5-OH-3 hidroksüizovaleril</b>	0,09 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,00	0,09 $\pm$ 0,03	0,83
<b>C8-oktanoil</b>	0,07 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,07	0,99
<b>C10-dekanoil</b>	0,08 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,07	0,16 $\pm$ 0,12	0,26
<b>C5DC-glutaril</b>	0,03 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,07	0,03 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,02	0,66
<b>C12-dodekanoil</b>	0,09 $\pm$ 0,05	0,144 $\pm$ 0,11	0,15 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,04	0,23
<b>Metilglutaril</b>	0,02 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,05	0,01 $\pm$ 0,07	0,01 $\pm$ 0,01	0,49
<b>C14:1</b>	0,09 $\pm$ 0,06	0,09 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,42	0,07 $\pm$ 0,04	0,25
<b>C14-miristol</b>	0,11 $\pm$ 0,08	0,13 $\pm$ 0,18	0,05 $\pm$ 0,14	0,06 $\pm$ 0,04	0,32
<b>C14-OH-3 hidroksimiristoil</b>	0,02 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,00	0,006 $\pm$ 0,005	0,12
<b>C16:1-palmitoleil</b>	0,06 $\pm$ 0,05	0,08 $\pm$ 0,13	0,04 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,02	0,78
<b>C16-palmitoil</b>	0,47 $\pm$ 0,37	2,81 $\pm$ 10,77	0,24 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,15	0,21
<b>C16:1OH-3 hidroksipalmitoleil</b>	0,04 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,01	0,85
<b>C16:1OH-3 hidroksipalmitoil</b>	0,013 $\pm$ 0,009	0,036 $\pm$ 0,114	0,005 $\pm$ 0,007	0,011 $\pm$ 0,003	0,43
<b>C18:1-oleil</b>	7,47 $\pm$ 19,61	0,50 $\pm$ 0,52	0,20 $\pm$ 0,06	0,26 $\pm$ 0,19	0,18
<b>C18-stearoil</b>	0,35 $\pm$ 0,34	0,36 $\pm$ 0,34	0,06 $\pm$ 0,05	0,18 $\pm$ 0,10	0,09
<b>C18:1OH-3 hidroksioleil</b>	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,98

\*\*Kruskal Wallis Anova

Amino asit düzeyleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldı. Serum aminoasit düzeyleri yaş gruplarına göre değişmesine rağmen aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Yaş gruplarına göre amino asit düzeyleri ( $\mu\text{M/L}$ )

	<b>0-14 yaş</b> <b>Ort+SS</b>	<b>15-19 yaş</b> <b>Ort+SS</b>	<b>20-24 yaş</b> <b>Ort+SS</b>	<b><math>\geq 25</math> yaş</b> <b>Ort+SS</b>	<b>p</b> <b>değeri*</b>
<b>Valin</b>	116,25 $\pm$ 22,27	126,67 $\pm$ 23,37	149,50 $\pm$ 10,60	126,41 $\pm$ 21,93	0,29
<b>Lösin/izolösin</b>	102,73 $\pm$ 25,23	105,58 $\pm$ 19,82	105,50 $\pm$ 3,53	104,77 $\pm$ 27,57	0,93
<b>Metiyonin</b>	17,25 $\pm$ 4,54	14,83 $\pm$ 4,31	15,85 $\pm$ 0,63	14,85 $\pm$ 3,52	0,35
<b>Fenil Alanin</b>	45,48 $\pm$ 12,58	38,40 $\pm$ 8,30	34,15 $\pm$ 1,62	39,05 $\pm$ 6,18	0,37
<b>Tirozin</b>	52,58 $\pm$ 17,14	44,66 $\pm$ 11,57	37,30 $\pm$ 0,98	42,52 $\pm$ 10,37	0,24
<b>Aspartat</b>	59,41 $\pm$ 19,61	62,25 $\pm$ 15,06	78,00 $\pm$ 24,18	78,78 $\pm$ 13,01	0,05
<b>Glutamat</b>	186,62 $\pm$ 44,33	165,82 $\pm$ 43,48	183,00 $\pm$ 39,59	176,87 $\pm$ 40,90	0,59
<b>Ornitin</b>	47,43 $\pm$ 14,97	53,20 $\pm$ 18,49	46,10 $\pm$ 2,54	46,20 $\pm$ 17,2	0,69
<b>Sitrulin</b>	16,30 $\pm$ 3,76	26,07 $\pm$ 29,49	23,90 $\pm$ 3,39	28,57 $\pm$ 34,46	0,24
<b>Glisin</b>	233,35 $\pm$ 89,98	230, $\pm$ 6689,98	182,00 $\pm$ 35,52	222,95 $\pm$ 188,58	0,49
<b>Alanin</b>	200,30 $\pm$ 168,49	263,09 $\pm$ 222,07	197,50 $\pm$ 27,57	396,14 $\pm$ 202,89	0,19
<b>Arjinin</b>	2,53 $\pm$ 2,86	1,99 $\pm$ 3,16	6,13 $\pm$ 8,43	1,98 $\pm$ 2,74	0,78

\*Kruskal Wallis Anova

Çalışmaya alınan talasemi hastalarında yağ asitlerinden serbest karnitin 1 hastada (% 2,5), C2- asetil 3 hastada (% 7,5), C3- propionil 8 hastada (% 20), C16- palmitoil 14 hastada (% 32,5) düşük, C18:1- oleil 2 hastada (% 5) yüksek saptandı. Diğer yağ asidi düzeyleri normal aralıkta bulundu.

Normal ve düşük karnitin düzeyine sahip hastaların MDA, SOD, GSH-Px, katalaz ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında; karnitin düzeyi düşük olan hastanın MDA, SOD, CAT enzim düzeyleri, karnitin düzeyi normal olan hastaların ortalama enzim değerlerinden daha düşük, GSH-Px düzeyi daha yüksekti. Karnitin düzeyi düşük olan hastanın ferritin değeri, karnitin düzeyleri normal aralıkta olan hastaların ortalama ferritin değerinden daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10). Karnitin düzeyinin sadece bir hastada düşük olması istatistiksel anlamlılık olmamasının nedeni olabilir.



**Tablo 10.** Karnitin değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort ±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort±SS	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>Normal</b>	39	139,47±59	373,30±29	57,01±12	1935,85±41	4512,82±2106
<b>Düşük</b>	1	121,20	276,36	61,50	1482,84	6160,00
<b>p*</b>		0,94	0,95	0,60	0,30	0,40

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz  
n: Olgu sayısı

C2-asetil düzeyi 3 hastada düşük, 37 hastada normal aralıktaydı. Normal ve düşük C2-asetil düzeyine sahip hastaların MDA, SOD, GSH-Px, katalaz ve ferritin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 11). C2-asetil düzeyi düşük hastaların antioksidan enzim düzeyleri daha düşük iken MDA düzeyi daha yüksekti. C2-asetil düzeyi düşük hastaların ferritin değerleri ortalaması, C2-asetil düzeyi normal olanlardan daha yüksek bulunmasına rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 11.** C2-asetil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort ±SS	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>NORMAL</b>	37	137,06±55,0	387,25±297	57,22±12	1948,44±420	4523,48±2151
<b>DÜŞÜK</b>	3	161,5±106,1	168,96±93,0	55,92±5	1633,81±350	4930,33±1440
<b>p*</b>		0,91	0,21	0,92	0,24	0,69

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz  
n: Olgu sayısı

C3-propionil düzeyi 8 hastada düşük, 32 hastada normal aralıktaydı. Normal ve düşük C3-propionil düzeyine sahip hastaların MDA, SOD, GSH-Px, katalaz ve ferritin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 12). C3-propionil düzeyi düşük hastaların MDA düzeyi ve antioksidan enzim düzeyleri daha düşüktü. C3-propionil düzeyi düşük hastaların ferritin değerleri ortalaması, C3-propionil düzeyi normal olanlardan daha yüksek bulunmasına rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 12.** C3-propionil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort SS	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>NORMAL</b>	32	140,55±56	371,21±283	57,97±12	1968,66±437	4492,75±2036
<b>DÜŞÜK</b>	8	132,09±73	369,53±345	53,72±9	1752,09±307	4799,00±2453
<b>P*</b>		0,50	0,75	0,39	0,31	0,63

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz

n: Olgu sayısı

C-16 palmitoilin düşük olan 14 hastada, MDA değerlerinin ortalaması 155,47±59 nmol/gr iken C-16 palmitoilin normal olduğu 26 hastada MDA değerlerinin ortalaması 129,38±56 nmol/gr idi, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,02) (Tablo 13). Normal ve düşük C16-palmitoil düzeyine sahip hastaların SOD, GSH-Px, katalaz değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. C-16 palmitoilin düşük olan 14 hastada, ferritin değerlerinin ortalaması 5.595,8±1936 ng/dL iken C-16 palmitoilin normal olduğu 26 hastada ferritin değerlerinin ortalaması 3.993,0±1991 ng/dL idi, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,01) (Tablo 13).

