

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA  
TRANSFÜZYON ÖNCESİ VE SONRASI AMİNO  
ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Adem DEMİR**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU**

**ŞANLIURFA**

**2019**

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA  
TRANSFÜZYON ÖNCESİ VE SONRASI AMİNO  
ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Adem DEMİR**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU**

**Bu tez, HÜBAK tarafından 19062 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ŞANLIURFA**

**2019**

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Adem DEMİR'in hazırladığı "Beta Talasemi Majör Tanılı Hastalarda Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Aminoasit Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışması 27/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR  
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Başkanı

ÜYE

Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18.07/2019 tarih ve  
2019/12/11 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda ve yüksek lisans eğitimimde bana bilgi ve deneyimleriyle her zaman destek olan danışman hocam Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'ya ve emeği geçen diğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL ve Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a őukranlarımı sunar ve teőekkürü borç bilirim. Biyokimya'yı bana ilk tanıtan ve sevdiren değerli hocam Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN ve tezime katkılarından dolayı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE hocalarıma ayrıca teőekkürü ederim. Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, beni büyüten Annem ve Babama, en zor zamanlarımda hep yanımda olan, bütün sıkıntılara benimle beraber katlanan sevgili eőim Hülya'ya teőekkürü ederim.

Adem DEMİR

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Hb molekülü .....	4
2.2. Talasemiler .....	10
2.2.1. Alfa Talasemiler .....	13
2.2.2.Beta Talasemiler .....	15
2.2.3. Beta Talasemide Tedavi.....	21
2.3. Amino Asitler .....	22
2.4. LC-MS/MS .....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>30</b>
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....	30
3.2. Hasta Grubu ve Sınırlılıkları .....	30
3.4. Laboratuvar Analizleri ve Yöntem.....	31
3.4.1. LC-MS/MS Yöntemiyle Aminoasit Profillemesi .....	32
3.5. İstatistiksel Yöntem .....	33
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>34</b>
4.1. Demografik Veriler .....	34
4.2. Hemogram ve Ferritin Düzeyleri.....	34
4.3.Amino Asit Verileri.....	37
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>42</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b> .....	<b>48</b>
<b>7. EKLER</b> .....	<b>55</b>

Etik Kurulu Kararı.....	55
Tez Çalışması Orjinallik Raporu ve Beyan Belgesi.....	57
İntihal Raporu.....	58
Tez Veri Giriş Formu .....	59



Şekil 2.1. Hemoglobin molekülünün yapısı (29).....	4
Şekil 2.2. Hem'in yapısı (30).....	5
Şekil 2.3. Alfa ve Beta globin gen ailesi 11. ve 16. kromozomlardaki alfa ve beta globin, grupları (34).....	6
Şekil 2.4. Bebek globin genlerinin zamana dair grafiği (11).....	7
Şekil 2.5. Erişkin bir kişide bulunan Hemoglobin çeşitleri oranlar grafiği (%'de olarak).....	9
Şekil 2.6. Yenidoğanlarda Hemoglobin çeşitleri oranları (%'de olarak).....	9
Şekil 2.7. Talasemi'nin Dünya üzerindeki dağılımı (sarı alanlar talasemi dağılımını ifade etmektedir), (42).....	11
Şekil 2.8. Alfa gen ailesi (51).....	14
Şekil 2.9. Alfa globin'de kromozom 16 (51).....	15
Şekil 2.10. Beta globin gen ailesi (51).....	16
Şekil 2.11. Beta globin gen ekspresyonu (51).....	17
Şekil 2.12. Beta talaseminin patofizyolojisi. EPO: Eritropoietin (51).....	19
Şekil 2.13. Amino asitlerin genel formülü(60,61).....	23
Şekil 2.14. Amino asitlerin alkil (R) köklerine göre değişen formülleri(64).....	24
Şekil 2.15. Alanin amino asitinin D ve L formları(68,69).....	25
Şekil 2.17. Amino asitler arasında Peptid bağı Oluşumu(76).....	28
Şekil 2.18. Ms'lerin ve Ms/Ms'lerin üniteleri(78).....	29
Şekil 3.1. Cell Dyn Ruby tam kan sayım cihazı (77).....	31
Şekil 3.2. LC-MS/MS cihazı (Shimadzu-8045).....	32
Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen hemogram parametre grafiği.....	35
Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen Ferritin verileri.....	36

<b>Tablo 2.1.</b> Hemoglobin tiplerini ve oranlarını gösteren tablo (38). .....	8
<b>Tablo 2.2.</b> Farklı Hemoglobin türleri ve globin zincir yapıları(40). .....	8
<b>Tablo 2.3.</b> Standart amino asitler (72). .....	27
<b>Tablo 2.4.</b> Esansiyel ve Non-esansiyel Amino Asitler (75). .....	28
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve Kontrol grubu demografik verileri .....	34
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası hemogram verileri. ....	34
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen erritin verileri.....	35
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen amino asit verileri.....	37
<b>Tablo 4.5.</b> Kontrol grubu ile hasta bireylerin transfüzyon öncesi amino asit ..... parametreleri .....	38
<b>Tablo 4.6.</b> Kontrol grubu ile transfüzyon öncesi amino asit parametrelerinin..... karşılaştırılması. ....	39



## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

<b>RBC</b>	:Kırmızı hücreler (eritrositler )
<b>Hb</b>	:Hemoglobin
<b>HCT</b>	:Hematokrit
<b>MCV</b>	:Ortalama eritrosit hacmi
<b>MCH</b>	:Ortalama hemoglobin hacmi
<b>MCHC</b>	:Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>E.S</b>	:Eritrosit süspansiyonu
<b>HBa</b>	:Hemoglobin-A
<b>HBF</b>	:Hemoglobin Fetal
<b>HBa2</b>	:Hemoglobin A2
<b>FER</b>	:Ferritin
<b>BE-T</b>	:Beta Talasemi
<b>BE-TM</b>	:Beta Talasemi Major
<b>BE-TMİ</b>	:Beta Talasemi Minör
<b>BE-TİN</b>	:Beta Talasemi İntermedia
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>A.A</b>	:Amino asit
<b>ES</b>	:Esansiyel
<b>NON-ES</b>	:Esansiyel olmayan
<b>GLY</b>	:Glisin
<b>ALA</b>	:Alanin
<b>VAL</b>	:Valin
<b>LEU</b>	:Lösin

<b>ILE</b>	:İzolösin
<b>PRO</b>	:Prolin
<b>PHE</b>	:Fenilalanin
<b>TYR</b>	:Tirozin
<b>TRP</b>	:Triptofan
<b>SER</b>	:Serin
<b>THR</b>	:Treonin
<b>CYS</b>	:Sistein
<b>MET</b>	:Methiyonin
<b>ASN</b>	:Asparajin
<b>GLN</b>	:Glutamin
<b>ASP</b>	:Aspartat
<b>GLU</b>	:Glutamat
<b>LYS</b>	:Lizin
<b>ARG</b>	:Arjinin
<b>HİS</b>	:Histidin

## ÖZET

### BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA TRANSFÜZYON ÖNCESİ VE SONRASI AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Adem DEMİR

#### Tıbbi Biyokimya, Yüksek Lisans Tezi

Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan beta Talasemi majör, uzun süreli ve yüksek maliyetli olan bir hastalıktır. Beta Talasemi majör hastaların çoğu tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Beta Talasemi majör hastalarında, kan transfüzyonları nedeniyle karaciğer, akciğer ve kalp gibi organlarda ileri derecede demir birikimi meydana gelmekte ve bu vücutta bazı fonksiyon bozukluklarına yol açarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışma Şanlıurfa ilinde yaşayan Beta Talasemi majör tanısı konmuş ve düzenli olarak kan transfüzyonu alan hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası amino asit profillerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmada Beta Talasemi major tanısı konmuş, 9 ile 13 yaş arası 20 çocuk hasta ve aynı yaş aralığındaki 20 sağlıklı kontrol grubundan alınan plazma örneklerindeki amino asit profili LC-MS/MS ile analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda; Beta Talasemi majör hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında Arg, Asn, Cit, Gln, Pro, Tyr, Val, sarcosine, arginino succinic acid ve ortophosphoryletanolamin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yükseldiği gözlenirken, 1-MHIS, 3-amino-isobutyric acid, Cystine, Glu, His, Orn, carnosine ve glutamic acid seviyelerinin ise anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilerde Beta talasemi majör hastalarında amino asit profillerinin değiştiği tespit edilmiştir. Hastaların eksikliği tespit edilen amino asitlerce zengin besinlerle beslenmesinin transfüzyon süresine olan etkilerine yönelik yeni çalışmaların ayrıca yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler :** Talasemi, Beta talasemi Major, Amino asit, Metabolomiks, LC-MS/MS

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF AMINO ACID PROFILE BEFORE AND AFTER TRANSFUSION IN PATIENTS WITH BETA THALASSEMIA MAJOR**

**Adem DEMİR**

#### **Department of Medical Biochemistry, Master Thesis**

Beta thalassemia major, a major health problem all over the world, is a long-term and costly disease. Most thalassemia major patients die due to treatment-related complications. Due to blood transfusions, thalassemia patients develop severe iron accumulation in organs such as liver, lung and heart. In particular, iron accumulating in the lungs causes changes in lung function and adversely affects the quality of life of the patients. The aim of this study was to compare the amino acid profiles of patients with beta thalassemia major living in Sanliurfa before and after transfusion with healthy individuals. In this study, beta-thalassemia major was diagnosed and the amino acid profile of plasma samples taken from 20 pediatric patients between the ages of 9 and 13 years and 20 healthy controls in the same age range were analyzed by LC-MS / MS. In the results of working; Beta thalassemia major patients compared with the control group Arg, Asn, Cit, Gln, Pro, Tyr, Val, sarcosine, arginino succinic acid and orthophosphoryletanolamine levels were observed to increase significantly compared to the control group, 1-MHIS, 3-amino-isobutyrc acid, Cystine , Glu, His, Orn, carnosine and glutamic acid levels were found to be significantly reduced. As a result of this study, it was found that amino acid profiles of beta thalassemia major patients were altered. It has been concluded that new studies should be conducted separately for the effects of nutritionally rich nutrients on the transfusion duration of the patients.

**Key words:** Thalassemia, Beta thalassemia Major, Aminoacid, Metabolomix, LC-MS / MS

## 1.GİRİŞ

Beta talasemiler, hemoglobinin beta zincirlerinin sentezindeki anormalilerle karakterize, ağır anemiden klinik olarak asemptomatik bireylere kadar değişen değişken fenotiplere yol aan kalıtsal kan bozuklukları grubudur. Semptomatik bireylerin yıllık toplam insidansının dünya genelinde 100.000'de 1 ve Avrupa Birliği'nde 10.000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir.

Talasemiler, hemoglobinin yapısındaki globin zincirlerinin yapım aşamasında bozukluğa yol açan herediter hastalıklar grubuna verilen genel bir isimdir. Talasemiler dünyada en sık görülen genetik bozukluklardır(9,19). Talasemi hastalığının başlangıcı ilk kez 1925 yılında Detroitli Pediatri uzmanı olan Dr Thomas B. Cooley (1871-1945) ve Pearl Lee tarafından ocuk bir hastada şiddetli anemi, hepatomegali ve karakteristik kemik değişikliği gözlenerek tanımlanmıştır ve ilk önceleri “Cooley Anemisi” olarak adlandırılmıştır (21).

Hastalığın ilk tespitlerde Akdeniz lkelerinde yaygın olduğu bulgusu hastalığın adının eski Yunancada deniz manasına gelen “Thalassa” sözcüğünden ve anemi eklenerek Thalassanemia yani deniz anemisi olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Talasemi terimini ilk defa 1932 de Whipple ve Bardford yayınlarında kullanmışlardır. İlk zamanlarda hastalığın deniz etrafındaki ülkelerde olduğu sanıldığından Akdeniz bölgesine has olduğu dşnlmş ama daha sonraları hastalığın Ortadoğu, Hindistan, KuzeyAfrika, in, Güneydoğu Asya lkeleri, Amerika ve Avrupa lkelerinde'de olduğu tespit edilmiştir (9,22).

Dünya Sağlık rgt'nün yayınlarına göre, Dünya'da talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcı sıklığı %5,1 ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı olduğu, Dünya nüfusunun yaklaşık %4,5'inin talasemi taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir(2,3). Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olması ve bu akraba evliliklerinin %70' inin 1. derece akrabalar arasında yapılması nedeniyle, genetik geçişli hastalıklar olan hemoglobinopatilerin görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle, hemoglobinopatilerin önlenmesinde en önemli adım, evlilik öncesi çiftlerin taşıyıcılık testinden geçmesi ve her ikisi de taşıyıcı olan çiftlerin belirlenerek ocuk sahibi olmadan önce, genetik danışmanlıktan yararlanmaları hayati önem taşımaktadır.

Beta talasemi majörlü hastalar, sağlıklı bireylerden farklı olarak yaşamlarını ortalama her 3-4 hafta'da (bazen daha kısa sürede) bir kan transfüzyonu alarak devam ettirmek zorundadırlar. Transfüzyon için uygun kan gruplarının bulunamaması, dörnörlerden alınan kan gruplarının uygunluğu, transfüzyon esnasındaki zorluklar ve oluşabilecek komplikasyonlar, transfüzyon sonrası vücutta demir miktarının birikimi ve sonrası uygulanan şelasyonlar hem zor hemde büyük maliyet isteyen işlemlerdir. Talasemi major'un klinik prezentasyonu 6 ile 24 ay arasında gerçekleşir. Kaynak yetersizliği nedeniyle hastaların tedavi edilmediği veya kötü transfüzyonunun yapıldığı bazı gelişmekte olan ülkelerde, talasemi major'un klinik tabloları; büyüme geriliği, solukluk, sarılık, zayıf kas sistemi, genu valgum, hepatosplenomegali, bacak ülseri, kitlelerin gelişimi ile karakterize edilir. Ekstramedüller hematopoez ve kemik iliğinin genişlemesinden kaynaklanan iskelet değişiklikleri gözlenir.

Talasemi majörlü bireyler, genellikle normal kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu gerektiren, şiddetli anemi yaşamın ilk iki yılında görülür. Bazı gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü gibi, talasemi majörlü tedavi edilmemiş veya kötü transfekte edilmiş bireylerde bulgular, büyüme geriliği, solukluk, sarılık, zayıf kas sistemi, hepatosplenomegali, bacak ülseri, ekstramedüller hematopoezden kitlelerin gelişimi ve kemik iliğinin genişlemesinden kaynaklanan iskelet değişiklikleri görülür.

Düzenli transfüzyon tedavisi, endokrin komplikasyonları (büyüme geriliği, cinsel olgunlaşma yetersizliği, diyabetes mellitus ve paratiroid, tiroid, hipofiz ve daha az yaygın olarak adrenal bezlerin yetersizliği), dilate miyokardiyopati, karaciğer fibrozisi ve sirozu gibi aşırı demir yüküne bağlı komplikasyonlara neden olur).

Bazı hastalıklar gibi Beta Talasemi hastalığıda genetikdir, Anne ve babadan çocuklara kalıtsal olarak geçer. Beta talasemi hastalığı ağır, tedavisi düzgün sürdürülmezse yaşam süresini belirgin kısaltan ve yaşam kalitesini çok olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi zordur ve maliyeti çok yüksektir.

Talasemili bir hastanın yıllık tedavi maliyeti 10.000 dolar civarındadır. Bu nedenle gerekli koruyucu tedbirlerin alınması devlet tarafından da desteklenmektedir(2). Talesemi'li hastaların yaşam kalitesinin artırılması için gün geçtikçe yeni çalışmalar yapılmakta, günümüzde bu durumun incelenmesi için metabolomiks çalışmaları büyük önem kazanmaktadır.

Metabolomik fizyolojik sıvılarda, hücrelerde ve dokularda ortaya çıkan metabolitlerin miktar ve değişimlerinin kromatografi ve spektroskopi gibi yüksek teknolojilerle eş zamanlı, kapsamlı ve sistematik tespitidir (Klein ve Shearer 2015). Geleneksel yöntemlerin aksine, metabolomik çalışma; bir biyolojik numune içindeki binlerce küçük molekülün ölçülebilmesini sağlayabilir. Bu analitik kapasitesi ile milyonlarca veri parçaları arasından bir molekül sinyali belirlenerek matematiksel bir hesap ile sayısal bir sonuca ulaşabilmektedir (Sansone ve ark., 2007). Metabolik profillemeye; seçilen bir biyokimyasal süreçteki seçilen metabolitlerin ya da özel bileşikler grubu metabolitlerinin nicel analizini tanımlamaktadır. Bu analiz sınırlı sayıda metabolitlerin analizini içerir. Bu metabolitler amino asit, organik asitler gibi metabolizmada önemli rol oynayan molekülleri içermektedir (96).

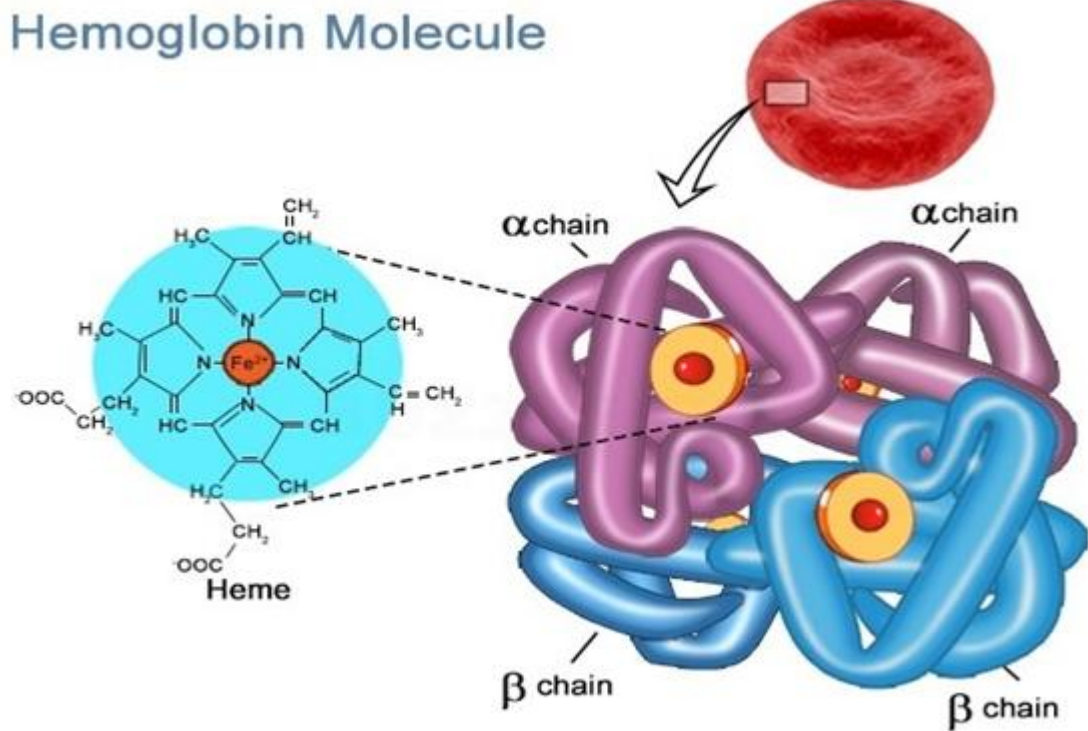
Amino asitler proteinlerin temel yapıtaşlarıdır ve metabolizmada birçok reaksiyonlara iştirak eder, canlıların metabolik süreçlerinde önemli görevler üstlenirler. Buna tirozinin tiroid hormonlarının yapısına katılması, glutamatın nörotransmitter biyosentezine katılması, ornitin ve sitrüllinin de üre döngüsüne katılması gibi örnekler verilebilir (25). Bunun yanında yapılan araştırmalar beta talasemi majörlü çocuk hastaların kendi akranları ile hastalığın bariz bir göstergesi olarak aynı gelişimi gösteremediklerini ortaya koymaktadır. Beta talasemi majörlü hastalar kendi yaş grubundaki sağlıklı bireylerle kıyaslandığında boylarında ve kilolarındaki düşüklük ve değişik kemik defomları göze çarpmakta, kendi yaşlılarına oranla fiziksel dış görünüşlerinde gelişimlerinin daha düşük olduğu görülmektedir.

Bu çalışmamızda amino asitlerin Beta talasemi majörlü çocuk hastalar'ın büyüme ve gelişmelerinde önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu noktadan hareketle Beta talasemi majörlü çocuk hastalar'ın tranfüzyon öncesi ve sonrasında plazmadaki serbest amino asit profilleri'nin LC/MS-MS yöntemiyle inceleyerek amino asit ve türevlerindeki değişimlerin tespiti amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hb molekülü

Hemoglobin, kandaki Eritrositlerin içinde yüksek oranda bulunan, akciğerlerden dokulara gerekli olan oksijen (O<sub>2</sub>) taşınmasına ek olarak Karbondioksitin ( CO<sub>2</sub> ) dışarı atılmak üzere dokulardan akciğerlere taşınmasını da sağlayan bir proteindir (26,27). Hemoglobin Hem ve Globin'den oluşur ve molekül ağırlığı 64500 Da olan, kabaca küresel yapıda olup yaklaşık 5,5 nm çapında bir protein olup hücre kuru ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturur. Ayrıca kan proteinlerinin de 2/3'ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, bayanlarda 13 gr ve yenidoğanlarda ise yaklaşık 20 gr kadardır. Hem'in 4 pirok halkası ve bir demir atomu vardır. Hem'in konjuge çift bağlardan oluşan yoğun ağ yapısı, görünür ışık spektrumunun alt ucundaki ışınları yutarak moleküle koyu kırmızı renk verir. Globin ise iki farklı globin çiftinden oluşur (26,28).

