



YAKINDO UÜNVERSİTESİ

KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ
YAKINDO UÜNVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ'NDE YAŞAYAN
BETA TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA DEMİR YÜKÜNE
BAĞLI OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ
VE KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

ZİYALİ SALMAN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

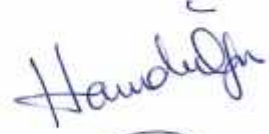
DANIŞMAN
Prof. Dr. TAMER YILMAZ

LEFKOŞA -2018

ONAY

Bu çalışma 14.12.2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeler tarafından Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hamdi Ögüş
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi



Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tamer Yılmaz
Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi



Üye: Prof. Dr. Nihal Salmayenli
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi



Üye: Prof. Dr. Gül Özdemirler
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi



Üye: Doç. Dr. Özlem Dalmızrak
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi



Onaylayan:

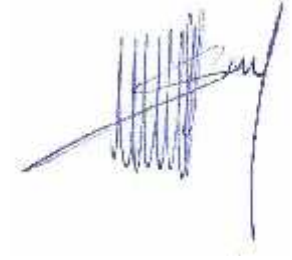
Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer
Yakın Doğu Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalı masının kendi çalı mam oldu unu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dı ı davranı ımın olmadı ımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde etti imi, bu tez çalı masıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdi imi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldı ımı, yine bu tezin çalı ılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranı ımın olmadı ı beyan ederim.

Ziya Salman



TE EKKÜR

Beni destekleyen ve yakın ilgi gösteren tez danışmanım ve hocam sayın Prof. Dr. Tamer Yılmaz'a (Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi) tekkür ederim.

Hocam ve eski danışmanım Prof. Dr. Güldal Mehmetçik'e (Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Eczacılık Fakültesi) yardımlarından ve desteklerinden dolayı tekkür ederim.

Hocalarım Prof. Dr. Nihal Salmayenli (İstanbul Tıp Fakültesi) ve Prof. Dr. Gül Özdemirler (İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi) hocalarıma göstermiş oldukları yakından dolayı tekkür ederim.

Dr. B.N.D. Hastanesi, Talasemi Merkezi, Dahiliye Uzmanı Dr. Begüm Sadıkoğlu'na yardımlarından dolayı tekkür ederim.

Bu Tez, Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: SAG-2017-01-062

Ç NDEK LER

BEYAN.....	i
TE EKKÜR	ii
Ç NDEK LER	iii
TABLOR L STES	vii
EK LER L STES	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR L STES	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. G R ve AMAÇ	3
2.GENEL BILGILER.....	5
2.1. Hemoglobin.....	5
2.2. Hem'in Yapısı	5
2.3. Globulin'in Yapısı.....	6
2.4. Geli im Sırasına Göre Hemoglobinler	7
2.5. Hemoglobine Oksijenin Ba lanması.....	9
2.6. Hemoglobinopatiler.....	9
2.7. Talasemiler	10
2.7.1. Alfa () Talasemiler	10

2.7.2. Beta () Talasemiler.....	11
2.8. Demir Metabolizması.....	14
2.9. Ferritin.....	15
2.10. Beta Talasemi Majörlü Hastalarda Kronik Demir Birikimi.....	16
2.11. Oksidanlar	17
2.12. Fenton ve Heber-Weis Reaksiyonları	18
2.13. Serbest Radikaller	18
2.14. Serbest Radikal Olu turan Ba lıca Mekanizmalar.....	19
2.15. Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	19
2.16. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	22
2.17. Pro-Oksidanlar	23
2.18. Oksidatif Stres.....	23
2.19. Antioksidanlar	24
2.20. Total Oksidan Statü (TOS)	26
2.21. Total Antioksidan Statü (TAS)	26
2.22. 8-Epi-Prostaglandin F2 Alfa (8-epi-PGF2).....	26
2.23. 8-Hydroxy-2 -Deoxyguanosine (8-OHdG)	27
2.24. Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs).....	27
2.25. Vitamin E	27
2.26. Koenzim Q10	28

2.27. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	28
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışmanın Planlanması.....	30
3.2. Kan Örneklerinin Alınması.....	31
3.3. Yapılan Testler ve Kullanılan Yöntemler.....	32
3.3.1. Serum ferritin düzeylerinin belirlenmesi.....	32
3.3.2. Tam kan sayımının belirlenmesi.....	32
3.3.3. ALT ve AST düzeylerinin belirlenmesi.....	32
3.3.4. Total oksidan statü (TOS) nün belirlenmesi.....	32
3.3.5. Total antioksidan statü (TAS) nün belirlenmesi.....	33
3.3.6. Oksidatif stres indeksinin (OS) belirlenmesi.....	34
3.3.7. Advanced oxidation protein products (AOPPs) un belirlenmesi.....	34
3.3.8. 8-epi-prostaglandin F2 alfa (8-epi-PGF2) nın belirlenmesi.....	37
3.3.9. 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) in belirlenmesi.....	37
3.3.10. Koenzim Q10 (CoQ10) nin belirlenmesi.....	38
3.3.11. - tokoferol (vitamin E) ün belirlenmesi.....	39
3.3.12. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC-SOD) ın belirlenmesi.....	40
3.4. Kullanılan Kitler.....	41
3.5. Statistiki De erlendirme.....	41
4. BULGULAR.....	42

5. TARTI MA ve SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR	57
7. EKLER	64
7.1. Forumlar.....	64
7.1.1. Ara tırma amaçlı çalı ma için aydınlatılmı onam formu(Ara tırmacının Açıklaması)	64
7.1.2. Ara tırma amaçlı çalı ma için aydınlatılmı onam formu(Katılımcının / Hastanın Beyanı).....	66
7.2. Etik Kurul Kararları	68
8. ÖZGEÇM	69

TABLULAR İÇİNDEKİLER

Tablo 2-1. Üç Farklı Gelişim Evresindeki Hemoglobin Tipleri.....	8
Tablo 2-2. Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 2-3. Beta Talasemilerin Sınıflandırılması.....	12
Tablo 2-4. Biyolojik Öneme Sahip Bazı Yarı Reaksiyonların Standart Redüksiyon Potansiyelleri.....	17
Tablo 2-5. Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	21
Tablo 2-6. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS).....	21
Tablo 2-7. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	25
Tablo 3-1. β -Talasemi Majorlü Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri.	31
Tablo 3-2: AOPPs'nin Standart ve OD değerleri.....	36
Tablo 3-3: 8-epi-PGF2 'nin Standart ve OD değerleri.....	37
Tablo 3-4: 8-OHdG'nin Standart ve OD değerleri.....	38
Tablo 3-5: Koenzim Q10'nin Standart ve OD değerleri.....	38
Tablo 3-6: α -tokoferol'un Standart ve OD değerleri.....	39
Tablo 3-7: EC-SOD'un Standart ve OD değerleri.....	40
Tablo 4-1. β -Talasemi Majorlü Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Ferritin, ALT, AST ve Hematolojik Verileri. (Ortalama \pm SD).....	42
Tablo 4-2. β -TM'li Hastalarda ve Kontrol Grubundaki, TOS, TAS, OS , AOPPs, 8-epi-PGF2 , 8-OHdG, α -tokoferol, Koenzim Q10 ve EC-SOD Seviyeleri (ortalama \pm SD).....	43
Table 4-3. β -TM 'li Hastalarda Serum Ferritin Düzeyleri ile Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları (R) ve Determinasyon Katsayıları (r2).....	44

EKLER LİSTESİ

ekil 2-1. Hemoglobinin A'nın Yapısı.....	5
ekil 2-2. Hem'in Yapısı.....	6
ekil 2-3. Globulin Gen Lokuslarının İmmatik Gösterimi	7
ekil 2-4. Doğum Öncesi ve Sonrası Sentezlenen Globulin Zincirleri	8
ekil 2-5. Oksijenin Hemoglobine Bağlanması ve Hemoglobinden Ayrılması	9
ekil 2-6. Alfa ve Beta Genlerinin 11. ve 16. Kromozomlardaki Temsili Pozisyonları.....	13
ekil 2-7. Ferritinin Kimyasal Yapısı	15
ekil 2-8. Ferritinin Küresel Yapısı	15
ekil 2-9. O ₂ ' Den Su Oluşumu Sürecinde Meydana Gelen Radikal Ara Ürünler....	18
ekil 2-10. Oksidatif Denge.....	23
ekil 2-11. Antioksidanın Serbest Radikale Elektron Transferi.....	24
ekil3-1: Sandwich Eliza Uygulamasının Temsili Resmi.....	36
ekil 3-2: AOPPs'nin standart ekrani.....	36
ekil 3-3: 8-epi-PGF2 'nin standart ekrani.....	37
ekil 3-4: 8-OHdG'nin standart ekrani.....	38
ekil 3-5: KoenzimQ10'nin standart ekrani.....	39
ekil 3-6: - tokoferol'un standart ekrani.....	39
ekil 3-7: EC-SOD'un standart ekrani.....	41
ekil 4-1. -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama OS Değerlerini Gösteren Bar Grafiği	45
ekil 4-2. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama TOS Değerlerini Gösteren Bar Grafiği	45

ekil 4-3. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama TAS De erlerini Gösteren Bar Garafi 1.....	45
ekil 4-4. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama 8-epi-PGF2 De erlerini Gösteren Bar Garafi 1	45
ekil 4-5. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama AOPPs De erlerini Gösteren Bar Garafi 1	45
ekil 4-6. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama 8-OHdG De erlerini Gösteren Bar Garafi 1	46
ekil 4-7. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama Vitamin E De erlerini Gösteren Bar Garafi 1	46
ekil 4-8. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama Koenzim Q10 De erlerini Gösteren Bar Garafi 1	46
ekil 4-9. -TM Li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama EC-SOD De erlerini Gösteren Bar Garafi 1	46
ekil 4-10. -TM Li Hastalarda Ferritin ile OS Arasındaki Korelasyon Grafi i.....	47
ekil 4-11. -TM Li Hastalarda Ferritin ile TOS Arasındaki Korelasyon Grafi i....	47
ekil 4-12. -TM Li Hastalarda Ferritin ile TAS Arasındaki Korelasyon Gafi i ...	47
ekil 4-13. -TM Li Hastalarda Ferritin le 8-epi-PGF2 Arasındaki Korelasyon Grafi i.....	48
ekil 4-14. -TM Li Hastalarda Ferritin le 8-OHdG Arasındaki Korelasyon Grafi i.....	48
ekil 4-15. -TM Li Hastalarda Ferritin le AOPPs Arasındaki Korelasyon Grafi i.....	48
ekil 4-16. -TM Li Hastalarda Ferritin le Vitamin E Arasındaki Korelasyon Grafi i.....	49
ekil 4-17. -TM Li Hastalarda Ferritin le Koenzim Q10 Arasındaki Korelasyon Grafi i.....	49

ekil 4-18. -TM Li Hastalarda Ferritin ile SOD Arasındaki Korelasyon Grafi ...49

SEMBOLLER / KISALTMALAR L STES

8-epi-PGF2 :	8-Epi-Prostaglandin F2 Alpha
8-OHdG:	8-Hydroxy-2- Deoxyguanosine
:	Alfa
Abs.	Absorbans
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AOPPs:	Advanced Oxidation Protein Products
AST:	Aspartat Aminotransferaz
:	Beta
-TM:	Beta Talasemi Majör
:	Delta
:	Epsilon
EC-SOD:	Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
EDTA:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
:	Gama
HGB:	Hemoglobin
HTC:	Hematokrit
MCHC:	Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV:	Ortalama Hücre Hacmi
OD:	Optik Densite
OS :	Oksidatif Stres ndeksi
RBC:	Kırmızı Kan Hücreleri
Std.	Standart
TAS:	Total Antioksidan Statü
TOS:	Total Oksidan Statü
:	Zeta

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Yaşayan Beta-Talasemi Majörlü Hastalarda Demir Yüküne Bağlı Oksidatif Stres Düzeylerinin Belirlenmesi ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

Öğrencinin Adı: Ziya Salman

Danışmanı: Prof. Dr. Tamer Yılmaz

Anabilim Dalı: Biyokimya

ÖZET

Amaç:Bu çalışmanın amacı, Beta Talasemi Majörlü (β-TM) hastalarda oluşan farklı derecelerdeki artmış demir yükünün proteinler, lipitler ve DNA üzerindeki oksidatif etkilerini araştırmak ve E vitamini (α-tokoferol),Koenzim Q10 ve EC-SOD gibi antioksidan biyobelirteçler üzerine olan etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem:Yaş ve cinsiyeti uyumu üç grup β-TM'li hasta ile çalışıldı. Grupların her biri farklı yükseklikteki ferritin seviyelerine sahip 15'er kişiden oluştu. Bulgular ferritin düzeyleri normal, yaş ve cinsiyet uyumlu, 15 saatlik kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Serum Ferritin değerleri oto-analizör ile Total Oksidan Statü (TOS) ve Total Antioksidan Statü (TAS) kalorimetrik yöntemle, 8-epi-prostaglandin F2 alfa (8-epi-PGF2a), Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs), 8-hidroksi-deoksiguanozin (8-OHdG), Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz (EC-SOD) ve Koenzim Q10 Micro Eliza kullanılarak ölçüldü.

Bulgular:TOS, 8-epi-PGF2a, AOPPs, 8-OHdG ve EC-SOD değerleri β-TM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca β-TM'li hastalarında ferritin ve oksidatif stresin biyobelirteçleri arasında anlamlı ve güçlü pozitif korelasyon tespit edildi. TAS, α-tokoferol ve Koenzim Q10 düzeyleri β-TM'li hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca, β-TM'li hastalarında ferritin ve TAS, α-tokoferol ve Koenzim Q10 arasında anlamlı ve güçlü negatif korelasyon tespit edildi.

Sonuç:Ferritin ile lipitler, proteinler ve DNA'da meydana gelen oksidatif hasar arasında anlamlı ve güçlü pozitif korelasyon tespit edilmişken, buna karşılık antioksidanlar ile anlamlı ve güçlü negatif korelasyon bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler:Talasemi, Ferritin, Oksidatif Stres, Oksidan, Antioksidan.

Determination of Oxidative Stress Levels of Iron Burden in Patients with Beta-Thalassemia Major Living in Turkish Republic of Northern Cyprus and Comparison with Control Group.

Student's Name: Ziya Salman

Advisor: Prof. Dr. Tamer Yılmaz

Department: Biochemistry

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the oxidative effects of iron overload at different heights on proteins, lipids and DNA in Beta Thalassemia Major (β -TM) patients and to evaluate the changes on antioxidant biomarkers, vitamin E (α -tokoferol), CoenzymeQ₁₀ and EC-SOD.

Materials and Methods: We studied with three groups of age and sex match β -TM patients. Each consists of 15 subjects at different heights of ferritin levels. Findings were compared with age and sex match control group of 15 healthy people with normal ferritin levels. Ferritins were measured with an auto-analyzer, Total Antioxidant Status (TAS) and Total Oxidant Status (TOS) were measured by calorimetric methods, 8-epi-prostaglandin F2 alpha (8-epi-PGF2 α), Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs), 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG), Extracellular Superoxide Dismutase (EC-SOD) and Coenzyme Q10 were measured using the Micro Elisa in sera.

Results: TOS, 8 epi-PGF2 α , AOPPs, 8-OHdG and EC-SOD values were found significantly elevated in β -TM groups compared to the control group. In addition, a significantly strong positive correlation was determined between ferritin and biomarkers of oxidative stress at β -TM patients. TAS, α - tokoferol and Coenzyme Q10 levels were found significantly low in β -TM patients compared to the control. In addition, a significant strong negative correlation was determined between ferritin and TAS, α - tokoferol and Coenzyme Q10 at β -TM patients.

Conclusion: Our results indicate that there is a significantly strong positive correlation between ferritin and oxidative damage to lipids, proteins and DNA and a significantly strong negative correlation with antioxidants α -tokoferol and Coenzyme Q10.

Key words:Thalassemia, Ferritin, Oxidative Stress, Oxidant, Antioxidant.

1. G R ve AMAÇ

Talasemi, normal yeti kin insan hemoglobin molekülünü (HbA) olu turan polipeptit zincirlerinden alfa () veya beta () globulin sentezinin azalması veya sentezlenememesi ile karakterize bir grup genetik kan hastalı ıdır. Genel olarak talasemiler, barındırdıkları polipeptit zincirinin yapısına ba lı olarak alfa veya beta talasemi olarak iki ana gruba ayrılır. Alfa talasemiler kendi içerisinde dörde ayrılır ve en a ır formu olan alfa talasemi majör çok nadir görülür ve dünyanın farklı bölgelerinde bulunabilirler. Öte yandan beta talasemiler ise kendi içlerinde üçe ayrılır ve en a ır formu olan Beta Talasemi Majör (-TM), aynı zamanda “Cooley anemisi” veya “Akdeniz anemisi” olarak da bilinir. Dünya çapında bilinen en yaygın genetik bozukluk olup özellikle Akdeniz bölgesi, Afrika, Orta Do u, ran, Hindistan kıtasının güney kısımlarını, Burma, Güneydo u Asya, Çin'in Güney bölgesi ve Endonezya'da daha sık olarak görülmektedir.

Tipik olarak -talasemi majör, ineffektif eritropoez ve hemoliz nedeni ile, orta derecede veya iddetli anemi ile karakterize bir kan hastalı ıdır (Asif ve ark., 2015). Hastalar hayatta kalabilmek için ya amları boyunca düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadırlar. Bu nedenle elasyon tedavisine ra men demir birikimi beta talasemi majör hastalarında en büyük sorun olmaya devam etmektedir (Rahim ve ark., 2016). Demir birikimi sonucu reaktif oksijen türleri ve serbest radikal olu umunda artı , oksidatif stres düzeylerinde yükselme, ve peroksidasyona ba lı hücre, doku ve organlarda hasarlar meydana gelmektedir (Abdalla ve ark., 2011). Reaktif oksijen türleri yüksek derecede reaktiviteye sahip olduklarından hücresel makromoleküller olan lipitler, proteinler ve DNA ya hasar verme kapasitesine sahiptirler (Al-Sweedan ve ark., 2012).

Oksidatif stres, oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin, oksidanlar lehine artı ı i aret etmek için kullanılan bir terimdir. Oksidatif stres, birçok hastalı ın ilerlemesinde rol oynayan genel bir mekanizmadır. Reaktif oksijen türlerindeki (ROT)artı , lipitler, proteinler ve DNA' da meydana gelen peroksidasyonlardaki artı oksidatif stresin göstergelerindedir (Hossain ve ark., 2015). Oksidatif stresin

laboratuvarında ölçümü biyokimyasal bir parametre olan “Oksidatif Stres İndeksi” ile mümkündür. Bu da Total Oksidan Statü’nün (TOS), Total Antioksidan Statü’ye bölünmesinin yüzdelik olarak ifade edilmesi ile hesaplanır (Soma ve ark., 2015).