**Tablo 13.** C16-palmitoil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort ±SS	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>NORMAL</b>	26	129,38±56	396,82±315	59,75±12	1956,73±435	3993,00±1991
<b>DÜŞÜK</b>	14	155,47±59	322,69±245	52,24±8	1866,22±399	5595,85±1936
<b>P*</b>		<b>0,02</b>	0,70	0,05	0,61	<b>0,01</b>

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz

n: Olgu sayısı

C18:1-oleil düzeyi 2 hastada yüksek, 38 hastada normal aralıktaydı. Normal ve yüksek C18:1-oleil düzeyine sahip hastaların MDA, SOD, GSH-Px, katalaz ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 14).

**Tablo 14.** C18:1 oleil değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort ±SD	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>NORMAL</b>	38	138,20±60	366,86±288	56,81±121	1898,45±414	4577,78±2148
<b>YÜKSEK</b>	2	153,28±20	447,22±477	62,93±8	2401±153	4102,00±315,3
<b>p*</b>		0,41	0,83	0,50	0,09	0,92

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz  
n: Olgu sayısı

Amino asitlerden; metiyonin 2 hastada (% 5), glisin 4 hastada (% 10) düşük saptandı. Diğer aminoasit düzeyleri normal aralıkta bulundu.

Metiyonin düzeyi 2 hastada düşük, 38 hastada normal aralıktaydı. Normal ve düşük metiyonin düzeyine sahip hastaların MDA, SOD, GSH-Px, katalaz ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Metiyonin değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort ±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort ±SS	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>NORMAL</b>	38	141,18±59	382,76±294	57,09±12	1926,32±41	4593,94±2141
<b>DÜŞÜK</b>	2	99,60±25	145,0±42	57,74±4	1885,62±70	3795,0±634
<b>p*</b>		0,31	0,31	0,97	0,87	0,57

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz  
n: Olgu sayısı

Glisin düzeyi 2 hastada düşük, 38 hastada normal aralıktaydı. Normal ve düşük glisin düzeyine sahip hastaların MDA, SOD, GSH-Px, katalaz ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Glisin değerleri ile MDA, antioksidan enzimler ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	MDA ort ±SS	CAT ort ±SS	GSH-Px ort±SS	SOD ort ±SS	FERRİTİN ort±SS
<b>NORMAL</b>	36	142,43±60	363,47±293	57,56±12	1910,36±408	4650,36±1963
<b>DÜŞÜK</b>	4	109,78 ±22	437,54 ±309	53,17±10	2045,68±567	3686,75±3315
<b>P*</b>		0,27	0,58	0,47	0,60	0,28

\*Mann Whitney U

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz  
n: Olgu sayısı

Ferritin ile MDA ve antioksidan enzim düzeyleri araşındaki ilişki değerlendirildi. Ferritin arttıkça SOD düzeyinin artmasına ve MDA, GSH-Px, katalaz düzeylerinin azalmasına rağmen aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı. Demir yükü arttıkça oksidatif stress artmaktadır (Tablo 17) .

**Tablo 17.** Ferritin, MDA, CAT, GPX, SOD arasındaki korelasyonlar

	Ferritin (r;p)	MDA (r;p)	CAT (r;p)	GSH-Px (r;p)	SOD (r;p)
<b>Ferritin</b>	1	-0,012;0,943	-0,106;0,515	-0,014;0,933	0,274;0,092
<b>MDA</b>		1	0,036;0,830	0,147;0,380	-0,060;0,726
<b>CAT</b>			1	-0,006;0,971	0,203;0,216
<b>GPX</b>				1	0,062;0,707
<b>SOD</b>					1

r: Pearson korelasyon katsayısı

MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz,SOD: Süperoksit Dismutaz

Ferritin ile amino asit düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ferritin ile glutamat (r= -0,401; p= 0,010) arasında çok zayıf negatif korelasyon saptandı. Demir yükü arttıkça bu amino asit düzeyinde azalma olmaktadır (Tablo 18). Diğer amino asit düzeyleri ile ferritin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 18.** Ferritin ile glutamat arasındaki korelasyon

	Ferritin (r;p)	Glutamat (r;p)
<b>Ferritin</b>	1	<b>-0,401;0,010</b>
<b>Glutamat</b>		1

r: Pearson korelasyon katsayısı

Ferritin ile yağ asidi düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ferritin ile karnitin ( $r = -0,321$ ;  $p = 0,043$ ), C6-hekzanoil ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,007$ ), C8-oktanoil ( $r = -0,438$ ;  $p = 0,005$ ), C12-dodekanoil ( $r = -0,313$ ;  $p = 0,049$ ), C14-miristoil ( $r = -0,378$ ;  $p = 0,016$ ) arasında çok zayıf negatif korelasyon saptandı. Demir yükü arttıkça bu yağ asit düzeylerinde azalma olmaktadır (Tablo 19).

**Tablo 19.** Ferritin ile yağ asitleri arasındaki korelasyonlar

	Ferritin (r;p)	Karnitin (r;p)	C6-hekzanoil (r;p)	C8-oktanoil (r;p)	C12-dodekanoil (r;p)	C14-miristoil (r;p)
<b>Ferritin</b>	1	<b>-0,321;0,043</b>	<b>-0,422;0,007</b>	<b>-0,438;0,005</b>	<b>-0,313;0,049</b>	<b>-0,378;0,016</b>
<b>Karnitin</b>		1	<b>0,354;0,025</b>	0,309;0,053	0,155;0,339	0,259;0,107
<b>C6-hekzanoil</b>			1	<b>0,472;0,002</b>	0,276;0,084	<b>0,315;0,047</b>
<b>C8-oktanoil</b>				1	0,086;0,597	0,197;0,122
<b>C12-dodekanoil</b>					1	<b>0,839;0,000</b>
<b>C14-miristoil</b>						1

r: Pearson korelasyon katsayısı

Çalışmaya alınan hastaların ferritin değerleri 3.883,7 ng/dL ile 5.224,2 ng/dL arasındaydı, ortalama ferritin değeri 4.554,0±2.095,8 ng/dL saptandı. MDA, CAT, GSH-Px, SOD değer aralıkları ve ortalamaları tablo 20' de gösterilmiştir.

**Tablo 20.** Ferritin, MDA, antioksidan enzimlerin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri

	Ort ±SS	En düşük değer	En yüksek değer
<b>Ferritin (ng/dL)</b>	4554,0±2095,8	3883,7	5224,2
<b>MDA (nmol/g)</b>	138,9±58,6	119,7	158,2
<b>CAT (U/g Hb)</b>	370,8±292,0	277,4	464,2
<b>GSH-Px (U/g Hb)</b>	57,1±11,9	53,2	60,9
<b>SOD (U/g Hb)</b>	1924,2±419,9	1788,1	2060,3

## 5. TARTIŞMA

Talasemi otozomal resesif geçiş gösteren heterozigot formda taşıyıcılığa, homozigot formda hastalığa yol açan kronik hemolitik bir anemidir (114). Globin zincirlerinin yapımındaki şiddetli dengesizlikler farklı talasemi fenotiplerinin ortaya çıkmasına yol açar. Talasemik eritrositlerin serbest radikallerle oluşan oksidatif hasarı, lipit peroksidasyonu ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir (90,115).

Günümüzde uygun kan transfüzyonu uygulamalarıyla, talasemi hastalarının yaşam sürelerinde artışla beraber, demir bağımlı organ toksisitesi ve oksidatif hasar prognostik faktörler arasında önemli yer tutmaktadır.

Oksidatif hasar, çeşitli hastalıklarda ve kanser türlerinde birçok patofizyolojik sürecin erken evrelerinde önemli rol oynamaktadır. Talasemi hastalarında eritrosit seri öncülleri ve dolaşımdaki eritrositlerde yüksek dansiteli eşleşmemiş  $\alpha$ -Hb zincirleri artmıştır. Eşleşmemiş  $\alpha$ -Hb zincirlerinin artışı eritrositleri oksidasyon ve denatürasyona karşı dayanıksız kılar. Otoksidasyon artışı ile beraber superoksit oluşumunda artar. Lipit peroksidasyon artışı ve beraberinde MDA artışı gerçekleşir (115). Talasemik eritrositlerin reaktif oksijen türleri ile oluşan oksidatif hasarı lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve antioksidan savunma sistemi bileşenleri ile belirlenebilir. Eritrositlerde bulunan SOD ve katalaz gibi antioksidan enzimler hücre içinde süperoksit ve hidrojen peroksitin birikmesini engellemektedirler.