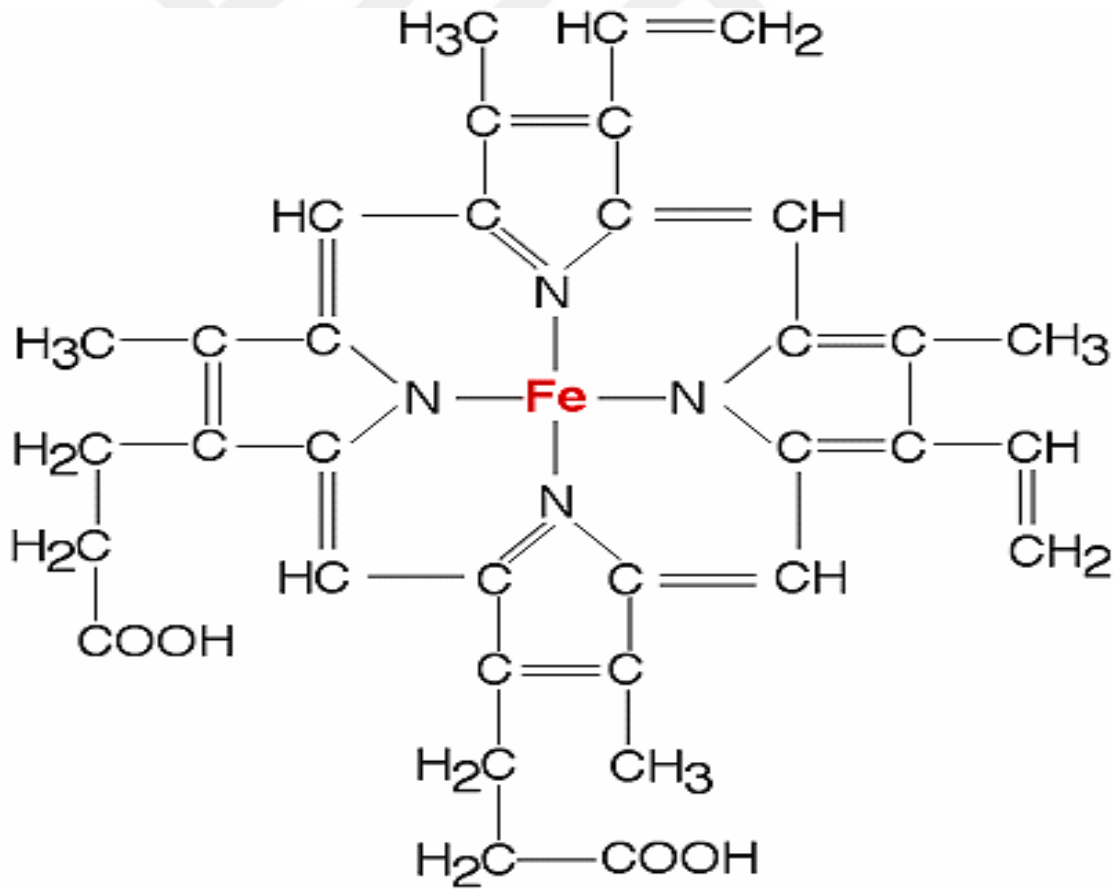


Şekil 2.1. Hemoglobin molekülünün yapısı (29).



Hem demir mitokondri ve sitozol hücrelerinde halka şeklinde sentezlenirler. Hem demirde bulunan demir molükülü vücuttaki oksijenin taşınımını, bu demirin kolaylıkla bağlanmasını ve oksijenin dokulara ve hücelere taşınmasını sağlar. Normal bir yetişkinin vücudunda yaklaşık 4 mg demir bulunur ve bunun yaklaşık 3 gramı hemoglobin sentezinde kullanılır (7).

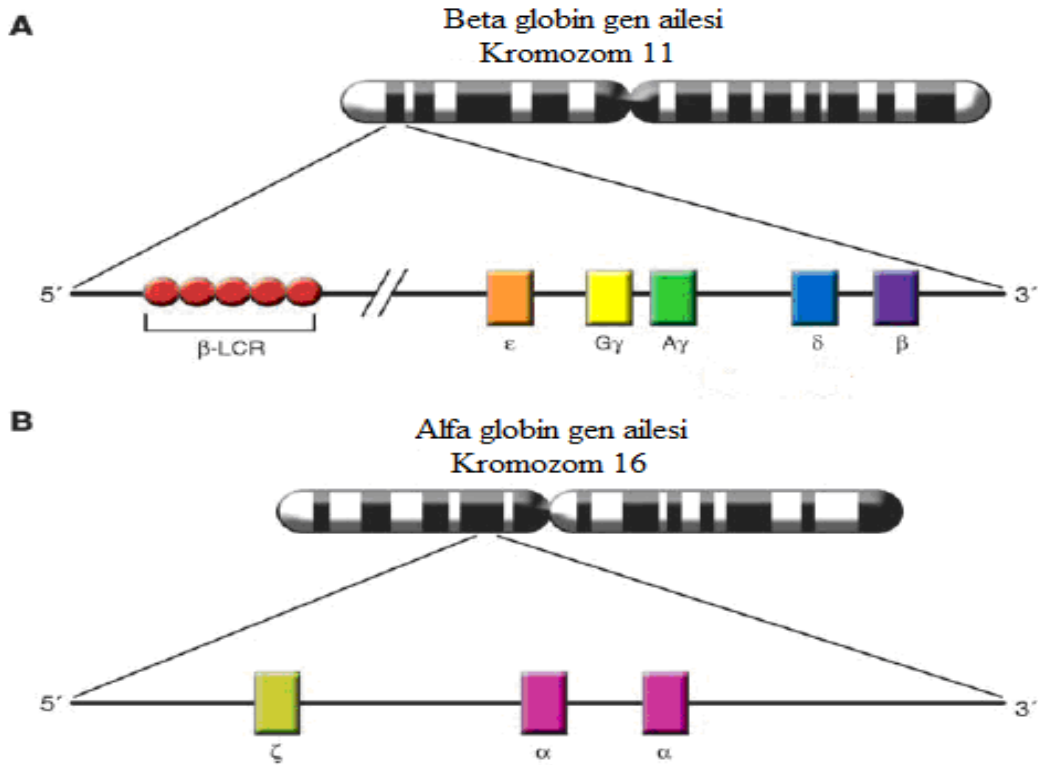
Hem grubu tüm hemoglobinlerde aynı yapıda olmasına rağmen, buna karşılık globin zincirleri, amino asitlerin cinsi, sırası ve sayısı açısından farklılık gösterir. İnsanda Hb molekülünün globin kısmında alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ), ve zeta ( $\zeta$ ) olmak üzere 6 farklı polipeptid zinciri tanımlanmıştır. Bunlardan alfa 141 diğeri 146 aminoasitten oluşmaktadır. Globin zincirinin yapılımlı herhangi bir proteinin yapımıyla aynıdır. Her bir globin geninde 3 ekson ve 2 intron bulunmaktadır. Globin zincirini şifreleyen dizilerin olduğu gen bölgelerine ekson, proteine dönüşmeyen dizileri içeren bölgelere ise intron denilmektedir (31,32).



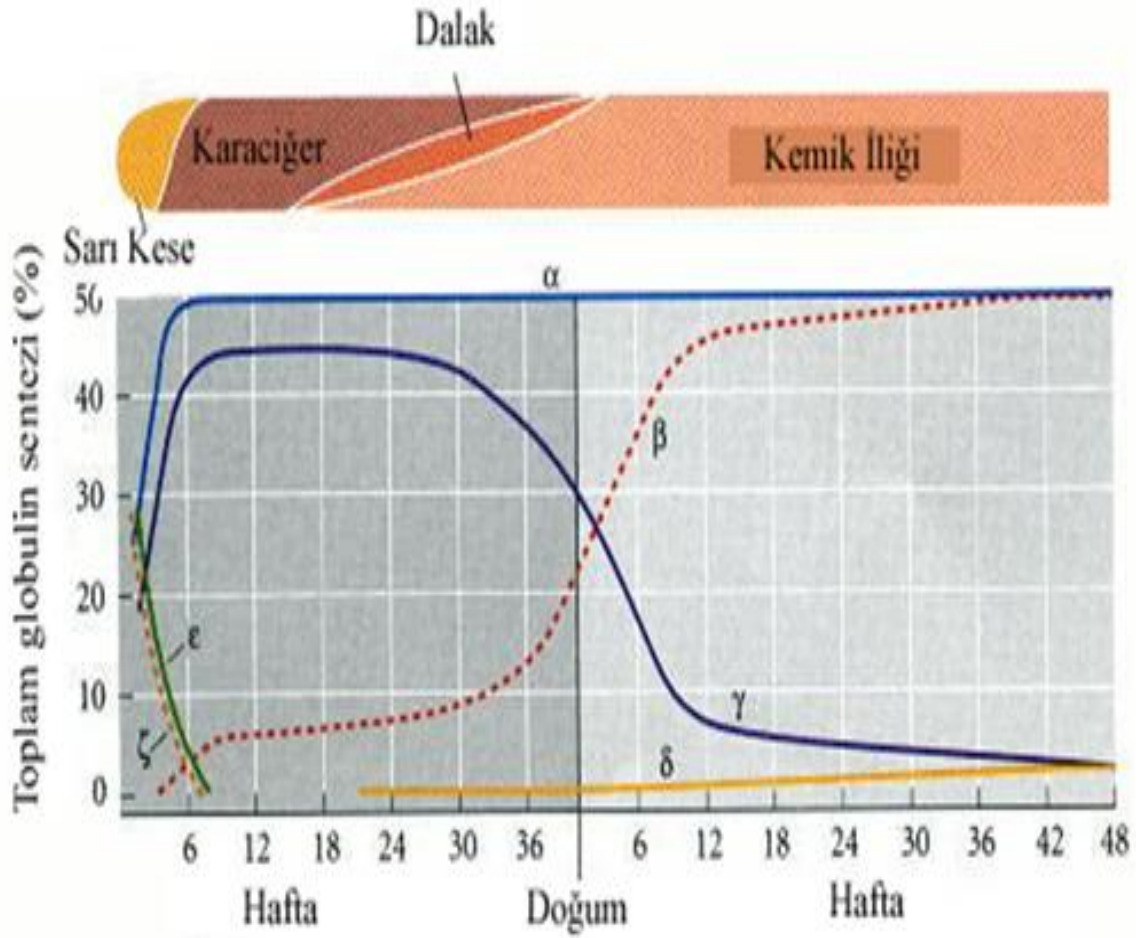
Şekil 2.2. Hem'in yapısı (30).

Globin genlerinin ilk kopyası hem intronları hem de ekzonları ihtiva eden geniş bir prekürsör mRNA molekülüdür. Bu molekül çekirdekte küçük değişikliklere maruz kalır. İlk olarak intronlar kesilir ve ekzonlar uç uca gelecek şekilde birleşir. mRNA molekülü 5' ucuna bir CAP yapısı ve 3' ucuna bir poli A'nın ilavesiyle değişir. Bu şekilde işlenmiş mRNA globin zincir yapımı için bir kalıp vazifesi görmek üzere stoplazma içine hareket eder(5).

Hemoglobin üretimi ve sentezi Kromozom 16'daki alfa genleri ve kromozom 11'deki beta, gama, epsilon genlerinin kontrolündedir. Alfa zinciri kodlanmasında 4 gen bulunmasına karşın, beta zincir kodlanmasında 2 gen bulunur (7,33). Fetal yaşam boyunca gebeliğin son 6 ayında hemoglobinin büyük bir kısmı HbF şeklindedir. Yetişkin insanlarda da az miktarda yeni doğanın kanında ise %80 civarında bulunur. Bu oran bebeğin 1 yaşına girmesiyle %1'e inmektedir (9,35).



**Şekil 2.3.** Alfa ve Beta globin gen ailesi 11. ve 16. kromozomlardaki alfa ve betaglobin, grupları (34).



Şekil 2.4. Bebek globin genlerinin zamana dair grafiği (11).

Şekil 5'te görüldüğü gibi 6.haftada epsilon ve zeta zincirlerinin üretimi azalmakta, hemoglobin F ise doğumla birlikte düşmeye başlamakta ve 6.aydan itibaren % 1'e düşmektedir (37). Erişkin bir insanın Polipeptid zincirlerine göre eritrositlerinde 3 ayrı tipte hemoglobin bulunur. Toplam hemoglobinin %95-%98'ini oluşturan Hemoglobin A (HbA), Globin parçası 2 alfa ve 2 beta ( $2\alpha + 2\beta$ ) polipeptid zincirinden oluşmaktadır. HbA1'in alt gruplarından HbA1c hemoglobinin glukoz bağlamış formudur ve HbA1c şeker hastalığının (diabetes mellitus) bir göstergesidir. Ortalama 120 günlük glukoz takibi, biyokimyasal bir gösterge olarak diabetin takibinde önemli bir role sahiptir.

**Tablo 2.1.** Hemoglobın tiplerini ve oranlarını gösteren tablo (38).

İsim	Dönem	Formül	Erişkin değeri	Fetüste Yapım Zamanı
Hb Gower I	Emrionik Hb	$\delta_2 \epsilon_2$	–	İlk 3 ayda
Hb Gower II	Embriyonik Hb	$\alpha_2 \epsilon_2$	–	İlk 3 ayda
Hb PortlandI	Embriyonik Hb	$\delta_2 \gamma_2$	–	İlk 3 aydan sonra ve kordon Kanında
HbPortlandI I	Embriyonik Hb	$\delta_2 \beta_2$	HbH ve Talasemi Taşıyıcılarında az miktarda	İlk 3 aydan sonra
Hb F	Fetal Hb	$\alpha_2 \gamma_2$	% 1'den az	İntrauterin 10–12. hafta
Hb A	Erişkin Hb	$\alpha_2 \beta_2$	% 96	3. trimesterde
Hb A2	Erişkin Hb	$\alpha_2 \delta_2$	% 2,5–3,5	6.ve 8.haftada yapımı başlar.

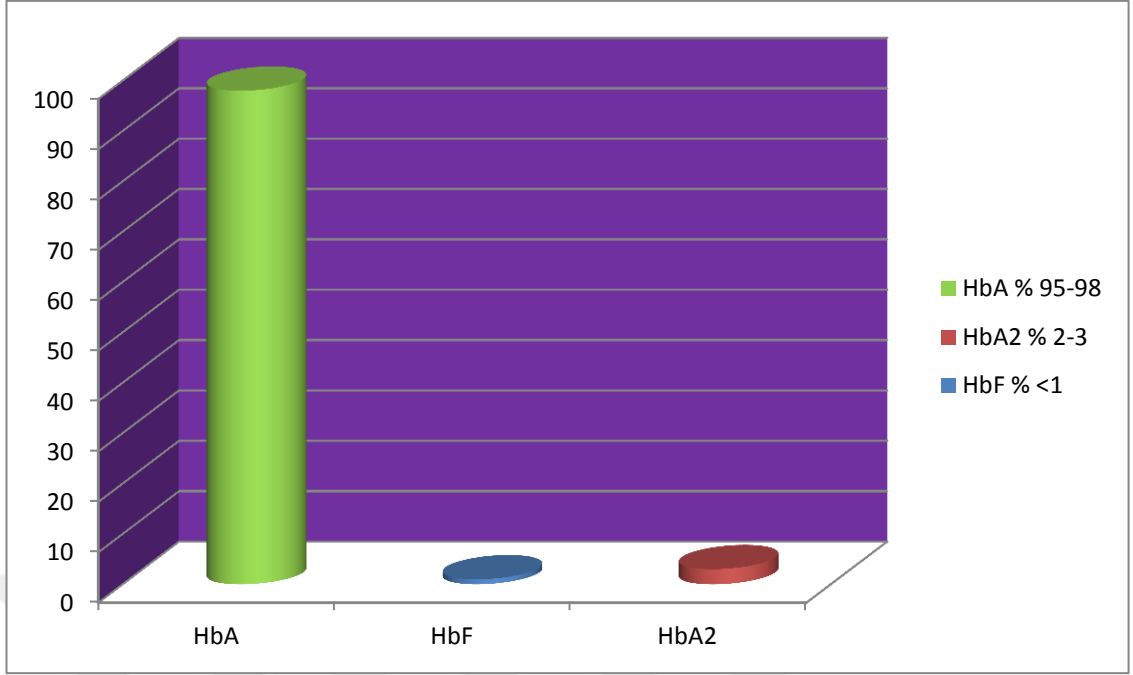
Embriyonik dönemde Gebeliğin ilk 3 ayında sentezlenen hemoglobınlerden HbGower I 2 zeta 2 epsilon, HbGowerII 2 alfa 2 epsilon ve HbPortland ise 2 gamma 2 zetapolipeptid zincirinden oluşmaktadır (39).

**Tablo 2.2.** Farklı Hemoglobın türleri ve globin zincir yapıları(40).

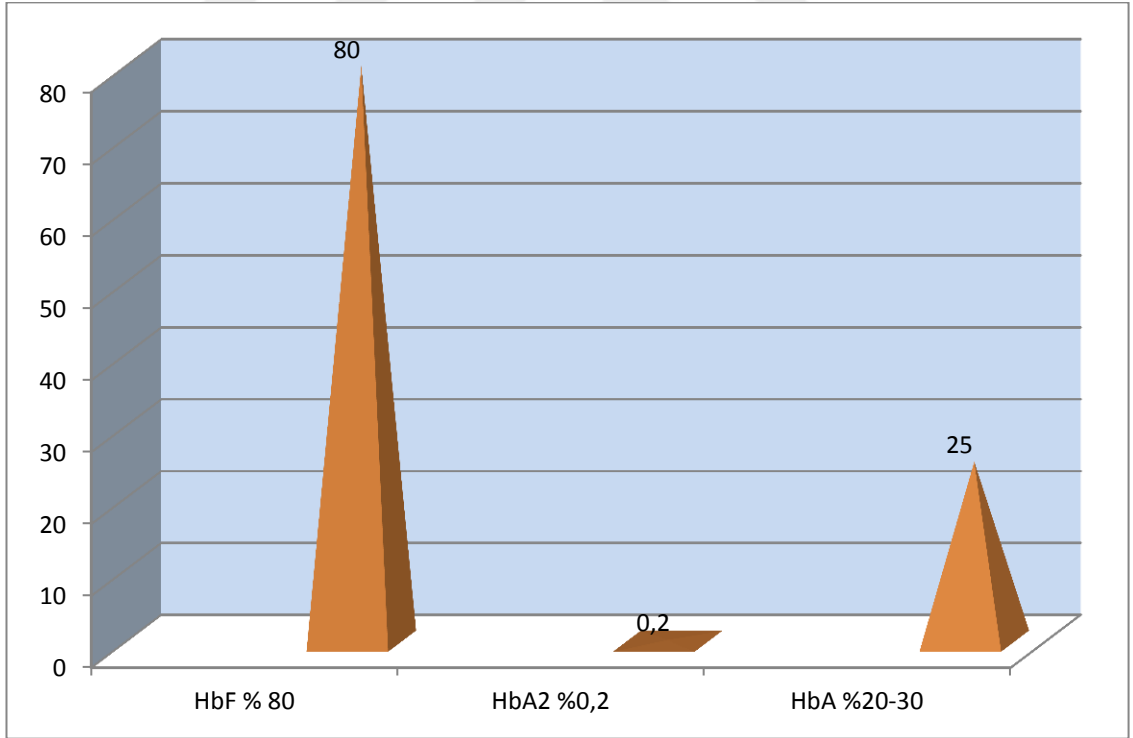
Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ )		Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ )		Hb portland ( $\zeta_2\gamma_2$ )	
$\alpha$ (alfa )	$\beta$ (beta)	$\alpha$ (alfa )	$\delta$ (delta)	$\gamma$ (gama)	$\zeta$ (zeta)
$\beta$ (beta)	$\alpha$ (alfa )	$\delta$ (delta)	$\alpha$ (alfa )	$\zeta$ (zeta)	$\gamma$ (gama)

Hb F (Fetal hb) ( $\alpha_2\gamma_2$ )		Hb gower1 ( $\zeta_2\epsilon_2$ )		Hb gower 2 ( $\alpha_2\epsilon_2$ )	
$\alpha$ (alfa )	$\gamma$ (gama)	$\zeta$ (zeta)	$\epsilon$ (epsilon)	$\alpha$ (alfa)	$\epsilon$ (epsilon)
$\gamma$ (gama)	$\alpha$ (alfa )	$\epsilon$ (epsilon)	$\zeta$ (zeta)	$\epsilon$ (epsilon)	$\alpha$ (alfa)