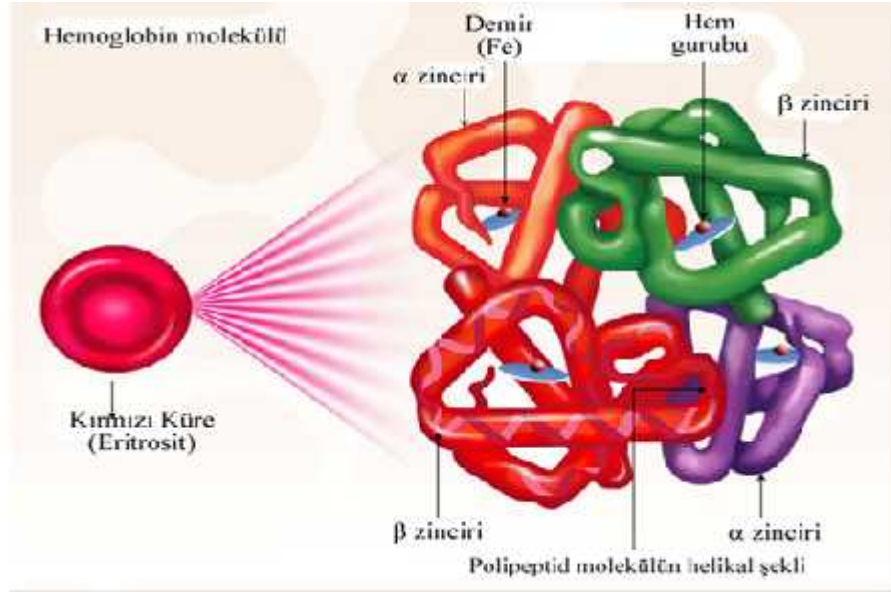
Vücudumuz bizi oksidatif stresin yıkıcı etkilerinden koruyabilme potansiyeline sahip, antioksidanlar olarak adlandırılan maddeleri barındırmaktadır. Antioksidanlar, düşük konsantrasyonda bulunan, oksidatif süreci önemli ölçüde inhibe eden veya geciktiren, çoğu zaman kendileri oksidasyona uğrayan maddeler olarak tanımlanır. Son birkaç yılda, antioksidanlar beslenme dünyasının vazgeçilmez besin takviyeleri haline gelmiştir. (Kassab-Chekir ve ark., 2003).

Biz bu çalışmamızda, demir yükünün oksidatif stres üzerine olan etkisini araştırmak için farklı ferritin seviyelerine sahip (< 1000 ng/ml, 1000-3000 ng/ml, > 3000 ng/ml) -TM’li hastaların oksidatif stres indekslerini, normal ferritin düzeyine sahip sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdık. Bunun için öncelikle Total Oksidan Statülerini (TOS) ve Total Antioksidan Statülerini (TAS) ölçtük ve oksidatif stres indekslerini hesapladık. Ayrıca Oksidatif stresin sebep olduğu protein hasarını ölçmek için Advance Oxidation Protein Products (AOPPs) düzeylerini, lipid peroksidasyonunu ölçmek için 8-Epi-prostaglandin F₂ (8-epi-PGF₂) düzeylerini ve DNA’daki hasarı ölçmek için ise 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) seviyelerini tesbit ettik. Oksidatif stresle baş etmede vücudumuzun sahip olduğu en önemli savunma sistemi olan antioksidan sistem elemanlarından Koenzim Q10, Ekstracellüler Superoksit Dismutaz enzimi (EC-SOD) ve alfa-tokoferol (α-tokoferol) seviyelerini ölçtük ve kontrol grubu ile karşılaştırdık.

2. GENEL B LG LER

2.1. Hemoglobin

Omurgalı canlılarda hücrelere oksijen akışı oksijen taşıyıcı moleküller ile sağlanır. Bu moleküller protein yapısında olan hemoglobin ve myoglobin'dir. Kırmızı kan hücrelerinde bulunan hemoglobinin başlıca görevi akciğerlerden dokularına oksijeni transport etmektir. Hemoglobin aynı zamanda dokulardan akciğerlere CO₂ ve hidrojen iyonlarının transportunda da önemli rol oynar. Hemoglobin, içinde demir bir çekirdeğin olduğu "hem" yapısı ile "globulin" ismi verilen bir protein yapıdan oluşurlar. En fazla bulunan Hemoglobinin A (%96-98) nın yapısı ekil 2-1 de gösterilmiştir.

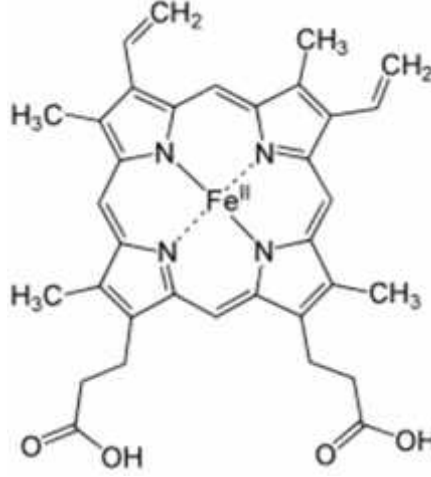


ekil 2-1: Hemoglobin A'nın yapısı (Hemoglobin.gen.tr, 2018).

2.2. Hem'in Yapısı

Hem protoporfirin IX ile +2 değerlikli demirden (Fe²⁺) oluşan bir kompleksdir. Demir, porfirin halkasının 4 azotuna bağlanarak hem molekülünün merkezinde tutulur.

Protoporfirin IX 4 pirol halkasından oluşur. Hem 'in yapısı ekil 2-2 de gösterilmiştir.



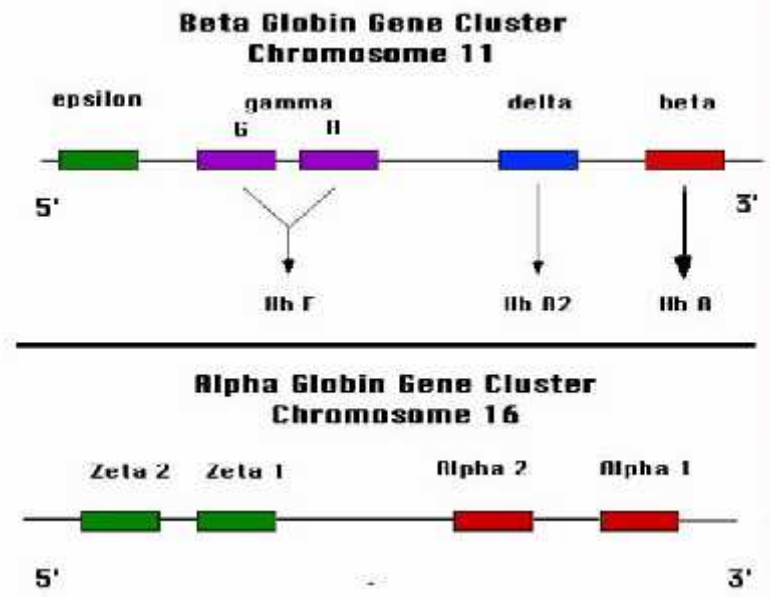
ekil 2-2: Hem in yapısı (Wikibooks, 2018)

2.3. Globulin'in Yapısı

Globulin yapısında 2 farklı zincir bulunur. Normal bir eride % 98 oranında bulunan "Hemoglobin A" da 2 adet alfa (α) ve 2 adet beta (β) zinciri bulunur. Alfa zinciri 141, beta zinciri ise 146 aminoasit den oluşur. Globulin iki benzer dimerden (α₁ ve β₂) oluşan tetramerik bir yapıya sahiptir. Bu dimerler 1 ve 2 olarak numaralandırılırlar (heterotetramer). Her dimerdeki 2 polipeptit zinciri özellikle hidrofobik etkileşimlerle sıkıca birarada tutulur. Dimerdeki zincirler arasında aynı zamanda iyonik bağlar ile hidrojen bağları da oluşur. Hemoglobinin subünitleri subünitleri ile birbirlerine nazaran daha kuvvetli ilişki kurduklarıdır.

Hemoglobindeki α-globulin zincirlerini kodlayan iki gen çifti (α₁ / α₂) 16. kromozomda bulunur. 16. kromozomda aynı zamanda embriyonik gelişimin başlarında görülen zeta (ζ) globulin zincir genleri de bulunur. β-globulin zinciri için tek bir gen ise 11. kromozomda bulunur. Bu kromozomda ayrıca β-globuline benzer zincirler olan gama (γ), delta (δ) ve epsilon (ε) zincirlerine ait genler de bulunur. α₂ zinciri fetal hemoglobinde (HbF), β₂ zinciri yeti kinlerde bulunan minör hemoglobin

olan HbA₂'de ve zinciri ise embriyonik gelişim esnasında görülür. Globulin gen lokuslarının tematik gösterimi ekil 2-3 de verilmiştir.



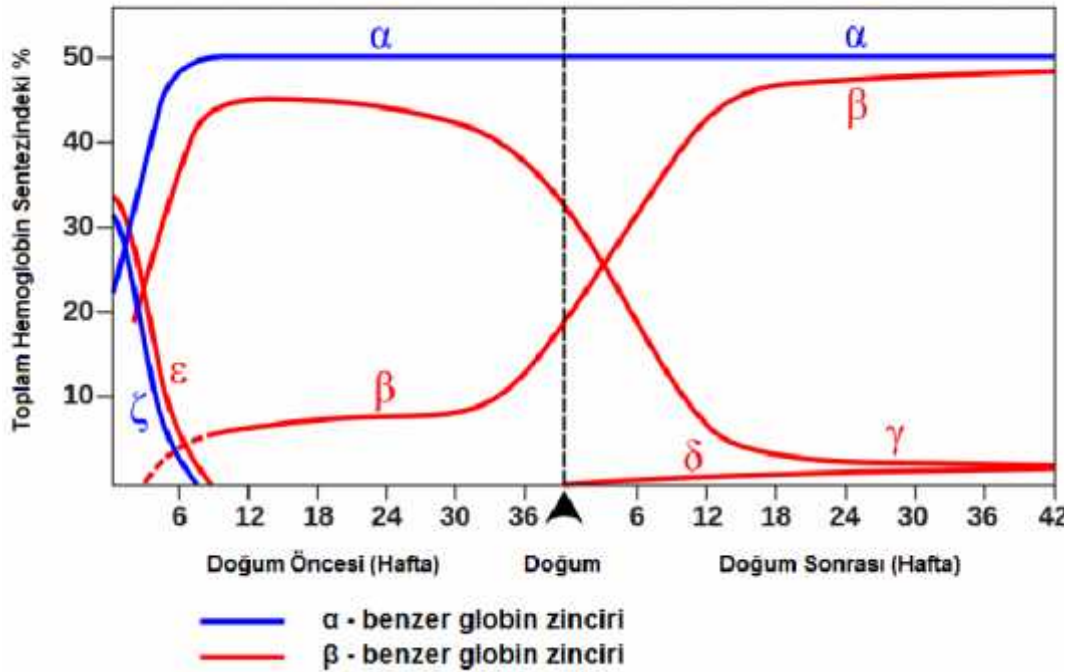
ekil 2-3: Globulin gen lokuslarının tematik gösterimi (Bunn ve Forget, 1986).

2.4. Gelişim Sırasına Göre Hemoglobinler

Embriyonik globulin zincirlerinin üretimi ilk trimestirin sonunda durur. Embriyonik gelişimin başlangıcında, zeta ve epsilon globulin zincirleri sentezlenerek embriyonik hemoglobinler olan Gower1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower2 ($\zeta_2\epsilon_2$) ve Portland ($\zeta_2\epsilon_2$) üretilir. Gebeliğin ilk iki ayından sonra, kromozom 16'da zeta zincirlerinin üretimi sonlanır ve alfa zincirlerinin üretimi başlar. Bu arada benzer şekilde kromozom 11'de epsilon zincirlerinin sentezi durur, gama zincirlerinin sentezi başlar ve hemoglobin F oluşur. Fetal yaşamın 5. ayında beta zincirlerinin üretimi yavaş yavaş artmaya başlar. Doğumdan kısa bir süre önce, gama zincirlerinin üretimi durur ve 11.kromozomda beta zincir sentezi ile küçük miktarda delta zincirlerinin sentezi başlar. Böylece yetişkin hemoglobinleri olan HbA ile HbA₂ üretilir. Embriyonik, fetal ve erişkin evrelerde sağlıklı insanda bulunan hemoglobin tipleri tablo 2-1 de, doğum öncesi ve sonrası toplam globulin sentezinin yüzdelik olarak miktarları ise ekil 2-4 de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: Üç farklı gelişim evresindeki hemoglobin tipleri (Kutlar, 2011).

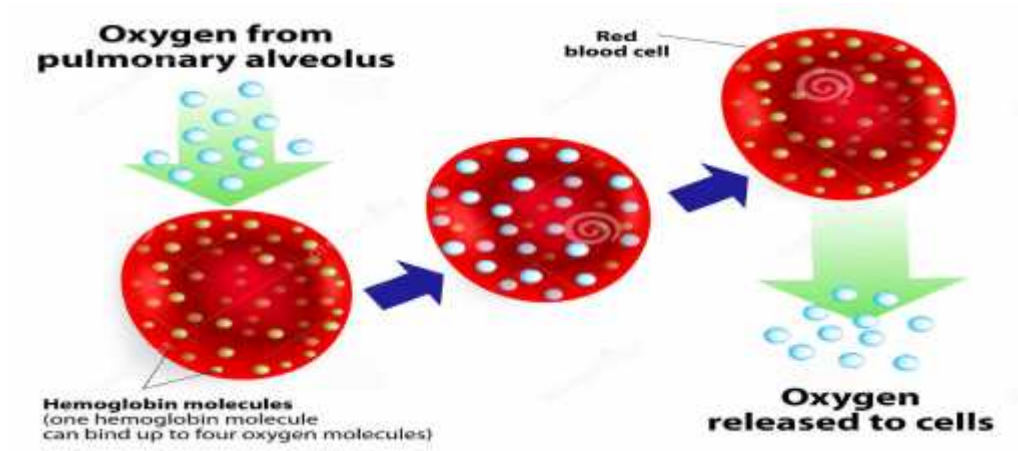
Üretim	Hemoglobin	Yapı	Erikin
Embriyonik Evre	Gower I Gower II Portland I	Zeta 2 Epsilon 2 Alfa 2 Epsilon 2 Zeta 2 Gama 2	0 0 0
Fetal Evre	HbF HbA HbA ₂	Alfa 2 Gama 2 Alfa 2 Beta 2 Alfa 2 Delta 2	% 80-85 % 15-20 Çok düşük
Erikin	HbA HbA ₂ HbF	Alfa 2 Beta 2 Alfa 2 Delta 2 Alfa 2 Gama 2	96 - 98% 2,5 - 3,5% < 1%



ekil 2-4: Doğum öncesi ve sonrası sentezlenen globulin zincirleri (Hemoglobinopati tanı rehberi, 2018) Hsgm.saglik.gov.tr.

2.5. Hemoglobine Oksijenin Ba lanması

Her hemoglobin 4 hem grubu içerde inden herbirine birer tane olmak üzere 4 molekül oksijeni ba layabilir. Ba lıca fonksiyonu akci erlerden dokulara oksijeni transport etmek ek olan hemoglobin oksijen ile dissosiyeye olabilen bir kompleks olu turur (Wikibooks, 2018; Schechter, 2008; Marengo-Rowe, A.J. 2006). ekil 2-5 de oksijenin akci erlerde hemoglobine ba lanması ve dokularda hemoglobinden ayrılması gösterilmi tir.



ekil 2-5: Oksijenin hemoglobine ba lanması ve hemoglobinden ayrılması (Dreamstime.com, 2018)

2.6. Hemoglobinopatiler

Anormal hemoglobinler veya hemoglobinopatiler, kalıtsal hastalıklar olup, esas olarak hemoglobinin globulin genlerini etkileyen mutasyonlardır. Yaklaşık 1000 hemoglobin mutasyonu sonucu hemoglobinin yapısı, ekspresyonu, globulin genlerinin gelişimsel düzenlenmesi de i ir. Genel olarak hemoglobinopatiler 3 grupta sınıflandırılabilir.

- Kalitatif anormallikler (hemoglobin varyantları),
- Kantitatif anormallikler (talasemiler),
- Hem kalitatif hem de kantitatif anormallikler

(Information Center For Sickle Cell And Thalassemic Disorders, 2002).

2.7. Talasemiler

Talasemi, globulin zincir sentezi bozuklu u sonucu meydana gelen, kalıtsal, hemolitik ve tek gen bozuklu una ba lı en yaygın kan hastalı ıdır. En yüksek insidansı %40 a kadar güney do u Asya'da olmak üzere, dünya nüfusunun %3 ünden fazlası talasemi genini ta ımaktadır. Talasemi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (KKTC) için de bir halk sa lı ı problemi olarak kar ımıza çıkmaktadır. Kıbrıs adasında ya ayan popülasyonun beta-talasemi geni ta ıma insidansı %16 - %18 arasında olup bu oran muhtemelen dünyadaki en yüksek oranlarından biridir. Talasemi, bilinen 100 den fazla alfa ve 200 civarı beta globulin gen mutasyonu ve delesyonu sonucunda meydana gelen, azalmı globulin zincir sentezinden, hiç üretilmeyen alfa ve beta zincirlerine kadar olan birçok farklı dereceye sahip, geni yelpazeli bir genetik kan hastalı ıdır. Normal olarak, alfa ve beta globulin zincirlerinin sentezi koordineli bir ekilde yapılır, böylece her bir-alfa globulin zinciri bir beta globulin zincir partnerine sahiptir. Bunun sonucu eri kin hemoglobini olan HbA (2 2) meydana gelir. Talasemiler, DNA'daki bir veya daha fazla nükleotitin süstitüsüyonu veya delesyonu dahil olmak üzere çe itli mutasyonlar nedeniyle lfa veya beta globulin zincirinin sentezinde meydana gelen kusurlar sonucu olu urlar. Talasemiler, yalnızca tek bir çe it globulin zincirinin üretildi i (0- veya 0-talasemi) veya globulin zincirlerinden birtanesinin dü ük bir seviyede sentezlendi i (+ veya + talasemi) bozukluklar olarak sınıflandırılabilir. Alfa talasemiler ve beta talasemiler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar. (Laksmitawati ve ark., 2003; Baysal ve ark., 1992).