Çalışmamızda talasemi majorlu hastalarda aminoasit ve yağ asidi düzeyleri ile antioksidan parametrelerden GSH-Px, SOD, katalaz, oksidatif hasarı gösteren lipit peroksidasyon ürünü MDA ve demir yükü göstergesi ferritin düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişkiler araştırıldı. Literatürde çeşitli çalışmalarda talasemi majorlu hastalarda oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (85,116). Ancak talasemi hastalarında aminoasit, serbest yağ asidi düzeyleri ile MDA ve antioksidan parametrelerden olan GSH-Px, SOD, katalaz arasındaki ilişkiye yönelik çalışmaya rastlanmadı.

### MDA Düzeyi

Bilindiği gibi serbest radikaller çoğunlukla hücre membranında lipit peroksidasyonuna yol açarak hücre hasarına neden olurlar. Lipid peroksidasyonu

hücre membran lipit tabakalarının bütünlüğünün, permeabilitesinin ve iyon transportunun bozulmasına yol açar ve neticede hücre ölür. Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden birisi de malondialdehittir. Eritrosit ve plazma MDA düzeyi in vivo serbest radikaller aracılığı ile oluşan doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (64,117). MDA düzeyi defans mekanizmalarınca temizlenemeyen serbest oksijen radikallerinin üretimini göstermektedir (118). Yapılan birçok çalışmada lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin talasemik hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır (119). Eritrosit MDA değeri talasemi majorlu olgularda Meral, Vives, Livrea, Cighetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda belirgin artış göstermiştir (77,90,119,120). Ünal çalışmasında beta talasemi, G6PD ve demir eksikliği anemisi gruplarını karşılaştırmış, beta talasemi grubunun MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuştur (121). Talasemili hastalarda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerindeki bu artış, serbest radikallerin eritrosit membranındaki labil poliansatüre yağ asitleri ile etkileşime girerek eritrosit hemolizi ve harabiyetinde major rol aldığını desteklemektedir. Lipit peroksidasyonunda artış serbest oksijen radikalleri artışını destekler, primer doku hasarı ile ilişkili olmasa bile hasarın şiddetini artırabilir. Bununla beraber Chakraborty ve arkadaşları çalışmalarında talasemi majorlü olgularla, kontrol grubunun MDA düzeyleri arasında anlamlı fark gözlememişlerdir (96). MDA' nın yüksek reaktif olan karbonil gruplarının, protein ve fosfolipitlerin amino gruplarıyla çapraz bağ oluşturabileceği ve oluşan bu çapraz bağlardan sonra eritrosit membranının sertleşip dalakta yıkılabileceği vurgulanmıştır. MDA düzeylerinde, hasta ve kontrol grup arasında fark saptanmamasının nedenini bu şekilde açıklanmıştır.

### **MDA ve C 16-palmitoil**

Çalışmamızda düşük yağ asidi düzeyine sahip hastaların MDA düzeyleri değerlendirildiğinde, sadece C16-palmitoil ile MDA arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu, yağ asidi düzeylerinden düşük saptadığımız hasta sayısının en fazla olduğu yağ asidinin C16-palmitoil olmasından kaynaklanabilir. C16-palmitoil düzeyi düşük hastaların MDA değerlerinin ortalaması, C16-palmitoil düzeyi normal olan hastalara göre daha yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Yağ asitleri doğal membranların çok önemli yapısal elemanları olup membranların büyük parçasını oluştururlar (105,106). C16-

palmitoil düzeyindeki bu azalma serbest radikaller aracılığı ile oluşan doku hasarının bir göstergesi olabilir. Yapılan literatür taramasında talasemi majorlu hastalarda serbest yağ asidi düzeyleri ile ilgili benzer çalışmaya rastlanmamıştır.

### **Antioksidan Enzimler**

Antioksidan enzim düzeyleri ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Lipit peroksidasyonuna kompanse olarak, bazı yayınlarda antioksidan enzim düzeylerinde (SOD, GSH-Px, CAT) artış bildirilirken (77,78,81,94,95), bazı yayınlarda ise bu enzim düzeylerinde düşüş bildirilmiştir (96-101). Bu ise çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır; antioksidan enzim düzeylerinin düştüğü bir faz bulunmaktadır, oksidatif stresin devam etmesi ile de düzeyler tekrar yükselmektedir (118) veya yetersiz şelasyon uygulanmasının antioksidan düzeylerinde azalma yaptığı ileri sürülmüştür (103).

### **GSH-Px**

GSH-Px eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidan olup hidrojen peroksit ve lipit peroksitlerin redüksiyonunu kataliz eden, tetramerik yapılı, 4 selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksit düzeylerinin yükselmesine ve hücre hasarına yol açmaktadır (122). Talasemik hastalarda yapılan çalışmalarda GSH-Px aktivitesi hakkında farklı bulgular mevcuttur. Bir kısım araştırmacı enzim düzeylerinde azalma (98,100,118,123,124) saptarken diğer kısım bunun tam tersini yani enzim düzeyinde artma olduğunu ifade etmiştir (74,77,81,94,95). Chekir ve arkadaşları 56 talasemi majorlu hastada yaptıkları çalışmada GSH-Px değeri ortalamasını  $64,12 \pm 11,2$  U/g Hb saptayarak kontrol gurubuna göre artmış olduğunu vurgulamışlardır (81). Benzer şekilde çalışmamıza alınan hastaların GSH-Px değeri ortalaması  $57,12 \pm 11,9$  U/g Hb saptanmıştır. Bununla beraber Phumala ve arkadaşları GSH-Px düzeyinde azalma saptamış ve bu azalmanın artmış süperoksid-anyon üretimine sekonder GSH-Px inaktivasyonu sonucu geliştiğini belirtmişlerdir. Ayrıca kronik hemolizin serbest radikal hasarında rolü olabileceği öyle ki oraklaşmış eritrositlerde SOD düzeylerinde artış GSH-Px düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (82).



## **SOD**

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksidi hidrojen perokside ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalize eden bir enzimatik antioksidandır. Oluşan reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır (99). Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir (59). Çalışmamızda lipit peroksidasyon ürünü MDA düzeyi artarken SOD düzeyinde azalma olduğu saptansada bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 17).

Literatürde talasemik hastalarda SOD enzim düzeyi artmış (78,111,118) veya azalmış olarak (100,125,126) saptanmıştır. Artışının gözlemlendiği çalışmalarda, oksidatif stres ile savaşmada süperoksit iyon yapımını muhafaza etmek amacı ile SOD enziminin arttığı ifade edilmiştir (54,127). Meral ve arkadaşları 22 talasemi majorlu hastada yaptıkları çalışmada SOD değerleri ortalamasını 2.420 U/g Hb saptamışlar, kontrol ve demir eksikliği anemisi gruplarına göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir (77). Bizim çalışmamıza alınan hastaların SOD değerleri ortalaması 1.924,2±419,9 U/g Hb saptanmıştır.  $\beta$ -TM<sup>l</sup> li olgularda SOD enziminin azalması ise yapım, aktivasyon veya salınım ile ilgili yetersizlikten kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (101).

## **Katalaz**

Diğer antioksidan düzeylerine benzer olarak katalaz düzeyinde de farklı bulgular mevcuttur. Katalaz ve GSH-Px  $H_2O_2$ 'yi etkisiz hale getirerek hücreyi peroksidatif hasardan korurlar. Kalpravidh ve arkadaşları, hücreyi oksidatif hasardan korumak amaçlı diğer antioksidan enzimlerle birlikte katalaz aktivitesinin artmış olduğunu belirtmişlerdir (94). Chakraborty ve arkadaşları azalmış katalaz aktivitesinin hidrojen peroksit bağımlı lipit peroksidasyonuna katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (96). Das ve arkadaşları, SOD düzeyinde artışla birlikte katalaz aktivitesinde azalma oluşmasını intrasellüler hidrojen peroksit birikiminin göstergesi olduğunu savunmuşlardır (123). Cheng ve arkadaşları ise alfa-talasemi hastalarında benzer olarak katalaz aktivitesinde % 40 azalma saptamışlar ve bunu antioksidan rezervin azalmasına bağlamışlardır (126).

Çalışmamızda serum yağ asidi ve aminoasit düzeyleri düşük olan hastalar ile normal olan hastaların eritrosit GSH-Px, SOD ve CAT enzim aktiviteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç, anormal yağ asidi ve aminoasit düzeyine sahip hasta sayısının az olmasına bağlanabileceği gibi, yağ asidi ve aminoasit düzeyleri üzerine etkili başka faktörler olabileceğini de düşündürmektedir.