**Şekil 2.5.** Erişkin bir kişide bulunan Hemoglobin çeşitleri oranlar grafiği (%’de olarak).



**Şekil 2.6.** Yenidoğanlarda Hemoglobin çeşitleri oranları (%’de olarak).

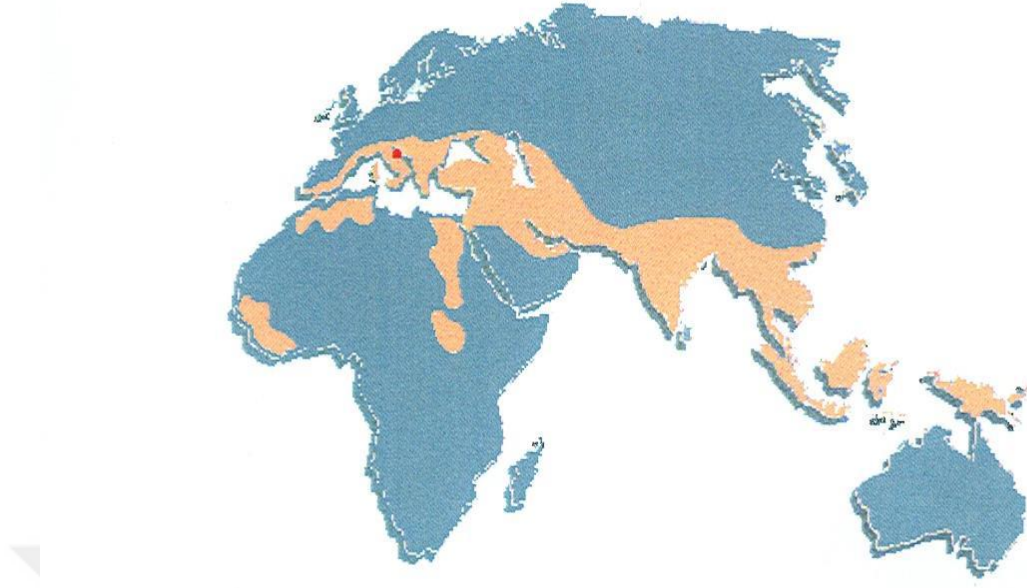
Globin zincirinin genleri farklı iki gen ailesine mensuptur. Beta zincirine ait gen ailesi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde 5'-ε-G-Aλ-ψβ-δ-β-3' şeklinde sıralanmış olarak bulunur. Bu kromozomda aktif olmak birer tane β, δ, ε geni ve yine aktif olan iki tane de δ geni bulunmaktadır. α zincir ailesi genlerine bakıldığında ise 5'- ζ2-ψζ1-ψα2-ψα1-α2-α1-3' şeklinde 16. kromozomda yer almaktadırlar (15,23). Yine bu kromozomda aktif olmak üzere bir tane ζ ve iki tanede yine aktif α geni mevcuttur. ψβ, ve ψα genleri ise gelişim evresinde aktif olan ama daha sonra aktivitesini yitirerek ancak kalıntı şeklinde bulunan yalancı genler şeklinde bulunmaktadır (15).

## 2.2. Talasemiler

Talasemiler, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Talasemi, hemoglobinin yapısındaki alfa veya beta globin zincir sentezinin azalması ya da hiç sentezlenememesi durumunda ortaya çıkan kalıtsal hastalıklara verilen genel isimdir. Talasemi sendromları, hemoglobinde bulunan globinin yetersiz yapımı sonucu gelişen inefektif hematopoez ve artmış hemolizle karakterize otozomal resesif geçişli kan hastalığıdır (21,41).

Talasemi tabiri ilk defa bir pediatrist olan Dr. Thomas Cooley tarafından 1925 yılında dört Yunan ve İtalyan çocukta hayatlarının ilk yıllarında derin anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri ile karakterize bir sendrom (Cooley Anemisi) olarak tanımlanmıştır. Sonraları benzer vakaların ortaya çıkması üzerine bu kalıtsal hemolitik anemiye diğer çocukluk dönemi anemilerinden ayırmak için "Van Jaksch" anemisi adı verilmiştir. George Whipple ve Lesley Bradford 1936'da inceledikleri vakaların Akdeniz civarındaki ülkelere geldiğini saptadıkları hastalığa eski Yunanca'da deniz anemisi anlamına gelen "Thalassanemia" adını vermişler ve böylece talasemi tabirini ilk kez kullanmışlardır. (5,6).

Daha sonraları bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı diğer toplumlarda da görüldüğü tespit edilmiştir. Günümüzde Kuzey Afrika, Ortadoğu, Hindistan, Çin, Güneydoğu Asya gibi malaryanın sık olduğu ülkelerde Avrupa ve Amerika da bulunduğu bilinmektedir (1,4,5,15,30,31,32,33).



**Şekil 2.7.** Talasemi'nin Dünya üzerindeki dağılımı (sarı alanlar talasemi dağılımını ifade etmektedir)(42).

Talasemiler dünyadaki en yaygın genetik (herediter) hastalık olarak kabul edilmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada talasemi ve anormal hemoglobin sıklığı % 5,1'dir ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı vardır. Bir yıl içinde yeni doğan 144.000.000 bebeğin, 9.285.000'i taşıyıcı olarak dünyaya gelmekte ve bu da ortalama yıllık % 6,5, başka bir ifade ile 300.000 yeni hasta çocuk istatistiklere eklenmektedir (5,73).

Hemoglobinin yapımı genlerin kontrolü altındadır ve ailesel, genetik bir defekt sonucu hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden birinin yapımında yetersizlik veya bozukluk oluşması sonucu talasemiler ortaya çıkar. Talasemi sentezi bozulan globin zincirinin ismi ile adlandırılırlar. En sık görülen tipleri alfa ve beta talasemilerdir. Globin zincirlerinden hangisi sentezlenemiyorsa veya hangisinin sentezi azalmışsa talasemi onun adıyla anılır. Örneğin beta globin sentezindeki değişiklik beta talasemi hastalığına, alfa globin sentezindeki değişiklik alfa talasemiye neden olur. Beta talasemide hemoglobin yapısındaki bozukluk sonucu kırmızı kan hücreleri hızla yıkılır ve bunun sonucunda anemi ortaya çıkar. Alfa talasemiler uzak doğu, Beta talasemiler ise Akdeniz ülkelerinde daha sık olduğu bildirilmiştir (1).

1950 yılında hemoglobin yapısı ve fonksiyonları ortaya konurken, Neel ve İtano hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinlerin varlığını göstermişlerdir. Ingram ve Stretton talasemileri alfa 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 alfa 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).

Altay'ın Türkiye'nin değişik bölgelerinden gelen hastalarda tespit edilen 1064 mutant kromozom üzerinde yapmış olduğu çalışmalarda 32 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Her ne kadar bölgeler arası farklı veriler elde edilmiş olsada, toplam dağılımda en yaygın mutasyon tipinin % 39-40,88 oranla IVS 1-110 olduğu görülmüştür. Bunu takiben sırasıyla azalan oranlarda en yaygın 10 mutasyon, IVS 1-6 (% 10,33), IVS 2-1 (% 8,08), IVS 2-745 (% 6,20), IVS 1-1 (% 5,73), FSC 8 (% 4,69), -30 (% 4,22), Cd 39 (% 2,91), FSC 8/9 (% 2,63), Cd 44 (% 1,78), FSC 5 (% 1,22) şeklindedir (43).

Şanlıurfa'da görülen en yaygın mutasyon tipi %25,6 ile yine IVS1-110 olduğu bildirilmiştir. Bunu sırasıyla IVS1-1 (% 14,2), Codon 39 (% 10,6), Codon 8 (% 8,5), IVS1-5 (6,5), IVS2-1 (% 4,1) şeklinde, tanımlanmayan olarak ta % 4,9 olarak bildirilmiştir. Beta talasemide popülasyon çalışmalarında yaklaşık 25 mutasyonun sık olduğu bildirilmiştir (44,45).

İnsanlarda bir özelliği gösteren genlerden iki adet mevcuttur. Bireylerde talasemiye oluşturan mutasyon bir adet ise (heterozigot) taşıyıcı olur, iki adet olması halinde ise birey (homozigot) talasemi hastası olur. Genetik özellikler ebeveynlerden geçtiğinden dolayı talasemi major'lu hastanın bu geni hem annesinden hemde babasından aldığı (homozigot) ve bu mutasyonun varlığından söz edilir. Talasemiler genetik olarak ebeveynlerden kuşaktan kuşağa geçer. Beta talasemi için anne ve babadan geçen globin geni normalse çocuk normal, biri değişikliğe uğramışsa çocuk taşıyıcı, ikisi de değişikliğe uğramışsa çocuk hasta olur (46).



### 2.2.1. Alfa Talasemiler

Alfa globin zincirinin yapımından sorumlu olan genler 16. Kromozomun üzerinde yer almaktadır. Alfa globin geni 141 amino asitten oluşmaktadır ve bu gen üzerinde 2 alfa, 2 zeta ve 2 psödoalfa geni taşır. Homolog kromozomların herbirinde iki alfa geni olmak üzere toplam 4 fonksiyonel alfa geni bulunmaktadır. Alfa globin zincirinin sentezi ya azalmış ya da durmuştur, diğer zincirlerin ise sentezi artmıştır. Alfa talasemilerde tanımlanan moleküler defektler genelde gen delesyonları ile ilgilidir.

Her bir globin geninde 3 ekson ve 2 intron bulunur. Globin zincirini şifreleyen dizilerin olduğu gen bölgelerine ekzon, proteine dönüşmeyen dizileri içermekte olan bölgelere ise intron denilmektedir. Translasyona uğramamasına rağmen 5' ve 3' bölgelerindeki diziler oldukça önemli olup gen ekspresyonunda rol oynarlar. Promotor bölge ise transkripsiyonun başladığı bölgenin önünde 100 baz çiftlik bir alanı kaplar. Alfa zincir ailesi genlerine bakıldığında ise 5'-  $\zeta 2-\psi\zeta 1-\psi\alpha 2-\psi\alpha 1-\alpha 2-\alpha 1-3'$  şeklinde ve 16. kromozomda üzerinde yer almaktadırlar(48,49,50).

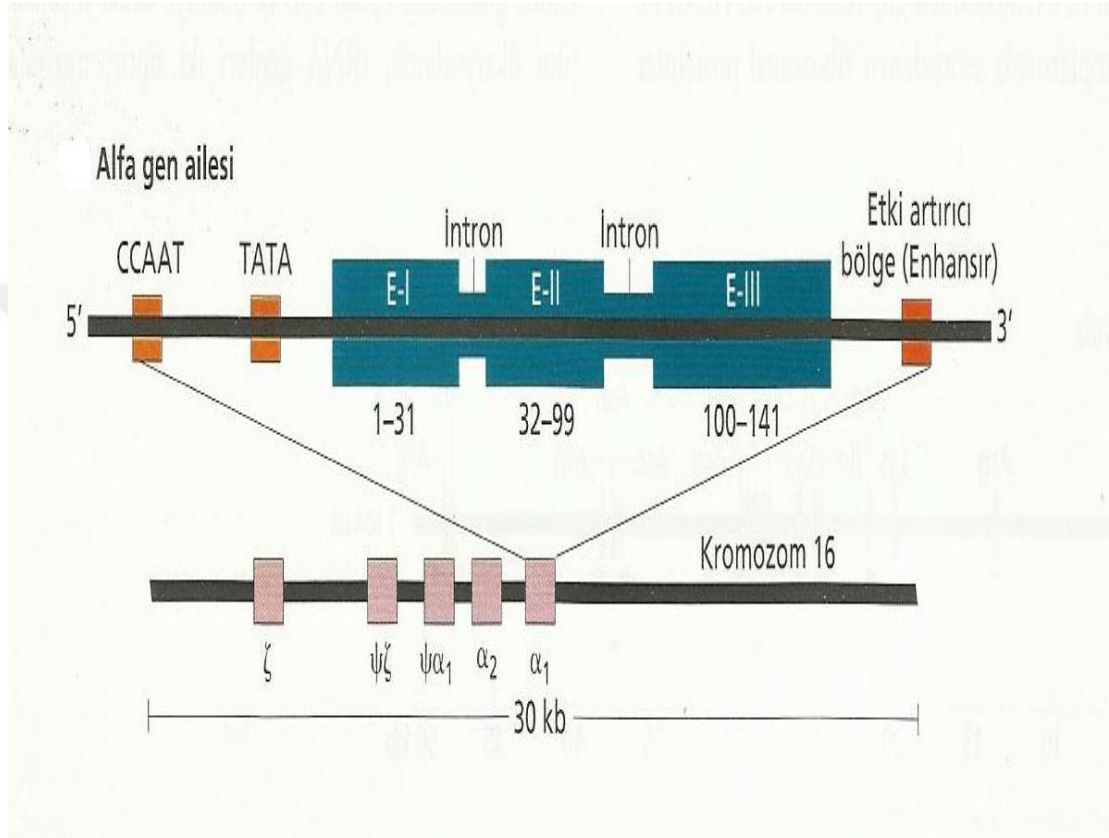
Alfa talasemiler'de 4 klinik sendrom tanımlanabilir;

**Sessiz Alfa Talasemi Taşıyıcılığı:** Bulunan dört alfa geninden biri yani tek genin hatalı olması sonucu oluşur. Klinik ve hematolojik olarak normaldirler. HbH'li hastaların aile incelemesi sırasında tespit edilirler. Yenidoğan devresinde kordon kanında % 2-5 oranında Hb Barts tespit edilir. Bu da ilk üç aydan sonra kaybolur. Yenidoğan devresi dışında bunların tesbiti ancak in-vitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile yapılır.

**Alfa Talasemi Taşıyıcılığı:** İki genin hatalı olması sonucu oluşur. Beta talasemi taşıyıcılarının hematolojik bulgularına benzeyen bulgular bu grupta görülür. Bu hastalarda anemi yoktur ama periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve bazofilik noktalanma vardır. HbA2 ve HbF düzeyleri normaldir. MCV düşüktür.

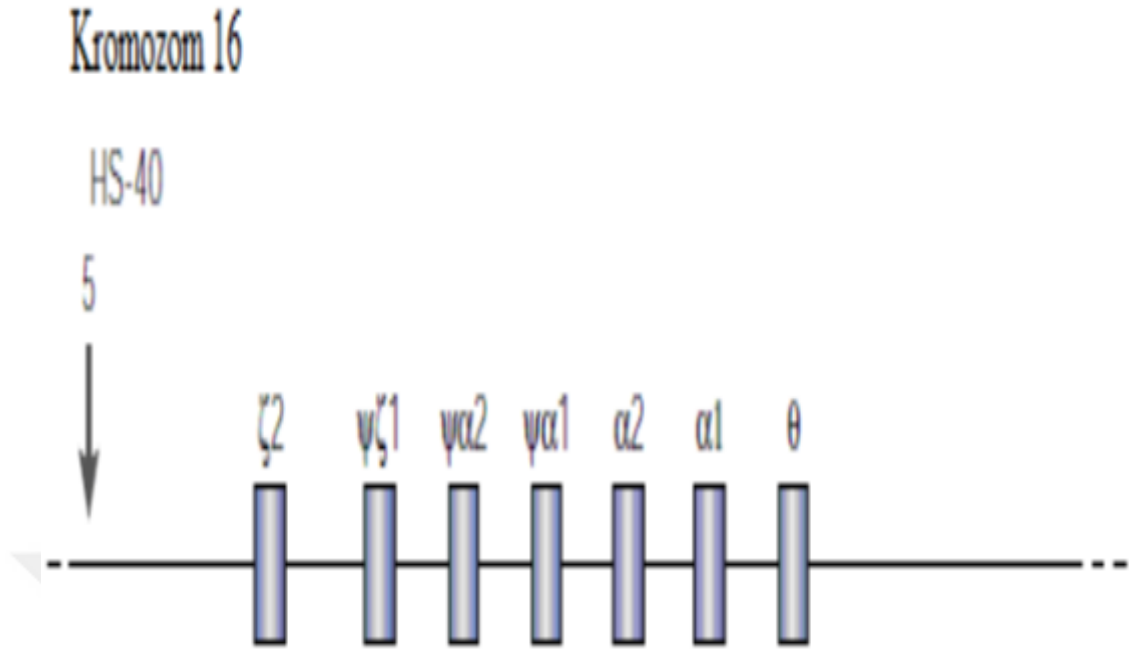
**Hemolitik Anemi (HbH Hastalığı):** Bulunan dört alfa geninden üçünün kısmen veya tam fonksiyonel olarak bozuk olması sonucu oluşur. Klinik olarak seyirleri genellikle hafif veya orta düzeyde hemolitik anemi ile kendini gösterir. Hastaların hafif splenomegalileri, sarılıkları vardır. Yenidoğan evresinde %20-40 oranında Hb Barts gözlenmesine rağmen daha sonra bunun yerini %5-30 oranında HbH alır.

**Hidrops Fetalis:** Alfa talasemilerin içindeki en ağır formudur. Dört alfa geninin dördünün de hatalı olması sonucu HbBarts'a bağlı olarak hidrops fetalis (dokularda, vücut boşluklarında sıvı birikmesi) gözlenir. HbBarts'ın oksijene olan ilgisinin yüksek olması sebebiyle dokulara oksijen geçişi olmaz, bebekler hipoksiye bağlı olarak ya ölü doğar yâda doğumu izleyen birkaç saat içinde kaybedilirler(39,52).



**Şekil 2.8.** Alfa gen ailesi (51).

E ile gösterilen bölgeler ekzon bölgelerini, rakamlar ise her bir ekzon tarafından kodlanan amino asitlerin konumlarını göstermektedir. 1 numaralı Ekzon, 1 ile 31 arasındaki amino asitleri; 2 numaralı ekzon, 32 ile 99 arasındaki amino asitleri kodlarken 3 numaralı ekzon ise 100 ile 141 arası amino asitleri kodlayarak polipeptid zincirini tamamlarlar.

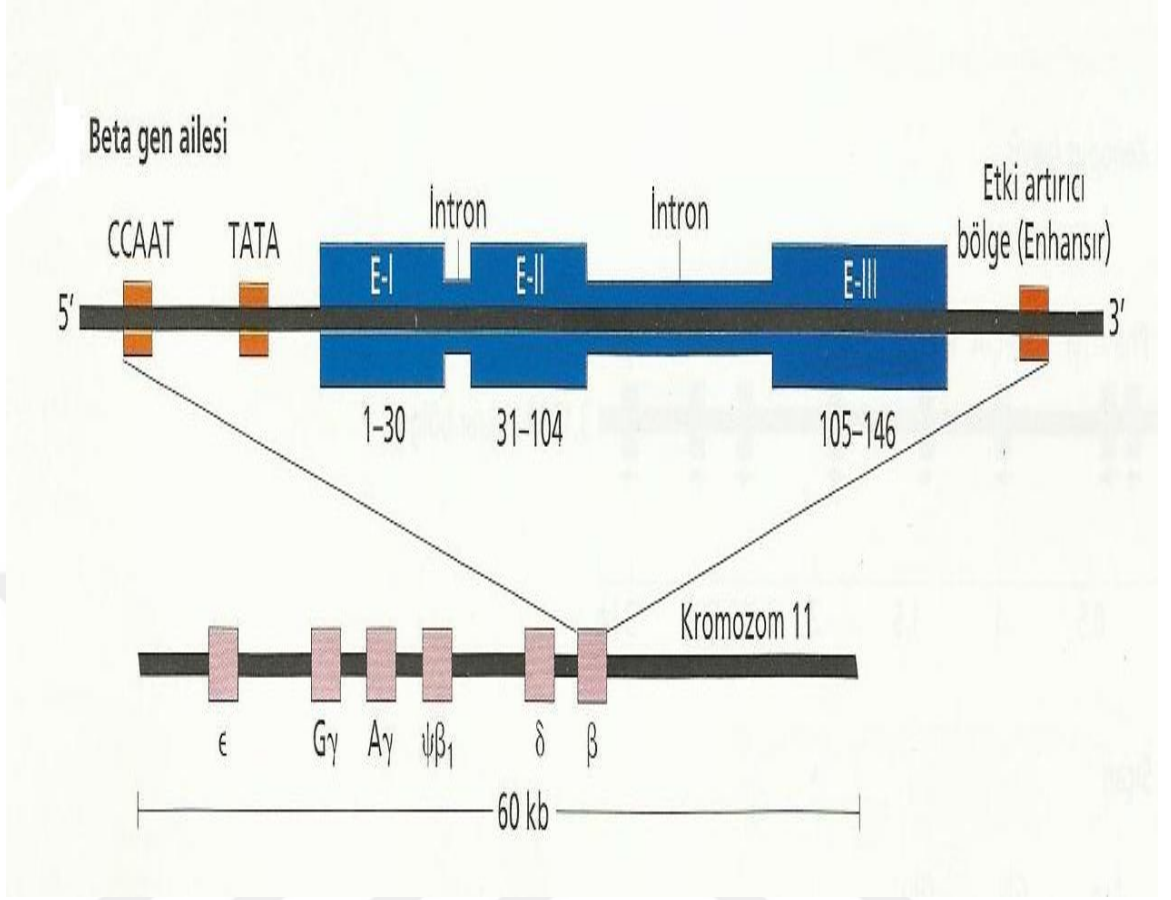


Şekil 2.9. Alfa globin’de kromozom 16 (51).