2.7.1. Alfa () Talasemiler

Alfa globulin zincirinin yapımından dört gen sorumludur. Bunların ikisi anneden ikisi babadan kalıtsal olarak geçmektedir. Alfa talasemiler, kromozom 16 da lokalize olmu dört adet alfa globulin geninin birinde veya daha fazlasında meydana gelen delesyon veya mutasyon sonucu alfa globulin zincir üretiminin azalması veya hiç yapılamamasına ba lı olarak meydana gelen bir grup kan hastalı ıdır. Bunun sonucu olarak fonksiyon yapmayan beta globulin veya gama globulin tetramerleri olu maktadırlar.

ve hücre ölümleri meydana gelmektedir. Alfa globulin zincirinde görülen delesyon ve mutasyonları öyle gruplandırmak mümkündür.

• 1 mutasyona u ramı gen: Bu ki ilerde talasemiye ba lı herhangi bir i aret veya belirti bulunmamaktadır. Fakat bu hastalı n ta ıyıcısıdır ve bunu çocuklarına geçirebilirler. Bu ki ilere Alfa Talasemi Gizli Ta ıyıcısı da denmektedir.

•2 mutasyona u ramı gen: Bu ki ilerde talasemiye ba lı i aret ve belirtiler hafiftir. Bu durumdaki ki ilere Alfa Talasemi Ta ıyıcısı da denir.

•3 mutasyona u ramı gen: Bu ki ilerde talasemi ye ba lı i aret ve belirtiler hafiften iddetliye kadar de i ebilmektedir. Bu ki ilere Hemoglobin H hastası da denmektedir.

•4 mutasyona u ramı gen: Bu tip alfa talasemi seyrek olarak bulunur. Etkilenmi olan fetüs a ır anemiktir ve genellikle ölü do ar. Canlı do an bebeklerde genellikle kısa bir süre sonra ölür. Canlı kalabilenler ise ömür boyu kan transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Bu durumdaki ki ilere Alfa Talasemi Majör, Hemoglobin Barts veya Hydrops Fetalis da denmektedir (Mayo Clinic, 2016). Tablo 2-2 de Alfa Talasemilerin sınıflandırılması görülmektedir.

Tablo 2-2: Alfa Talasemiler'in Sınıflandırılması

Normal Gen sayısı	Genotip	Klinik sınıflandırılma
4 gen	/	Normal
3 gen	/-	Gizli ta ıyıcı
2 gen	- /- veya - /--	Ta ıyıcı
1 gen	- /--	Hb H
O gen	--/--	Hb Barts / Hydrops Fetalis

2.7.2. Beta () Talasemiler

Beta Talasemi hemoglobin sub ünitesi olan beta globulin zincirinin azalmı sentezi ve ya hiç üretilmemesi sonucu olu an mikrositik, hipokrom anemi ile karakterize bir kan hastalı ıdır (Origa, 2018).

Beta globulin zincirinin yapımından iki gen sorumludur. Bunların biri anneden, birisi ise babadan kalıtsal olarak geçmektedir. Beta Talasemiler, kromozom 11 de lokalize olmu iki adet beta globulin geninin birinde veya ikisinde meydana gelen delesyon veya mutasyon sonucu beta globulin zincir üretiminin azalması veya hiç yapılamamasına ba lı olarak meydana gelen bir grup kan hastalı ıdır. Görülen ba lıca gen mutasyonları öyledir.

•1 mutasyona u ramı gen: Bu ki ilerde talasemi ye ba lı i aretler ve belirtiler hafiftir. Bu duruma Beta Talasemi Minör veya Beta Talasemi Ta ıyıcısı denmektedir

•2 mutasyona u ramı gen: Bu ki ilerdeki belirtiler orta derece ile a ır derece arasında de i mektedir. Bu duruma Beta Talasemi Majör veya Cooley's anemisi denmektedir.

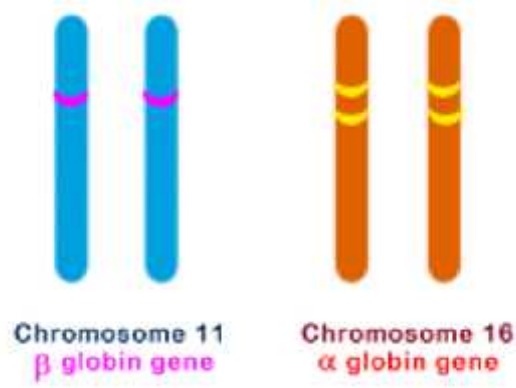
ki hatalı hemoglobin geni ile do an bebeklerde, do umda sa lıklı görünmelerine ra men hayatlarının ilk iki yılında talasemi ye ba lı i aret ve belirtiler geli mektedir. ki mutasyonlu gene ba lı olarak, daha hafif seyreden ve Talasemi ntermedia olarak adlandırılan, farklı bir Beta Talasemi formu da meydana gelebilmektedir. Beta Talasemi Minör ile Beta Talasemi Majör (-TM) arası klinik ile karakterize bu talasemiler, Beta Talasemi ntermedia (BT) olarak adlandırılmaktadır. Tablo 2-3 de Beta Talasemilerin sınıflandırılması gösterilmi tir.

Tablo 2-3: Beta Talasemilerin Sınıflandırılması

Sınıflandırma	Genotip	Klinik
Talasemi minör / ta ıyıcısı	/ +, / 0	Sessiz
Talasemi intermedia	+/ +, +/ 0	Orta derece
Talasemi majör	0/ 0	A ır

Beta Talasemilerde, -globulin zincirlerinin sentezi, tipik olarak fonksiyonel mRNA'nın üretimini etkileyen nokta mutasyonlarının bir sonucu olarak azalır veya yoktur. Bununla birlikte, alfa-globulin zincir sentezi normaldir. Beta globulin zincirleri ile e le ememi alfa-globulin zincirleri, kararlı tetramerler olu turamazlar

ve bu nedenle de hücre içinde presipitasyona uğurlarlar. Bu da eritrositlerin olgunlaşma süreci hızlanmadan premature ölümüne neden olur. Beta-talasemilerde HbA2 (β_2) ve HbF (β_2) 'de artış meydana gelir. Her hücrede beta globulin geninin sadece iki kopyası vardır (her kromozom 11'de bir tane). Şekil 2-6 da alfa ve beta genleri kromozom 16 ve 11. de gösterilmiştir.



Şekil 2-6: Alfa ve beta genlerinin 11. ve 16. kromozomlardaki temsilî pozisyonları (thalassemia.com, 2018)

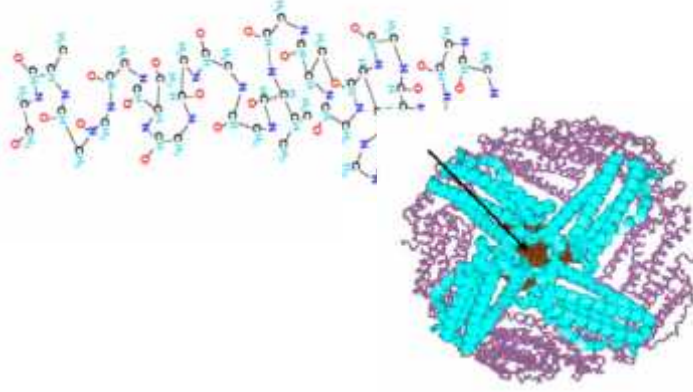
Bu nedenle iki beta-globulin geninden sadece bir tanesi kusurlu olan bireyler Beta Talasemi Taşıyıcısı (β -Talasemi Minör), her iki geni de kusurlu olanlar ise β -talasemi intermedia veya majör (Cooley anemi) dir. Beta-globulin geni gebeliğin son dönemine kadar ekspres edilmediğinden, β -talasemilerin fiziksel belirtileri doğumdan sadece birkaç ay sonra ortaya çıkar. β -talasemi minörlü bireyler bir miktar demir yükümlülüğü yapabildikleri için spesifik tedavi gerektirmezler. β -talasemi majörle doğan bebekler doğumda sağlıklı görünmekle birlikte birkaç ay içerisinde ciddi anemik hale gelirler. Bu hastalar yaşamalarını idame ettirebilmeleri için düzenli kan transfüzyonuna gerek duyarlar. Bu tedavi hayat kurtarıcı olsa da, transfüzyonların kümülatif etkisi artırır demir yüküdür (hemosideroz olarak bilinen bir sendrom). Demir elasyon tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Wahed ve Dasgupta, 2015; Forget ve Bunn, 2013; Gümrük, F. 2018)

2.8. Demir Metabolizması

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve ya amsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşıması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Demir fonksiyonları, taşıması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında ferrik (FeIII) veya ferröz (FeII) ekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi yani redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olurken, diğer taraftan, demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri, özellikle de hidroksil radikali hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Heber-Weis reaksiyonları). Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Demir, plazmada karaciğer tarafından sentezlenen ve glukoprotein yapısında olan transferin tarafından taşınır ve ferritin olarak depolanır. Organizmada demir konsantrasyonu çok sıkı bir denetim altındadır. Organizmada bulunan demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, % 10'u miyoglobulin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde dir. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında depolanır. Organizma demiri yararları nedeniyle sıkı bir ekilde korumaya programlanmıştır. Organizmadan demir atan normal fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitel hücrelerle az miktarda olmak üzere ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Fazlası toksik olan bu elementin sistemik dengesi tamamen emilimin kontrolü ile sağlanmaktadır. Organizmada çok ciddi bir demir ekonomisi vardır. Diyet demirinin %10'u duodenumdan olmak üzere günde 1- 2 mg demir emilir ve buna karşılık 1-2 mg demir dışı ile atılır. Normal şartlarda transferinin demirle saturasyonu (TS) % 30 orandadır. Transferinin demir başlama kapasitesi tamamen dolarsa, plazmada transferine başlı olmayan (Non Transferrin Bound Iron) serbest demir dolaşmaya başlar. Bu demir özellikle karaciğer ve kalp hücrelerine kolaylıkla girebilir ve hücresel düzeyde hasar oluşturabilir (Uysal, 2018)

2.9. Ferritin

Ferritin vücudumuzun demir düzeyini gösteren ve serbest demiri depolayarak kontrol altında tutan bir anahtar vazifesi görmektedir. Ferritin her canlıda bulunan ve yüksek derecede korunmuş demir depolayan ve demiri kontrollü bir şekilde serbest bırakan bir proteindir. Omurgalılarda sitozolde bulunan ferritin H (heavy, 21kD) ve L (light, 19kD) olarak adlandırılan 2 alt üniteden oluşur. Hücrenin fizyolojik durumuna ve doku tipine bağlı olarak ferritinde H ve L alt birim oranı değişebilir. Karaciğerde L alt birim ağırlıklı iken, kalp ve böbrekte ise H birimi ağırlıklıdır. H ve L oranı sabit değildir ve oldukça esnekler. İltihaplı ve enfeksiyonlu durumlarda, ksenobiyotik strese yanıtta, farklılaşma ve gelişimsel geçişler gibi uyarılarla değişebilir. Ferritin H feroksidaz aktivitesiyle demiri oksitleyerek Fe (III) formuna dönüştürür. Ferritin L ise, demirin mineralizasyonundan ve uzun süre depolanmasından sorumludur. Ferritinin en önemli fizyolojik işlevi demir depolamak ve gerektiğinde rezervden kullanıma sunmaktır. Ferritin her canlıda bulunan ve yüksek derecede korunmuş demir depolayan ve demiri kontrollü bir şekilde serbest bırakan bir proteindir. Biyosentezi demir tarafından uyarılır. Apoferritin biyosentezinin demir ile uyarılması, bu elementle başa çıkmak için hücresel bir mekanizmadır. Ferritin biyosentezinin demir yoluyla indüksiyonu, bir dizi patolojik durumda çok önemli olabilir. Tekrarlayan kan transfüzyonu ile tedavi edilen talasemilerde, ferritin ve hemosiderin seviyeleri, ortaya çıkan fazla demir ile başa çıkmak için artar ve böbrekler yoluyla elimine edilemez (Akarsu, 2012; Harrison, 1986). Ferritinin kimyasal yapısı şekil 2.7'de, küresel yapısı ise şekil 2,8'de gösterilmiştir.



ekil 2-7: Ferritinin kimyasal yapısı
(chemistry.wusti.edu, 2018).

ekil 2-8: Ferritinin küresel ekli
(chemistry.wusti.edu, 2018).

2.10. Beta Talasemi Majörlü Hastalarda Kronik Demir Birikimi

Beta Talasemi Majörlü hastalar gibi transfüzyona ba ımlı anemilerde demir birikimi, splenektomisiz olgularda 0.5 mg/kg/gün ve splenektomili olgularda 0.4 mg/kg/gün kadardır. Transfüzyonlarla kazanılan demir ba ta göreceli olarak zararsızdır. Kemik ili i ve retikuloendotelial sistem (karaci er ve dalak) makrofajları tarafından depolanır. Retikuloendotelial sistemin 10-15 gram civarında olan depolama kapasitesi a ılınca, demir makrofajlardan plazma transferrinine verilir ve oradan da parankimal hücelere girerek doku hasarına neden olur. A ırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir ta ıma kapasitesi dolmakta ve transferrine ba lı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) olu maktadır. Parankimal hücelerdeki demir (labil demir havuzu) artınca, bir korunma mekanizması olarak, transferrin demirinin hücre içine giri i engellenir. Ancak transferrine ba lı olmayan serbest demirin (NTBI) hücelere giri i, üstelik transferrin demirinden çok daha hızlı olarak devam eder. Böylece labil demir havuzunun kontrol edilemez geni lemesi, oksiradikal olu umunu ba latarak demir toksisitesine neden olur.

Beta Talasemi Majörlü hastalarda hemoliz ve etkisiz eritropoez sonucunda olu an kronik anemi en önemli komplikasyonlardandır. Bu nedenle hayatta kalabilmek için düzenli kan (eritrositler) transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadırlar.

Ancak, sık transfüzyonlar kaçınılmaz demir birikimi ile sonuçlanır. Hastalarda yılda 25 ünite kan transfüzyonunu takiben 5 g demir biriktirebilir. Talasemi hastalarında azalmı olan hepsidin nedeniyle artan gastrointestinal demir emilimi, demirin daha fazla birikmesine neden olur. A ırı demir yükünün bir sonucu olarak demir ba layıcı protein “transferrin”, dola ımdaki serbest demir ile ba lanma kapasitesini a ar, transferrine ba lanamayan demiri kan dola ımına NTBI olarak bırakır. Transferrine ba lı olmayan demir, dengesizdir ve ferrik durumdan ferröz duruma dönü erek reaktif oksijen türlerini (ROT) olu umuna neden olur. Demir birikimine ba lı serbest radikallerdeki artı , lipit, protein ve DNA’ nın peroksidasyonuna neden olarak hücre hasarına yol açar. Demir birikimindeki artı nın devam etmesi kalp, karaci er ve endokrin bezler olan hipofiz, tiroid, paratiroid, adrenal ve pankreas da dahil olmak üzere ana organların i lev bozuklu una ve yetersizli ine yol açar. Serum ferritin düzeyi vücut demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir (Aydınok, 2018; Karunaratna ve ark., 2017).

2.11. Oksidanlar

Elektronların bir atom veya molekülden bir di erine geçi leri redoks reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu reaksiyonlarda moleküllerden biri elektron kaybederek oksitlenmekte (Yükseltgenmekte) di eri elektron kazanarak redüklenmekte (indirgenmekte) dir. Standart Redüksiyon potansiyeli, elektronlara olan ilgiyi ölçer. Yüksek pozitif redüksiyon potansiyeline sahip maddeler, daha kolay elektron alır ve oksidan olarak davranır. Yüksek negatif redüksiyon potansiyeline sahip maddeler, daha kolay elektron verir ve redüktan olarak davranır (Geli gen, 2013). Tablo 2-4 de biyolojik öneme sahip bazı yarı reaksiyonların standart redüksiyon potansiyelleri gösterilmi tir.

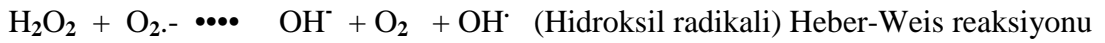
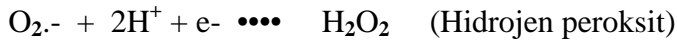
Tablo 2-4: Biyolojik öneme sahip bazı yarı reaksiyonların standart redüksiyon potansiyelleri

<u>Sistem</u>	<u>Eo Valt</u>	<u>Sistem</u>	<u>Eo Valt</u>
H ⁺ / H ₂	- 0.42	Fumarat / Süksinat	+ 0.03
NAD ⁺ / NADH	- 0.32	Sitokrom b; Fe ⁺³ / Fe ⁺²	+ 0.08
Liopat ; oks / red	- 0.29	Ubikinon; oks / red	+ 0.10

Asetoasetat / 3-hidroksibütirat	- 0.27	Sitokrom c1; Fe ⁺³ / Fe ⁺²	+ 0,22
Piruvat/Laktat	- 0.19	Sitokrom a; / Fe ⁺³ / Fe ⁺²	+ 0,29
Oksaloasetat / Malat	- 0.17	Oksijen / Su	+ 0.89

2.12. Fenton ve Heber-Weis Reaksiyonları

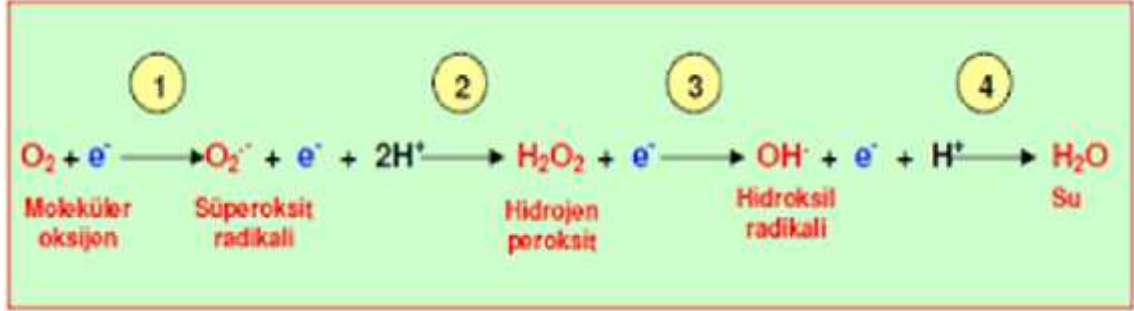
Superoksit radikali kuvvetli bir indirgeyicidir. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları olarak tanımlanan reaksiyonlar sonucunda, süperoksit radikali son derece etkili hidroksil radikaline dönüşür. Bu dönüşümde bir geçi metal olarak demir önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, süperoksit radikalinin süratle ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Bu radikal, peroksit dismutaz etkisi ile H₂O₂ 'ye dönüşür. H₂O₂ ise radikal niteliinde olmayan zayıf etkili indirgeyici bir bileiktir. Ancak H₂O₂ de Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile hidroksil radikaline dönüşebilir.