### **Ferritin**

$\beta$ -TM' li hastalarda yaşamı tehdit eden faktörlerden en önemlisi özellikle tekrarlanan kan transfüzyonlarına bağlı olarak gelişen demir yüküdür (35). Ferritin, primer olarak demiri depolayan hücre içi bir moleküldür. Plazma veya serum ferritin konsantrasyonu vücut demir yükünü indirek değerlendirmede en sık kullanılan non-invazif biyokimyasal belirteçtir. Talaseminin patogeneğinde demir yüklenmesi sonucu oluşan artmış oksidatif yıkım önemlidir. Kronik demir yüklenmesinde; lipit peroksidasyonunun artışı, demir yüklenen deney hayvanlarında ve talasemili hastaların organlarında gösterilmiştir. Beta talasemili hastalarda demir yüklenmesi sonucunda serum Fe konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak hücre ve organel membranlarında peroksidatif hasarın arttığı gösterilmiştir (119).

Livrea ve arkadaşları, ortalama ferritin düzeyi  $1.866 \pm 996$  ng/mL olan 42  $\beta$ -TM'li olguda serum ferritin düzeyi ile MDA arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (119). Benzer bir çalışmada, Naithani ve arkadaşları, 50  $\beta$ -TM' li olguda serum ferritin düzeyini  $3.709 \pm 1.625$  ng/mL olarak saptamışlar ve serum ferritin düzeyi ile GSH-Px düzeyi arasında negatif diğer oksidan stres oluşturan parametreler ile arasında ise pozitif korelasyon gözlemişlerdir (118). Serum ferritin düzeyini  $4.554 \pm 2.095$  ng/mL olarak saptadığımız  $\beta$ -TM' li olgularımızda, serum ferritin düzeyi ile antioksidan enzim düzeyleri (CAT, SOD, GSH-Px) ve MDA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bulgularımız,  $\beta$ -TM' li hastalarda serbest radikal üretimi ve sonuçta oluşan peroksidatif doku hasarıyla oksidatif stres artışında, demir yüklenmesinin dışında başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Ferritin ile aminoasitlerden glutamat ve yağ asitlerinden karnitin, C6-hekzanoil, C8-oktanoil, C12-dodekanoil, C14-miristoil arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

### **Amino Asitler**

Vander Jagt DJ ve arkadaşları orak hücreli anemili çocuklarda yaptıkları çalışmada plazma amino asit konsantrasyonlarında düşme, üriner amino asit kaybında artış saptamış ve bunun büyüme hızındaki azalmaya katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (128). Abdulrazzaq ve arkadaşları talasemi majorlu çocuklarda yaptığı benzer bir çalışmada izolösin, fenilalanin, tirozin, taurin, glutamin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptamışlardır. Talasemi hastalarındaki hücresel olaylarda artmış aminoasit kullanımına dikkat çekmişler ve yeterli alımın dahi ihtiyacı karşılayamayabileceğini vurgulamışlardır. Bununla beraber esansiyel olmayan amino asitlerden glutamat, serin ve prolin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlar ve bunu amino asit üretiminin yeterli olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (129).

Çalışmamızda esansiyel amino asitlerden metiyonin iki hastada ve esansiyel olmayan amino asitlerden glisin dört hastada düşük saptandı, diğer amino asit düzeyleri normal aralıkta bulundu. Metiyonin ve glisin düzeyleri düşük olan hastalar ile bu amino asit düzeyleri normal olan hastaların MDA, antioksidan enzimler ve ferritin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu ilişkinin değerlendirmesinde sayı olarak daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

### **Yağ Asitleri**

Çalışmaya alınan talasemi hastalarında bakılan yağ asiti düzeylerinden düşük saptadığımız C2-asetil, C3-propionil ve yüksek saptadığımız C18:1-oleil ile MDA ve antioksidan enzimler arasında önemli ilişki saptanmadı. Yağ asitlerinden karnitin ve C16-palmitoil ile ilgili sonuçlar ise çalışmanın en önemli göze çarpan bulgularıydı.

## Karnitin

Son yıllarda  $\beta$ -talasemi majorun standart tedavisine alternatif olarak bazı yeni tedaviler denenmektedir.  $\beta^0$  talasemili hastalardaki  $\beta$ -globulin zincir yapımının eksikliği, eritrositlerdeki  $\alpha$ -globulin ile  $\beta$ -globulin zincirleri arasındaki dengenin bozulmasına neden olur. HbF  $\beta$  zincir hemoglobinopatilerin kliniğini hafifletir (130,131). Fetal hemoglobinin  $\gamma$  zincirinin üretimini artırmak bu dengesizliği azaltır. Böylece eritropoezi düzeltir ve anemiye iyileştirir (132). Kısa zincirli yağ asitlerinin in vivo ortamda  $\gamma$  globulin gen yapımını ve eritropoezi uyardığı gösterilmiştir (133). Bu bileşiklerin kullanımı hücre çoğalmasına engel olmaları, plazmadaki yarı ömürlerinin kısa olması ve yüksek konsantrasyonda etki göstermeleri nedeniyle kısıtlıdır. Kısa zincirli yağ asitlerinin hidroksamik asit türevlerinin in vivo ortamda eritropoezi ve talasemik murin modellerinde fetal hemoglobin üretimini uyarabileceği belirtilmiştir (134). Perine ve arkadaşları az sayıda  $\beta$  hemoglobinopatili hastada yaptıkları çalışmada kısa süreli arginin butirat infüzyonunun hemoglobin F sayısını ve  $\gamma$ -globulin mRNA sentezini artırdığını saptamışlardır (135).

Oral biyoyararlanımı olan bütirat türevi L- karnitin, HbF yapımını uyarır ve oksidatif strese karşı eritrosit membranını korur. Tsagris ve ark. talasemi majorlu hastalarda serum karnitin seviyelerinin sağlıklı topluma göre daha düşük olduğunu ve bunun karaciğerde karnitin sentezinin azalmasıyla ilgili olabileceğini belirtmiştir (136). Çalışmamızda yer alan hastaların biri dışında karnitin düzeyleri normal aralıkta saptandı. Bu farklılık çalışmaya alınan hastaların karaciğer sentez fonksiyonlarının bozuk olmaması ile açıklanabilir. Kontrol grubu olmadığı için sağlıklı toplum karnitin düzeyleri ile karşılaştırma yapılamadı.

Karnitin yağ asitlerinin beta oksidasyonunda rol oynar ve enerji kaynağı olarak yağ asitlerini kullanan kalp ve iskelet kasları için önemlidir. Yapılan çalışmalarda ağızdan karnitin desteğinin, talasemi majorlu hastaların egzersiz dayanıklılığı ve fiziksel sağlığı üzerine olumlu etkilerinin olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak kan transfüzyon aralığını uzattığı saptanmıştır (137-139). El-Beshlawy ve arkadaşları talasemi hastalarında karnitin tedavisi sonrası, transfüzyon öncesi hemoglobin değerlerinin arttığını saptamışlardır (140).

### **Karnitin ve Ferritin**

Karaciğer karnitin sentezinde önemli rol oynar. Hemosiderozis gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan durumlar karnitin sentezini etkiler. Rudman ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda karnitin düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (141). Ferritin artmış karaciğer demir yükünün indirek göstergesidir. Çalışmamızda düşük karnitin seviyesine sahip olan hastanın ferritin düzeyi, normal karnitin düzeyine sahip hastaların ferritin değerleri ortalamasından daha yüksek olsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10). Merchant ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum ferritin düzeyi düşük olan talasemi hastalarında serum karnitin düzeylerini yüksek saptamışlardır (142). Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaları destekler şekilde, hastaların ferritin düzeyleri ile karnitin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 19). Bu sonuçtan yola çıkılarak, karaciğer demir yükünün artmasıyla bozulan hepatik fonksiyonların, karnitin düzeyinin düşmesinde sorumlu olduğu söylenebilir. Buna ek olarak çalışmamızda yağ asitlerinden C6-hekzanoil, C8-oktanoil, C12-dodekanoil, C14-miristoil ile ferritin arasında negatif korelasyon saptandı.