### 2.2.2.Beta Talasemiler

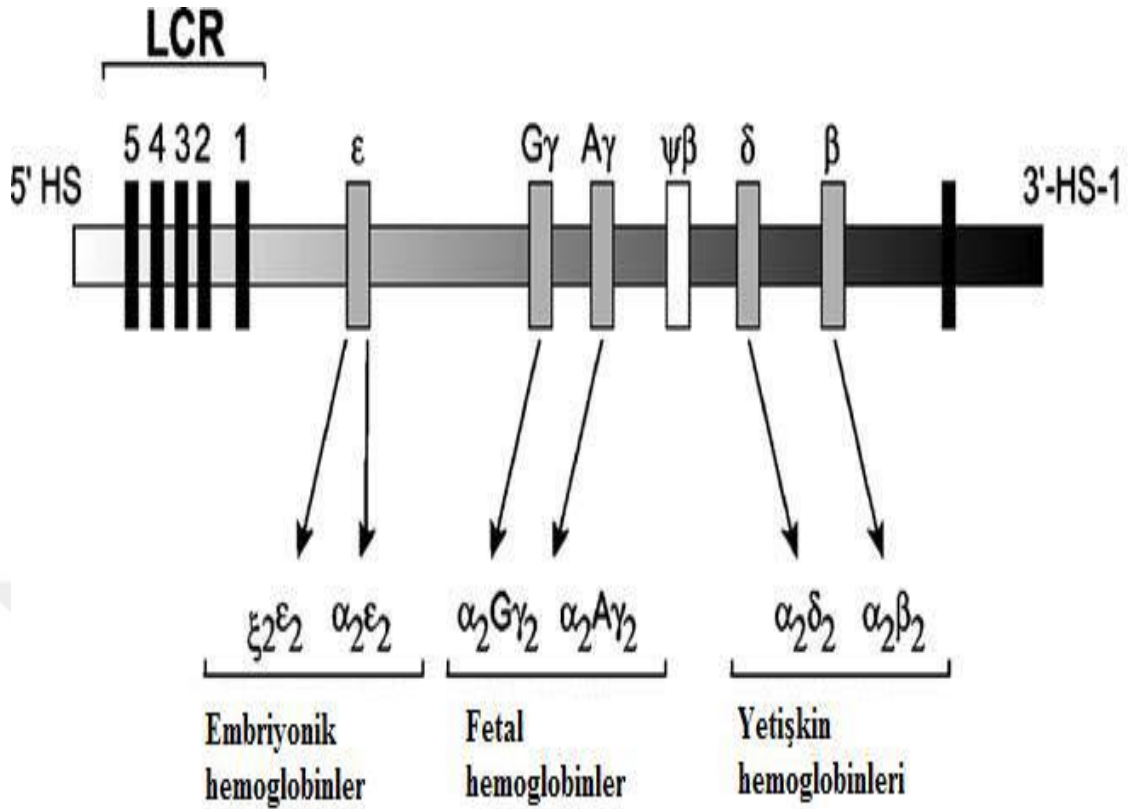
Beta globin zincirin az yapılması veya hiç yapılamaması beta talasemi hastalığının oluşmasına neden olur. Yapısal olarak basit ve küçük bir gen olan beta globin geni 11.kromozomun kısa kolu üzerinde beta globin gen kümesi üzerinde yer alır.

Beta globin geni 146 amino asitten oluşmaktadır. Bu amino asitleri kodlamak için gerekli bilgiyi 3 ekzon, 2 intron, 3' ve 5' düzenleyici bölgelerden oluşan yaklaşık 1,8 kb üzerinde taşımaktadır. Beta zincirine ait gen ailesi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde 5'-ε-G-Aλ-ψβ-δ-β-3' şeklinde sıralanmış olarak bulunur. Bu kromozomda aktif olmak birer tane β, δ, ε geni ve yine aktif olan iki tane de δ geni bulunmaktadır (5,14,53).



**Şekil 2.10.** Beta globin gen ailesi (51).

E ile gösterilen bölgeler ekzon bölgelerini, rakamlar ise her bir ekzon tarafından kodlanan amino asitlerin konumlarını göstermektedir. Beta ve benzeri genlerin kontrolü lokus kontrol bölgesi (LCR) denilen ve  $\epsilon$  geninde yer alan bir domen tarafından yapılmaktadır. Bu bölge sentezin doğru zamanlamasını ve uygun dokularda gerekli hızda gerçekleşmesini sağlar. Beta talasemi'lerde sebep daha çok LCR'de delesyon olması ve bundan dolayı gen ekspresyonunun yeterli hızda olmamasıdır(54).



**Şekil 2.11.** Beta globin gen ekspresyonu (51).

Hem anneden hem de babadan kalıtımsal olarak defektli genlerin geçmesi homozigot olarak tanımlanır. Beta talasemi durumunda bu homozigot beta talasemi olarak adlandırılır. Buna aynı zamanda beta talasemi majör veya coley anemisi de denir. Anne veya babadan sadece bir defektif gen ve bir sağlıklı gen alınması durumuna ise heterozigot, hastalık olmasında beta talasemi heterozigot denir. Bu duruma ise beta talasemi taşıyıcılığı veya talasemi minör denir. Ülkemiz çapında beta talasemi taşıyıcılık sıklığı %2,1 olarak bildirilmiştir. Türkiye'nin bazı yörelerinde bu oran %10-%13'lere kadar çıkabilmektedir.

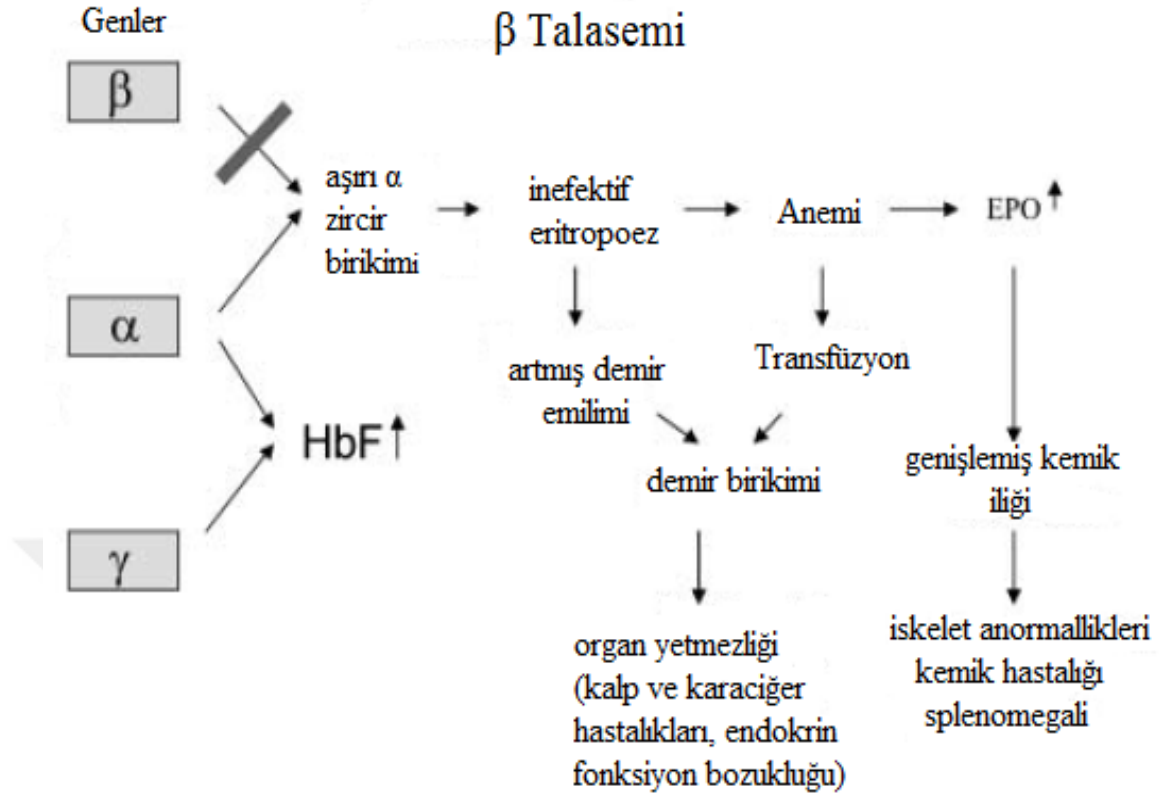
Bu sayı bölgelere göre farklılık gösterebilmekle birlikte bölgelere göre farklı oranlarda olduğu (Aydın %5,1, İzmir %4,8, Antakya %4,6, İstanbul %4,5, Elazığ %0,5, Antalya %13, Edirne %6,4, Şanlıurfa %6,4 (farklı bir çalışmaya göre %7,4)) görülmektedir. Akdeniz, Ege ve Trakya'da balkanlardan gelen bireylerde taşıyıcılığın yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu oranın Kıbrıs'ta ise daha yüksek olduğu (%15) civarında olduğu bildirilmiştir (15,55).

Türkiye’de beklenilenin üzerinde talasemili çocuk olması farklı nedenlere dayandırılmakla birlikte genç nüfus yoğunluğunun fazlalığı, akraba evliliklerinin çok olması, evlilik öncesi danışmanlık hizmetine önem verilmemesi, taşıyıcılığın önceden tespit edilmemesi, hamilelik döneminde kontrollerin aksatılması ve doğum oranının fazlalığı gibi geniş bir yelpaze sayılabilir.

Şanlıurfa ilindeki lösemi ve tüm talasemi’lerin toplam kayıt altındaki hasta sayısının 1372 olduğu ve bunlardan 756’sının talasemi majör ve yine bunlardan 400’nün de çocuk hasta olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre de Şanlıurfa ilinde taşıyıcı sıklığının Koç A. ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada %7,4 olduğu bildirilmiştir (24).

Beta talasemideki moleküler bozukluk, beta zincirinin az yapılması ya da hiç yapılamamasından kaynaklanır. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiğinden alfa zincir lehine zincir dengesizliği oluşur. Hemoglobın sentezinde kullanılmayan alfa zincirleri, intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak kemik iliğinde olgunlaşmakta olan kırmızı serinin genç hücrelerinde çöker. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır (inefektif eritropoiez). Dolaşıma geçen alfa zincir inklüzyonlarını içeren olgunlaşmış eritrositler yaşam sürelerini tamamlayamadan parçalanır. Böylece hem inektif eritropoiez hem de eritrositlerin yaşam sürelerinin kısa olmasından dolayı anemi oluşur.

Talasemi majör’lü hastalarda hemoglobinin büyük kısmını oluşturan HbF’in oksijene affinitesi fazla olduğundan, doku anoksisine yol açarak eritropoietin artışına sebep olur. Eritropoietin etkisiyle kemik iliğindeki aşırı yapım sonucunda kemik iliğinin kapladığı alan artar ve iskelet değişiklikleri oluşur. Bir diğer sonuç da anormal eritrosit hücrelerini dolaşımdan kaldıran dalağın büyümesidir(5,15).



**Şekil 2.12.** Beta talaseminin patofizyolojisi. EPO: Eritropoietin (51).

**Beta Talaseminin 3 ayrı klinik formundan bahsedilebilir:**

**Talasemi İntermedia (Orta Ağır Hasta Tipi):** Bu hasta tipinde de anne ve baba taşıyıcıdır ve bebeğe geçen iki beta globin geni de defektlidir. Tüm özellikleri ile talasemi majöre benzemekle beraber bt-intermedia'da Hemoglobin düzeyi 7-10 g/dl, Ortalama eritrosit hacmi (MCV) 50-80 fl ve ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) düzeyi ise 16-24 pg arasındadır. Bt-intermedia'nın Talasemi majordan farkı bir veya iki beta globin gen lokusundaki mutasyonun talasemi majora göre daha hafif bir klinik tabloya sahip olmasından kaynaklanır. Bt-intermedia'nın klinik seyri genel olarak hem daha ılımlıdır hemde anemi tablosu daha hafiftir. Bazen genetik mutasyonun tipine göre talasemi majora yakın bir seyir de gösterebilirler. Bt-intermedia'lı hastalarda transfüzyon bağımlılığı değişkendir, bazı hastalarda çok nadir transfüzyon ihtiyacı olduğu gibi bazı hastalarda ise hiç gerek duyulmaz.

**Talasemi Minör (Talasemi Taşıyıcılığı) :** Taşıyıcılık bir hastalık olmadığından dolayı Bt-minör'de hafif derecede kansızlık dışında pek sorun görülmez. Laboratuvar analizlerinde hemogloblin değeri hafif düşük, Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemogloblin (MCH) miktarları azalmıştır. Taşıyıcı bireylerde hasta bireylerden farklı olarak eritrositlerde daha hafif morfolojik değişiklikler görülür. Taşıyıcılarda eritroblastlar gözlenmez (51).

Demir eksikliğinden farklı olarak eritrosit sayıları normal veya artmış olabilir. Hemogloblin elektroforezine bakıldığında hemogloblin A2 ve hemogloblin F değerleri yüksek görülür. Talasemi taşıyıcılarında bebeğin iyi beslenmemesi durumunda demir eksikliği gelişebilir. Ülkemizde demir eksikliği anemisi de sık görüldüğünden dolayı değerlendirilme yapılırken talasemi taşıyıcılığı faktörü gözardı edilmemeli gerekli tetkikler yapıldıktan sonra teşhis konulmalıdır. Bt-minörlü hastalarda ağır anemi için folik asit desteğinde uygulanan tedavilerden biridir (57).

**Talasemi Major ( Ağır Hasta Tipi ) :** Taşıyıcı olan anne ve babadan bebeğe geçen her iki beta globin geninin defektli olması sonucu, beta globin zincirlerinin yetersiz ( $\beta^+$ ) veya hiç sentezlenememesi ( $\beta^0$ ) durumunda ortaya çıkar.

Tanı genellikle bebek 6 aylık olduğunda anemi ile kendini göstermeye başlar. İştahsızlık, huzursuzluk, solukluk, halsizlik ve splenomegali'ye (karaciğer ve dalak büyümesi) bağlı karın şişliği gibi şikâyetler ile başvuru olan bebeğin Tam kan sayımlarında ağır bir anemi (Hemogloblin düzeyinin 7 g/dl'nin altında olduğu, ortalama eritrosit hacmi(MCV) 50-70 fl ve ortalama eritrosit hemogloblini(MCH) 12-20 pg olduğu görülür. Bununla birlikte Hemogloblin elektroforezine bakıldığında hemogloblin A'nın çok düşük veya hiç olmadığı ve bunun yerini hemogloblin F'nin aldığı, Hemogloblin A2'nin ise normal, düşük veya hafif artmış olduğu görülür.

Bu majör tanısı konmuş hastalar hayatları boyunca düzenli olarak kan transfüzyonu tedavisi görmek zorundadırlar. Düzenli kan transfüzyonu yapılan hastalarda ise şelasyon ve tedavi sonrasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların izlemi önemlidir. Transfüzyon ve sonrası tedavi almayan çocukların 10 yaşından önce öldükleri, tedavi alan hastaların uygun şartların sağlanması durumunda 50-60 yaşlarına kadar yaşayabildikleri kaydedilmiştir(58).



### 2.2.3. Beta Talasemide Tedavi

Talasemiler de tedavinin amacı anemideki istenmeyen durumlara karşı hemoglobin seviyesini sabit tutmaktır. Bu da ancak düzenli yapılan kan transfüzyonlarla sağlanabilir. Beta talasemi majörlü hastaların hemoglobin değeri 9,5 g/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. Kan transfüzyonlarında aferez tekniği uygulamasının tercih edilmesi hastalar açısından daha avantajlıdır. Çünkü Aferez ile genç eritrositlerden zenginleştirilmiş eritrosit transfüzyonları ömrü kısalmış olan yaşlı eritrositleri ortadan kaldırdığı için transfüzyona bağlı olan demir yükünü azaltmakta bu da hastalar için avantaj sağlamaktadır. Bu uygulamanın zor olması zira fazla sayıda donöre ihtiyaç duyulmasından kaynaklanmaktadır (5).

Uygun bir şelasyon (desferrioxamin ) tedavisiyle birlikte daha fazla transfüzyon yapılarak hemoglobin değeri 12 g/dl civarında sabit tutmakta mümkündür. Transfüzyon sonrası hemoglobinin seviyesi 14 g/dl'yi aşmamalıdır, aksi halde hemoglobin seviyesinin yüksek olması kan vizkozitesini artırarak tromboz riski oluşturabilir. Yapılan transfüzyon sayıları hipersplenizm açısından kaydedilmelidir. Hipersplenizm bulguları olmaksızın hastanın yıllık transfüzyon ihtiyacı 200 ml/kg'yi aşması durumunda splenektomi endikasyonu söz konusudur. Ayrıca kan yolu ile bulaşabilen hastalıklara da dikkat edilmeli, önceden bulaşıcı hastalık yönünden tetkiklerin yapılmış olması hayati önem taşımaktadır(5).

Kansızlığı düzeltmek için verilen kan transfüzyonlarının yan etkisi olarak vücutta demir birikmesi meydana gelir. Bu da karaciğer, kalp ve dalak gibi organlarda hücre hasarlarını meydana getirmekte ve bunun sonucunda hastalarda kalp yetmezliği, glukoz metabolizması bozuklukları, kemik şekillerinde bozukluklar, büyüme ve gelişme geriliği ve hipogonadizm gibikomplikasyonlar gelişir (57).

Vücutta biriken demirin atılmasında hastalara genellikle desferrioxamin verilmektedir. Bu tedaviye genellikle 4-5 yaşlarında başlanıp bu sayede günlük yaklaşık 15-20 mg demir idrarla atılmış olur. İlacın yüksek dozları kemik deformları, boy kısalığı, işitme ve bulanık görme, görme kaybı gibi geçici bazende ağır kalıcı yan etkiler de göz önünde bulundurularak hastalar ayrıca takip edilmelidir(5).

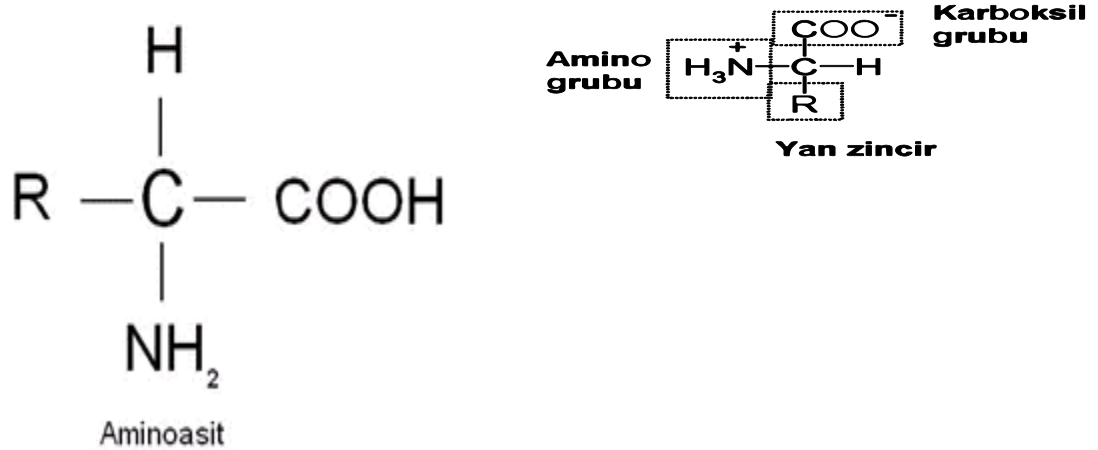
Bir diğer tedavi yöntemi olan splenektomi; Eritrosit transfüzyon ihtiyacı ilk başlandığı durumun iki katını aşması veya kan sayımlarında lökopeni ve trombositopeni gibi açık hipersplenizm bulguları ortaya çıktığı zaman dalağın alınması ile yönteminin uygulanmasıdır. Bunun yapılması çocuklar da enfeksiyon riskinden dolayı genellikle 5 yaşından sonra tercih edilir. Ancak bazen azda olsa dalakta ağruların çok olması veya dalağın erken büyümesi erken yaşlarda operasyonu kaçınılmaz kılmaktadır. Bu operasyonlar da pnömokok aşısının uygulanması oluşabilecek enfeksiyonun önlenmesi yönünden gözardı edilmemelidir.