2.13. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitallerinde bir yada daha fazla elektronla sahip yüksek enerjili atom ya da moleküllerdir. Serbest Radikallerin çoğu yüksek oranda reaktiftir ve elektron bulunduklarından kararsız yapıdadırlar. Bazı moleküllerden ya bir elektron alarak ya da bir elektron vererek stabil duruma geçme eğilimindedir. Serbest radikaller organizmada metabolik olaylar sırasında oluştuğları gibi, radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasal maddeler gibi çeşitli dış etkenler nedeniyle de oluşurlar. Aerobik organizmalarda bu radikallerin çok önemli bir bölümü oksijen ve azot kaynaklıdır. Organizmada ayrıca karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşurlar. Aerobik organizmalar yaşamalarını sürdürmek için oksijene mutlak gereksinim duyar. Oksijen hücrede bir dizi reaksiyondan geçerek suya dönüşür ve bu sayede hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Fakat bu süreçte oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyip oksijen kaynaklı radikaller oluşurlar. Oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali, ikinci elektronu

olarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit oluşur. Üçüncü elektronun eklenmesi ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali, dördüncü elektron eklenmesiyle de su meydana gelmektedir. Şekil 2.8'de moleküler oksijenden su oluşumuna kadar geçen süreçte elektron transferi ve oluşan ara ürünler gösterilmiştir.



Şekil 2-9: O₂'den su oluşum sürecinde meydana gelen radikal ara ürünler (sabis.sakarya.edu.tr, 2018).

Serbest radikaller organizmada, mitokondride ve hücrenin diğer fraksiyonlarında membran'a bağlı veya serbest halde bulunan pek çok enzimin katalizlediği reaksiyonlar sırasında oluşur. Bunlar arasında mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz sistemi, sitoplazmik ksantin oksidaz, hücre membranına bağlı NADPH oksidaz ve lipooksijenazlar gibi enzimlerin kataliz ettiği reaksiyonlar sayılabilir. (Webders, 1996; Koca, 2018)

2.14. Serbest Radikal Oluşturucu Mekanizmalar.

- 1) Otoksidasyon
- 2) Geçici Metal iyonlarının Etkisi
- 3) Fotooksidasyon
- 4) Enzimatik Oksidasyonlar
- 5) Halojenlenmiş Hidrokarbonlar

2.15. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Oksijen vücut için vazgeçilmez bir elementtir. Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlardır. Oksijen içeren herhangi bir serbest radikal reaktif oksijen türü olarak isimlendirilir. Vücuda alınan oksijenin yaklaşık %3-5'i reaktif oksijen türlerine (ROS) çevrilmektedir. Normal şartlarda oksijenin yaklaşık %95-97'si suya indirgenir. Geriye kalan %3-5'i ise süperoksit anyonuna dönüşür.

Bunun sebebi, ubikinon'un (koenzim Q) yüklendi i elektronu Kompleks III yerine moleküler oksijene aktarmasıdır. Hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çe itli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir ekilde oksijen türevi serbest radikallerin olu umuna neden olur.

Enfeksiyöz ajanlar ve ba ı ıklık sisteminin fagositoz yapan hücreleri (nötrofiller, eozinofiller, monosit ve makrofajlar), çok hızlı O₂ tüketerek serbest radikallerin ana kayna ını olu turan solunum patlamasına yol açarlar. Serbest radikaller, hücre metabolizması sırasında meydana gelen enzimatik reaksiyonlarda ara ürünler olarak enzimlerin aktif yerinde devamlı olu maktadır. Ara ürünler olarak bilinen reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri bazen enzimlerin aktif yerinden sızarak moleküler oksijenle kazara etkile ir ve serbest oksijen radikallerini meydana getirirler. Kararsız yapıdaki bu reaktif oksijen türleri, kararlı hale gelmek için hücrelere saldırmakta ve hücre bile enlerine zarar vermek suretiyle çe itli hastalıklara yol açmaktadır.

Bu radikaller serbest radikal zincir reaksiyonlarını ba latarak hücrede karbon merkezli süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, organik hidroperoksit, hipoklorit, peroksinitrit, alkoksi ve radoksi radikalleri gibi çe itli oksidantların olu umuna neden olurlar. Organizmada en çok görülen ROS doymamı ya asitlerinin alil grubundan bir hidrojenin çıkmasıyla olu an lipit radikalidir. Bu yapı önce oksijenle tepkimeye girerek lipit peroksi radikalini, daha sonrada lipitlerle zincir reaksiyon yapmak suretiyle lipit hidroperoksitleri olu turur. Ortamdaki demir (Fe⁺²) ve bakır (Cu⁺¹) iyonları hem lipit peroksit olu umunu hızlandırmakta, hem de bu radikali sitotoksik ürünlere dönü türmektedirler. Reaktif oksijenler elektron almak üzere lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girmektedirler. Bu oksidanlar fazla miktarda oldu unda, membrandaki lipitlerin peroksidasyonuna yol açarak permeabilitenin bozulmasına, dolayısıyla hücre içi iyon dengesizli ine neden olmaktadır. Ayrıca, proteinlerin, DNA ve RNA gibi moleküllerin yapısını bozarak birçok hastalı ın olu umunda önemli rol oynamaktadırlar. Reaktif oksijen türleri, hücre zarında bulunan doymamı ya asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak asıl toksik etkilerini gösterirler. Lipit peroksit radikalleri, bir yandan hücre membranındaki di er doymamı ya asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin

oluşumuna yol açarken, diğ er taraftan açığ a çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksidlerine dönü şürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder (Sezer ve Keskin, 2014).

Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir. Endojen olarak en önemli üretim yeri mitokondridir. Eksojen kaynaklar ise UV ışınları ve çe şitli kimyasal maddelerdir. Canlılarda serbest radikallerin yoğunluğunun arttığı durumlarda lipitler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde yapısal bozukluklara neden olarak zararlı etkilere yol açabilirken düşük düzeyde bulunmaları halinde yararlı etkilerinden de söz etmek mümkündür.

Düşük yoğunluktaki serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve xenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin amino asidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir.

Reaktif Oksijen Türleri (ROS), oksijen içeren reaktif maddelerdir ve baskın molekülleri okside etme yeteneğine sahiptir (oksidan). ROS, yüksek ölçüde pozitif redoks potansiyeline sahiptir. Reaktif oksijen türleri genel olarak serbest radikaldir, ancak tamamı serbest radikal değildir (Karabulut ve Gülay 2016). Tablo 2-5 de reaktif oksijen türleri, Tablo 2-6 da ise reaktif nitrojen türleri gösterilmiştir.

Tablo 2-5: Reaktif oksijen türleri (ROS)

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH^{\cdot}	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	ROO^{\cdot}	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	RO^{\cdot}	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	HO_2^{\cdot}	Ozon	O_3
L P T peroksil	LOO		

Tablo 2-6: Reaktif nitrojen türleri (RNS)

Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	NO·	Nitrik asit	HNO ₂
Nitrojen dioksit	NO ₂ ·	Nitrosil katyonu	NO ⁺
		Nitroksil anyonu	NO
		Dinitrojen tetroksid	N ₂ O ₄
		Dinitrojen trioksit	N ₂ O ₃
		Peroksinitrit	ONOO
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Nitronyum katyonu	NO ₂ ⁺
		Nitril klorid	NO ₂ Cl
		Alkil peroksinitrit	ROONO

2.16. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle ba ta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bile enleri ile etkile ebilme ve onlara zarar verebilme özelli indedir. Lipitler serbest radikallerin etkisine kar ı en hassas biyomoleküllerdir. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik reticulum membranlarındaki kolesterol ve ya asitlerinin doymamı ba ları ile kolayca reaksiyona girerek peroksidasyonu ba latır ve sonuç olarak membran permeabilitesi artar. Çoklu doymamı ya asitleri, hücre membranı ve LDL' nin yapısında bol miktarda bulunur ve hücre membranının akı kanlı ını sa lar. Reaktif oksijen türleri çoklu doymamı ya asitlerindeki C=C çift ba ı hedefler, C 'nin e le memi bir elektronunun kalmasına ve bir serbest radikal olmasına yol açar. Karbon merkezli radikalın stabilizasyonu için moleküler yeniden yapılanma geli ir. Oksijenle kolayca reaksiyona girerek peroksiradikal olu turabilir. Peroksiradikal bir ba ka lipit molekülünden elektron çalar ve bu olay bir zincir reaksiyon olarak devam eder. Olu an lipit radikalleri hücrenin birçok komponenti ile reaksiyona girerek toksik etkilerini gösterirler.

Proteinler serbest radikallere kar ın poliansature ya asitlerinden daha az hassastırlar. Serbest radikallerden etkilenme dereceleri amino asit kompozisyonlarına ba lıdır. Doymamı ba ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin,

metiyonin ve sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller olur. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali ve hidrojen peroksitle reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur.

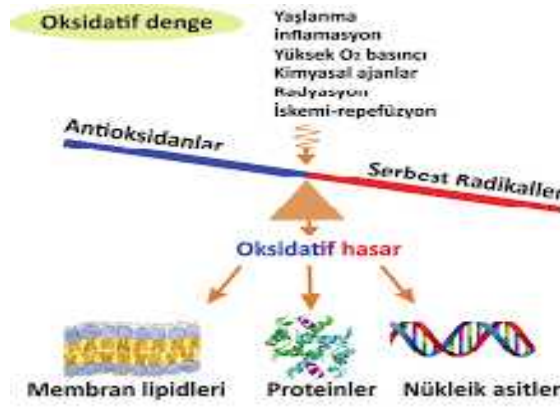
Serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve dioksidlere yol açar. Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğindeki DNA'ya hasar vererek hücrelerde fonksiyon bozukluklarına, hatta hücre ölümüne yol açabilir. Sonuç olarak hücrede ROS ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir (Akpoyraz ve Durak, 1995).

2.17. Pro-Oksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açarak veya antioksidan sistemleri inhibe ederek oksidatif strese neden olan moleküllere pro-oksidan denir. Hücre ve dokulardaki reaktif serbest radikal içeren tüm moleküller pro-oksidandır. (Rahal, 2014).

2.18. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (serbest radikaller) ve antioksidanlar arasındaki dengenin reaktif oksijen türleri (serbest radikaller) lehine bozulması sonucu hücre ve doku hasarı oluşması olarak tanımlanabilir (Betteridge, 2000). Şekil 2-10'da oksidatif denge matematik olarak gösterilmiştir.

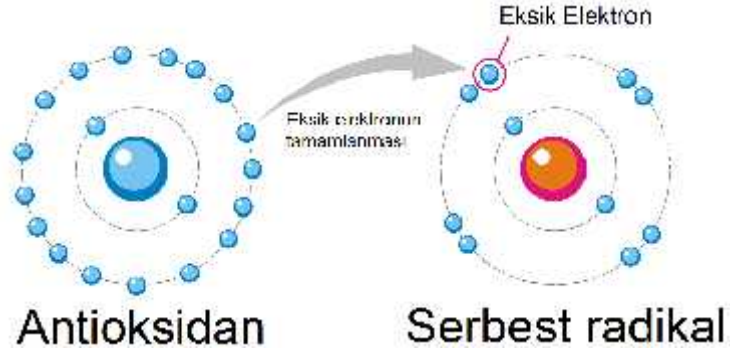


ekil 2-10: Oksidatif denge (jceionline.org, 2018)

2.19. Antioksidanlar

Canlı organizmalar, hücrede meydana gelen zararlı etkilere karşı koyabilmek için kendilerine bazı stratejiler geliştirir. Bunlardan en önemlisi antioksidan savunma mekanizmalarıdır. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin önlenmesinde antioksidanların olduğu savunma sistemleri birinci sırada yer alır. Endojen ve eksojen antioksidanlar olarak iki ana gruba ayrılırlar. Endojen antioksidanlar kompartmanlara ayrılmış bir sistemde, antioksidan enzimler ve enzim olmayan moleküller olarak hücre sitoplazmasında ve çeşitli organellerinde bulunurlar. Ökaryotik organizmalarda her hücrede bulunan Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz ve Peroksidazlar gibi temel antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerinin kademeli bir şekilde daha kararlı moleküller olan su ve oksijene çevirir. Temel antioksidan enzimlerin yanı sıra, çok sayıda ikincil enzimler, küçük moleküllerle birlikte antioksidanlarla beraber redoks siklusunda görev alarak temel antioksidan enzimlerin fonksiyon görebilmesi için gerekli kofaktörleri sağlarlar. Küçük moleküllerle birlikte bu antioksidanlar (Glutasyon S-transferazlar, NADPH, tioredoksin, vitaminler E, vitamin C ve selenyum gibi eser elementler v.s.) ayrıca ROS'un direkt temizleyicileri olarak da görev yaparlar. Bu enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli olan hücre içi redoks dengesini hassas bir şekilde koruyarak ROS'un neden olduğu istenmeyen hücre hasarını en aza indirirler (Birben, 2012).

ekil 2-11 de antioksidanların serbest radikallere elektron transferi ve tablo 2-7 de antioksidanların sınıflandırılması gösterilmiştir.



ekil 2-11: Antioksidanın serbest radikale elektron transferi (blog.bodyforumtr.com, 2018).

Tablo 2-7: Antioksidanların Sınıflandırılması

ANT OKS DANLAR			
ENDOJEN		EKSOJEN	
ENZ M OLAN	ENZ M OLMAYAN	V TAM NLER	LAÇ VE GIDALAR
1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	1. Transferrin	1. - tokoferol	1. Trolox-C
2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).	2. Melatonin	2. -karoten	2. Sitokinler
3. Glutasyon S Transferazlar (GST).	3. Seruloplazmin	3. Askorbik asit)	3. Barbitüratlar
4. Katalaz (CAT).	4. Ferritin	4. Folik asit (folat).	4. Demir elatörleri
5. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz sistemi	5. Miyoglobulin		5. Desferroksamin
6. Hidroperoksidaz	6. Albümin		
	7. Hemoglobin		
	8. Bilirubin		
	9. Glutasyon		
	10. Sistein		
	11. Ürat		
	12. Laktoferrin		
	13. Metiyonin		
	14. Koenzim Q10		

2.20. Total Oksidan Statü (TOS)

Birçok farklı oksidan türü laboratuvarlarda ölçülebilmektedir. Fakat ayrı ayrı yapılan bu ölçümler zaman kaybına, yo un i gücüne ve pahalıya mal olmaktadır. Farklı oksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmeleri pratik olmadı ndan ve bunların oksidan etkileri eklenebilir olduklarından test örneklerindeki toplam oksidan miktarları ölçülebilmektedir. Bu ölçümlere Total Oksidan Statü, Total Peroksit, Serum Oksidasyon Aktivitesi, Reaktif Oksijen Metabolitleri gibi farklı isimler verilmektedir.

2.21. Total Antioksidan Statü (TAS)

Birçok farklı antioksidan türü laboratuvarlarda ölçülebilmektedir. Fakat ayrı ayrı yapılan bu ölçümler zaman kaybına, yo un i gücüne ve pahalıya mal olmaktadır. Farklı antioksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmeleri pratik olmadı ndan ve bunların antioksidan etkileri eklenebilir olduklarından test örneklerindeki toplam antioksidan miktarları ölçülebilmektedir. Bu ölçümlere Total Antioksidan Statü, Total Antioksidan Kapasite, Total Antioksidan Aktivite, Total Antioksidan Güç gibi farklı isimler verilmektedir.

2.22. 8-Epi-Prostaglandin F2 Alfa (8-epi-PGF2)

Bir izoprostan (IsoP)olan8-epi-PGF2 serbest radikallerin katalizledi i çoklu doymamı ya asitlerinden (esasen ara idonik asit) in vivo üretilen prostaglandin izomerleridir. lipid membranlardaki doymamı ya asitlerinden in situ olarak olu turulur ve daha sonra fosfolipazlar tarafından serbest bırakılırlar. F2-isoprostan1990 yılında ke fedilen ilk soprostan sınıfıdır. zoprostanlar ın ilk fark edilen kullanım alanları oksidatif stres biyobelirteçi olmalarıdır. 8-epi-PGF2 lipit peroksidasyonunun en iyi belirteçlerinden biridir. Bunun en önemli nedenleri kimyasal olarak stabil olmaları, peroksidasyonun spesifik ürünleri olmaları, in vivo olarak olu maları, biyolojik sıvılarda ve dokularda tespit edilebilir düzeylerde olmaları ve diyetteki lipit içeri inden etkilenmemeleri sayılabilir (Czerska ve ark., 2016)

2.23. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG)

DNA kromozomlar içerisinde proteinlerle çevrilmesine rağmen, moleküler hareketlerden ya da dışkoullardan dolayı bozulmalar meydana gelebilir. Reaktif oksijen türleri ile indüklenen DNA hasarının hücrel modifikasyonların en ciddi olduğu düşünülmektedir. DNA'nın her bir parçası, serbest oksijen radikallerinin saldırılarına karşı kolay bir hedefdir. Oksidatif DNA hasarı, toksik etkenlerin seviyelerine bağlı olarak artış eğilimi olan hücrel metabolizmanın kaçınılmaz bir sonucudur. Yirmiden fazla baz lezyonu tanımlanmış olmasına rağmen en dikkat çeken 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine'dir. DNA oksidasyonunun bir göstergesi olan 8-OHdG çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasar indeksi olarak kabul edilmekte ve birçok araştırmacı tarafından DNA hasar belirteci olarak kullanılmaktadır (Arıba ve ark., 2015).

2.24. Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs)

Plazma proteinleri oksidanlar için kritik hedeflerdir. Serbest radikaller ve oksidanlar proteinlerin, özellikle serum albüminin oksitlenmesine neden olmaktadır. Özellikle hassas amino asit kalıntılarının oksidasyonu, proteinlerin denaturasyonuna, çapraz bağlanmasına ve fragmantasyona neden olmaktadır. AOPPs ilk defa 1996 yılında Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından tanımlanmış modifiye bir protein olup, oksidan aracılı protein hasarını ölçmek için kullanılan güvenilir bir biyobelirteçtir (Demirbilek ve ark., 2007).

2.25. Vitamin E

Vitamin E, yüksek antioksidan potansiyeli olan yağda çözünen bir vitamindir. Bu vitamin, sekiz stereoizomeri olan asimetrik bir bileştir. Bu asimetrik formlar α , β , γ , δ , tokoferol ve α , β , γ , tokotrienol olarak sınıflandırılmaktadır. İnsanlarda en biyoaktif formu α -tokoferol dır. α -tokoferol, serbest radikallerin hasarlarından hücre membranlarını korur. α -tokoferol ün antioksidan olarak temel fonksiyonu lipid peroksidasyonuna karşı korumada bulunmaktır. Vitamin E serbest radikalleri sabit hale getirerek peroksidasyon zincirini kırar ve bu olgu $1 O_2$ 'nin çoğunlukla OH^\cdot 'e ya da $O_2^\cdot-$ 'ye indirgenmesi ile gerçekleşir. Vitamin E, radikallerin yok edilmesi, zincirin kırılması, baskılama, bozulan yapıların onarılması ve endojen savunma

sistemlerinin güçlendirilmesi gibi mekanizmaların tamamını kullanarak antioksidan görevini yerine getirdi inden antioksidan kapasitesi çok geni ve yüksektir. Vitamin E'nin hücre zarında gösterdi i antioksidan etkiyi, hücre içerisinde genelde glutatyon peroksidaz (GPx) üzerine alır. Glutatyon peroksidaz ve -tokoferol birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki gösterirler. -tokoferol peroksitlerin olu umunu engellerken, GPx olu mu olan peroksitleri ortadan kaldırır.