### **C 16-palmitoil**

Proteinlerin miristolasyonu ve palmitolasyonu, fonksiyonel olarak bulunmaları gereken plazma membranlarındaki lokalizasyonları açısından önemlidir. Palmitolasyon posttranslasyonel bir modifikasyon olup, reversibl (hiroksil amine duyarlı) yağ açıl tiyoester bağlarının oluşumu ile gerçekleşmektedir (143,144). Özellikle hücre membranlarının stabilizasyonunda palmitolasyon önemlidir. Palmitolasyon için de en önemli yağ asitleri 16 karbonlu doymuş yağ asitleridir. Bunların eksikliğinde hücre membran stabilitesi bozulur (145). Çalışmamızda 14 hastada C16-palmitoil düzeyi düşük bulundu. Ferritin ve MDA düzeyleri C16-palmitoil düzeyi düşük olan hastalarda, C16-palmitoil düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgular demir yüklenmesinin rol oynadığı serbest radikal üretimi ve sonuçta oluşan peroksidatif doku hasarı ile ilişkilendirilebilir. Buna ek olarak C16-palmitoil düzeyi düşük olan hastalarda ferritin ve MDA düzeylerinin yüksek bulunması, bu yağ asidinin oksidatif strese karşı koruyucu etkisinden kaynaklanabilir.

Sonuç olarak talasemi majorlu hastalarda kronik demir yüklemesine bağılı lipid peroksidasyonunda artış ve oksidatif hasar oluşmaktadır. MDA düzeyindeki yükseklik bu hasarın en güzel göstergesidir. Membran lipitleri ve proteinleri demire bağılı peroksidatif hasara aşırı duyarlılık gösterir. Çalışmamızda bakılan diğeri amino asit ve yağ asidi düzeyleri ile ilgili önemli sonuç elde edilemezken, C16-palmitoil düzeyindeki düşüklük en önemli göze çarpan bulguydu. C16-palmitoil düzeyi düşük hastaların ferritin ve MDA düzeylerinin yüksek saptanması bu yağ asidinin oksidatif strese karşı koruyucu etkisinden kaynaklanabilir.

Son yıllarda  $\beta$ -talasemi majorun standart tedavisine alternatif olarak, insan  $\gamma$  globulin gen yapımını uyaran doğal yağ asitleri kullanımı denenmektedir. Diğeri yağ asitlerinin kullanımındaki kısıtlılığın aksine, hayvansal yağlarda en çok bulunan doymuş yağ asidi olan 16 karbonlu palmitik asit türevlerinin kullanımı, talasemi majorlü hastalarda oksidatif strese karşı eritrosit mebranını korumada yardımcı olabilir.

Bu sonuçlar ve bilgiler ışığında,  $\gamma$  globulin gen yapımını seçici olarak uyaran doğal yağ asitlerinin kullanımına yönelik çalışmaların daha fazla önem kazanacağı düşüncesindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

Talasemi majorlu hastalarda amino asit ve yağ asiti düzeylerinin, demir yükü ve oksidatif stres ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada;

1. Esansiyel amino asitlerden metiyonin iki hastada ve esansiyel olmayan amino asitlerden glisin dört hastada düşük saptandı, diğer amino asit düzeyleri normal aralıkta bulundu.

2. Yağ asitlerinden karnitin 1 hastada (% 2,5), C2- asetil 3 hastada (% 7,5), C3- propionil 8 hastada (% 20), C16- palmitoil 14 hastada (%32,5) düşük, C18:1-oleil 2 hastada (% 5) yüksek saptandı. Diğer yağ asidi düzeyleri normal aralıkta bulundu.

3. Normal ve düşük serum amino asit, yağ asidi düzeylerine sahip hastaların antioksidan enzim düzeyleri (CAT, GSH-Px, SOD) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

4. Normal ve düşük serum yağ asidi düzeylerine sahip hastaların ferritin ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında sadece C-16 palmitoilde anlamlı farklılık saptandı. C-16 palmitoil düzeyi düşük olan hastalarının MDA ve ferritin değerlerinin ortalaması, C-16 palmitoil düzeyi normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, daha yüksek saptandı. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı.

5. Normal ve düşük serum amino asit düzeylerine sahip hastaların ferritin ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

6. Hastaların ferritin düzeyleri ile serbest karnitin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

7. Ferritin ile MDA ve antioksidan enzim düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ferritin arttıkça SOD düzeyinin artmasına ve MDA, GSH-Px, katalaz düzeylerinin azalmasına rağmen aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı.

## ÖZET

### **Talasemi Majorlu Hastalarda Amino Asit ve Yağ Asitlerinin Demir Yükü ve Antioksidan İlişkisi**

Tüm talasemilerde ana patoloji globin sentezindeki dengesizliktir. Beta talasemide moleküler bozukluk beta zincirinin hiç yapılmamasına veya az miktarda yapılmasına neden olur. Eşleşmemiş fazla  $\alpha$  globin zincirleri, non-Hb demiri ve hücre içinde hemoglobinin düşük oluşu oksidatif stresi kolaylaştıran faktörlerdendir. Talasemide oksidatif stres ve antioksidan sistem ile ilgili yapılan pekçok yeni çalışma da antioksidan düzeylerinde azalma, eritrosit membranlarında lipid peroksidasyonunda artma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı talasemi majorlu hastalarda amino asit ve yağ asidi düzeylerinin, demir yükü ve oksidatif stres ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya 7-30 yaş arasında düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan toplam 40 talasemi major hastası alındı. Serum aminoasit, yağ asidi düzeyleri ile ferritin, antioksidan enzimler (CAT, GSH-Px, SOD) ve malondialdehit (MDA) düzeylerine bakıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda yağ asitlerinden karnitin 1 hastada (% 2,5), C2-asetil 3 hastada (% 7,5), C3- propionil 8 hastada (% 20), C16- palmitoil 14 hastada (% 32,5) düşük, C18:1- oleil 2 hastada (% 5) yüksek saptandı. Amino asitlerden metiyonin 2 hastada (% 5), glisin 4 hastada (% 10) düşük saptandı. Diğer yağ asidi ve amino asit düzeyleri normal aralıkta bulundu. Normal ve düşük serum amino asit, yağ asidi düzeylerine sahip hastaların antioksidan enzim düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

C-16 palmitoil düzeyi düşük olan hastalarının MDA ve ferritin değerlerinin ortalaması, C-16 palmitoil düzeyi normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, daha yüksek saptandı. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). C16-palmitoil düzeyi düşük olan hastalarda ferritin ve MDA düzeylerinin yüksek bulunması, bu yağ asidinin oksidatif stress karşı koruyucu etkisinden kaynaklanabilir. Ferritin ile yağ asidi ve amino asit düzeyleri karşılaştırıldığında karnitin, C6-hekzanoil, C8-oktanoil, C12-dodekanoil, C14-miristoil, glutamat arasında anlamlı ancak zayıf negatif korelasyon saptandı.

Demir yükü artan hastalarda protein hasarı artar. Ferritin ile amino asitler ve yağ asitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki var iken, antioksidan düzeyleri ile aminoasitler ve yağ asitleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Talasemi major, antioksidan, malondialdehit, amino asit, yağ asit



## SUMMARY

### **Relationship between Iron Load and Antioxidant with Amino Acids and Fatty Acids in Patients with Thalassemia Major**

In all thalassemias, major pathology is imbalance in globin synthesis. Molecular disorders of beta-thalassemia cause synthesis of low amounts of beta chain or prevent total synthesis. Too much unpaired  $\alpha$ -globin chains, the non-Hb iron and low hemoglobin within the cells are factors that facilitate the oxidative stress. In many recent studies related with oxidative stress and antioxidant system, have been shown to result in an increase in lipid peroxidation of erythrocyte membrane and reduction in antioxidant levels. The aim of this study was to investigate the relationship between iron overload and oxidative stress with amino acid and fatty acid levels.

A total of 40 thalassemia major patients between 7-30 years of age who got regular blood transfusions and chelating therapy were included in the study. Serum amino acids, fatty acids, ferritin levels, antioxidant enzymes (CAT, GSH-Px, SOD), and malondialdehyde (MDA) levels were measured.

Regarding fatty acids carnitine, C2-acetyl, C3-propionyl and, C16-palmitoyl levels were low in 1 (2.5%), 3 (7.5%), 8 (20%) and, 14 patients (32.5%) respectively; C18: 1-oleyl levels were high in 2 patients (5%). Regarding amino acids methionine and glycine levels were low in 2 (5%) and, 4 patients (10%), respectively. When antioxidant levels of normal and low level groups of amino acids and fatty acids were compared, no statistically significant differences were found.

The mean levels of MDA and ferritin were higher in patients with low C-16 palmitoyl levels than the patients with normal levels. This elevation was statistically significant ( $p < 0.05$ ). High levels of C16-palmitoyl in patients with low ferritin and MDA levels are thought to have a protective effect against oxidative stress. When ferritin levels compared with fatty and amino acid levels, statistically significant but weak negative correlation was found between ferritin and carnitine, C6-hexanoyl, C8-octanoyl, C12-dodecanoyl, C14-miristoyl levels.