Kemik iliği nakli uygun dnor varlığında ve hastanın fazla sayıda transfüzyon almadan önce (nk fazla sayıda transfüzyon yapılması transplantasyon açısından risk oluşurmakta, doku reddine sebep olmaktadır) erken yaşta yapılması uygun olacaktır. Bunun içinde kardeş gibi birinci derece sağlıklı yakın bireylerden alınan uygun doku tipi ile yapılan kemik iliği nakilleri başarılı olabilmektedir. Yapılacak Transplantasyon tam anlamıyla uyan kardeşlerden yapıldığı takdirde iyileşme şansının çok yüksek olduğu ve ölüm riskini iyi seçim yapılmış hastalarda % 5'lere kadar indirdiği bildirilmiştir. Bunun yanında nakil sırasında veya sonrasında çeşitli problemler ortaya çıkabilmekte ve bazen nakiller başarısızlıkla da sonuçlanabilmektedir. Bu hastalıkla ilgili kesin tedavi için gen nakli gibi yeni yöntemler üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir (1,5,57).

Son yıllar da sağlıklı genlerin transferi üzerine ileri düzeyde biyolojik çalışmalar yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir. Transfer için retrovirslerin kullanılması gelecek açısından mit vaat etmektedir. Fakat sağlıklı genlerin beta zincirinde kalite ve miktar artışının olması, virüslerin transferi ve interferanslar bu konuyla ilgili önemli sorunlar teşkil etmektedir(1,33).

### **2.3. Amino Asitler**

Amino asitler proteinlerin temel yapıtaşlarıdır ve metabolizmada birçok reaksiyonlara iştirak ederler. Bileşenlerinde bir amino grubu (-NH<sub>2</sub>) ve bir karboksil grubu (-COOH) bulunduran yapılarıdır. Ayrıca bu iki grup arasında birde değişken bir alkil kökü (R) bulundurlar (54,59).



**Şekil 2.13.** Amino asitlerin genel formülü(60,61).

Amino asitlerin çeşitli olması bu alkil grubunun değişmesiyle olmaktadır. Tabiatta 300 kadar farklı amino asit çeşidi bulunmasına rağmen proteinlerin çoğu 20 tane amino asit'i değişik oranlarda içerirler. Proteinleri oluşturan bu amino asitler canlı yapısında bulunan proteinlerde önemli ve farklı miktarlarda bulunurlar. Küçük bir protein molekülü dahi 20'den fazla amino asitin peptid bağlarının birbirlerine bağlanmasıyla meydana gelmektedir. Protein moleküllerinde bulunan ortalama amino asit sayısının 400 olduğu bildirilmiştir (62,63).

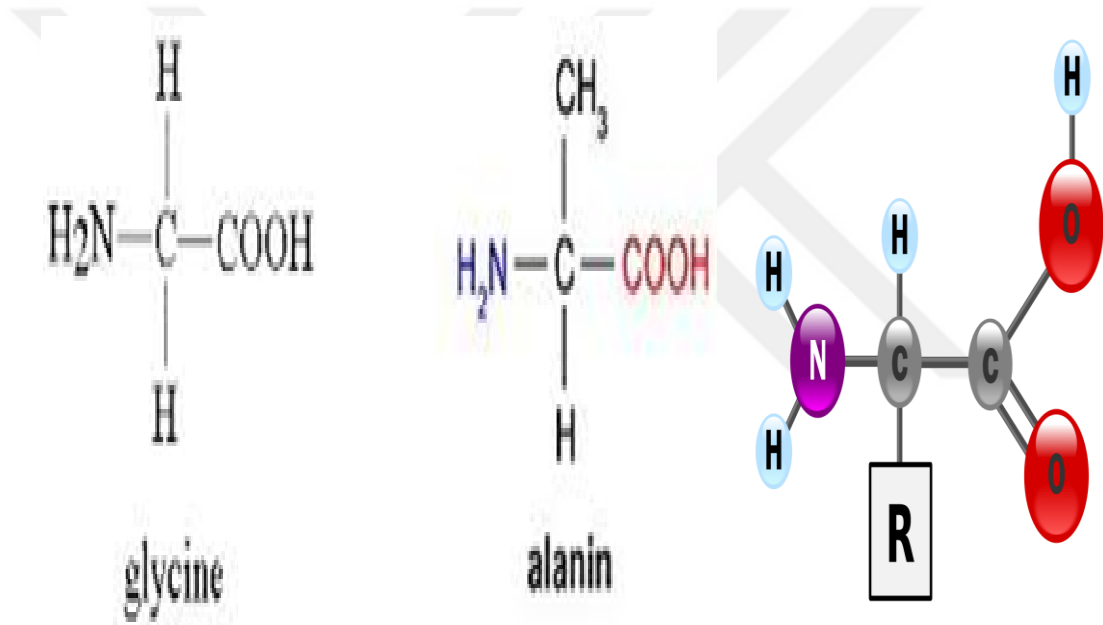
Amino asitler genellikle fiziksel özellikleri yada elde edildikleri kaynaklar dikkate alınarak isimlendirilmişlerdir. Proteinler kuvvetli asit yada alkali ile kaynatılınca amino asitler arasındaki kovalent olan peptid bağları kopar ve sonucunda proteinleri oluşturan standart amino asitler saflaştırılarak özellikleri belirlenir.

Amino asitler içerdikleri halka ve zincir yapılarına göre (Alifatik, Aromatik, Heterosiklik), çözeltilerde gösterdikleri reaksiyon tiplerine göre (Asidik, Bazik ve Nötral), moleküllerindeki amino ve karboksil gruplarına göre (monoaminokarboksilik) gibi farklı şekil ve içeriklere göre sınıflandırılabilirler(54,63,65,66).

Amino asitleri R gruplarına göre ise beş ana sınıfa ayırmak mümkündür.

- Non-polar alifatik R gruplu olanlar: Alifatik yan zincire sahiptirler ve hidrofobiktirler. Glisin, alanin, valin, lösin ve izölösinler bu grupta yer alırlar.

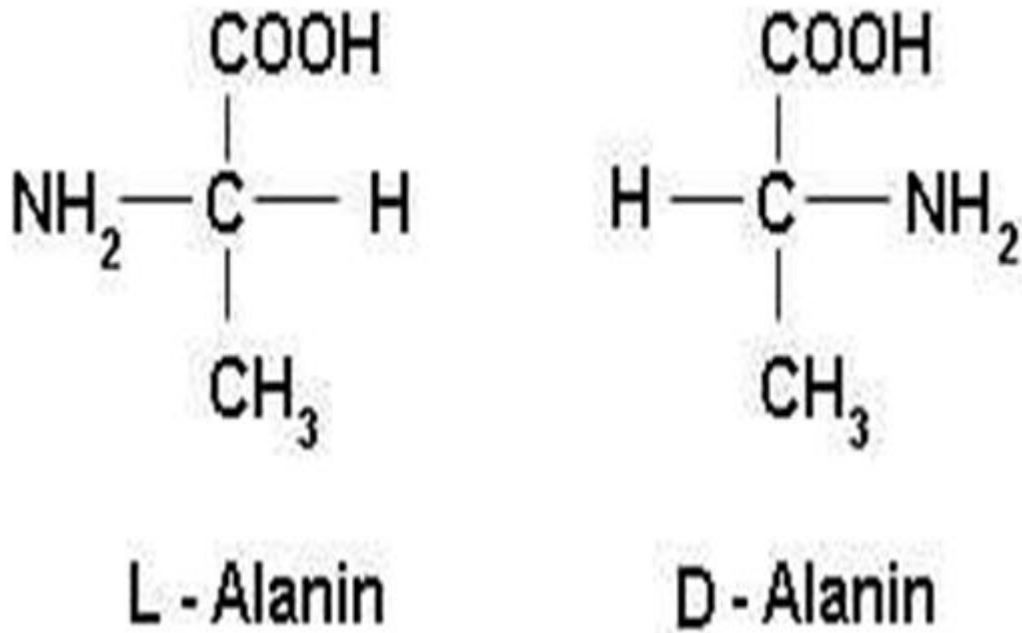
- Aromatik R gruba sahip olanlar: Bu gruba sahip olan amino asitler ışığı absorbe etme özelliği gösterirler. Trozin, triptofan ve Fenilalanin bu grupta yer alır.
- Pozitif yüke sahip R gruplu olanlar: Bazik özellik taşıyan bu gruba arjininin ve lizin örnek verilebilir.
- Negatif yüke sahip R gruplu olanlar: Fizyolojik pH'da negatif yüklüdürler. Glutamik ve Aspartik asit bu grubun üyeleridir.
- Polar yüksüz R gruplu olanlar: Su ile birlikte hidrojen bağları yapabilen fonksiyonel gruplardır. Treonin-serin(-OH grubu) sistein-metiyonin(-SH), glutamin- asparajin(amid grubu taşıyır) bu grupta saymak mümkündür(194,195).



**Şekil 2.14.** Amino asitlerin alkil (R) köklerine göre değişen formülleri(64).

Protein moleküllerinde bulunan amino asitler L izomer şeklindedir. D amino asitler ise bazı bakterialarda bulunur. Beta amino asitler ise alfa amino asitlerden farklı olarak proteinlerin yapısına katılmazlar, tabiatta çok nadir bulunurlar ve günümüzde serbest formda sadece sekiz adet bulunduğu bildirilmiştir. Beta amino asitlerin ilaçlar üzerinde etkin aktivite göstermeleri açısından (hipertansiyon, immün sistem üzerinde, kanser gibi) son dönemde çalışmacılarında ilgisini çekmiştir. Ayrıca peptid bağ yapımına katıldıkları da bildirilmiştir (54,67).

Tüm amino asitlerde (glisin hariç) alfa karbona bağlı amin grubu, karboksil grubu R grubu ve hidrojen vardır. Karbon atomunun dört tek bağ oluşturduğu bileşiklerde bağlı gruplar karakteristik tetrahedral diziliş gösterirler. Dört farklı atom veya kimyasal grup bağlandığı için alfa karbon asimetriktir ve kiral merkez oluşturur. Bunun sonucunda molekülde D ve L stereoizomeri (enantiomer) ortaya çıkar. Bu iki izomer sağ ve sol el gibi, ancak karşı karşıya gelince tam çakışır, biri diğerinin ayna görüntüsü şeklindedir.



**Şekil 2.15.** Alanin amino asitinin D ve L formları (68,69).

Amino asitler öncelikle canlı organizma için ihtiyaç hasıl olan protein ve diğer biyolojik moleküllerin sentezi için kullanılmaktadır. Bunların fazlası ise atılmamakta ve depolanmamakta, hücre içinde yakıt metabolizmasına katılmak üzere yıkılmaktadırlar.

Canlıların aminoasit havuzuna proteinlerin besin alım yoluyla, canlı sistemi iç kaynaklı proteinlerin hidroliz edilmesi ile ve yine canlı sistemi içinde amino asitlerin sentezi yoluyla kaynaklar sağlanır. Amino asitlerin yıkımının olduğu en önemli yer karaciğerdir.

Amino asitlerin alfa amino grupları deaminasyon ve transaminasyon gibi yollarla uzaklaştırılıp üreye dönüştürülerek, geriye kalan carbon iskeletleri ise asetil CoA, aseto asetil CoA, pirüvat veya TCA siklusunun ara bileşiklerinden birine, karbondioksit ve su'ya oksitlenerek ketone cisimcikleri, yağ asitleri ve glukozaya çevrilerek canlıya enerji sağlanır (25,54,70,71). Amino asitlerin en küçüğü olan glisin ise diğer amino asitlerin giremediği bölgelere girerek, proteinlerin üç boyutlu yapısında ve peptid'lerin keskin şekilde büküldüğü bölgelerde yer alır (25).

Standart amino asitler, aynı karbon atomu üzerinde bağlanmış bir amino grubu ve bir de karboksil grubu barındırırlar ve DNA tarafından kodlanarak proteinleri oluştururlar. Translasyon sırasında ve kendine özgü transfer RNA bulunan amino asitlerdir. Fizyolojik pH da amino grupları proton taşırlar ve pozitif yük ile yüklenmişler, karboksil gruplarında ise proton ayrıldığından dolayı negatif yük ile yüklenmişlerdir. Amin grubu karboksil karbonundan sonra gelen alfa karbona bağlı ise buna alfa amino asit denir. Proteinlerin yapısında sadece alfa amino asitler bulunur. Glisinden başka bütün standart amino asitlerde alfa karbon atomu asimetriktrir.

Standart amino asitler yapılarında bulunan kimyasal gruplara göre sınıflandırılırlar. Karbon iskeletleri düz veya dallanmış zincir halinde olanlara alifatik amino asitler, yapılarında doymamış benzen halkası ve türevlerini içerenlere ise aromatik amino asitler denir (54). Standart olmayan amino asitler; Hidroksiprolin, hidroksilizin, desmozin, metilizingama-karboksiglutamat ise translasyon sonrasında peptid zincirinde yer alan standart amino asitlerdeki yapısal değişiklik sonucu oluşurlar. Bu kovalent değişiklik proteinlere özel fonksiyonlar kazandırmaktadır (54). Standart amino asitler, üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterilirlar.

**Tablo 2.3.** Standart amino asitler (72).

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

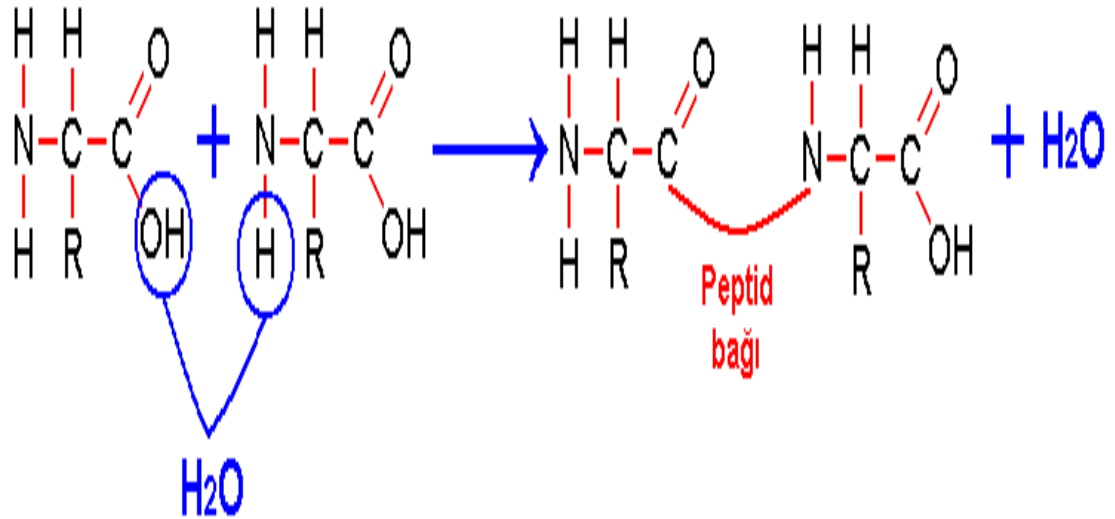
Canlılar için biyolojik öneme sahip olan ve vücutta sentez edilemeyen dışarıdan besin yoluyla alınması gereken amino asitler esansiyel amino asit (eksojen) olarak adlandırılırlar. Bunlar metiyonin, triptofan, fenilalanin, treonin, valin, lizin, lösin, izolösin, arjinin ve histidin'dir.

Canlı vücudunda sentez edilebilenlere ise esansiyel olmayan amino asitler (endojen) denilmektedir. Bunlar aspartat, glutamat, glutamin, serin, sistein, alanin, prolin, glisin, tirozin ve asparajin'dir(59,73). Amino asitlerin metabolize edilememesi ile mental ve gelişme geriliği gibi hayati önem taşıyan birçok hastalık (fenilketonüri gibi ) tespit edilmiştir.

**Tablo 2.4.** Esansiyel ve Non-esansiyel Amino Asitler (75).

ESANSİYEL AMİNO ASİTLER	NON-ESANSİYEL AMİNO ASİTLER
Lösin	Glisin
Lizin	Prolin
İzolösin	Serin
Methiyonin	Trozin
Valin	Aspartat
Treonin	Sistein
Triptofan	Alanin
Fenilalanin	Asparajin
Arjinin	Glutamat
Histidin	Glutamin

Amino asitlerin en önemli kimyasal reaksiyonlarından biri de peptid bağı oluşturmalarıdır. Birinci amino asidin karboksil grubuyla ikinci amino asidin amin grubu arasında bir molekül su açığa çıkması sonucu C-N bağı oluşur. Oluşan bu bağ, protein polimerlerinin omurgasını oluşturan kovalent bir bağıdır. Biyolojik ortamda bu reaksiyonun gerçekleşebilmesi için karboksil grubunun ATP ile aktiflenmesi gerekmektedir. Peptid bağı oluşumlarında enerji harcanır. Peptid zincirindeki birinci amino asidin amin grubu ve sonuncu amino asidin karboksil grubu serbest olduğundan dolayı peptid zincirlerinde N- ve C- terminalleri oluşur(54).

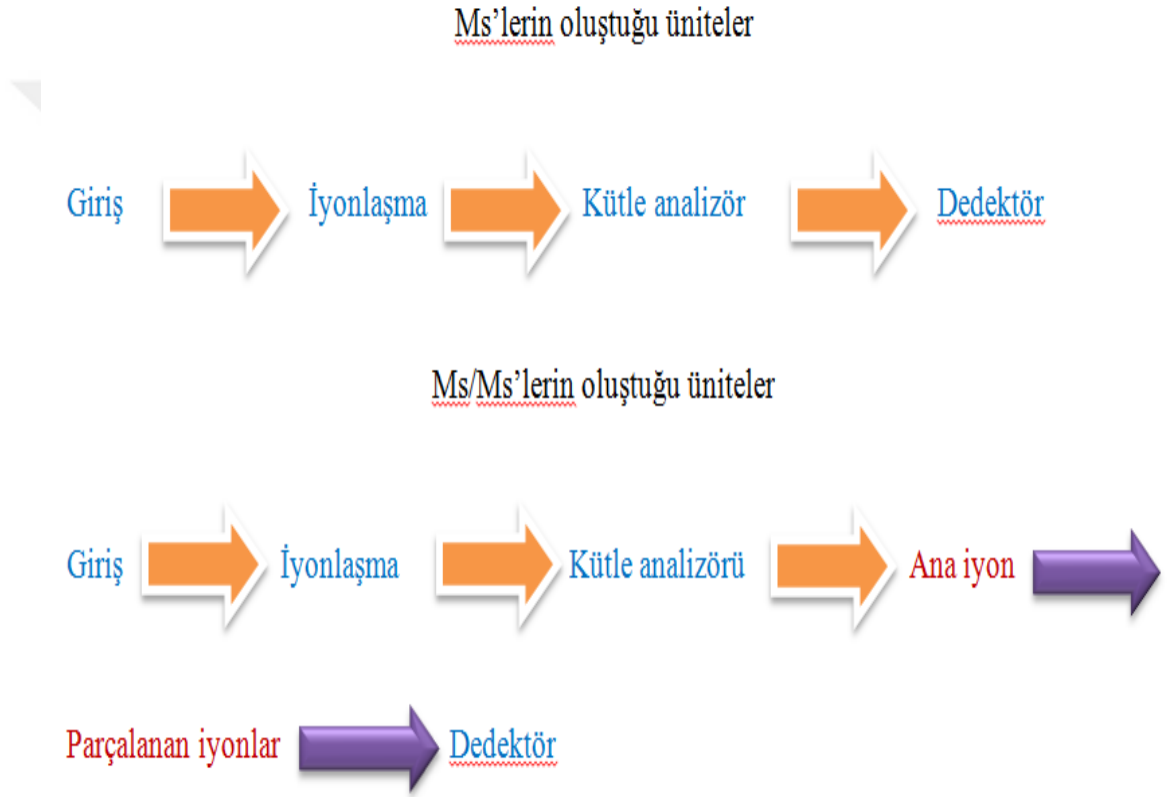


**Şekil 2.16.** Amino asitler arasında Peptid bağı Oluşumu (76).



## 2.4. LC-MS/MS

Kütle spektrometrelerdeki yöntem, yüklü partiküllerin manyetik veya elektriksel bir alanda hareketi ile birlikte kütle(m)/yük(z) oranlarına göre diğer yüklü partiküllerden ayırt edilerek analizlenme esasına göre çalışırlar. LC-MS/MS likit kromatografi kullanılarak ayrıştırılan örnek molekülleri gaz faza geçirildikten sonra kütle dedektörü ile analizlenir. Ms'lerde Giriş, iyonlaşma, kütle analizörü ve dedektör üniteleri mevcut iken Ms/ms'lerde ise Giriş, iyonlaşma, kütle analizörü, ana iyon, parçalanan iyonlar ve dedektör ünitelerinden oluşurlar (78).



Şekil 2.17. Ms'lerin ve Ms/Ms'lerin üniteleri(78).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Bu çalışma 5 Ocak 2018-30 Ekim 2018 tarihleri arasında, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran ve daha önce Beta Talasemi major tanısı konmuş, 9 ile 13 yaş arası 20 çocuk hastayı ve aynı yaş aralığındaki 20 sağlıklı kontrol grubunu kapsamaktadır. Çalışma toplam 40 bireyle yapılmıştır.