2.26. Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10, ubikinon, vitamin Q10, ubidekakinon, ubidekarenon), insan vücudunda do al olarak sentezlenen vitamin benzeri benzokinon bile i idir. Aerobik solunum, aerobik metabolizma ya da hücre solunumu i lemlerinde enerji üretiminde hayati öneme sahiptir. Koenzim Q10, ubikinonlar olarak bilinen bile iklerin bir ailesidir. Bütün hayvanlarda ve insanlarda ubikinonlar sentezlenebildiklerinden vitamin olarak kabul edilmezler. nsan hücreleri tirozinden koenzim Q10 sentezleyebilir. Koenzim Q10 nin lipitlerdeki çözünürlü ü yüksektir. Hemen hemen bütün hücre membranlarında bulunmasının yanı sıra lipoproteinlerde de bulunur. Ayrıca, mitokondri iç zarında bulunan, en az üç mitokondri enzimi (Kompleks I, II, III) için bir kofaktör olup oksidatif fosforilasyonda önemli bir rol oynar. Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, serbest radikalleri süpürür, lipit ve protein peroksidasyonunu baskılar. ndirgenmi formu, ubikinol (CoQH^2), bir lipofilik antioksidan olarak hareket eder ve elektron ta ıma sisteminde elektron ve proton ta ınmasına katılır. Ubikinol, oksidanları nötralize etmek için elektron verir ve çok güçlü bir antioksidan aktivitesi gösterir. Böylece koenzim Q10, H^2O^2 ve $\text{O}^2\cdot-$ gibi toksik ROS'lara karşı etkin bir koruma sa lar. Koenzim Q10, vitamin E'ye benzer oranlarda lipit peroksidasyonunu önler. Koenzim Q10, -tokoferol ile sinerjik olarak çalı ır, aktif formlarını yeniden olu turur ve vitamin C ile benzer bir mekanizmayla etkisini gösterir.

2.27. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını olu turur. Süperoksit Dismutaz, süperoksit radikalini ($\text{O}_2\cdot-$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler

oksijene (O_2) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. İnsanlarda SOD'un üç formu bulunur. Bunlardan bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) sitozolde, manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) hücre dışı sıvılarda bulunur. Süperoksit dismutaz izoenzimlerinden sitozolik dimerik Cu/Zn SOD, hücrelerde en bol bulunan SOD formudur. Bir diğer SOD izoenzimi olan Mn SOD, 80 kDa moleküler ağırlığa sahip mitokondriyal bir enzimdir. Aktif bölgesinde Mn^{+3} bulundurmaktadır. Farklılıklara rağmen Cu/Zn SOD ile aynı reaksiyonu katalizlemektedir. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD), 135,000 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz, her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Bakır ve çinko enzimatik aktivite için gereklidir. Ekstrasellüler süperoksit dismutazın öncelikli yeri ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyleridir. Bu bölgelerde plazmada bulunandan daha yüksek yoğunlukta bulunur. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakta ve sentezlenmektedir. Akciğer dokusunda tip II epitel hücrelerinin ve solunum yolları ile kan damarlarını çevreleyen düz kas hücrelerinin yoğunluğuna bağlı olarak EC SOD seviyeleri yüksektir. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak O_2^- leri etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle, EC SOD oksidan hasarı, yangı ve fibrozis gibi birçok akciğer hastalıklarından korunmada çok önemli bir role sahiptir (Karabulut ve Gülay 2016).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde yaayan Beta Talasemi Majorlü (-TM) hastalarda demir yüküne baalı oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi ve kontrol grubu ile karılaştırılması baalı çalımamız Yakın Do u Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 17.11.2016 tarihinde YDU/2016/41-336 proje numarası ile onaylanmıştır.

Bu çalıma KKTC 'de yaayan ve elasyon tedavisi altında olan transfüzyona baımlı -TM li hastalarında ilk defa yapılmı olup, yüksek demir birikiminin indirekt bir göstergesi olan yüksek serum ferritin seviyeleri ile oksidatif stres biyobelirteçleri arasındaki ili ki araştırılmıdır. Bu sebeple -TM ' li hastalar serum ferritin seviyelerine göre üç gruba ayrılmı pro-oksidan ve anti-oksidan parametreleri belirlenmiştir.

3.1. Çalımanın Planlanması

Dr. Burhan Nalbanto lu Devlet Hastanesi Talasemi Merkezinde tedavi gören, 18-55 ya arası 45 Talasemi majorlü hasta bu çalımaya dâhil edilmiştir. Bu hastalar hemoglobin de erlerini 10 g/dL nin üzerinde tutabilmek için kilogram baına 15 ml eritrosit konsantrisi almaktadırlar. Bu çalımaya katılan hastaların tümünün dalakları alınmış ve elatör olarak desferoksamin (DFO) kullanılmaktadırlar. Hastalar düzenli olarak ayda iki kez sorumlu hekim tarafından muayene edilmekte ve tedavileri gerekti i gibi güncellenmektedir. Serum ferritin düzeyleri ve di er biyokimyasal parametreleri her üç ayda bir düzenli olarak ölçülmektedir. Ayrıca, kardiyak, endokrinolojik, serolojik ve hepatolojik de erlendirmeler yılda bir kez düzenli olarak yapılmaktadır.

Çalımamızda -TM 'li hastaları serum ferritin seviyelerine göre 15 er ki ilik 3 gruba ayırdık. Her 3 gruptaki 15er hastadan, 8 i erkek ve 7 si kadın olarak seçilmiştir. Hasta gruplarının ferritin seviyeleri birinci grup için < 1000 ng/mL, ikinci grup için 1000-3000 ng/mL ve üçüncü grup için > 3000 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu yine 8 i erkek ve 7 si kadın olmak üzere, cinsiyet ve ya olarak hasta grubu ile uyumlu, Beta Talasemi taşıyıcısı olmayan, sağlıklı ve ferritin seviyeleri normal sınırlar içerisinde olan kişiler arasından seçilerek oluşturulmuştur.

Hasta ve kontrol grubundan hiç kimse herhangi bir antioksidan madde veya besin takviyesi kullanmamaktadır.

Ferritin aynı zamanda bir akut faz proteini olması sebebi ile hastalardaki yüksek seviyelerinin herhangi bir karaciğer enflamasyonu veya hastalıktan kaynaklanmadığının teyidi için tüm hasta grubunun karaciğer fonksiyon testleri olan ALT ve AST testleri de yapılmıştır.

Tablo 3-1 de çalışmaya dâhil edilen β -TM⁺ hasta grupları ve kontrol grubu ile ilgili demografik bilgiler içermektedir. Cinsiyet, Yaş, aldıkları transfüzyon miktarı ve sıklığı, splenektomi ameliyatı ve kullandıkları elatörlerle ilgili temel bilgiler yer almaktadır.

Tablo 3-1: β -Talasemi Majorlü Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri.

	Kontrol	β -TM -1	β -TM -2	β -TM -3
Erkek	8	8	8	8
Kadın	7	7	7	7
Yaş (Ortalama + SD)	32 ± 11	38 ± 10	37 ± 7	35 ± 9
Transfüzyon/Ay	Yok	3-4 Unite E.Susp.	3-4 Unite E.Susp.	3-4 Unite E.Susp.
Splenektomi	Hiçbiri	Hepsi	Hepsi	Hepsi
Kullanılan elatör	Yok	Desferoksamin	Desferoksamin	Desferoksamin

3.2. Kan Örneklerinin Alınması

Tüm kan örnekleri en az 10 saatlik bir açlığın ardından sabahleyin transfüzyondan önce alınmıştır. Kan örnekleri kuru tüplere 10 ml ve EDTA lı tüpe 2 ml olarak alınmıştır. Kuru tüpler bir saat süreyle pıhtılaşması beklendikten sonra 1300 xg de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır ve testlerin yapılmasına kadar geçen süre boyunca -80 derecede dondurularak saklanmıştır. EDTA lı tüplerden ise 2 saat içerisinde tam kan sayımı yapılmıştır.

3.3. Yapılan Testler ve Kullanılan Yöntemler

3.3.1. Serum ferritin düzeylerinin belirlenmesi

Serum ferritin düzeyleri Yakın Do u Üniversitesi Hastanesi laboratuvarlarında kullanılan Abbott immunoanalyzer i2000 (USA) kullanılarak yapılmı tır.

3.3.2. Tam kan sayımının belirlenmesi

Tam kan sayımı Yakın Do u Üniversitesi Hastanesi laboratuvarlarında kullanılan Sysmex XP-300™ otomatik kan sayım cihazı kullanılarak yapılmı tır.

3.3.3. ALT ve AST düzeylerinin belirlenmesi

ALT ve AST düzeyleri Yakın Do u Üniversitesi Hastanesi laboratuvarlarında kullanılan Abbott kimya oto-analizörü ci4100 (USA) kullanılarak belirlenmi tır.

3.3.4. Total oksidan statü (TOS) nün belirlenmesi

TOS un belirlenmesi Rel Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) kitleri kullanılarak kalorimetrik olarak ölçülmü tür.

Testin prensibi:

Numunede bulunan oksidanlar ferroz iyono-dianisidine kompleksini ferrik iyona dönü türürler. Ferrik iyonlar asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks olu turur. Spektrofotometrik olarak 530 nm ölçülebilen renk yo unlu u, örnekte bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile orantılıdır. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar, litre ba ına mikromolar hidrojen peroksit e de eri cinsinden ifade edilir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L).

Kullanılan reaktifler: (Reaktiflerin tümü kullanıma hazır ekildedir)

1. Reaktif 1[Tampon çözeltisi (NaCl, H₂SO₄, glisero, Xlenol orange)]
2. Reaktif 2 (o-Dianisidine dihydrochloride, amonyum ferröz sülfat)
3. Standart 1 (Deiyonize su, kör olarak kullanıldı)
4. Standart2 [Stok stabilize standart solüsyonu (SSSS), (800 mM H₂O₂ Equiv./L)]

Testin yapılı 1:

- I. Standart 2 solüsyonu (SSSS) 40.000 kez deiyonize su ile dilüe edildi ve 20 $\mu\text{M H}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$ elde edildi.
- II. 500 μl Reaktif 1'e 75 μl standart veya test edilecek serum örne i ilave edildi.
- III. İlk ölçüm (absorbans) spektrofotometre ile 530 nmdalga boyunda okundu.
- IV. Ardından 25 μl Reaktif 2 eklenerek 37 °Cde 5 dk. inkübe edildi.
- V. İkinci kez ölçüm (absorbans) yine 530 nm dalga boyunda okundu.

Sonuçların hesaplanması:

Örne inin absorbansı = (Örne in 2. Ölçümü – örne in ilk ölçümü)

Standart 2' nin absorbansı = (Std. 2' nin 2. Ölçümü - Std. 2' nin ilk Ölçümü)

Test sonucu = (Örne in absorbansı / Std. 2' nin absorbansı) x 20

Ölçüm sonucunda elde edilen değerler $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$ şeklinde ifade edilmiştir.

3.3.5. Total antioksidan statü (TAS) nün belirlenmesi

TAS ın belirlenmesi Rel Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) kitleri kullanılarak kalorimetrik olarak ölçülmü tür.

Testin prensibi:

Numunedeki antioksidanlar 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalinin oluştu u karakteristik koyu mavi-ye il rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanmaktadır. 660 nm'de ölçülen absorbans (abs.) değ i imi, numunenin toplam antioksidan seviyesini belirler. Testin kalibrasyonu stabil bir antioksidan standart (std.) çözeltili olan ve geleneksel olarak Trolox E de er olarak isimlendirilen bir Vitamin E analo u ile yapılır.

Kullanılan reaktifler: (Reaktiflerin tümü kullanıma hazır ekildedir)

1. Reaktif 1 (Tampon çözeltilisi)
2. Reaktif 2 (ABTS Radikali)
3. Standart 1 (Deiyonize su, kör olarak kullanıldı)
4. Standart 2 (1 mM Trolox Equiv./l)

Testin yapılı 1:

- I. 500 µl Reaktif 1'e 30µl standart veya test edilecek serum örne i ilave edildi.
- II. İlk ölçüm (Abs.) spektrofotometre ile 660 nm dalga boyunda okundu.
- III. Ardından 75 µl Reaktif 2 (ABTS) eklenerek 37 °C de 5 dk. inkübe edildi.
- IV. İkinci ölçüm (Abs.) yine 660 nm dalga boyunda okundu.

Sonuçların hesaplanması:

Örne in absorbansı = (Örne in 2. Ölçümü – örne in ilk ölçümü)

Standart 1'in absorbansı = (Std. 1'in 2. Ölçümü - Std. 1'in ilk Ölçümü)

Standart 2' nin absorbansı = (Std. 2'nin 2. Ölçümü - Std. 2'nin ilk Ölçümü)

Test sonucu = (Std. 1 Abs.) – (örnek Abs.) / (Std. 1 Abs.) – (Std. 2 Abs.)

Ölçüm sonucunda elde edilen değerler µmol Trolox Equiv./L ekinde ifade edilmiştir.

3.3.6. Oksidatif stres indeksinin (OS) belirlenmesi

OS a a ıdaki formüle göre TOS ve TAS sonuçları kullanılarak hesaplanmıştır

$$OS \text{ (arbitrary unit, AU)} = \frac{T_{\mu\text{m}} \text{ H}_2\text{O}_2 \text{ e /L}}{T_{\mu\text{m}} \text{ /L} \alpha} \times 100$$

3.3.7. Advanced oxidation protein products (AOPPs) un belirlenmesi

AOPPs nin belirlenmesinde Yehua marka (Yehua Biological Technology, Shanghai) eliza kitleri (Cat.No: YHB0770Hu) kullanılmıştır. Kullanılan kit biyotin bazlı çift antikorlu Sandwich eliza teknolojisi ile çalışmaktadır.

Sandwich eliza testin uygulanması:

- i. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve çalışılacak örnekler tarif edildi i ekilde hazırlandı ve oda sıcaklığı na gelmesi beklendi.
- ii. Kör olarak kullanılacak kuyucu a serum örne i, biyotin ile i aretli ikinci antikor (deteksiyon antikor) ve Streptavidin -HRP (Horse Radish Peroksidaz) konmadı sadece substrat A (50 µl) ve B (50 µl) ve stop

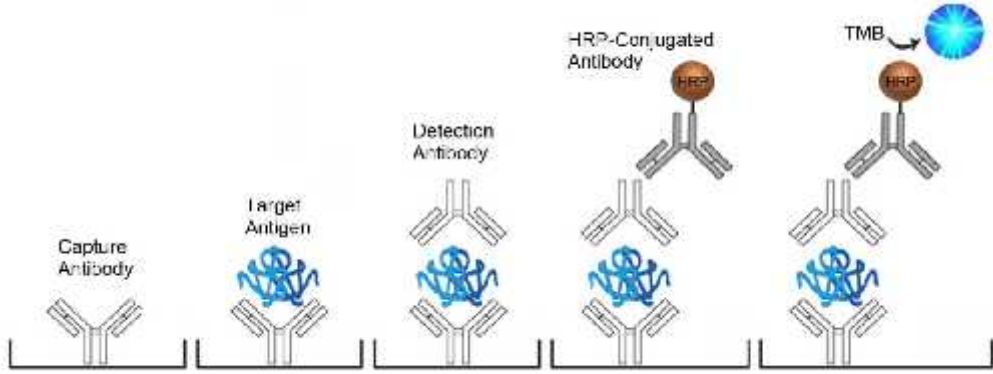
solusyonu (50 µl) ilave edildi. Di er basamaklar örneklere uygulanan ile aynidir.

- iii. Standart kuyucuklarına konsantrasyonları ayarlanmı (3, 6, 12, 24) 50µl standart solusyonları ve 50 µl Streptavidin –HRP ilave edildi.Biyotin ile i aretli ikinci antikor ilave edilmedi çünkü standart solusyonun içinde zaten mevcuttur. Di er basamaklar örneklere uygulanan ile aynidir.
- iv. Çalı ılacak serum örnekleri (40 µl), biyotin ile i aretli ikinci bir antikor (deteksiyon antikorlu, 10 µl) ve Streptavidin -HRP (Horse Radish Peroksidaz, 50 µl), monoklonal antikorlar (yakalama antikorları) ile kaplanmı kuyucuklara ilave edildi.
- v. 37 °C de 60 dk inkübe edildi.
- vi. Ba lanmamı proteinler yıkanarak uzakla tırıldı.
- vii. Ortama enzime ait substrat A (50 µl) ve B (50 µl) ilave edildi.
- viii. 37 °C de10 dk. nkübe edildi.
- ix. Olu an mavi renk Reaksiyonu durdurmak için kullanılan stop solusyonu (50 µl) ilavesi ile sarı renge dönü tü.
- x. Olu an renk de i imi, stop solusyonu ilavesini takip eden 10 dk içerisinde, eliza okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda ölçülerek optik densiteleri (OD) elde edildi.
- xi. Olu an rengin tonu ile AOPPs miktarı arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur.
- xii. Standartların ölçümü ile elde edilen OD de erleri ile standart e ri olu turuldu.
- xiii. Bu e ri kullanılarak örneklerin OD de erlerinden AOPPs de erleri hesaplandı.

Biz çalı mamızda OD de erlerinden AOPPs nin hesaplanması için otomatik SoftMaxPro V5.3 istatistiksel yazılım programı kullandık.