Increment of iron load in thalassemic patients causes protein impairment. Statistically significant relationship was present between ferritin with amino and fatty acids, whereas no association was present between antioxidant levels with amino and fatty acids.

**Key words:** Thalassemia major, antioxidants, malondialdehyde, amino acids, fatty acids

## KAYNAKLAR

1. Weatherall D, Clegg B. Historical Perspectives: The Many and Diverse Routes to Our Current Understanding of the Thalassemias. In: Thalassemia Syndromes. 4th ed. UK: Oxford, Blackwell Science Oxford; 2001.p.1-55.
2. Lanzkowsky P. Hemolytic Anemia, Thalassemias. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4 th ed. New York: Oxford; 2005.p.181-91.
3. Orkin SH, Nothan DG. Thalassemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsever; 2003.p.842-921.
4. Olivieri NF. The  $\beta$ -thalassemias. New Eng J Med 1999; 341(2):99-109.
5. Ağaoğlu L. Talasemide Yaşam. İçinde: Canatan D, Aydınok Y, (editörler). Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya: Retma Matbaacılık; Şubat 2007.s.21-26.
6. Canatan D. Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Dünya ve Türkiye'de Durumu. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Özel Sayısı. 2010; 3(1):1-4.
7. DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Thalassemia Syndromes. In: Kliegman RM, Stanton BF, ST Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 th ed. Philadelphia: Saunders Elsever; 2011.p.1674-77.
8. Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Ozbaş S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genetics 2006; 9(2):124-6
9. Tunç B, Cetin H, Gümrük F, Istanbulu B, Yavrucuoğlu H, Kurt U et all. The prevalence and molecular basis of beta-thalassemia in Isparta province and region. Turk J Pediatr 2002 Jan-Mar; 44(1):18-20.
10. Sağlık Bakanlığı ASAP. Hemoglobionopati Kontrol programı (Editör: Canatan D). Türkiye Klinikleri, Hematoloji-Onkoloji, Talasemi Özel sayısı, 2010;3 (1):5-82.
11. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. Semin Hematol 2001; 38(4):343-9.
12. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In: Weatherall D, Clegg B, eds. Thalassemia syndromes. 4th edition. UK: Oxford, Blackwell Science Oxford; 2001.p.65-120.
13. Segel GB, Oski FA. Hematology of the newborn. General Hematology. Williams SW, Beutler E, Erslev AJ, Litchman AM. Fourth edition 1991;110- 11.
14. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Mounsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A et all. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. Blood 2000; 2606-12.
15. Thein SL. Pathophysiology of  $\beta$  thalassemia a guide to molecular therapies. Hematology 2005; 31-7.
16. Ganz T. Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology 2006; 29 35.
17. Yazman D. Talasemide Medikal Tedavi. Anıttıp Yaynevi, 2003; 1(96):875-9.
18. Cazzola M. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion 1997; 37(2):135-40.

19. Aassepos A, Farmakis D, Deftereos S. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Haematol* 2005 Jun; 84(6):353-7.
20. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99:36-43.
21. Sipahi T. Talasemide Tromboembolik Sorunlar ve Tromboz. Canatan D, Aydınok Y (editörler). *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Antalya: Retma Matbaacılık, 2007.s.28-36.
22. Walker J.M. The heart in thalassaemia. *European Heart Journal* 2002; 23:103-5.
23. Hahalis G, Alexopoulos M, Dimitrios TK, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005 Sep; 118(9):957-67.
24. Cappellini MD. Hepatic Complications In Thalassemia: University of Milan–Italy. 10 th International Course on Clinical Management of Thalassaemia Nicosia, November 2006;7-11.
25. Karakaş Z. Talasemide Hepatit ve Tedavide Son Gelişmeler. Canatan D, Aydınok Y (editörler). *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Antalya: Retma Matbaacılık 2007;179-191.
26. Dündar B. Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Endokrin Komplikasyonlar ve Tedavisi. Canatan D, Aydınok Y (editörler). *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Antalya: Retma Matbaacılık 2007;193-200.
27. Sangün Ö, Dündar B. Talasemide Endokrin Komplikasyonlar ve Yönetimi. Canatan D (editör). *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Özel Sayısı*. 2010; 3(1):85-95.
28. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995; 93:20-4.
29. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127(2):127-39.
30. Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *Br J Haematol*. 2006; 133(6):667–74.
31. Zafeiriou DI, Economou M. Neurological complications in beta- thalassemia. *Brain dev* 2006; 28(8):477-81.
32. Canatan D. Talasemi ve Transfüzyon. *Türkiye Klinikleri* 2005; 1(3):28-32.
33. Weatherall DJ, Clegg JB. *Management and prognosis in the thalassemia syndromes* 4th edition Blackwell Scientific, Oxford UK 2001; 630-85.
34. Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Temel Prensipler. Canatan D, Aydınok Y (editörler): *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Antalya: Retma Matbaacılık 2007; 101-7.
35. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 5(2):239-52.
36. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc. Hematol Educ. Program*. 2003; 40-61.
37. Davis BA, Porter JB. Long term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95(4):36.
38. Cohen RA, Galanello R, Piga A. Long-term safety and efficacy of the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2000; 96:443.

39. Ceci A, Baiardi P, Felisi M. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118:330-36).
40. Capellini MD, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2006; 107:3455-62.
41. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011 Jul 28;118(4):884-93. Epub 2011 May 31. Erratum in: *Blood*. 2011 Nov 3;118(18):5060.
42. Yang LP, Keam SJ, Keating GM. Deferasirox: a review of its use in the management of transfusional chronic iron overload. *Drugs* 2007; 67(15):2211-30
43. Galanello R, Agus A, Campus S et al. Combined iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Aug; 1202:79-86.
44. Lai ME, Grady RW, Vacquer S, et al. Increased survival and reversion of iron-induced cardiac disease in patients with thalassemia major receiving intensive combined chelation therapy as compared to desferoxamine alone. *Blood Cells Mol Dis* 2010 Aug 15;45(2):136-9.
45. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine: A 12-month trial. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2006; 36:21-5
46. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cells Mol Dis* 2011 Jun 15; 47(1):33-40.
47. Canatan D, Arcasoy A. Talasemide Kemik İliği Transplantasyonu. *The Journal of Medicine University of Ankara* 1993; 43(2):173-86.
48. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004; 104:1201-3.
49. Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia (Review). *Curr Stem Cell Res Ther* 2011 Jun 2; 6(2):162-9.
50. Locatelli F, Rocha V, Reed W. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101(6):2137-45.
51. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chen SH, Chung HT, Tsay PK, Wen YC. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant* 2011 Mar 7. [Epub ahead of print]
52. Malik P, Arumugam PI. Gene Therapy for  $\beta$ -thalassemia. *Hematology* 2005; 32-6.
53. Frittoli MC, Biral E, Cappelli B, Zambelli M, Roncarolo MG, Ferrari G, Ciceri F, Markt S. Bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for human gene therapy of  $\beta$ -thalassemia. *Hum Gene Ther* 2011 Apr; 22(4):507-13.
54. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, Serbest Radikaller ve Oksidatif hasar. *Sendrom* 2002; 14(1):94-100.
55. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Oski FA, ed. *Hematology of Infancy and Childhood* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 424-426.

56. Miller M, Hutchins GM. Hemochromatosis, multiorgan hemosiderosis and coronary artery disease. *JAMA* 1994; 272: 231-233.
57. Hershko C. Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage. *Sem Hematol* 1989; 26: 277-285.
58. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4:92-95.
59. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya; Mimoza yayınları,1995.
60. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *Lancet* 1994; 334: 721-724.
61. Agil A, Fuller CJ, Jialal I. Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide mediated oxidation: demonstration of a possible Fenton reaction. *Clin Chem* 1995, 41: 220-225.
62. Asad SF, Singh A, Ahmad A, et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact* 2001; 137: 59-74.
63. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27:277-292.
64. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem* 1990; 16: 259-264.
65. Koltuksuz U, Özen S, Uz E, Aydınç M, Karaman A, Gültek A, et all. Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1458-1462.
66. Özyurt H, Söğüt S, Yıldırım Z, Kart L, Iraz M, Armutçu F, et all. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clin Chim Acta* 2004; 339:65-75.
67. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci* 2002; 27:483-486.
68. Minnet C. Çocukluk Çağında B12 Vitamin Eksikliğinin Oksidan-Antioksidan Sistem ve DNA Hasarı ile İlişkisi. Uzmanlık tezi, 2006.
69. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan* 2005; 74:10-3.
70. Sahin S, Söğüt S, Özyurt H, Uz E, Ihan A, Akyol O. Tissue xanthine oxidase activity and nitric oxide levels after spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits: comparison of caffeic acid phenethyl ester and metylprednisolone. *Neurosci Res Com* 2002; 31:111-121.
71. Di Rocco A, Bottiglieri T, Werner P, Geraci A, Simpson D, Godbold J, Morgello S. Abnormal cobalamin-dependent transmethylation in AIDS associated myelopathy. *Neurology* 2002; 58(5): 730-735.
72. Kishi S, Griener J, Cheng C, Das S, Cook EH, Pei D, et all. Homocysteine, Pharmacogenetics and Neurotoxicity in Children With Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:3084-3091.
73. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *J Mol Struc* 2003; 666: 387-392.
74. Kattamis C, Kattamis AC. Oxidative stress disturbances in erythrocytes of  $\beta$ -thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 18(2): 85-88.