Çalışma Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (04.01.2018 tarihli, Karar no: 24) ve Hübak tarafından 19062 nolu Proje ile desteklenmiştir.

#### **3.2. Hasta Grubu ve Sınırlılıkları**

Çalışma Şanlıurfa ilinde yaşayan, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine tedavileri için başvuran ve daha önce Beta Talasemi major tanısı konmuş, düzenli olarak kan transfüzyonu ve izlemi alan 20 hasta çocuk birey ile; anemi tablosuna sahip olmayan, serum ferritin düzeyleri normal, demir takviyesi almayan, karaciğer, malignite veya herhangi bir kronik hastalıkları bulunmayan aynı yaş aralığındaki 20 kontrol grubunu kapsamaktadır. Yapılan çalışmaya 9 ile 13 yaş arası, Şanlıurfa ilinde yaşayan Beta Talasemi major tanısı konmuş çocuk hastalar ve aynı yaş grubundaki kontrol bireyleri dahil edildi. Çalışma bu kriterler göz önünde bulundurularak yapıldı.

#### **3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması**

Çalışma planımız transfüzyon öncesi ve transfüzyon sonrası (25±3 gün) kapsadığı için hastalarımızdan ilk kan örneklerini transfüzyon yapılmadan hemen önce ve ikinci kan örneklerini ise hastalarımızın ortalama transfüzyon süresi olan 25±3 günden sonra yine transfüzyon yapılmadan hemen önce alındı. Birinci kan örnekleri, transfüzyon yapılmadan hemen önce; tam kan sayımları için Edta içeren mor kapaklı hemogram tüplerine (BD,Belliver Industrial Estate,Plymouth.PL6 7BP.UK), amino asit ölçümleri için Litium Heparin içeren yeşil kapaklı tüplere (BD,Belliver Industrial Estate,Plymouth.PL6 7BP.UK), serum ferritin düzeyleri ölçümleri için ise sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine (Becton,Dickinson and company, Belliver Industrial, Estate,Plymouth.PL6 7BP.UK) alındı.

İkinci kan örnekleri ise yine transfüzyon yapılmadan hemen önce hastalarımızın ortalama transfüzyon süresi olan  $25\pm 3$  günden sonra aynı işlemler tekrar uygulandı. Biyokimya tüplerine ve Litium Heparin içeren yeşil kapaklı tüplere alınan numuneler serum ve plasma elde etmek için 3000 rpm'de 10 dakika Rotofix 32 adlı santrifüj (Labotest, Hettich® Universal, Germany) cihazında santrifüj edildi.

### 3.4. Laboratuvar Analizleri ve Yöntem

Alınan örneklerden mor kapaklı Edta'lı hemogram tüpleri Tam kan sayımlarının tüm parametreleri patentli lazer optik teknolojisi sayesinde hücreleri ayırabilme imkânı sağlayan Abbott Cell Dyn Ruby (Abbott® Illinois, U.S.A)adlı otomatik tam kan sayım cihazında optik lazer yöntemiyle çalışıldı.



**Şekil 3.1.** Cell Dyn Ruby tam kan sayım cihazı (77).

Serum ferritin düzeylerinin ölçümleri için sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınan örnekler 3000 rpm'de 10 dakika Rotofix 32 adlı santrifüj (Labotest, Hettich® Universal, Germany) cihazında santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar Cobas 8000 (Roche® Diagnostics, North America) adlı entegre modüler sistem cihazında ferritin düzeylerine ECLA(Elektrokemilüminesans) yöntemiyle bakıldı.

### 3.4.1. LC-MS/MS Yöntemiyle Amino asit Profillemesi

Amino asit çalışmaları için yeşil kapaklı heparinize tüplerine alınan kan örneklerinden plasma elde edildi. Aminoasit profillemesi jstem marka ticari kit rotokolüne göre yapıldı. Bu yöntemde her bir numune için önce 50 mikrolitre serum alınıp eppendorf tüpüne alındı, üzerine 50 mikrolitre İ.S (internal standart) alınıp seruma eklendikten sonra 5 sn vortekslendi, 700 mikrolitre R-1 (Reagent 1) alınarak tüpe eklendikten sonra tekrar 5 sn vorteks edildi. Daha sonra 5 dk. 4000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant'tan 150-200 mikrolitre alınarak insörtlere alınarak LC-MS/MS cihazında (Shimadzu-8045) analiz yapıldı. Elde edilen pikler internal standart pikleri kıyaslanarak her bir aminoasit miktarı tespit edildi.



Şekil 3.2. LC-MS/MS cihazı (Shimadzu-8045)

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiş, Normal dağılıma sahip özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip özelliklerin 2 bağımlı grupta karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t (Paired t) testi, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımlı grupta karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows versiyon 24.0 paket programı kullanılmış ve  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmadaki bireylerin demografik verileri tablo 4.1 de verilmiştir. Veriler incelendiğinde bireylerin demografik verileri arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve Kontrol grubu demografik verileri

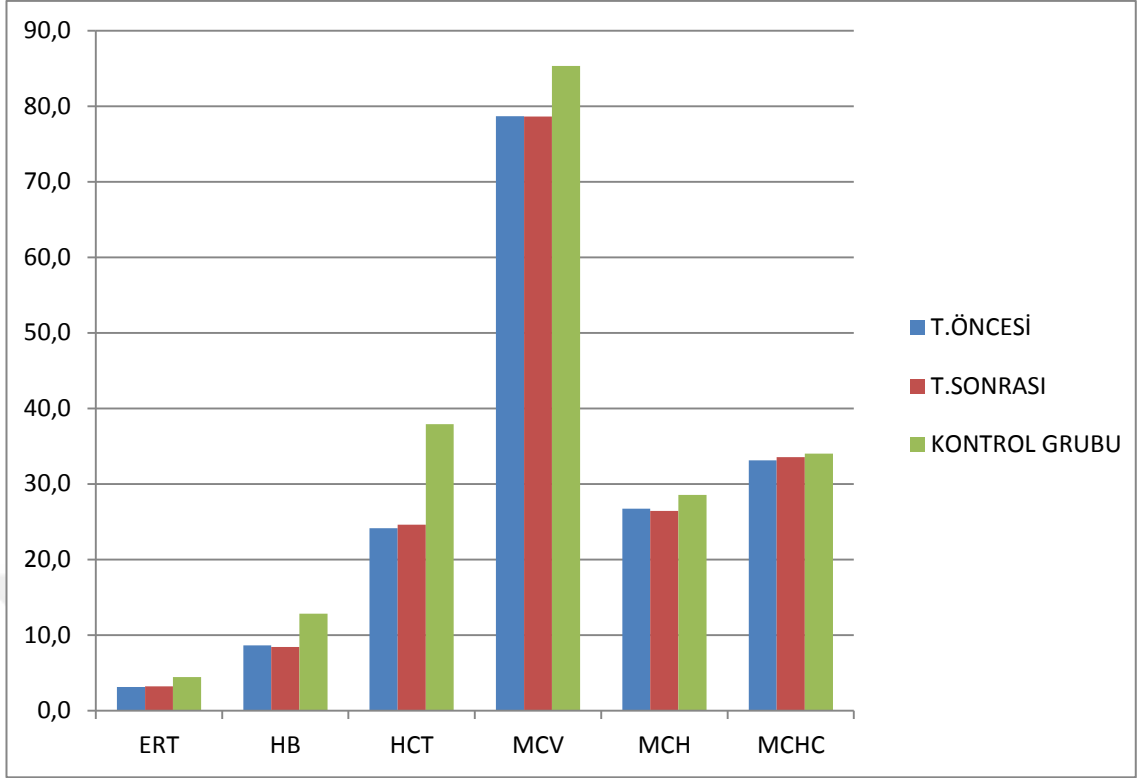
	(n=10)	Kontrol	Hasta
<b>Yaş</b>	Erkek	10,7±1,48	10,5±1,36
	Kız	10,4±1,11	10,6±1,35
<b>Boy</b>	Erkek	143,7±9,57	136,6±8,18
	Kız	134,7±8,96	130,4±8,78
<b>Kilo</b>	Erkek	47,50±12,86	41,83±11,67
	Kız	39,12±5,72	34,15±5,48

### 4.2. Hemogram ve Ferritin Düzeyleri

Beta talasemi majorlu bireylerde transfüzyon yapıldığından dolayı her transfüzyon öncesi ve sonrasında bireylerin hemogram parametreleri ve ferritin düzeyleri incelenmektedir. Hasta ve kontrol gurubuna ait hemogram verileri tablo 4.2 'de ferritin düzeyleride tablo 4.3 de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası hemogram verileri.

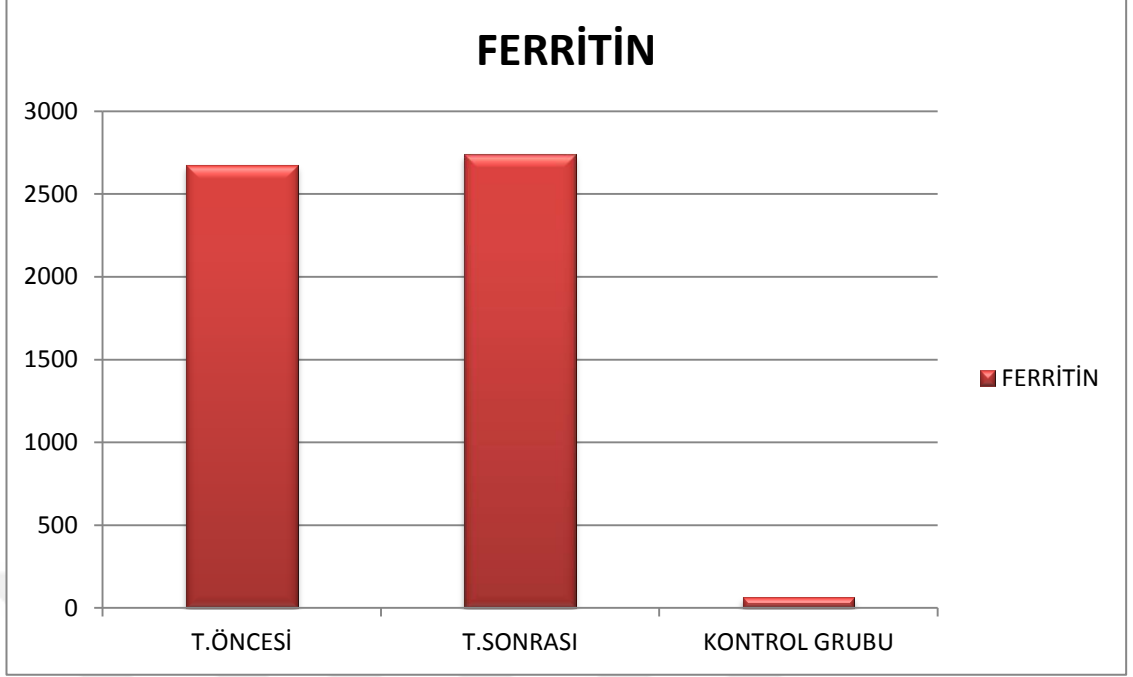
	RBC	HgB	HCT	MCV	MCH	MCHC
Kontrol	4.44±0.18	12.82±0.48	37.92±1.34	85.32±2.83	28.89±1.63	34,00±1.08
Trans. Öncesi	3.13±0.37	8.62±0,91	24.14±5.70	78.87±1,29	27.41±1.34	34.20±1.39
Trans. Sonrası	3.10±0.29	8.40±0.82	24.60±2.56	78.84±2.22	27.37±1.54	33.60±2.13



**Şekil 4.1.** Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen hemogram parametre grafiği.

**Tablo 4.3.** Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen ferritin verileri.

	<b>Ferritin</b>
Kontrol grubu	64,3±27,34
Trans. Öncesi	2671,1±1584,90
Trans. Sonrası	2737,25±1765,89



**Şekil 4.2.** Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen Ferritin verileri.

Elde edilen veriler incelendiğinde beta talasemi majorlu hastalarda tüm kan parametrelerinin kontrole göre düşük olduğu gözlenirken ferritin düzeylerinin çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmada kullanılan hasta grubundaki bireylerin aldıkları transfüzyon sayıları birbirinden farklı olduğu için ferritin düzeylerindeki standart sapma yüksek tespit edilmiştir.



### 4.3. Amino Asit Verileri

Hasta ve kontrol bireylerinden alınan plazma örneklerindeki amino asit miktarı LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Çalışma sonucunda tablodaki amino asitler tespit edildi. Elde edilen veriler tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hasta ve Kontrol grubu bireylerin transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen amino asit verileri.

AMİNOASİT	KONTROL Ortalama ± std (n=20)	T.ÖNCESİ Ortalama ± std (n=20)	T.SONRASI Ortalama ± std (n=20)
1-MHIS	9,99±3,47	2,96±1,03	4,26±1,49
3-amino-isobutyric acid	0,41±0,60	1,13±0,54	1,68±1,03
4-oh-proline	13,95±3,52	11,27±5,34	15,32±7,75
Ala	225,15±95,36	243,81±136,42	277,44±118,62
Arg	23,94±9,46	55,91±16,86	70,47±24,37
Asn	70,85±33,36	84,70±42,44	93,10±39,65
Cit	22,68±16,48	29,38±14,07	36,78±20,91
Cystine	8,10±2,74	1,76±0,77	1,88±0,95
Gln	456,24±142,70	614,16±206,24	725,47±249,84
Glu	72,22±26,13	45,77±21,13	53,62±22,60
His	137,00±41,46	57,75±20,46	67,79±23,82
Lys	129,30±34,29	135,30±32,31	145,18±54,60
Met	24,00±10,94	26,30±12,63	31,79±11,97
Orn	80,61±31,41	51,72±15,17	59,62±19,44
Phe	56,96±18,10	57,20±23,03	58,41±25,07
Pro	156,39±60,75	311,37±142,55	454,38±314,32
Ser	71,71±29,65	76,95±28,21	77,91±32,81
Thr	65,95±33,56	70,57±35,72	78,19±52,77
Trp	31,11±8,56	34,05±12,77	40,88±16,86
Tyr	42,05±16,32	55,13±24,98	60,56±22,72
Val	120,03±36,83	135,10±46,89	174,40±67,71
ethanolamin	6,01±2,47	7,20±9,64	5,15±1,70
gaba	0,06±0,02	0,13±0,05	0,11±0,04
Trans-4- OH-proline	23,01±7,56	18,89±9,86	30,85±9,68
norvaline	4,95±1,95	3,83±1,46	4,77±1,42
sarcosine	152,06±63,25	174,99±90,67	245,57±81,29
carnosine	2,14±1,03	0,18±0,10	0,22±0,12
glutamic acid	91,94 ±34,09	58,05±26,25	62,51±22,66
arginino succinic acid	2,39±2,26	6,40±4,93	12,91±4,22
ortophosphoryletanolamin	12,48±7,94	30,25±11,01	36,75±12,43
Losin	102,89±37,07	106,90±42,69	129,97±51,94
izolösin	53,22±19,18	54,43±20,86	66,66±27,73
alloizolösin	12,37±4,77	10,69±5,08	15,00±6,15

**Tablo 4.5.** Kontrol grubu ile hasta bireylerin transfüzyon öncesi amino asit parametreleri

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>T. Öncesi</b>	
	<b>Ortalama±std (n=20)</b>	<b>Ortalama±std (n=20)</b>	<b>P</b>
1-MHIS	9,99 ± 3,47	2,96 ± 1,03	<b>0,001</b>
3-amino-isobutyrc acid	0,41 ± 0,60	1,13 ± 0,54	<b>0,001</b>
4-oh-proline	13,95 ± 3,52	11,27 ± 5,34	0,445
Ala	225,15 ± 95,36	243,81 ± 136,42	0,619
Arg	23,94 ± 9,46	55,91 ± 16,86	<b>0,001</b>
Asn	70,85 ± 33,36	84,70 ± 42,44	0,183
Cit	22,68 ± 16,48	29,38 ± 14,07	0,056
Cystine	8,10 ± 2,74	1,76 ± 0,77	<b>0,001</b>
Gln	456,24 ± 142,70	614,16 ± 206,24	<b>0,008</b>
Glu	72,22 ± 26,13	45,77 ± 21,13	<b>0,001</b>
His	137,00 ± 41,46	57,75 ± 20,46	<b>0,001</b>
Lys	129,30 ± 34,29	135,30 ± 32,31	0,163
Met	24,00 ± 10,94	26,30 ± 12,63	0,277
Orn	80,61 ± 31,41	51,72 ± 15,17	<b>0,001</b>
Phe	56,96 ± 18,10	57,20 ± 23,03	0,063
Pro	156,39 ± 60,75	311,37 ± 142,55	<b>0,001</b>
Ser	71,71 ± 29,65	76,95 ± 28,21	0,571
Thr	65,95 ± 33,56	70,57 ± 35,72	0,820
Trp	31,11 ± 8,56	34,05 ± 12,77	0,398
Tyr	42,05 ± 16,32	55,13 ± 24,98	0,057
Val	120,03 ± 36,83	135,10 ± 46,89	0,266
carosine	2,14 ± 1,08	0,18 ± 0,10	<b>0,001</b>
ethanolamin	6,01 ± 2,47	7,20 ± 2,64	0,283
Trans-4- OH-proline	23,01 ± 7,56	18,89 ± 9,86	0,583
norvaline	4,95 ± 1,95	3,83 ± 1,46	<b>0,048</b>
sarcosine	152,06 ± 63,25	174,99 ± 90,67	0,359
glutamic_acid	91,94 ± 34,09	58,05 ± 26,25	<b>0,001</b>
ortophosphoryletanolamin	12,48 ± 7,94	30,25 ± 11,01	<b>0,038</b>
argininosuccinicacid	2,39 ± 2,26	6,40 ± 4,93	<b>0,001</b>
Losin	102,89 ± 37,07	106,90 ± 42,69	0,755
izolosin	53,22 ± 19,18	54,43 ± 20,86	0,396
alloizolosin	12,37 ± 4,77	10,69 ± 5,08	0,293

SS: Standart Sapma, p değeri Student t ve Mann Whitney U testlerinden elde edilmiştir. (p<0,5) düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Parametrelerin Transfüzyon öncesi ile kontrol grubunda yapılan karşılaştırmalarında MHIS parametresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir (p=0.001). Kontrol grubundaki kişilerde gözlenen MHIS değeri (9,99±10,47) tedavi grubunda gözlenen MHIS değerine kıyasla (2,96±1,23) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer ilişki amino-isobutyrc acid, Arg, Cystine, Gln,

Glu, Orn, Pro, Carnosine, norvaline, glutamic acid, ortophosphoryletanolamin ve arginino succinic acid parametrelerinde de gözlenmiştir (p<0,05).

**Tablo 4.6.** Kontrol grubu ile transfüzyon öncesi amino asit parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>T. Öncesi</b>	
	<b>Ortalama±std</b>	<b>Ortalama±std</b>	<b>P</b>
	<b>(n=20)</b>	<b>(n=20)</b>	
1-MHIS	9,99±3,47	4,26±1,49	<b>0,004</b>
3-amino-isobutyrc acid	0,41±0,60	1,68±1,03	<b>0,001</b>
4-oh-proline	13,95±3,52	15,32±7,75	0,052
Ala	225,15±95,36	277,44±118,62	0,133
Arg	23,94±9,46	70,47±24,37	<b>0,001</b>
Asn	70,85±33,36	93,10±39,65	<b>0,043</b>
Cit	22,68±16,48	36,78±20,91	<b>0,011</b>
Cystine	8,10±2,74	1,88±0,95	<b>0,001</b>
Gln	456,24±142,70	725,47±249,84	<b>0,001</b>
Glu	72,22±26,13	53,62±22,60	<b>0,040</b>
His	137,00±41,46	67,79±23,82	<b>0,001</b>
Lys	129,30±34,29	145,18±54,60	0,277
Met	24,00±10,94	31,79±11,97	<b>0,026</b>
Orn	80,61±31,41	59,62±19,44	<b>0,006</b>
Phe	56,96±18,10	58,41±25,07	0,968
Pro	156,39±60,75	454,38±314,32	<b>0,001</b>
Ser	71,71±29,65	77,91±32,81	0,535
Thr	65,95±33,56	78,19±52,77	0,678
Trp	31,11±8,56	40,88±16,86	<b>0,026</b>
Tyr	42,05±16,32	60,56±22,72	<b>0,005</b>
Val	120,03±36,83	174,40±67,71	<b>0,003</b>
carnosine	2,14±1,03	0,22±0,12	<b>0,001</b>
ethanolamin	6,01±2,47	5,15±1,70	0,349
Trans-4- OH-proline	23,01±7,56	25,58±12,32	0,086
norvaline	4,95±1,95	3,94±1,85	0,103
sarcosine	152,06±63,25	204,35±95,92	<b>0,049</b>
glutamic_acid	91,94±34,09	68,42±28,29	<b>0,023</b>
ortophosphoryletanolamin	12,48±7,94	36,75±12,43	<b>0,005</b>
argininosuccinicacid	2,39±2,26	8,49±6,26	<b>0,001</b>
Losin	102,89±37,07	129,97±51,94	0,065
izolosin	53,22±19,18	66,66±27,73	0,083
alloizolosin	12,37±4,77	15,00±6,15	0,139

SS: Standart Sapma, p değeri Student t ve Mann Whitney U testlerinden elde edilmiştir. (p<0,5) düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Parametrelerin tedavi grubunda transfüzyon sonrası yapılan ölçümler ile kontrol grubundaki ölçümlerin karşılaştırmalarında MHIS parametresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir (p=0.004).