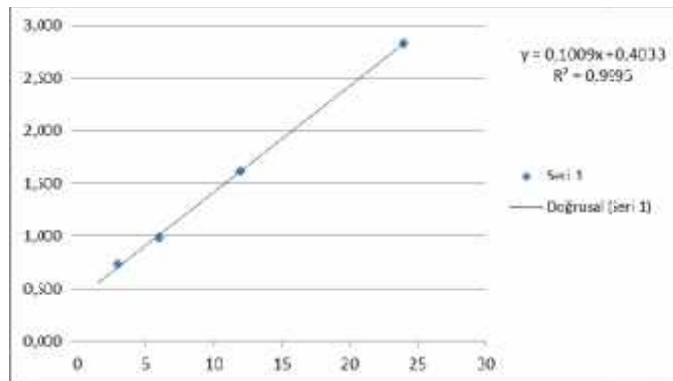
ekil 3-1 de Sandwich eliza'nın çalışma prensibinin temsili resmi, tablo 3-2 de AOPPs'nin standart ve OD değerleri, ekil 3-2 de ise AOPPs'nin standart e ri grafi gösterilmiştir.

ekil 3-1: Sandwich Eliza Uygulamasının Temsili Resmi



Tablo 3-2: AOPPs'nin Standart ve OD değerleri

Standart	OD
3	0,729
6	0,982
12	1,614
24	2,829



ekil 3-2: AOPPs'nin standart e ri

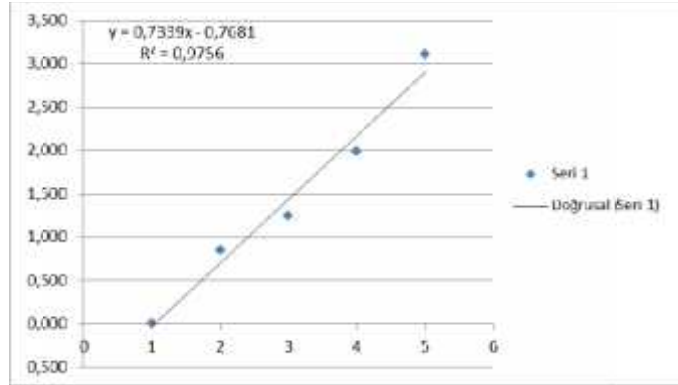
3.3.8. 8-epi-prostaglandin F2 alfa (8-epi-PGF2) nın belirlenmesi

8-epi-PGF2 nın belirlenmesinde Yehua marka(Yehua Biological Technology, Shanghai) eliza kitleri (Cat.No: YHB0049Hu) kullanılmı tır. Kullanılan kit biyotin bazlı çift antikorlu sandviç eliza teknolojisi ile çalı ılmaktadır. Tablo 3-3 de 8-epi-PGF2 'nın Standart ve OD de erleri, ekil 3-3 deise 8-epi-PGF2 'nın standart e ri grafi i gösterilmi tir.

Testin Yapılı ı: Test yukarıda anlatıldı ı ekilde Sandwich eliza yöntemi kullanılarak yapılmı tır.

Tablo 3-3: 8-epi-PGF2 'nın Standart ve OD de erleri

Standart	OD
3	0,846
6	1,238
12	1,983
24	3,101



ekil 3-3: 8-epi-PGF2 'nın standart e risi

3.3.9. 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) in belirlenmesi.

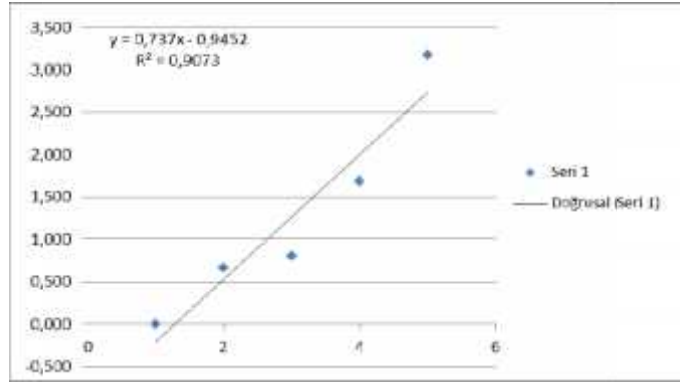
8-OHdG nin belirlenmesinde Yehua marka (Yehua Biological Technology, Shanghai) eliza kitleri (Cat.No: YHB0050Hu) kullanılmı tır. Kullanılan kit biyotin bazlı çift antikorlu sandviç eliza teknolojisi ile çalı ılmaktadır. Tablo 3-4 de 8-OHdG'nin Standart ve OD de erleri, ekil 3-4 de ise 8-OHdG'nin standart e ri grafi i gösterilmi tir.

Testin Yapılı 1:

Test yukarıda anlatıldı 1 ekilde Sandwich eliza yöntemi kullanılarak yapılmı tır.

Tablo 3-4: 8-OHdG'nin Standart ve OD de erleri

Standart	OD
3	0,661
6	0,808
12	1,689
24	3,171



ekil 3-4: 8-OHdG'nin standart e risi

3.3.10. Koenzim Q10 (CoQ10) nin belirlenmesi

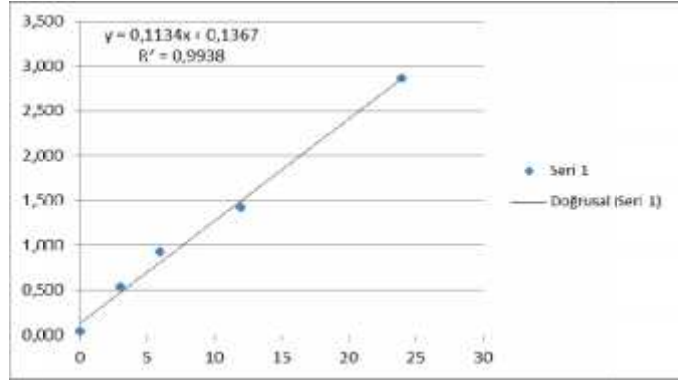
Koenzim Q10 nin belirlenmesinde Yehua marka (Yehua Biological Technology, Shanghai) eliza kitleri (Cat.No: YHB0770Hu) kullanılmı tır. Kullanılan kit biyotin bazlı çift antikorlu sandviç eliza teknolojisi ile çalı ılmaktadır.Tablo 3-5 de Koenzim Q10'nin Standart ve OD de erleri, ekil 3-5 de ise Koenzim Q10'nin standart e ri grafi i gösterilmi tır.

Testin Yapılı 1:

Test yukarıda anlatıldı 1 ekilde Sandwich eliza yöntemi kullanılarak yapılmı tır.

Tablo 3-5: Koenzim Q10'nin Standart ve OD de erleri

Standart	OD
0	0,042
3	0,533
6	0,925
12	1,426
24	2,859



ekil 3-5: Koenzim Q10'nin standart e risi

3.3.11. -tokoferol (vitamin E) ün belirlenmesi

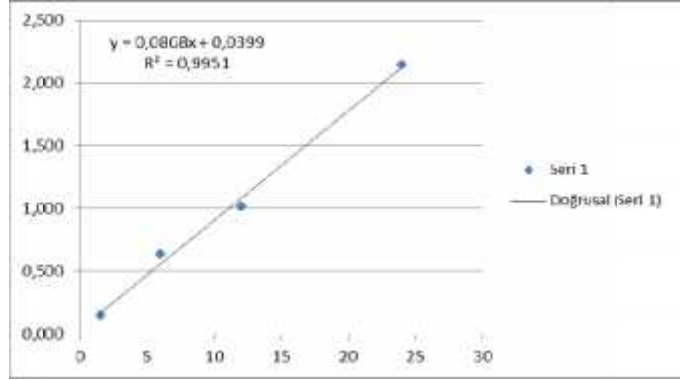
-tokoferol un belirlenmesinde Yehua marka (Yehua Biological Technology, Shanghai) eliza kitleri (Cat.No:YHB3208Hu) kullanılmı tır. Kullanılan kit biyotin bazlı çift antikorlu sandviç eliza teknolojisi ile çalı ılmaktadır.Tablo 3-6 da -tokoferol'un Standart ve OD de erleri, ekil 3-6 da ise -tokoferol'un standart e ri grafi i gösterilmi tir.

Testin Yapılı ı:

Test yukarıda anlatıldı ı ekilde Sandwich eliza yöntemi kullanılarak yapılmı tır.

Tablo 3-6: -tokoferol'un Standart ve OD de erleri

Standart	OD
1,5	0,149
6	0,633
12	1,013
24	2,141



ekil 3-6: -tokoferol'un standart e risi

3.3.12. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC-SOD) ın belirlenmesi

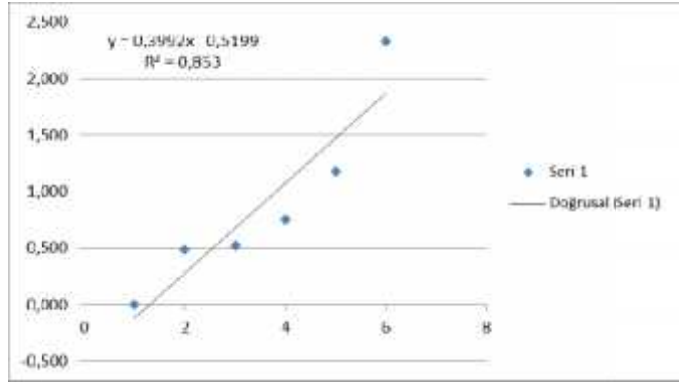
EC-SOD un belirlenmesinde Yehua marka (Yehua Biological Technology, Shanghai) eliza kitleri (Cat.No:YHB2870Hu) kullanılmı tır. Kullanılan kit biyotin bazlı çift antikorlu sandviç eliza teknolojisi ile çalı lmaktadır.Tablo 3-7 de EC-SOD'un Standart ve OD de erleri, ekil 3-7 de ise EC-SOD'un standart e ri grafi i gösterilmi tir.

Testin Yapılı 1:

Test yukarıda anlatıldı 1 ekilde Sandwich eliza yöntemi kullanılarak yapılmı tır.

Tablo 3-7: EC-SOD'un Standart ve OD de erleri

Standart	OD
1,5	0,481
3	0,521
6	0,754
12	1,177
24	2,330



ekil 3-7: EC-SOD'un standart e risi

3.4. Kullanılan Kitler

TOS, Rel Assay Diagnostics, RL0024

TAS, Rel Assay Diagnostics, RL0017

AOPPs, Yehua Biological Technology, YHB3598Hu

8-epi-PGF2 Yehua Biological Technology, YHB0049Hu

8-OHdG, Yehua Biological Technology, YHB0050Hu

SOD, Yehua Biological Technology, YHB2870Hu

CoQ10, Yehua Biological Technology, YHB0770Hu

Vitamin E, Yehua Biological Technology, YHB3208Hu

3.5. statistiksel De erlendirme

statistiksel de erlendirmeler IBM SPSS 21,0 istatistik programı kullanılarak yapılmı tır. Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verildi. Grupların kar ıla tırılmasında varyans analiz testi olan One Way Anova kullanılmı tır. Sonuçları arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile belirlenmi tır.

4. BULGULAR

-TM 'li hasta grupları ve kontrol grubuna ait Ferritin, ALT, AST ve hematolojik veriler tablo 4.1. de gösterilmiştir. Bu verilere göre -TM 1 ve -TM 2 gruplarına ait ALT ve AST değerleri normal sınırlar içerisinde olup -TM 3 grubundaki hastalarda hafif derecede bir yükselik görülmektedir. Tüm -TM 'li hasta gruplarında RBC, HGB, HTC ve MCHC değerleri kontrol grubuna göre düşük tespit edilirken, MCV değerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4-1: -Talasemi Majorlü Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Ferritin, ALT, AST ve Hematolojik Verileri. (Ortalama \pm SD).

	Kontrol (n=15)	-TM 1 (n=15)	-TM 2 (n=15)	-TM 3 (n=15)
Ferritin (ng/mL)	103 \pm 21	496 \pm 127 a	2008 \pm 418 a,b	6077 \pm 1522 a,b,c
ALT (U/L)	15 \pm 4	23 \pm 6	32 \pm 7	61 \pm 22
AST (U/L)	13 \pm 3	17 \pm 3	29 \pm 6	43 \pm 25
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4,94 \pm 0,37	3,90 \pm 0,32 a	3,73 \pm 0,33 a	3,91 \pm 0,20 a
HGB (g/dL)	14,3 \pm 0,89	10,5 \pm 0,70 a	10,2 \pm 0,93 a	10,6 \pm 0,69 a
HTC (%)	41 \pm 2,3	32 \pm 2,1 a	31 \pm 3,0 a	32 \pm 2,0 a
MCV (fL)	85 \pm 3,8	82 \pm 3,0	83 \pm 3,3	82 \pm 3,8
MCHC (g/dL)	34 \pm 1,3	32 \pm 0,8 a	32 \pm 0,7 a	32 \pm 1,7 a

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar a, b ve c harfleri ile simgeleştirilmiştir ve anlamlılıkları aşağıdaki gibidir.

; **a**: kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı fark ($p < 0.05$) bulunduğunu;
; **b**: -TM-1 ile karşılaştırıldığında anlamlı fark ($p < 0.05$) bulunduğunu;
; **c**: -TM-2 ile karşılaştırıldığında anlamlı fark ($p < 0.05$) bulunduğunu göstermektedir.

Yapılan testlerden elde ettiğimiz sonuçlarda, oksidatif stresin biyobelirteçleri olan TOS, TAS, OS, 8-epi-PGF2, AOPPs, 8-OHdG ve EC-SOD değerleri -TM 'li hasta gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış bulunurken, TAS, - tokoferol ve Koenzim Q10 değerleri anlamlı derecede düşük olarak tespit ettik. Sonuçlar Tablo 4-2 de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4-2: -TM'li hastalarda ve kontrol grubundaki, TOS, TAS, OS, AOPPs, 8-epi-PGF2, 8-OHdG, - tokoferol, Koenzim Q10 ve EC-SOD seviyeleri (ortalama ± SD).

	Kontrol (n=15)	-TM -1 (n=15)	-TM -2 (n=15)	-TM -3 (n=15)
TOS (µmol/L)	6,35 ± 1,35	14,7 ± 5,08 a	16,5 ± 7,2 a	36,2 ± 14,0 a,b,c
TAS (µmol/L)	1157 ± 130	880 ± 20 a	715 ± 87 a,b	650 ± 144 a,b
OS (%)	0,55 ± 0,12	1,73 ± 0,69	2,32 ± 1,02 a	5,75 ± 2,81 a,b,c
8-epi-PGF2 (ng/L)	3,86 ± 1,06	5,42 ± 0,78 a	8,21 ± 1,14 a,b	14,8 ± 1,78 a,b,c
AOPPs (ng/mL)	13,2 ± 0,20	17,4 ± 1,94 a	23,2 ± 2,07 a,b	26,7 ± 1,66 a,b,c
8-OHdG (ng/mL)	12,8 ± 0,69	17,7 ± 2,5 2 a	21,7 ± 2,61 a,b	25,5 ± 1,64 a,b,c
- tokoferol (nmol/mL)	20,2 ± 7,2	10,3 ± 1,27 a	9,19 ± 1,36 a	3,30 ± 1,21 a,b,c
Koenzim Q10 (ng/mL)	26,1 ± 1,32	25,6 ± 1,38	21,7 ± 1,84 a,b	20,5 ± 1,41 a,b
EC-SOD (U/L)	3,30 ± 1,05	8,03 ± 1,70 a	9,17 ± 3,30 a	23,0 ± 5,73 a,b,c

Gruplar: -TM -1, -TM -2 and -TM -3 ferritin seviyeleri sırasıyla < 1000, 1000-3000 and >3000 ng/mL.

-TM 'li hastaların oksidatif stres parametreleri ile ferritin seviyeleri arasında bir paralellik gözlenmiştir. Buna göre -TM 'li hasta gruplarında, serum ferritin seviyeleri ile oksidatif stres biyomarkerleri arasındaki korelasyona baktığımızda gördük ki ferritin ile TOS, OS, 8-epi-PGF2, AOPPs, 8-OHdG ve EC-SOD arasında pozitif, TAS, Vitamin E ve Koenzim Q10 seviyeleri arasında negatif bir korelasyon mevcut. Sonuçlar tablo 4-3 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

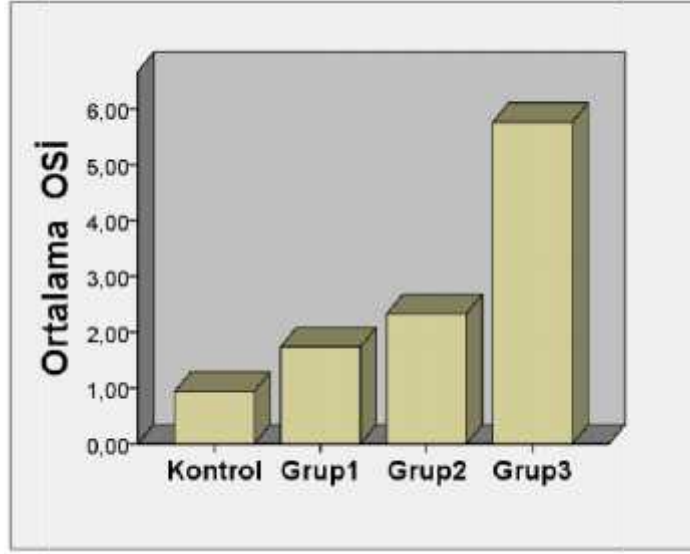
Table 4-3: -TM 'li hastalarda serum ferritin düzeyleri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları (r) ve Determinasyon Katsayıları (r²).

Parametreler	-TM li Hastalar (n=45) r	-TM li Hastalar (n=45) r ²
TOS	0,719*	0,518
TAS	-0,606*	0,367
OS	0,770*	0,593
8-epi-PGF2 (Isoprostane)	0,940*	0,883
AOPPs	0,836*	0,699
8-OHdG	0,736*	0,541
-tokoferol (Vitamin E)	-0,884*	0,781
Koenzim Q10	-0,664*	0,440
EC-SOD	0,838*	0,702

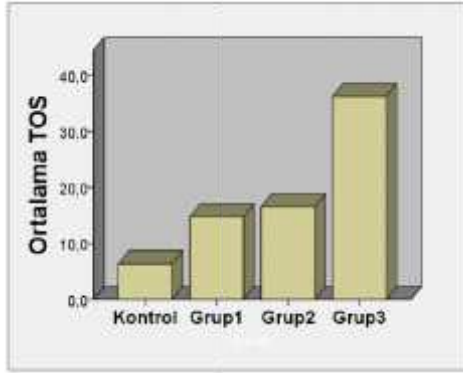
; Güçlü pozitif veya negatif korelasyon

ekil 4.1 ile 4.9 da -TM lü hastalar ile kontrol grubunun OS , TOS, TAS, 8-epi-PGF2 ,AOPPs, 8-OHdG, -tokoferol,Koenzim Q10 ve EC-SOD de erleri bar grafik olarak verilmi tir.

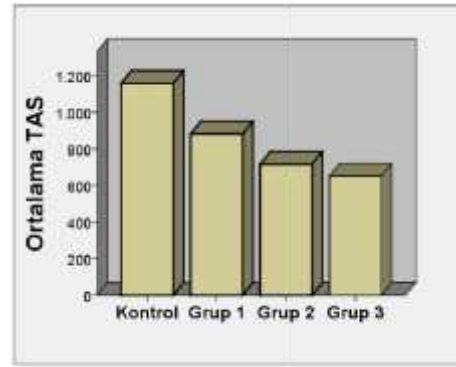
ekil 4-10 ile 4-18 arası -TM'li hastalarda ferritin ile OS , TOS, TAS, AOPPs, 8-epi-PGF2 , 8-OHdG, Vitamin E, KoenzimQ10 ve EC-SOD arasındaki korelasyon grafikleri gösterilmektedir.