75. Clemens MR. Antioxidant therapy in hematological disorders. In: Emerit I, ed. *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine*. New York: Plenum Pres; 1990.p. 423-33.
76. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccoli L, Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Rad Bio Med* 2002; 32(7):568-57.
77. Meral A, Tuncel P, Sürmen E, Öztürk E. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 17(8):687-93.
78. Şimşek F, Öztürk G, Kemahlı S. Oxidant and antioxidant status in beta thalassemia major patients. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58:34-38.
79. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik Z. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* October 2003;10 (7):2670-77.
80. Bernotti S, Seidman E, Sinnott D. Inflammatory reaction without endogenous antioxidant response in caco-2 cells exposed to iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285:898-906.
81. Chekir A.K, Laradi S, Ferchichi S. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta* 2003; 338:79-86.
82. Phumala N, Porasuphatana S, Unchern S. Hemin: a possible cause of oxidative stress in blood circulation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Free Radic Res* 2003 Feb; 37(2):129-35.
83. Kukongviriyapan V, Somparn N, Senggunprai L. Endothelial dysfunction and oxidant status in pediatric patients with hemoglobin E- $\beta$  Thalassemia. *Pediatr Cardiol* 2007; 29(1):130-5.
84. Afanas'ev IB. Superoxide and nitric oxide in pathological conditions associated with iron overload: the effects of antioxidants and chelators. *Curr Med Chem* 2005; 12(23):2731-9.
85. Alidoost F, Gharagozloo M, Bagherpour B, Jafarian A, Sajjadi SE, Hourfar H, et al. Effects of silymarin on the proliferation and glutathione levels of peripheral blood mononuclear cells from  $\beta$ -thalassemia major patients. *Int Immunopharmacol* 2006; 6(8): 1305–10.
86. Amer J, Goldfarb A. Flow cytometric analysis of the oxidative status of normal and thalassaemic red blood cells. *Cytometry Part*. 2004; 60(1):73–80.
87. Britton RS, Leicester KL. Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol*. 2002;76(3):219-28.
88. Das N, Das Chowdhury, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassaemic erythrocytes by vitamin E. *Pol J Pharmacol*. 2004; 56(1):85-96.
89. Walter PB, Fung E, Killilea DW. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with b-thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2006; 135,254–263.
90. Cighetti G, Duca L, Bortone L, et al. Oxidative status and malonyldialdehyde in beta-thalassemia patients. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(1):55-60.
91. Chiou S, Chang T, Tsai S. Lipid peroxidation and antioxidative status in  $\beta$ -thalassemia major patients with or without hepatitis C virus infection. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44:1226–33.

92. Oudit G.Y, Trivieri M.G, Khaper N. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron overload murine model. *Circulation* 2004; 109:1877-85
93. McCullough K, Bartfay J. The dose-dependent effects of chronic iron overload on the production of oxygen free radicals and vitamin E concentrations in the liver of a murine model. *Biol Res Nurs*. 2007; 8(4): 300-304.
94. Kalpravidh RW; Wichit A; Siritanaratkul N; Fucharoen S. Effect of coenzyme Q10 as an antioxidant in beta-thalassemia/Hb E patients. *Biofactors* 2005; 25(1-4):225-34.
95. Davis MT, Bartfay WJ. Ebselen decreases oxygen free radical production and iron concentrations in the hearts of chronically iron-overloaded mice. *Biol Res Nur*. 2004; 6(1): 37-45
96. Chakraborty D, Bhattacharyya M. Antioxidant defense status of red blood cells of patients with  $\beta$ -thalassemia and E $\beta$ -thalassemia. *Clin Chim Acta*. 2001; 305(1):123-9.
97. Scott MD. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> injury in beta-thalassemic erythrocytes: protective role of catalase and the prooxidant effects of GSH. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40(7):1264-72.
98. Bartfay WJ. Decreasing effects of iron toxicosis on selenium and glutathione peroxidase activity. *West J Nurs Res*. 2002;24(2): 119-31.
99. Dhawan V, Kumar KhR, Marwaha RK, Ganguly NK. Antioxidant status in children with homozygous thalassemia. *Indian Pediatr*. 2005; 42(11):1141-5.
100. Pavlova L, Savov V, Petkov H, Charova I. Oxidative stress in patients with beta-thalassemia major. *Prilozi* 2007; 28(1):145-54.
101. Bartfay WJ, Bartfay E. Selenium and glutathione peroxidase with beta-thalassemia major. *Nurs Res*. 2001; 50(3):178-83.
102. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with  $\beta$ -thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(7):780-5.
103. Laksmiawati DR, Handayani S, Udyaningsih-Freisleben SK. Iron status and oxidative stress in  $\beta$ -thalassemia patients in Jakarta. *Biofactors*. 2003; 19(1-2):53-62.
104. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 22 th ed. California: Appleton & Lange; 1991.p.134-248.
105. Mattes RD. Fat taste and lipid metabolism in humans. *Physiology&Behavior*. 2005; 86:691-97.
106. Hac-Wydro K, Wydro P. The influence of fatty acids on model cholesterol/phospholipid membranes. *Chem Phys Lipids*. 2007; 150:66-81.
107. Tekman Ş, Öner N. Genel Biyokimya. 4. Baskı. İstanbul: Güray matbaası; 1987.s.135-167.
108. Horrobin D. F. Essential fatty acids and complications of diabetes mellitus. *Wien Klin Wochensh*. 1989; 101(8):289-93.
109. Doolittle RF. Reconstructing history with amino acid sequences. *Protein Sci*. 1992; 1(2):191-200.
110. Wolliams JA, Wiener G, Anderson PH, Mc Murray CH: Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in the blood in various breed crosses of sheep. *Res Vet Sci* 253-256, 1983.
111. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967;70(9): 158-169.

112. Aebi H. Catalase in vitro. *Enzymol.* 1984;105: 121-126.
113. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990;186:421-431.
114. Tadmouri G.O, Başak A.N.  $\beta$ -thalassemia in Turkey; A review of the clinical epidemiological molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin.* 2001; 25(2):227-39.
115. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Khelil A.H, Feki M, Amri F, et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clin Chim Acta.* 2003; 338:(1-2):79-86.
116. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C. Distribution of serum lipids and lipoproteins in patients with beta thalassaemia major; an epidemiological study in young adults from Greece. *Lipids Health Dis.* 2004; 15;3:3.
117. Kalender S, Kalender Y, Ögütçü A, Uzunhisarcıklı M, Durak D, Açıkgöz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology.* 2002; 202: 227-35.
118. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with  $\beta$ -thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46(7):780-85.
119. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood.* 1996; 88(9):3608-14.
120. Vives Corrons JL, Miguel-Garcia A, Pujades MA, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S, Linares M, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. *Eur J Haematol.* 1995; 55(5):327-31.
121. Ünal B.  $\beta$  Talasemi ve G6PD Enzim Eksikliğinde MDA Düzeyi. *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, 1999.*
122. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immun system. *Adv Exp Med Biol.* 1990; 262:145-58.
123. Das N, Das Chowdhury, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassaemic erythrocytes by vitamin E. *Pol J Pharmacol.* 2004; 56(1):85-96.
124. Bartfay W.J, Bartfay E. Iron-overload cardiomyopathy: evidence for a free-radical mediated mechanism of injury and dysfunction in a murine model. *Biol Res Nurs.* 2000; 2(1):49-59.
125. Schrier SL, Centis F, Verneris M, Ma L, Angelucci E. The role of oxidant injury in the pathophysiology of human thalassemiias. *Redox Rep.* 2003; 8(5):241-5.
126. Cheng M, Ho H, Tseng H, et al. Antioxidant deficit and enhanced susceptibility to oxidative damage in individuals with different forms of  $\beta$ -thalassaemia. *Br J Haematol.* 2004; 128(1):119-27
127. Cario H, JanKa SG, Janssen G, Jarish A. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Pediatr.* 2007; 219(3):158-65.
128. VanderJagt DJ, Kanellis GJ, Isichei C, Pastuszyn A, Glew RH. Serum and urinary amino acid concentrations in sickle cell disease. *J Trop Pediatr.* 1997;43(4):220-5.
129. Abdulrazzaq YM, Ibrahim A, Al-Khayat AI, Dawson K.  $\beta$ -Thalassemia major and its effect on amino acid metabolism and growth in patients in the United Arab Emirates. *Clin Chim Acta.* 2005; 352(1-2):183-90.