Kontrol grubundaki kişilerde gözlenen MHIS değeri (9,99±10,47) tedavi grubunda gözlenen MHIS değerine kıyasla (4,26±2,49) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer ilişki amino-isobutyric acid, Arg, Asn, Cit, Cystine, Gln, Glu, His, Met, Orn, Pro, Trp, Val, Sarcosine, glutamic acid, ortophosphoryletanolamin ve arginin succinic acid parametrelerinde de gözlenmiştir (p<0,05).

**Tablo 4.7.** Transfüzyon öncesi ve sonrası amino asit parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Trans. Öncesi</b>	
	<b>Ortalama±std</b>	<b>Ortalama±std</b>	<b>P</b>
	<b>(n=20)</b>	<b>(n=20)</b>	
1-MHIS	2,96±1,03	4,26±1,49	<b>0,025</b>
3-amino-isobutyric acid	1,13±0,54	1,68±1,03	0,084
4-oh-proline	11,27±5,34	15,32±7,75	0,126
Ala	243,81±136,42	277,44±118,62	0,225
Arg	55,91±16,86	70,47±24,37	<b>0,004</b>
Asn	84,70±42,44	93,10±39,65	0,332
Cit	29,38±14,07	36,78±20,91	0,135
Cystine	1,76±0,77	1,88±0,95	0,845
Gln	614,16±206,24	725,47±249,84	0,806
Glu	45,77±21,13	53,62±22,60	0,232
His	57,75±20,46	67,79±23,82	0,679
Lys	135,30±32,31	145,18±54,60	0,823
Met	26,30±12,63	31,79±11,97	0,108
Orn	51,72±15,17	59,62±19,44	0,156
Phe	57,20±23,03	58,41±25,07	0,126
Pro	311,37±142,55	454,38±314,32	<b>0,017</b>
Ser	76,95±28,21	77,91±32,81	0,459
Thr	70,57±35,72	78,19±52,77	0,502
Trp	34,05±12,77	40,88±16,86	0,790
Tyr	55,13±24,98	60,56±22,72	0,546
Val	135,10±46,89	174,40±67,71	<b>0,015</b>
carnosine	0,18±0,10	0,22±0,16	1,000
ethanolamin	7,20±2,64	5,15±1,70	0,758
Trans-4- OH-proline	18,89±9,86	25,58±12,32	0,100
norvaline	3,83±1,46	3,94±1,85	0,603
sarcosine	174,99±90,67	204,35±95,92	0,409
glutamic_acid	58,05±26,25	68,42±28,29	0,845
ortophosphoryletanolamin	30,25±11,01	36,75±12,43	0,204
argininosuccinicacid	6,40±4,93	8,49±6,26	0,232
Lösün	106,90±42,69	129,97±51,94	0,601
izölösün	54,43±20,86	66,66±27,73	0,285
alloizölösün	10,69±5,08	15,00±6,15	0,139

SS: Standart sapma, p değeri Paired ve Wilcoxon testlerinden elde edilmiştir. (p<0,5) düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Transfüzyon öncesi ve sonrası MHIS parametresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir ( $p=0.025$ ). Transfüzyon sonrası gözlenen MHIS değeri ( $4,26\pm 2,49$ ) tedavi öncesi gözlenen MHIS değerine kıyasla ( $2,96\pm 1,23$ ) daha yüksek olduğu başka bir ifade ile tedavi sonrası MHIS değerinin yükseldiği gözlenmiştir. Benzer ilişki Arg, pro ve val parametrelerinde de gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bahsi geçen parametreler haricindeki parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Talasemiler dünyadaki en yaygın genetik (herediter) hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre, dünyada talasemi ve anormal hemoglobin sıklığı % 5,1'dir ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı vardır. Talasemi major ülkemizin coğrafik konumu, akraba evliliği oranı ve doğum hızının yüksek oluşu gibi nedenlerle sık görülmekte ve ülkemizde taşıyıcılık sıklığı % 1'dir (2,3). Pediatrist olan Dr. Thomas Cooley'in 1925 yılında dört Yunan ve İtalyan çocukta tespit ettiği ve hayatlarının ilk yıllarında derin anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri ile karakterize bir hastalık tablosu (Cooley Anemisi) olarak tanımlanmıştır (4,5).

Ülkemizde birçok ilde evlilik öncesi talasemi taşıyıcılığı açısından yapılan tarama testlerine rağmen talasemi halen çok önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalığın temelinde ağır bir anemi vardır ve bunu engellemek için uygulanan tedavi şekli düzenli kan transfüzyonudur, ancak transfüzyon yapılan bu hastalarda kan transfüzyonuna bağlı olarak vücutta demir birikimi meydana gelmektedir. Düzenli kan transfüzyonları hayat kurtarıcı olmakla birlikte, bir ünite kan ile vücuda yaklaşık 200 mg demir girmiş olur (81). Vücutta biriken demir başta karaciğer ve kalp olmak üzere tiroid, hipofiz ve pankreas gibi organlarda ölümlere yol açar. Demirin vücuttan uzaklaştırılması amacıyla düzenli olarak şelasyon tedavisi uygulanır. Fakat uygulanan şelasyonun hasta üzerinde yan etkileri olabilmektedir.

Günümüzde bu ve benzeri hastalıkların tedavisini ortaya koymak amacıyla metabolomik çalışmaları oldukça önemli yer tutmaktadır. Bu tür çalışmalar günümüzde gelişen LC-MS/MS cihazlarının kullanılması nedeniyle oldukça yaygın bir duruma gelmiştir. Amino asit profil analizlerinin klinik durumlar için de önemli olduğunu daha önceki yapılan birçok çalışmada vurgulanmıştır. Metabolomik, vücuttaki birçok homeostatik sistemi modifiye etme kapasitesine ve sonuç olarak, birçok metabolitin üretimini, kullanımını ve seviyelerini değiştirme kapasitesine sahip olduğu gibi, yeni biyobelirteçler ve terapötik hedeflere dayanan güçlü bir analitik araçtır. Metabolomik bir yaklaşım, biyokimyasal imzaların keşfine ve sonuç olarak, İnvaziv olmayan örneklerde hasta ve sağlıklı metabolik fenotipler arasındaki farklılıklara izin verebilir.

Bu amaçla bu çalışmada; talesemi majorlu hastalarda tranfüzyon öncesi ve sonrasında plazmadaki serbest amino asit profilleri'nin LC/MS-MS yöntemiyle hastalığın ve uygulanan tranfüzyon tekniğinin üzerinde meydana getirdiği değişimler incelenmiştir. Bu yöntem günümüzde biyokimya alanında gold standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem kullanılarak elde edilen veriler sonucunda serbest amino asit profili gibi canlı organizmanın tüm metabolizmasında meydana gelebilen değişimler tespit edilebilir bir hale gelmiştir. Metabolomiks çalışmalarıyla elde edilen bu veriler kanser, diyabet ve benzeri çeşitli hastalıkların patogenezinin aydınlatılması gibi çeşitli tanı markırlarının tespit edilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine de olanak sağlamıştır.

Uz ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışma için form 36 kullanıp, Beta talasemi majorlu hastaların sosyoekonomik durumları ile yaşam kaliteleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Yapılan çalışmada Beta talasemi majorlu hastaların yaşam kalitesi açısından kamu yaşam kalitesine göre daha düşük bulmuşlar ve bu sonuçla kronik bir hastalığı olan bireylerin yaşam kalitesinin azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (90).

Sosyoekonomik ve eğitim durumu, yaşam ve beslenme tarzı gibi belirteçler, toplum sağlığı açısından hastalıkların önceden tespit edilerek erken saptanması, hastalıkların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Abdurrezzag ve ark. BAE'nde Beta talasemi majorlu çocuk hastaların amino asit metabolizmasının büyüme üzerine etkisiyle ilgili yaptıkları bir çalışmada sosyoekonomik durumun düşük olması, yetersiz besin alımı engellenmiş büyümelerin diğer nedenleri arasında olduğunu belirtmişler.

Talasemili çocukların alt sosyoekonomik gruptaki ailelere ait olma eğilimi gösterdiğini vurgulamışlar. Her iki ebeveynde de eğitim oranlarının kontrol grubundaki çocuklardan düşük olduğunu ve talasemili çocukların alt sosyoekonomik gruba ait ebeveynlerinde yüksek bir akraba evliliği oranı (% 50'den fazla) tespit etmişler. Bu hastaların % 72'sinin ise ilk kuzenlerden oluşan ebeveynlerin çocukları olduğunu bildirmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hastalarımızın ebeveynlerinde akraba evliliği oranının % 67 olduğunu tespit ettik ve çalışmamız bu yönde benzerlik göstermektedir.

Ferritin, demiri depolayan hücre içi bir molekül olmakla birlikte, dolaşımdaki ferritin toplam vücut demirinin küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bazı komplik faktörlerin olmadığı durumlarda vücudun demir depolarını yansıttığı kabul edilir (82). Engellenmiş büyümelerin diğer bir nedeni, yapılan çalışmalardaki hastaların elde edilen artmış serum ferritin konsantrasyonlarının iyi kontrolü ile yeterli büyüme elde edilebildiği bildirilmiştir. Talasemi hastalarında kemik iliği transplantasyonundan sonra bile ferritin konsantrasyonlarının kontrol altına alınamaması ilerleyici büyüme geriliğine neden olur (Abdulrezag ve ark. ).

Yavuz T'nin Beta Talasemi majorlu çocukların doku doppler yöntemiyle diyastolik işlevlerin değerlendirilmesiyle ilgili yaptıkları çalışmada Beta Talasemi majorlu çocuk hastalarda, kontrol grubuna göre Ferritin düzeylerini yüksek bulmuşlar (Taner Yavuz). Yaptığımız çalışmada da hasta grubunda, kontrol grubuna oranla Ferritin düzeylerini yüksek tespit ettik ve bu hasta grubunun fiziksel gelişimlerinin yeterli olmamasının bir nedenide buna bağlanabilir.

Tuğba koca ve arkadaşlarının yaptıkları talasemi majorlu hastalarda amino asit ve yağ asitleri demir yükü, anti-oksidan ilişkisi ile ilgili bir çalışmada, esansiyel amino asit'lerden metiyonin için iki hastada ve non esansiyel amino asit'lerden olan glisin için dört hastada düşüklük tespit etmişler, diğer amino asit düzeylerini ise normal aralıklarda olduğunu bildirmişler (65).

Bireylerin sağlıklı olduğunu gösteren önemli bulgulardan biride kendi yaşitlarına göre uygun büyüme göstermesidir. Bireylerin yetersiz beslenme veya beslenme bozukluğuna yol açan kronik bir hastalığa sahip olması büyüme geriliğine neden olabilmektedir. Fuchs ve arkadaşları Talasemili çocuklarda yetersiz besin alınması ile ilgili yaptıkları farklı bir çalışmada bir ay boyunca talasemili çocuklara uygulanan yoğun bir beslenme desteği programının ardından yetersiz beslenmeden kaynaklanan düzelmelerin tutarlı davranışlar gösterdiğini, Talasemili çocuklarda optimal büyüme ve gelişime yardımcı olması açısından besleyici amino asit desteğinin rol oynayabileceği konseptini destekleme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Emine can ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmadaki hastalarda endokrin açıdan istenmeyen durumlar nedeniyle büyüme ve gelişmelerinde sağlıklı bireylere oranla gerilik, boylarında kısalık ve puberte gecikmesi tespit etmişler (91).



Özellikle esansiyel amino asitlerden lösin'in kas protein sentezi ve anabolizmayı uyardığı bilinmektedir. Pozitif protein dengesinin sağlanmasında egzersizler ve beslenme sinerjik bir etki göstermektedir (Hartman ve ark. 2009). Lizin, büyüme ve gelişmede önemli rol oynarlar. Kemik ve kasların büyümesinde gerekli olan kalsiyumun emiliminde kullanılırlar ve yağların enerjiye dönüşümünde vücudu harekete geçirirler (84,85). Abdurazzak ve arkadaşları talasemi majorlu çocuklarda yaptıkları çalışmada izolösünde, fenilalaninde, trozinde, taurinde ve glutaminde kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşük olduğunu tespit etmişler. Talasemi hastalarında hücre içindeki olaylarda aminoasit kullanımında artışa dikkat çekmişler ve yeterli alımlarda dahi ihtiyacı karşılayamayabileceğini dile getirmişler (92).

Esansiyel amino asitleri içeren proteinlerin maksimum büyümeyi sağlamak için, protein sentezini uyardığı ve protein dengesinin sağlanması açısından etkili olduğu gözlemlenmiştir. Söylemez S.M. çocuklar üzerinde perkütan transkateter yol ile PDA kapatılmasının plazma amino asit profili üzerine olan etkilerini inceleyen bir çalışma yapmış ve Konjenital kalp hastalığı bulunan çocukların operasyon öncesi alanin, arjinin, glutamin, glisin, valin, fenilalanin, prolin, treonin, tirozin amino asitlerinden zengin diyet veya solüsyonlarla beslenmelerinin, operasyon sonrası iyileşme ve hastanede kalış sürelerini kısaltabileceği ve büyüme hızlarını arttırabileceği sonucuna varmışlar (95).

Treonin, pek çok protein'den elde edilebilen bir amino asittir. Cilt ve bağ dokusunun önemli bileşenleri olan kollajen ve elastin gibi yapısal proteinlerin temel parçalarındandır. Aynı zamanda yağ metabolizmasında ve bağışıklık fonksiyonlarında da önemli rol oynar (87). Valin, uyarıcı aktiviteye sahip dallanmış zincirli bir esansiyel amino asittir. Orak hücreli Akdeniz anemisi hemoglobinlerde, bir mutasyon nedeniyle valin, hidrofilik olan glutamik asitin yerini alır, zihinsel canlılık, kasların koordinasyonu ve duygusal sakinliği korur. Kas büyümesini ve dokuların onarımını da teşvik eder (88).

Histidin pekçok katalitik enzim tepkimelerinde proton alışverişinde bulunarak tepkimeye kolaylık sağlarlar(Nelson ve ark.,2005). İnsanların vücudunda başta büyüme ve dokuların onarımı gibi görevlerin yanında, alerjik reaksiyonlar içinde bağışıklık sistemindeki histamin salgısı içinde öncü vazifesi görürler (84).

Dawson K. ve arkadaşları Beta talasemi majorlu çocuk hastalarla yaptıkları amino asit metabolizması ve büyüme üzerinde etkileriyle ilgili çalışmalarında hastalarda histidin'i kontrol grubuna oranla daha düşük bulmuşlar. Yapmış olduğumuz çalışmada beta talesemi majör hastalarında da histidin seviyesinin kontrol gurubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunun sağlıklı bireylere oranla boy, kilo, kas kütlesinin düşük olması ve fiziksel zayıflık, halsizlik şikâyetleri buna bağlanabilir.

Çalışmamızda Transfüzyon öncesi ve sonrasında beta Talasemi Majör tanılı hastalarda Hematolojik veriler kontrol grubuna göre düşük, Ferritin değerleri ise kontrol grubuna göre yüksekti. Amino asit parametrelerinde transfüzyon öncesi ile kontrol grubunda yapılan karşılaştırmalarında MHIS parametresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir ( $p=0.001$ ). Kontrol grubu'ndaki bireylerde gözlenen MHIS değeri ( $9,99\pm3,47$ ) tedavi grubunda gözlenen MHIS değerine kıyasla ( $2,96\pm1,23$ ) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer ilişki amino-isobutyrcacid, Arg, Cystine, Gln, Glu, Orn, Pro, Carnosine, norvaline, glutamicacid ortophosphoryletanolamin ve argininosuccunicacid parametrelerinde de gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Amino asit parametrelerinin hasta grubunda transfüzyon sonrası yapılan ölçümler ile kontrol grubundaki ölçümlerin karşılaştırmalarında MHIS parametresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir ( $p=0.004$ ). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen MHIS değeri ( $9,99\pm3,47$ ) tedavi grubunda gözlenen MHIS değerine kıyasla ( $4,26\pm1,49$ ) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer ilişki amino-isobutyrcacid, Arg, Asn, Cit, Cystine, Gln, Glu, His, Met, Orn, Pro, Trp, Val, Sarcosine, glutamicacid, ortophosphoryletanolamin ve argininosuccunicacid parametrelerinde de gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Amino asit parametrelerinin transfüzyon öncesi ve sonrası MHIS parametresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözledik ( $p=0.025$ ). Transfüzyon sonrası gözlenen MHIS değeri ( $4,26\pm1,49$ ) transfüzyon öncesi gözlenen MHIS değerine kıyasla ( $2,96\pm1,03$ ) daha yüksek olduğu, başka bir ifade ile transfüzyon sonrası MHIS değerinin yükseldiği gözlenmiştir. Benzer ilişki Arg, pro ve val parametrelerinde de gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bahsi geçen parametreler haricindeki parametrelerin transfüzyon öncesi ve sonrası değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

Bazı hastalıklarda amino asit düzeylerinin ölçülmesi ve takibi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda amino asit ve türevlerinde farklı sonuçlar elde ettik, fakat bu çalışmayla ilgili olarak daha detaylı çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısındayız.



## 6.KAYNAKLAR

1. Canatan D. Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Dünya ve Türkiye’de Durumu. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Özel Sayısı. 2010;3(1):1-4.
2. Arcasoy A, Canatan D, köse M üstündag M. Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi. Antalya: SiyahGrafik Maatbacılık Ltd. şti., 2002;13-17.
3. Tüzmen G, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: Diagnostik method for elucidating b- thalassemia mutations. Blok Rev, 2001; 15( 1 ):19–29
4. Orkin SH, Nathan DG. The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH (eds), Nathan and
5. Oski’s Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 811-886
6. Günçağ D. Hemolitik Anemiler. Klinik Hematoloji. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2003; s:137-152.
7. 6-Ağaoğlu L. Talasemide Yaşam. İçinde: Canatan D, Aydınok Y, (editörler). Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya: Retma Matbaacılık; Şubat 2007.s:2126.
8. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In: The Thalassaemia Syndromes (Weatherall DJ Clegg JB ). Oxford: Blackwell Science. 2001:65-120.
9. Bunn HF, Forget BG, Hemoglobin: Molecular Genetic and Cinical Aspects, Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1986:60–90.
10. Kazazan HH. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol, 1990; 27(3): 209–228
11. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. Semin Hematol 2001; 38(4):343-9.
12. Thein SL, Vood VG. Human haemoglobin. In: Weatherall D, Clegg B, eds. Thalassaemia syndromes. 4th edition. UK: Oxford, Blackwell Science Oxford; 2001.p.65-120.

13. Biliç H. Doktora tezi Şanlıurfa da talasemi hastalarında mutasyon tiplerine göre Oksidatif durum ve eser element düzeylerinin değerlendirilmesi. Şanlıurfa 2011 s:72-73
14. Başak AN. Talasemi Moleküler Genetiği. Türk Hematoloji Derneği Temel Moleküler
15. Hematoloji Kursu, 12-13 Mart 2005:99-106.
16. Fathallah H, Atveh FG. DNA hypomethylationy therapy for hemoglobin disorders:
17. Molecular mechanisms and clinical applications. Blood Reviews. 2006;20: 227-234.
18. Akarsu S. Akdeniz Anemisi (Beta Talasemi) taşıyıcılığı ve hastalığı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı 12 Ekim 2016.
19. <http://www.fatih.bel.tr/icerik/7758/talasemi-onlenebilir-bir-hastalik/>(Erişim Tarihi: 07.03.2018).
20. İnal M.E. Anadolu Üniversitesi yayınları no:489 Eskişehir. Hemşirelik bölümü Biyokimya kitabı. Bölüm (3) Proteinler, 1995, S:30-36.
21. Gürdol F. Nobel Tıp Kitapevi, Tıbbi Biyokimya Bölüm (6) proteinler, 2015, s.76-86
22. Loukopoulos D. Thalassemia: Genotypes and phenotypes. Ann Hematol, 1991; 62(4):85-94.
23. Lukens J. The Thalassemia and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. Eds; Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. In. Wintrobe's ClinicalHematology , 10th Ed., Baltimore, WB Saunders Company, 1999:1405-1448.
24. Weatheral DJ. The Thalasemias. Eds; Stamatoyanopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H. In. The Molecular Basis of Blood Disease, 3th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company,2001:183-226.
25. Bun HF, Forget BG. Hemoglobin In: Molecular Genetic and Clinical Aspects, Philadelphia; WB Saunders Company, 1986:60-90.
26. <https://www.saglik.gov.tr/TR,2310/basin-aciklamasi.html>. (Erişim Tarihi: 03.03.2018).