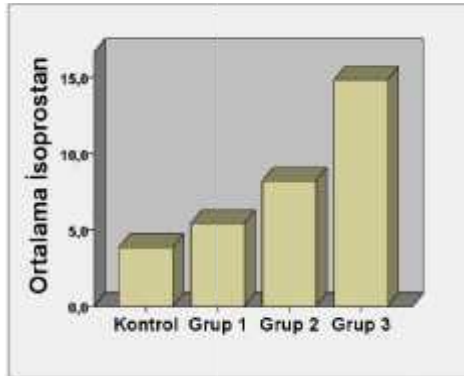
ekil 4-1: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama OS De erleri.



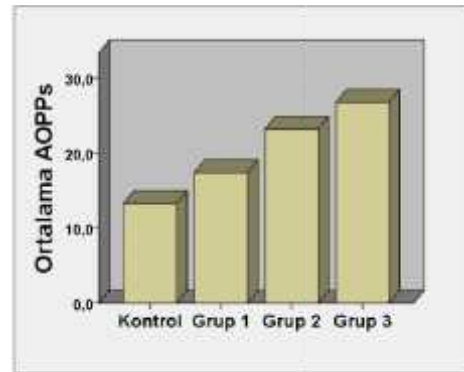
ekil 4-2: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama TOS De erleri.



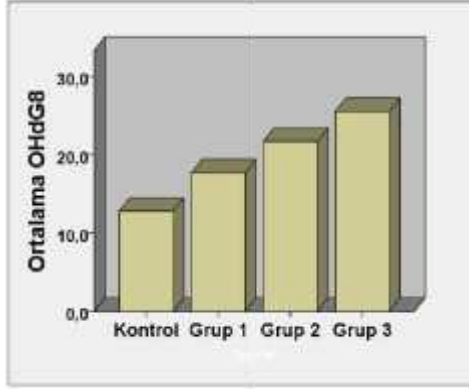
ekil 4-3: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama TAS De erleri.



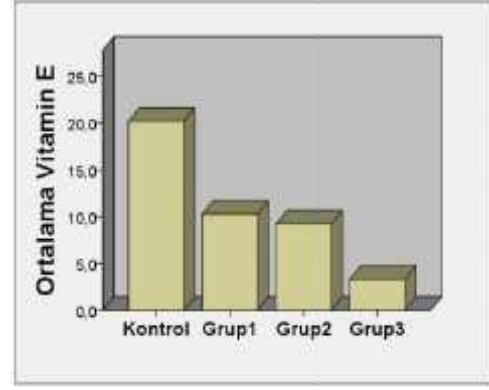
ekil 4-4: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama 8-epi-PGF2 De erleri.



ekil 4-5: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama AOPPs De erleri.

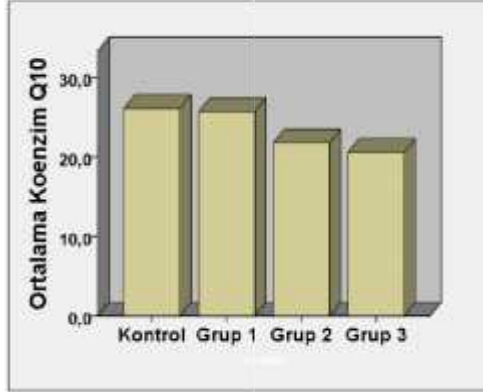


4-6: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama 8-OHdG De erleri.

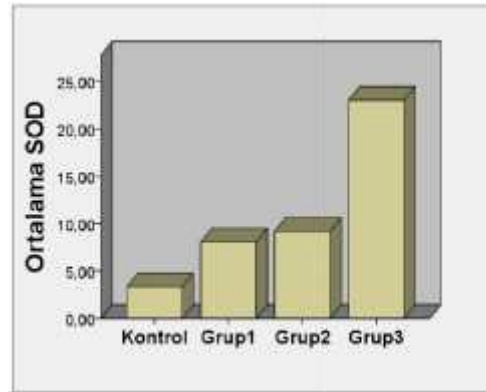


ekil 4-7: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama Vitamin E De erleri.

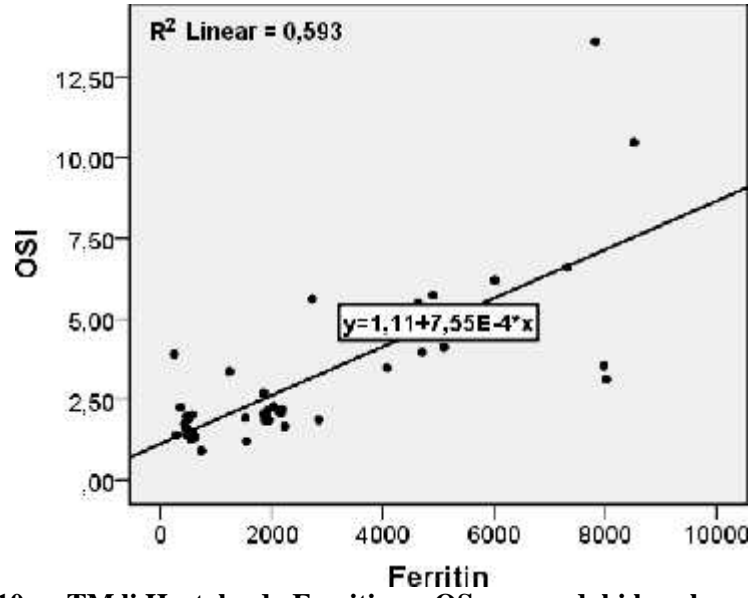
ekil



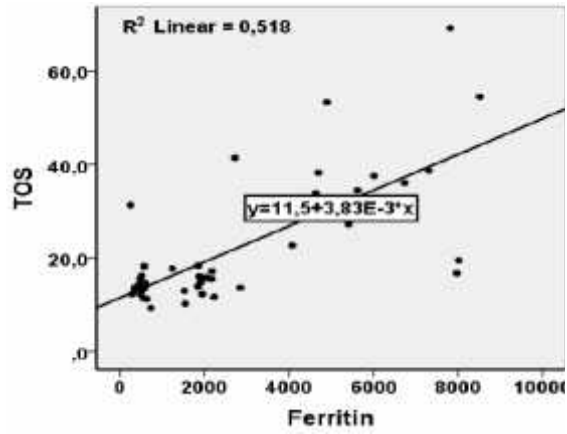
ekil 4-8: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama Koenzim Q10 De erleri.



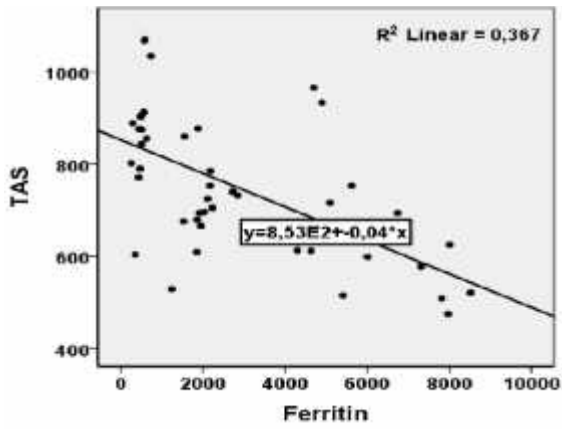
ekil 4-9: -TM li Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Ortalama EC-SOD De erleri.



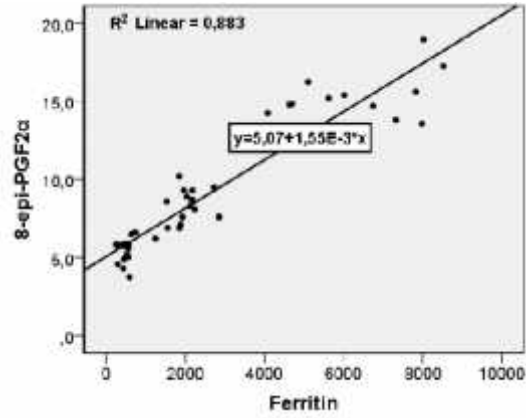
ekil 4-10: -TM li Hastalarda Ferritin ve OS arasındaki korelasyon grafi i



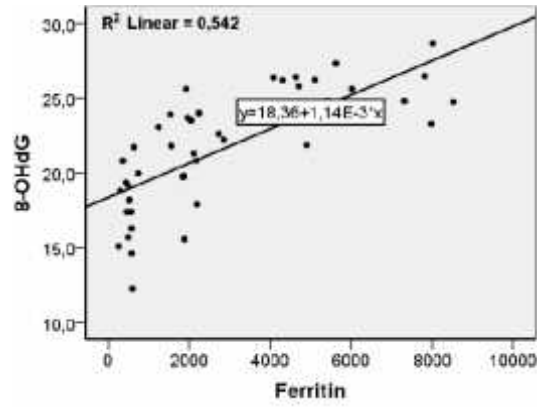
ekil 4-11: -TM li Hastalarda Ferritin ile TOS arasındaki korelasyon grafi i



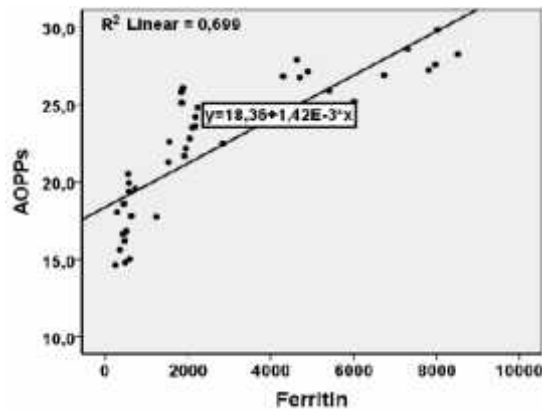
ekil 4-12: -TM li Hastalarda Ferritin TAS arasındaki korelasyon grafi i



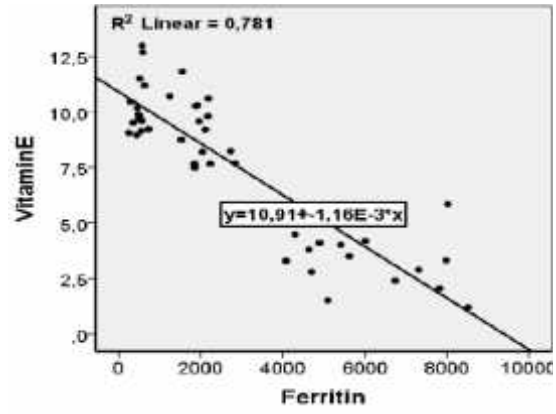
ekil 4-13: -TM li Hastalarda Ferritin ile 8-epi-PGF2 arasındaki korelasyon grafi i



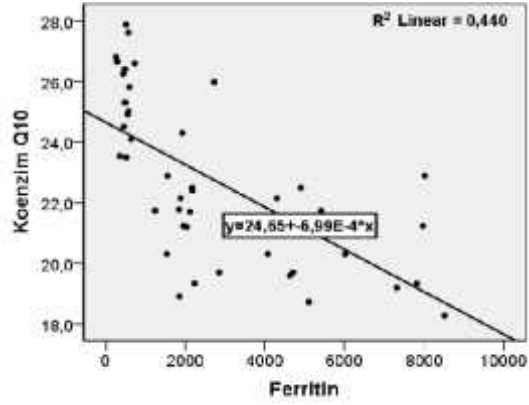
ekil 4-14: -TM li Hastalarda Ferritin ile 8-OHdG arasındaki korelasyon grafi i



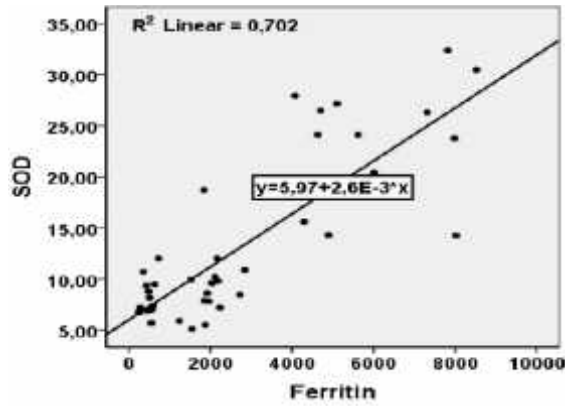
ekil 4-15: -TM li Hastalarda Ferritin ile AOPPs arasındaki korelasyon grafi i



ekil 4-16: -TM li Hastalarda Ferritin ile Vitamin E arasındaki korelasyon grafi i



ekil 4-17: -TM li Hastalarda Ferritin ile Koenzim Q10 arasındaki korelasyon grafi i



ekil 4-18: -TM li Hastalarda Ferritin ile SOD arasındaki korelasyon grafi i

5. TARTI MAve SONUÇ

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve ya amsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelli i nedeniyle oksijen ta nması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Demirin bu elektron de i imi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olurken, di er taraftan, demir fazlalı ı durumlarında olu an serbest demir, pro-oksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen artmı serbest oksijen radikalleri özellikle de hidroksil radikali hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Heber-Weis reaksiyonları) (Uysal, 2018). Normal hücresel metabolizma sırasında meydana gelen hidroksil radikali (OH), Süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerindeki artı ile, serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında rol oynayan antioksidanlarda meydana gelen azalma sonucu, oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması, oksidatif stres, olarak tanımlanır. Oksidatif stres, insanlarda meydana gelen hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin tetikledi i oksidatif stres, lipitlerdeki çift ba lara, proteinlere ve DNA bazlarına saldırarak yapılarından bir hidrojen atomu alır ve oksitleyici zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olurlar. Bu süreç hücresel hasara ve ölüme neden olur (Betteridge, 2000; Birben, 2012).

Biz bu çalı mada, transfüzyona ba ımlı, 3 farklı düzeyde ($G1 < 1000$ ng/mL, $G2$ 1000-3000 ng/mL ve $G3 > 3000$ ng/mL) olmak üzere gruplandırdı ımız, yüksek ferritin seviyelerindeki -TM 'li hastalarda, ferritin ile oksidatif stres (pro-oksidanlar ve anti-oksidanlar) arasındaki ili kiyi ara tırdık. Sonuçları ferritin seviyeleri normal olan, sa lıklı ki ilerden olu an kontrol grubu ile kar ıla tırarak de erlendirdik. Aslında ferritinin kendisi bir demir depo proteini olup oksidatif strese ve hücre hasarına neden olmamakla birlikte enflamasyon ve karaci er hastalıklarının bulunmadı ı durumlarda toplam vücut demir depolarının güvenli bir göstergesidir. Artmı demir yükünün noninvazim güvenilir bir belirteçi oldu undan çalı mamıza dahil edilmi tir. Bu ba lamda ferritin esasen vücuttaki toplam demir yükünü temsil

etmektedir. Buradaki esas amaç tırlamak istenen yüksek demir yükünün neden oldu u oksidatif stresi ölçmektir.

Oksidatif stresin ölçülmesinde birçok belirteç ve yöntem kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin ayrı ayrı ölçülmesi, örnekteki sadece o molekül hakkında bilgi vermektedir. Moleküllerin hepsini ölçmeye çalışmak hem zaman alıcı hem de masraflıdır. Çeşitli çalışmalar TAS ve TOS parametrelerinin, oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar için yararlı, noninvaziv belirteçler olabileceğini bildirmektedir. Bu nedenle son yıllarda örnekteki net oksidan ve antioksidan miktarı ve bunlar arasındaki dengeyi belirlemek için TOS, TAS ölçümü ve Oksidatif Stres İndeksi (OS) nin hesaplanması önerilmektedir. Biz de çalışmamızda, -TM 'li hastalarda Total Oksidan Statüyü (TOS) ve Total Antioksidan Statüyü belirledik ve bu iki parametreden oksidatif stresin bir ifadesi olan Oksidatif Stres İndeksini (OS) hesapladık. TOS değerlerini yüzde cinsinden TAS değerlerine oranladık ve OS değerleri hesaplandı (OS (arbitrary unit, AU) = (TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eq/L / TAS, $\mu\text{mol Trolox eq/L}$) x100).

Biz çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırdığımız -TM 'li hasta gruplarının TOS değerlerini anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$), TAS değerlerini ise anlamlı derecede düşük ($p<0.05$) bulduk. Ayrıca -TM 'li hastalarda ferritin ile TOS arasında güçlü pozitif korelasyon (0.719), ferritin ile TAS arasında ise güçlü negatif korelasyon (-0.606) tespit ettik. TOS daki bu yükselişi muhtemelen artıran demir yükünün neden olduğu ROS daki artışın indüklediği oksidasyon reaksiyonlarına karşın, TAS daki düşüş ise artmış ROS'un neden olduğu hücre, doku ve organ hasarına bağlı patolojik sonuçların, etkilerini dengeleyebilmek için, antioksidan kullanımının artmasına bağlıydı. Birçok araştırmacı da -TM 'li hastalarla yaptıkları çalışmalarda bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidan kapasiteyi yüksek antioksidan kapasiteyi ise düşük tespit etmişken (Ghoneve ark., 2008; Pavlova ve ark., 2007) bazı araştırmacılar ise bizden farklı olarak TOS değerlerinde anlamlı bir fark tespit etmedikleri halde TAS değerlerini anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek tespit etmişler (Karakaş ve ark., 2015).

Artımı oksidatif stres, lipitler, proteinler ve DNA’ da hasara ve hücre ölümüne neden olabilmektedir. Biz de bu makromoleküllerdeki oksidatif hasarı bazı biyobelirteçlerle ölçmek istedik. Çalı mamızda -TM ‘li hastalardaki lipit , protein ve DNA ‘da meydana gelen oksidatif hasarı ölçmek için sırasıyla bir izoprostan türevi olan 8-epi-PGF2 , AOPPs ve 8-OHdG biyobelirteçlerini seçtik ve bunların serumdaki miktarlarını tespit ederek kontrol grubu ile kar ıla tırdık.