130. Nienhuis AW, Ley TJ, Humphries RK, Young NS, Dover G: Pharmacological manipulation of fetal hemoglobin synthesis in patients with severe beta thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 445:198-211.
131. Stamatoyannopoulos JA, Nienhuis AW: Therapeutic approaches to hemoglobin switching in treatment of hemoglobinopathies. *Annu Rev Med.* 1992; 43:497-521.
132. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Genotype-phenotype correlations in  $\beta$ -thalassemias. *Blood Rev.* 1994; 8(1):1-12).
133. Pace BS, White GL, Dover GJ, Boosalis MS, Faller DV, Perine SP. Short-chain fatty acid derivatives induce fetal globin expression and erythropoiesis in vivo. *Blood* 2002; 100(13):4640-8.
134. Cao H, Jung M, Stamatoyannopoulos G. Hydroxamide derivatives of short-chain fatty acid have erythropoietic activity and induce  $\gamma$  gene expression in vivo. *Exp Hematol.* 2005; 33(12):1443-9.
135. Perine SP, Ginder GD, Faller DV, Dover GH, Ikuta T, Withkowska HE, et al. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med.* 1993; 328(2):81-6.
136. Tsagris V, Liapi-Adamidou G. Serum carnitine levels in patients with homozygous beta thalassemia: a possible new role for carnitine? *Eur J Pediatr.* 2005;164:131-34.
137. El-Beshlawy A, Ragab L, Abdel Fattah A, Ibrahim IY, Hamdy M, Makhlouf A, et al. Improvement of cardiac function in thalassemia major treated with L-carnitine. *Acta Haematol.* 2004; 111:143-48
138. El-Beshlawy A., El Accaoui R., Abd El-Sattar M. Effect of L-carnitine on the physical fitness of thalassemic patients. *Ann Hematol.* 2007; 86(1):31-4.
139. Yesilipek MA, Hazar V, Yegino O. L-Carnitine treatment in  $\beta$ -thalassemia major. *Acta Haematol.* 1997; 38:39-47.
140. El-Beshlawy A, Seoud H, Ibrahim A. Apoptosis in thalassemia major reduced by a butyrate derivative. *Acta Haematol.* 2005; 114:155-59.
141. Rudman D, Sewell C, Ansley J. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest.* 1977; 60:7-16
142. Merchant R, Jain A, Udani A, Puri V, Kotian M. L-carnitine in beta thalassemia. *Indian Pediatr.* 2010;47(2):165-7.
143. Liu J, Garcia-Cardena G, Sessa WC. Biosynthesis and palmitoylation of endothelial nitric oxide synthase: mutagenesis of palmitoylation sites, cysteines-15 and/or -26, argues against depalmitoylation-induced translocation of the enzyme. *Biochemistry.* 1995; 34(38): 12333-40.
144. Robinson LJ, Michel T. Mutagenesis of palmitoylation sites in endothelial nitric oxide synthase identifies a novel motif for dual acylation and subcellular targeting. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(25): 11776-80.
145. Charollais J, Van Der Goot FD: Palmitoylation of membrane proteins (Review). *Mol Membr Biol.* 2009 Jan; 26(1):55-66.

## EKLER

### A. Aile/ Hasta Bilgilendirme ve Onay Formu

Sayın Anne-Baba/ Katılımcı,

Talasemi Major Akdeniz Anemisi olarak ta bilinir. Erken çocuklukta başlayan, çok ciddi bir kan hastalığıdır. Bu çocuklar kendileri için yeterli hemoglobini yeterince yapamazlar. Anne ve babadan geçen hatalı genler nedeni ile kemik ilikleri çok çalışan fakat sürekli defolu alyuvar üreten bir fabrikaya benzer. Bu çocukların yaşam boyu ortalama 3-4 haftada bir, kan transfüzyonlarına ihtiyaçları vardır. Anemiye düzeltmek amacı ile yapılan eritrosit transfüzyonları çocuğun yaşamını uzatırken, vücutta demir birikmesine yol açar ve çeşitli organların fonksiyonları bozulur.

Vücutta biriken demir, globin zincirlerinin oto-oksidasyonu ile serbest radikal ürünleri oluşarak lipid peroksidasyonu ile hücre membran bozukluğu oluşmakta ve bu da hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu nedenle talasemi majorlu hastalarda daha önce çalışılmamış olan amino asit ve yağ asidi düzeylerinin, demir yükü ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık. Bu amaçla yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘Talasemi Majorlu Hastalarda Amino asit ve Yağ Asidi Düzeylerinin Ferritin ve Antioksidan İlişkisi’ dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Tuğba KOCA adlı hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse, bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzun/ sizin kolundan/ kolunuzdan 4 ml, 2 ml, 1 ml olmak üzere toplam 3 tüp kan alınıp, demir yükü açısından ferritin, oksidatif stres değerlendirilmesi amacıyla süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve lipid peroksidasyon ürünü malondialdehid düzeyleri ile amino asit ve yağ asidi düzeyleri çalışılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

### Katılımcının / Velinin Beyanı

Dr. Tuğba KOCA tarafından Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Talasemi Merkezi' inde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum/ ben “katılımcı” olarak davet edildi/ edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun/ benim “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Tarih: ... / ... / 20...**

<b>Katılımcı</b>	<b>Görüşme Tanığı</b>	<b>Katılımcı ile Görüşen Hekim</b>
Çocuğun Adı Soyadı	Adı Soyadı	Adı Soyadı: Dr. Tuğba Koca
Velinin Adı Soyadı		
Adres	Adres	Adres
Telefon Ev..... İş..... Cep.....	Telefon Ev..... İş..... Cep.....	Telefon Ev..... İş..... Cep.....
İmza	İmza	İmza

**Tarih: ... / ... / 20...**

<b>Katılımcı</b>	<b>Görüşme Tanığı</b>	<b>Katılımcı ile Görüşen Hekim</b>
Adı Soyadı	Adı Soyadı	Adı Soyadı: Dr. Tuğba Koca
Adres	Adres	Adres
Telefon Ev..... İş..... Cep.....	Telefon Ev..... İş..... Cep.....	Telefon Ev..... İş..... Cep.....
İmza	İmza	İmza

## B. Olgu Değerlendirme Formu

Form sıra no: \_\_\_\_\_ Form dolun tarihi: \_\_\_\_\_

### Kimlik bilgileri:

Adı soyadı: \_\_\_\_\_ Hastane prtk no: \_\_\_\_\_

Doğum tarihi ve cinsiyet: \_\_\_\_\_ Adres veya Tlf: \_\_\_\_\_

### Klinik Özellikler:

Tanı tarihi (ay ve yıl olarak): \_\_\_\_\_

Aylık transfüzyon sıklığı (gün): \_\_\_\_\_

Önemli klinik özellik: \_\_\_\_\_

Aldığı şelasyon tedavileri \_\_\_\_\_

TA: \_\_\_\_\_ KTA: \_\_\_\_\_

### Laboratuvar Bulguları:

	Serbest Yağ Asidi Düzeyleri	Amino asit Düzeyleri
Hemoglobin	Serbest Karnitin	Valin
MDA	C2-asetil	Lösin/izolösin
GPX	C3-propionil	Metiyonin
SOD	C4-butiril	Fenilalanin
Katalaz	C5:1-tigilil	Tirozin
	C5-izovaleril	Aspartat
	C4-OH-3 OH butiril	Glutamat
	C6-Hekzanoil	Arjinin
	C5OH-3 hidroksiizovaleril	Ornitin
	C8-oktanoil	Sitrulin
	C10-dekanoil	Glisin
	C5DC-glutaril	Alanin
	C12-dodekanoil	
	Metilglutaril	
	C14:1	
	C14-miristol	
	C14OH-3 hidroksimiristoil	
	C16:1-palmitoleil	
	C16-palmitoil	
	C16:1OH-3 hidroksipalmitoleil	
	C16:1OH-3 hidroksipalmitoil	
	C18:1-oleil	
	C18-stearoil	
	C18:1 OH-3hidroksioleil	

**Dr. Tuğba Koca**