27. Dizlek İ.Talasemi federasyonu Şanlıurfa şubesi başkanlığı verileri. 5057350070  
17.04.2018
28. Victor W.Rodewell, Ph. D,Nurten Aksoy, MD, PhD. Harper's biyokimyası,  
Bölüm 1.Protein ve Enzimlerin Çatı ve İşlevi. Amino asitler s: 4-36
29. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper Biyokimya.  
25.Baskı, istanbul; Nobel Matbaacılık, 2004.
30. Champe PC, Harvey RA. Lippincott Biyokimya. 2. Baskı, istanbul: Tayf Ofset,  
1997.
31. Karaer KK. Türk toplumunda beta talaseminin hızlı, ucuz, etkin ve güvenilir  
yöntemle taranması amacıyla tarama testi geliştirilmesi. Doktora tezi Ankara,  
2012. s.4.
32. <http://daway.dabrowa.co/is-hemoglobin-a-protein>, (Erisim tarihi: 20.04.2018).
33. <http://pharyngula.org/~pzmyers/MyersLab/teaching/Bi104/107/heme.html>.  
(Erisim tarihi:28.02.2018).
34. Gümrük F. Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Eds için G, Ünal S, Biberoglu  
K, Akalın HE, Süleymanlar G, In. Temel iç Hastalıkları, 1.Baskı, Ankara, Günes  
Kitabevi Ltd, 1996: 1233-1243.
35. Nienhuis AW, Anagnou NP, Ley TJ. Advances in thalassemia research. Blood,  
1984; 63(4): 738- 758.
36. Talasemi hakkında herşey Androulla E. Dünya talasemi federasyonu yayınları  
(4), Çev Canatan D,Aydınok y, Retma matbaa-Antalya Aralık 2005; s: 12
37. Özkaralı EB. Talasemi moleküler tansında klasik yöntemlerle mikroarray  
yönteminin karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi. Adana, 2007.s :7
38. Diaz-Chico JC, yang K, Yang K, Efremov DG, Stoming TA, Huisman THJ. The  
detection of beta globin gene mutations in beta thalassemia using  
oligonucleotide probes and amplified DNA. Biochim Biophys Acta,1988;  
949,43-48
39. [http://www.kanhastalıkları.org.tr/icerik.php?id=127&alt\\_id=198&tab=126](http://www.kanhastalıkları.org.tr/icerik.php?id=127&alt_id=198&tab=126)  
(Erişim tarihi:03.03.2018).
40. [http://www.kanhastalıkları.org.tr/icerik.php?id=127&alt\\_id=198&tab=126](http://www.kanhastalıkları.org.tr/icerik.php?id=127&alt_id=198&tab=126)  
(Erişim tarihi:03.03.2018).

41. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin In; The Thalassemia Syndromes, Eds; Gibbons R, Higgs DR, Old JM, Oliveri NF, Thein SL, Wood WG, 4th Ed, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2001:65-120.
42. Özyüncü Ö, Beksaç M.S. Talasemi Ve Hemoglobinopatilerde Prenatal Tanı. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. 2007:73-81
43. Cuningham M. The Thalassemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood Nathan David G, IV Samuel Lux, Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H., Fisher David E. Philadelphia: WB Saunders. 2009: 1015-106.
44. Lanzkowsky P. Hemolytic Anemia, Thalassemias. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4 th ed. New York: Oxford; 2005:181-91.
45. Lukens J. The thalassaemia and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In; Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP and Rodgers GM. Eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 10 th Ed. Baltimore, 1999:1405-1448.
46. Altay Ç. The Frequency and Distribution Pattern of b-thalassemia Mutations in Turkey. Turk J Hematol, 2002; 19:309–315.
47. Biliç H. Doktora tezi Şanlıurfa da talasemi hastalarında mutasyon tiplerine göre Oksidatif durum ve eser element düzeylerinin değerlendirilmesi. Şanlıurfa 2011: 72-73.
48. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. Semin Hematol 2001; 38(4):343-9.12.
49. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In: Weatherall D, Clegg B, eds. Thalassemia syndromes. 4th edition. UK: Oxford, Blackwell Science Oxford;2001:65-120.
50. <http://www.fatih.bel.tr/icerik/7758/talasemi-onlenebilir-bir-hastalik/> (Erişim Tarihi: 07.03.2018).
51. Olivieri NF, Weatherall DJ. Thalassemias. Eds; Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS In. Pediatric Hematology, 2th Ed., London: Churchill & Livingstone, 1999: 307-327.
52. Hoffbrand AV, Pettit J. Color Atlas of Clinical Hematology. 3th Ed, Barcelona: Serena Bureau,2000:85–106.

53. Yüregir GT. Hemoglobinin Yapısı ve Özellikleri. Klinik Biyokimya 1,1990: 132-143.
54. Nienhuis AW, Anagnou NP, Ley TJ. Advances in thalassemia research. Blood, 1984; 63(4):738- 758.
55. Eryılmaz N.Yüksek Lisans tezi Hatay ilinde beta talasemi mutasyonları dağılımının DNA dizi analiz yöntemiyle araştırılması Hatay 2012:8-9.
56. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi. 1995:3.307-326.
57. Başak AN. Talasemi Moleküler Genetiği. Türk Hematoloji Derneği Temel Moleküler
58. Hematoloji Kursu, 12-13 Mart 2005:99-106.
59. Gürdol F. Nobel Tıp Kitapevleri 2015,Tıbbi Biyokimya Bölüm (7) Hemoglobin ve Miyoglobin p; 107-109
60. <http://www.fatih.bel.tr/icerik/7758/talasemi-onlenebilir-bir-hastalik/> (Erişim Tarihi: 07.03.2018).
61. <http://www.beycan.net/eklenen/turkiye/turkiye-iller.png> (ErişimTarihi: 06.03.2018).
62. Yaprak I. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu Talasemi tipleri ve kliniği; 43-46
63. Aydınok Y. Beta Talasemi. Eritrosit Hastalıkları Tanı ve Tedavi El Kitabı, 2007, s: 41
64. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi. 1995; 3:307-326.
65. İnal M.E. Anadolu Üniversitesi yayınları no:489 Eskişehir 1995. Hemşirelik bölümü Biyokimya kitabı. Bölüm (3) Proteinler s; 30-36
66. <http://tekstilkutuphane.blogspot.com.tr/2012/12/bitkisel-lif-yapsndaki-proteinler.html> (Erişim Tarihi: 23.08.2018).
67. [https://ileilgili.org/resimleri/nedir/25/1/karboksil\\_resimleri1.jpg](https://ileilgili.org/resimleri/nedir/25/1/karboksil_resimleri1.jpg) (Erişim Tarihi: 28.03.2018).
68. The Journal of Academic Social Science Yıl: 5, Sayı: 58, Kasım 2017, s. 183-200
69. Doolittle RF. Reconstructing history with amino acid sequences. Protein Sci. 1992;1(2):191-200.
70. <http://www.fenodevi.com/wp-content/uploads/2013/12/glisin.PNG> (Erişim Tarihi: 05.04.2018).



71. Koca T. Talasemia majorlu hastaların amino asit ve yağ asitleri demir yükü ve anti-oksidan ilişkisi.Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi.Isparta 2012
72. <http://193.255.140.18/Tez/036261/METIN.pdf> (Erişim Tarihi: 23.03.2018).
73. Gündoğdu Ö. Beta amino asit ve 2-aril tetrahidrofuran türevlerinin sentezi.Doktora Tezi.2016 Erzurum s :2-11
74. <http://www.biyolojidunyasi.net/biyokim1.htm> (Erişim Tarihi: 28.03.2018)
75. <http://supplementansiklopedisi.com/amino-asit-nedir-cesitleri/>(Erişim Tarihi: 28.03.2018).
76. Keha E. Küfreioğlu İ.Ö.Biyokimya Aktif Yayınevleri, Erzurum 2000:634
77. <http://www.yenibiyoloji.com/amino-asitlerin-yapisi-ve-ozellikleri-334/> (Erişim Tarihi: 28.03.2018).
78. Doolittle RF. Reconstructing history with amino acid sequences. Protein Sci. 1992;1(2):191-200.
79. <http://slideplayer.biz.tr/slide/5640569/> (Erişim Tarihi: 05.04.2018).
80. <http://slideplayer.biz.tr/slide/2776972/> (Erişim Tarihi: 05.04.2018).
81. <http://www.pozidoc.com/Yaglar-ve-proteinler.html> (Erişim Tarihi:28.03.2018).
82. <http://www.yeni.labtek.com.tr/index.php?option=comcontent&view=article&id> (Erişim Tarihi: 17.04.2018).
83. CAN E. Amlodipin ve rosuvatatin'inin spektrofotometrik ve kromatografik yöntemlerle aynı anda miktar tayinleri. Yüksek lisans tezi Ankara 2014 s: 40-45
84. [https://diagnostics.roche.com/global/en/products/systems/cobas\\_-8000-modular-analyzer-series.html](https://diagnostics.roche.com/global/en/products/systems/cobas_-8000-modular-analyzer-series.html) (Erişim Tarihi: 11.10.2018).
85. VanderJagt DJ, Kanelis GJ, Isiche C, Pastusyn A, Glew RH. Serum and urinary amino acid concentrations in sickle cell disease. J Trop Pediatry. 1997;43(4):220-5.
86. Rebulli P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. Coleycare Programme. Lancet 1991; 337(8736):277-80.
87. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. Haematologica 1998;83:447-455.
88. Tietz N.W, Tekstbook clinical chemistry, Philadelphia 1994,p:625-634,p.242-246.

89. Devlin T.M. Tekstbok Biochemistry clinical corelations. Nev York, 1993, p.508-509.
90. Gürdol F. Nobel Tıp Kitapevleri 2015, Tıbbi Biyokimya Bölüm (7) Hemoglobin ve Miyogloblin s; 80.
91. Gürdol F. Nobel Tıp Kitapevleri 2015, Tıbbi Biyokimya Bölüm (7) Hemoglobin ve Miyogloblin s; 81.
92. Jillian Kubala, MS, RD on June 12, 2018, P;93
93. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. (Erişim Tarihi: 10.09.2018).
94. Muhtasar Biyokimya Ansiklopedisi ve Moleküler Biyoloji, 3. Baskı s;103
95. Uz, B. Ongun, M. Eliacık, E. Isık, A. Aksu, S. Büyükasık, Y. Haznedaroglu, C. İ. Göker, H. Sayinalp, N. Özcebe, İ. 2013. Beta Talasemi Majör Hastalarında Yaşam Kalitesi KF-36 Ölçeği ile Değerlendirilmesi: Yeni Tıp Derg; 30 (2):70-74
96. Yaman, A. Isık, P. Yaralı, N. Karademir, S. Çetinkaya, Ş. Bay, A. Özkasap, S. Kara, A. Tunç, B. (2013). Internatinal Jurnal of Hemaetology and Oncology, Vol 23, No 3 Page:193-199.
97. Abdulrazzak YM, Ibrahim A, AlKhayat AI, Dawson K. Be-Thalasemia major and its efect on amino acid matabolisma and growth in patients in the United Arab Emirates. Clin Chim Acta. 2005; 352 (1-2):183-90.
98. Christenson RH, Azazy HM. Amino asitler. Burtis C, Ashwod ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler (5. baskı). Palme yayıncılık, Ankara 2005, ss. 300-25.
99. Önel P, Gürdol F. Amino Asitler, peptidler ve proteinler. Onat T, Emek K, Sözman EY
100. İnsan Biyokimyası. Palme yayıncılık, Ankara 2002:81-127.
101. Söylemez S.M, Patent Duktus Arteriozus kapatılmasının plazma amino asit profil üzerinde olan etkilerinin araştırılması. Tıpta uzmanlık Tezi. Kayseri 2013:30-50.
102. Sansone, S. A., Fan, T., Goodacre, R., et al. (2007). The metabolomics standards initiative. Nat. Biotech. 25: 846-847 Klein, M. S., Shearer, J. (2015). "Metabolomics and Type 2 Diabetes: Translating basic research into clinical application." Journal of Diabetes Research. Article ID 824814. (in press).

## 7. EKLER

### Etik Kurulu Kararı



T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : 74059997-050.04.04  
Konu : Karar

Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU  
Öğretim Üyesi

Yürütücüsü olduğumuz "Beta Talasemi Majör Tanılı Hastalarda Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Aminoasit Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya ilişkin Kurulumuzun 04.01.2018 tarih, 01 nolu oturum ve 24 nolu kararı yazımız ekinde gönderilmektedir. Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Zehra YILMAZ  
Kurul Başkanı

Ek:1 Adet

Evvela Doğrulanak İçin : [http://obys.harran.edu.tr/envision/Validate\\_Doc.aspx?V=BELC38MER](http://obys.harran.edu.tr/envision/Validate_Doc.aspx?V=BELC38MER)

Adres: Osmanbey Kampüsü Mardin Yolu 20. Km 63300/Şanlıurfa  
Telefon:0414 318 2276 Faks:0414 318 3192  
e-Posta:tip@harran.edu.tr Elektronik Ağ:tip.harran.edu.tr

Bilgi için: Zeynep ÇAVUŞ  
Unvanı: Sekreter

HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Etik Kurul Kararı

TARİH : 04.01.2018  
OTURUM : 01  
SAAT : 13:00

18/01/24

**Karar:** Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr. İsmail KOYUNCU' nun yürütücüsü olduğu "**Beta Talasemi Majör Tanılı Hastalarda Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Aminoasit Profiline İncelenmesi**" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu onayı verilmesine,

Oy birliğiyle karar verilmiştir

**ASLI GİBİDİR**  
Yrd. Doç. Dr. Hakım ÇELİK  
Etik Kurul Raportörü

## Tez Çalışması Orjinallik Raporu ve Beyan Belgesi



### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

**Öğrencinin**  
Numarası :165302006  
Adı, Soyadı : Adem DEMİR  
Anabilim Dalı (Bölümü) : Tıbbi Biyokimya  
Programı :  Yüksek Lisans  Doktora  
Tezin Adı: **Beta Talasemi major tanılı hastalarda transfüzyon öncesi ve sonrası amino asit profilinin incelenmesi"**

#### SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen yüksek lisans tez çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 49 sayfalık kısmına ilişkin, 22/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, benzerlik oranı %15'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orjinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden herhangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 22/05/2019

#### **Tezi Hazırlayan Öğrencinin**

Adı-Soyadı: Adem DEMİR

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylım. 22/05/2019

#### **Danışmanın**

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi İsmail Koyuncu

İmzası:

# İntihal Raporu

22.05.2019

Turnitin

Turnitin Originality Report	
Processed on: 22-May-2019 14:37 +03 ID: 1134341271 Word Count: 13075 Submitted: 1	
tez By Adem Demir	
Similarity Index <b>15%</b>	Similarity by Source Internet Sources: 12% Publications: 3% Student Papers: 6%

2% match (Internet from 10-Apr-2018) <a href="http://encyclopediatr.com/saglik/akdeniz-anemisi-beta-talasemi-tasiyiciligi-ve-hastaligi.htm">http://encyclopediatr.com/saglik/akdeniz-anemisi-beta-talasemi-tasiyiciligi-ve-hastaligi.htm</a>
1% match (Internet from 25-Jul-2016) <a href="http://docplayer.biz.tr/5397468-V-talasemi-molekuler-tanısında-klasik-yontemlerle-mikroarray-yonteminin-karsilastirilmesi.html">http://docplayer.biz.tr/5397468-V-talasemi-molekuler-tanısında-klasik-yontemlerle-mikroarray-yonteminin-karsilastirilmesi.html</a>
1% match (Internet from 24-Nov-2015) <a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/cocuk_sagligi/dr_salih_guler.pdf">http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/cocuk_sagligi/dr_salih_guler.pdf</a>
1% match (Internet from 16-Jun-2015) <a href="http://library.cu.edu.tr/tezler/8663.pdf">http://library.cu.edu.tr/tezler/8663.pdf</a>
1% match (Internet from 22-May-2016) <a href="http://library.cu.edu.tr/tezler/7703.pdf">http://library.cu.edu.tr/tezler/7703.pdf</a>
1% match (Internet from 11-Feb-2014) <a href="http://talasemfederasyonu.org.tr/pdf/tani/1cansinTani.pdf">http://talasemfederasyonu.org.tr/pdf/tani/1cansinTani.pdf</a>
1% match (Internet from 17-Apr-2019) <a href="https://igdirism.saglik.gov.tr/TR,72325/dunya-talasemi-gunu.html">https://igdirism.saglik.gov.tr/TR,72325/dunya-talasemi-gunu.html</a>
1% match (student papers from 31-Oct-2018) <a href="#">Submitted to Konya Necmettin Erbakan University on 2018-10-31</a>
1% match (student papers from 17-May-2019) Class: MUSTAFA Assignment: tez Paper ID: <a href="#">1131969434</a>
< 1% match (student papers from 13-May-2019) <a href="#">Submitted to Istanbul Aydin University on 2019-05-13</a>
< 1% match (student papers from 06-Jan-2017) <a href="#">Submitted to Cyprus International University on 2017-01-06</a>
< 1% match (Internet from 07-May-2019) <a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/804/2769a7d6-fd16-4e04-81d5-92b71ff8a347.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1">http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/804/2769a7d6-fd16-4e04-81d5-92b71ff8a347.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1</a>
< 1% match (Internet from 11-Jun-2017) <a href="http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/daire-faaliyetleri/taramalar/755-hemoglobinopati-kontrol-program%C4%B1.html">http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/daire-faaliyetleri/taramalar/755-hemoglobinopati-kontrol-program%C4%B1.html</a>
< 1% match (student papers from 01-Feb-2016) <a href="#">Submitted to Eastern Mediterranean University on 2016-02-01</a>
< 1% match (Internet from 09-Jul-2015) <a href="http://library.cu.edu.tr/tezler/6490.pdf">http://library.cu.edu.tr/tezler/6490.pdf</a>
< 1% match (Internet from 07-Oct-2010) <a href="http://dogabilimleri.ksu.edu.tr/sayi/eski/sayi/82/82_13-22.pdf">http://dogabilimleri.ksu.edu.tr/sayi/eski/sayi/82/82_13-22.pdf</a>
< 1% match (student papers from 14-Jan-2019) <a href="#">Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi on 2019-01-14</a>
< 1% match (Internet from 20-Aug-2014) <a href="http://www.biyologlar.com/index.php/2014-04-19-20-22-24/biyokimya/768-amino-asitler">http://www.biyologlar.com/index.php/2014-04-19-20-22-24/biyokimya/768-amino-asitler</a>
< 1% match (publications) <a href="#">Alicia Navarrete, M. Paz Martínez-Alcázar, Ignacio Durán, Emiliano Calvo, Belén Valenzuela, Coral Barbas, Antonia García, "Simultaneous online SPE-HPLC-MS/MS analysis of docetaxel, temsirolimus and sirolimus in whole blood and human plasma", Journal of Chromatography B, 2013</a>
< 1% match (student papers from 07-Aug-2018) <a href="#">Submitted to Okan Üniversitesi on 2018-08-07</a>
< 1% match (Internet from 19-Nov-2018) <a href="https://www.gazetebir.com.tr/haber/antalya-nin--talasemi--savasi/">https://www.gazetebir.com.tr/haber/antalya-nin--talasemi--savasi/</a>
< 1% match (Internet from 22-Oct-2018) <a href="http://www.merhabahaber.com/akdeniz-ulkelerinde-gorulen-onemli-bir-halk-sagligi-sorunu-talasemi-1120403h.htm">http://www.merhabahaber.com/akdeniz-ulkelerinde-gorulen-onemli-bir-halk-sagligi-sorunu-talasemi-1120403h.htm</a>
< 1% match (Internet from 05-Mar-2014) <a href="http://kanhastaliklari.net/icerik.php?id=127&amp;alt_id=198&amp;tab=126">http://kanhastaliklari.net/icerik.php?id=127&amp;alt_id=198&amp;tab=126</a>
< 1% match (Internet from 01-Jul-2016)

[https://www.turnitin.com/newreport\\_printview.asp?eq=0&eb=0&esm=0&oid=1134341271&sid=0&n=0&m=2&svr=23.437169265370205&lang=en\\_us](https://www.turnitin.com/newreport_printview.asp?eq=0&eb=0&esm=0&oid=1134341271&sid=0&n=0&m=2&svr=23.437169265370205&lang=en_us) 1/12

T.C  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
ULUSAL TEZ MERKEZİ

## TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10296393
Yazar Adı / Soyadı	ADEM DEMİR
T.C.Kimlik No	47950815414
Telefon	5324414677
E-Posta	lab_adem636363@mynet.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA TRANSFÜZYON ÖNCESİ VE SONRASI AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF AMINO ACID PROFILE BEFORE AND AFTER TRANSFUSION IN PATIENTS WITH BETA THALASSEMIA MAJOR
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	49
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ İSMAİL KOYUNCU
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	Talasemi, Beta talasemi Major, Amino asit, Metabolomiks, LC-MS/MS

19.09.2019

İmza:.....  