Lipitler, özellikle çoklu doymamı lipitler, moleküler yapılarında birçok çift ba mın varlı ından dolayı oksidatif hasara daha duyarlıdır. zoprostanlar (IsoP), çoklu doymamı ya asitlerinden in vivo üretilen prostaglandin izomerleridir. 8-epi-PGF2 ise ara idonik asidin enzimatik olmayan, serbest radikallerin indükledi i peroksidasyon sonucu olu an, biyolojik olarak aktif, bir izoprostandır. 8-epi-PGF2 günümüzde ara tırmacılar tarafından lipitlerde meydana gelen oksidasyonu ölçmek için yaygın olarak kullanılan, güvenilir bir oksidatif stres belirteçidir (Czerska ve ark., 2016). Biz çalı mamızda -TM ‘li hastalarda, 8-epi-PGF2 miktarını, kontrol grubu ile kar ıla tırdı mızda, anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek tespit ettik. Ayrıca ferritin ile aralarında oldukça yüksek derecede (0.940) pozitif bir korelasyon da saptadık. Bizim bulgularımız, bekledi imiz üzere lipit peroksidasyonundaki artı ı gösterecek ekilde, yüksek olarak tespit edilmi olup, sonuçlar birçok ara tırmacı ile uyum içerisindedir (Matayatsuk ve ark., 2007; Milatovic ve ark., 2011).

Oksidatif stres sonucunda olu an ba ta hidroksil radikali olmak üzere reaktif oksijen türleri hücre içi proteinler üzerinde oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar. Proteinlerde serbest radikal hasarına duyarlıdır. 1996’ da yeni bir oksidatif stres markeri olarak lanse edilen AOPPs ,oksidatif stresin neden oldu u protein hasarını ölçmede kullanılan bir biyomarkerdir (Selmece ve ark.,2006; Matteucci ve ark., 2001). Biz de çalı mamızda oksidasyona ba lı protein hasarını ölçmek için AOPPs u kullandık. Sonuçlar, oksidatif strese ba lı protein hasarını ortaya koyar ekilde, -TM ‘li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek çıktı. Ayrıca ferritin ile AOPPs arasında yüksek derecede güçlü (0,836) pozitif bir korelasyon tespit ettik. Elde etti imiz sonuçlar daha önce ba ka ara tırmacıların yaptıkları oksidatif stress çalı malarının sonuçları ile uyumlu bulunmu tur (Witko-Sarsat ve ark., 1996; Gryszczynska ve ark., 2017).

Oksidatif stresteki artı sonucunda olu an reaktif oksijen DNA'daki bazların çift ba larına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını ba latırlar. Sonuçta hücre içi DNA hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir. DNA baz mutasyonları içerisinde en fazla bilineni 8-hidroksi-2 -deoksiguanozin (8-OHdG)'dir. Hidroksil radikalleri (OH^{*}), guanin molekülünde 8. pozisyonda etkile erek oksidasyona yol açar. De i ikli e u rayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda 8-OHdG olu ur. Serbest radikallerin etkileri ile makro moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda, açığı çıkan 8-OHdG gibi ürünlerin, vücut sıvıları ve dokularda biyokimyasal yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasarın varlığı tespit edilebilir (Özcan ve ark. 2015). Biz de çalı mamızda DNA 'da meydana gelen oksidatif hasarının saptanmasında bu belirteci kullandık. Elde etti imiz sonuçlarda kontrol grubu ile kıyaslandı ında -TM 'li hastaların, 8-OHdG düzeyleri anlamlı derecede (p<0.05) yüksek bulundu. Bu oksidasyon ürünleri -TM 'li hastalarda ferritin düzeyleri ile güçlü (0.736) pozitif korelasyon göstermiştir. Elde etti imiz sonuçlar artımı oksidatif stresin DNA üzerindeki oksidan etkisini yansıtmaktadır. Bekledi imiz bir sonuç olup bir çok ara tırmacının sonuçları ile uyum göstermektedir (Ferro ve ark., 2012; Lodovici ve ark., 2000).

UV ı nları, ilaçlar, ya oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi pek çok yolla serbest radikal olumu gerçekte ebilir . Olu an serbest radikaller, aralarında ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akci er hastalıkları, anfizem, bron it ve karaci er hastalıkları gibi ya lanmaya ba lı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların olu umuna katkıda bulunurlar.

Aerobik (oksijen soluyan) organizmalarda serbest radikal olumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri geli mi tir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldı ından serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar.

Modern tıp bir yandan hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler ara tırırken bir yandan da sa lıklı bir ya am sürdürme ve hastalıkları önleme alanında yo un çalı malar yapmaktadır. Bu ba lamda, serbest radikal olu umunun ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi söz konusu hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere antioksidan diyet uygulanması ve/veya ilaç kullanımı açısından önemli olmaktadır.

Biz çalı mamızda -TM 'li hastalarda a ırı demir birikiminin serbest radikal olu umunu indükleyerek oksidatif hasar meydana getirdi ini elde etti imiz sonuçlarla ortaya koyduk. Artımı serbest radikallerle ba edebilmek için vücut fazla miktarda antioksidan tüketmeye ba lar, bunun sonucunda ise Total Antioksidan Statüde (TAS) dü ü meydana gelir. Bu ba lamda biz çalı mamızda önemli oldu unu dü ündü ümüz bazı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları münferiten çalı arak serumdaki düzeylerini belirlemek istedik. Bu nedenle çalı mamıza E vitamini (alfa-tokoferol), Koenzim Q10 ve Süperoksit Dismutaz enzimini dahil ettik. Elde etti imiz sonuçları kontrol grubu ile kar ıla tırarak de erlendirdik.

E vitamini (tokoferol) 7 farklı formu bulunan, ya da çözünen en önemli antioksidanlardan biridir. En önemli antioksidan fonksiyonu ise lipid peroksidasyonunu engellemektir. Biz çalı mamızda E vitamininin, alfa-tokoferol formunu ara tırdık. -TM 'li hastalarda elde etti imiz sonuçlarda alfa-tokoferol seviyelerini kontrol grubu ile kıyasladı ımızda anlamlı derecede ($p<0.05$) dü ük olarak tespit ettik. Ayrıca ferritin ile aralarında negatif yönde güçlü bir korelasyon (-0.884) tespit ettik. -TM 'li hastalardaki bu durumun muhtemel sebebi, patolojik eritrosit membranlarında ve di er dokulardaki oksidatif hasarı nötralize ederken ortaya çıkmaktadır. Elde etti imiz sonuçlar bekledi imiz gibi çıkmı tır ve birçok ba ka ara tırmacı ile uyum içerisindedir (Das ve ark., 2004; Behera ve ark., 2014).

Koenzim Q10 (CoQ), tüm hücrelerde ve membranlarda bulunan (aynı zamanda ubikinon olarak da adlandırılır), yan zincirde 10 izoprenil üniteli, lipid çözünen bir benzokinondur ve adenosin trifosfat (ATP) sentezi için mitokondriyal solunum zincirinin anahtar bile enidir. Koenzim Q10, serbest radikal kaynaklı oksidatif hasardan membran fosfolipitleri, mitokondriyal membran proteinini ve dü ük

yo unluklu lipoprotein-kolesterolü (LDL-C) koruyan bir hücre içi antioksidandır (Lee ve ark., 2012).

Biz -TM 'li hastalar ile yaptığımız çalışmamızda Koenzim Q10 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük bulduk, ayrıca Ferritin ve Koenzim Q10 arasında güçlü (-0,664) negatif bir korelasyon oldu unu tespit ettik. Bu düşük değerlerin muhtemel sebebi yüksek oksidatif stres nedeni ile artmış lipid ve protein oksidasyonunu engellemek için vücudun fazla miktarda Koenzim Q10 kullanmasıdır. Bulgularımız birçok araştırmacı ile uyum göstermektedir (Belardinelli ve ark., 2008; Lee ve ark., 2012).

Canlı sistemlerde antioksidan savunma sistemini oluşturan antioksidan moleküller, farklı düzeylerde hareket ederler. Bunlar radikal oluşumunu önleyiciler, radikal temizleyiciler ve radikal kaynaklı hasar onarıcılar olarak sınıflandırılabilirler. Savunma hattına dayanarak ise antioksidanlar, ilk sıra savunma hattı antioksidanları, ikinci sıra savunma hattı antioksidanları, üçüncü sıra savunma hattı antioksidanları ve dördüncü sıra savunma hattı antioksidanları olarak sınıflandırılabilir. Süperoksit Dismutaz (SOD) serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin muhtemel etkilerine karşı ilk savunma hattını oluşturan en önemli endojen antioksidan enzimlerden biri olup, hücre ve doku hasarının oluşmasını engellemede yardımcıdır. Bu molekül süperoksit anyonunun (O_2^-) hidrojen peroksite (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalize ederek potansiyel olarak zararlı süperoksit anyonunu daha az tehlikeli hale getirir (Ighodaro ve Akinloye, 2017).

Her nasılsa, -TM'li hastalardan elde edilen SOD ile ilgili verilerin çoğu çelişkili kildir. Bazı araştırmacılar -TM'li hastalardaki SOD değerlerini düşük olarak tespit ederken (Dhavan ve ark., 2004) bazı araştırmacılar kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (Kassab-Chekir ve ark., 2003), (Naithani ve ark., 2006). Bu farklılıkların nedeni -TM 'li hastalarındaki antioksidan enzimlerin, günlük diyet, yaşam alanı çevre ve demir ilişkisi için uygulanan tedavi yöntemleri gibi bazı faktörlerden etkilenebilmeleri olarak gösterilmiştir (Rujito ve ark., 2017). Bu da birçok çalışmada elde edilen çelişkili sonuçların sebebini açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında -TM 'li hasta gruplarında

EC-SOD düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu da serbest radikalleri yıkmak için telafi edici bir mekanizma olarak beklenen bir sonuçtu. Buna ek olarak, -TM 'li hastalarda EC-SOD ve ferritin seviyeleri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon da tespit ettik.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde yaayan beta talasemi majörlü hastalarda, çoklu kan transfüzyonu nedeniyle meydana gelen aırı demir yükünün indirekt bir göstergesi olan yüksek ferritin düzeylerinin, pro-ve anti-oksidan dengeyi pro-oksidan lehine etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle -TM 'li hastaların demir elasyon tedavisine ek olarak, antioksidan kapasitelerini artırıcı yeni uygulamalara, ek takviye ve tedavilerin, yaam kalitelerini ve olabilecek hastalıklara karşı direçlerini artırabilecekleri görülmektedir. Ayrıca -TM 'li hastalarda antioksidan düzeylerinin yükseltilmesinin eritrositlerde, doku ve organlarda oksidatif hasarı önlemek için koruyucu olabileceğini bu nedenle oksidatif stres düzeylerinin düzenli olarak izlenmesinin hastaların saıı açısından önemli olacaktır görülmektedir..

6. KAYNAKLAR

Abdalla MY, Fawzi M, Al-Maloul SR, El-Banna N, Tayyem RF, Ahmad IM. Increased oxidative stress and iron overload in Jordanian β -thalassemic children. *Hemoglobin*.2011;35(1): 67-79.

A ırba Ö, Kışalı NF, Kıyıcı F. Yo un egzersizle olu an oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine askorbik asidin etkisi. *Ankara Üniv. Spor Bil Fak*, 2015;13(1):65-72

Akarsu . Hücredeki E siz Depocuklar: Ferritin Proteini. Bilecik eyh Edebalı Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü. MBG-301/Biyokimya-I, Aralık 2012-Bilecik.

Akpoyraz M,Durak . Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası*.1995;48:253-262.

Al-Sweedan S, Khabour O,Isam R. Genotoxicity assessment in patients with thalassemia minor. *Mutat Res*.2012;744(2):167-71.

Asif M, Manzoo, Z, Farooq M, Munawar SH, Aziz A,Khan IA. Status of oxidant, antioxidantand serum enzymes in thalassaemic children receiving multiple blood transfusions. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(8):838-43.

Aydınok Y. Talasemide Demir Yükü ve elasyon. *TalasemiFederasyonu* 2018.www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf.

Baysal E, Indrak K, Bozkurt G, Berkalp A, Aritkan E, Old JM, Ioannou P, Angastiniotis M, Droushiotou A, Yüregir GT. The beta-thalassaemia mutations in the population of Cyprus. *Br J Haematol*. 1992;81(4): 607-9.

Behera S, Dixit S, Bulliyya G,Kar SK. Fat-soluble antioxidant vitamins, iron overload and chronic malnutrition in β -thalassemia major. *Indian J Pediatr*.2014;81(3): 270-4.

Belardinelli R, Tiano L, Littarru GP. Oxidative stress, endothelial function and coenzyme Q10. *Biofactors*.2008;32(1-4):129-33.

Betteridge DJ.. What is oxidative stress?. *Metabolism*.2000;49(2 Suppl 1): 3-8.

Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J*.2012;5(1): 9–19.

Czerska M, Zieli ski M, Gromadzi ska J. Isoprostanes - A novel major group of oxidative stress markers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016 ;29(2):179-90.

Das N, Das CT, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress induced changes in thalassemic erythrocytes by vitamin E. *Pol J Pharmacol*. 2004;56(1):85-96.

Demirbilek ME, Kılıç N, Kömürcü HF, Akın KO. Advanced Oxidation Protein Products in Aged with Dementia. *American Journal of Immunology*.2007;3(2):52-55.

Dhawan V, Kumar KR, Marwaha RK, Ganguly NK. Antioxidant status in children with homozygous thalassemia. *Indian Pediatr*.2005;42(11):1141-5.

Ferro E, Visalli G, Civ, R, La Rosa MA, Randazzo P G, Baluce B, D'Ascola DG, Piraino B, Salpietr, C, Di Pietro A. Oxidative damage and genotoxicity biomarkers in transfused and untransfused thalassemic subjects. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(10):1829-1837.

Forget BG, Bunn HF. Classification of the Disorders of Hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*.2013;3(2): a011684.

Geli gen R. *Biyolojik Oksidasyon*2013.

<https://www.slideshare.net/burcinalew/biyolojik-oksidasyon>.

Ghone RA, Kumbar KM, Suryakar AN, Katkam RV Joshi NG. Oxidative stress and disturbance in antioxidant balance in beta thalassemia major. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):337–340.

Gryszczy ska B, Formanowicz D, Budzy M, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Formanowicz P, Majewski WT, Strzy ewski KW, Kasprzak MP, Iskra M. Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis Mediated Diseases. *Biomed Res Int.* Volume 2017, Article ID 4975264, 9 pages.

Gümrük F. Talasemi ntermedia. 2018. www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-27.pdf.

Harrison PM. The Structure And Function of Ferritin. Department of Biochemistry. University of Sheffield Sheffield S10 2TN, UK. *Biochemical Education* 1986;14(4). <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/.../0307-4412%2886>.

Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;28:5-13.

Hossain F, Ismail Tanu AR, Shekhar HU. Respiratory Burst Enzymes, Pro-Oxidants and Antioxidants Status in Bangladeshi Population with -Thalassemia Major. *N Am J Med Sci.* 2015;7(6):253–258.

Ighodaroab OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>.

Information Center For Sickle Cell And Thalassemic Disorders (2002). Hemoglobinopathies. <http://sickle.bwh.harvard.edu/hemoglobinopathy.htm> -TMI. Revised April 17, 2002.

Karabulut H, Gülay M . Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sag. Bil. Enst. Derg. 2016;4(1):50-59

Karabulut H, Gülay M . Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,2016;1(1): 65-76.

Karunaratna AMDS, Ranasingha JGS, Mudiyanse RM. Iron overload in beta thalassemia major patients. Int J Blood Transfus Immunohematol.2017;7:33–40.

Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Haj Khelil A, Feki M, Amri F, Selmi H, Bejaoui M, Miled A. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia.Clin Chim Acta.2003;338(1-2):79-86.

Koca N, Karadeniz F. Serbest Radikal Oluşum. Mekanizmaları ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi2016.www.gidamo.org.tr/resimler/ekler/7b16ecf8ca53723_ek.pdf?dergi=16.

Kutlar A. Hemoglobinopathies. Clinical & Hematologic Features and Molecular Basis2011.[http://arup.utah.edu/media/hemoglob/Non-Sickle %20Hb%20Variants.091611.pdf](http://arup.utah.edu/media/hemoglob/Non-Sickle%20Hb%20Variants.091611.pdf)

Laksmiawati DR, Handayani S, Udyaningsih-Freisleben SK, Kurniati V, Adhiyanto C, Hidayat J, Kusnandar S, Dillon HS, Munthe BG, Wirawan R, Soegianto RR, Ramelan W, Freisleben HJ. Iron status and oxidative stress in beta-thalassemia patients in Jakarta. Biofactors.2003;19(1-2):53-62.

Lee BJ, Huang YC, Chen, SJ, Lin PT. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease.Nutrition.2012;28(3):250-5.

Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. Scientific World Journal.2012;2012:792756.

Lodovici M, Casalini C, Cariaggi R, Michelucci L, Dolara P.Levels of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of DNA damage in human leukocytes.Free Radic Biol Med.2000;28(1):13-7.

Marengo-Rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2006;19(3):239–245.

Matayatsuk C, Lee CY, Kalpravidh RW, Sirankapracha P, Wilairat P, Fucharoen S, Halliwell B. 2007 Elevated F2-isoprostanes in thalassemic patients. Free Radic Biol Med. 2007;43(12):1649-55.

Matteucci E, Biasci E, Giampietro O. Advanced oxidation protein products in plasma: stability during storage and correlation with other clinical characteristics. Acta Diabetol. 2001;38(4):187-9.

Mayo Clinic. Thalassaemia - Symptoms and causes 2016.
<https://www.mayoclinic.org/.../thalassaemia/.../syc-20354995>.

Milatovic D, Montine, TJ, Aschner M. Measurement of isoprostanes as markers of oxidative stress. Methods Mol Biol. 2011;758:195-204.

Naithani R, Chandra J, Bhattacharje, J, Verma P, Narayan S. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with beta-thalassaemia major. Pediatr Blood Cancer. 2006;46(7):780-5.

Origa, R. Beta-Thalassaemia. Gene Reviews Advanced Search, September 28, 2000; Last Update: January 25, 2018.

Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical & Experimental Investigations / Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi. 2015,6(3):331-336.

Pavlova LE, Savov VM, Petkov HG, Charova IP. Oxidative stress in patients with beta-thalassaemia major. Prilozi. 2007;28(1):145-54.

Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: Biomed Res Int. 2014 Article ID 761264, 19 pages.

Rahim MRA, Tan MAJA, Mani RR, Kuppusamy UR. Non-invasive Sampling for Assessment of Oxidative Stress and Pro-inflammatory Cytokine Levels in Beta-Thalassaemia Major Patients. *Romanian Journal of Laboratory Medicine*.2016;24(1): 83-92.

Rujito L, Mulatsih S, Sofro ASM. Status of Superoxide Dismutase in Transfusion Dependent Thalassaemia. *N Am J Med Sci*.2017;7(5):194–198.

Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*.2008;112(10): 3927-38.

Selmeci L, Székely M, Soós P, Seres L, Klinga N, Geiger A, Acsády G. Human blood plasma advanced oxidation protein products (AOPP) correlates with fibrinogen levels. *Free Radic Res*. 2008;40(9):952-8.

Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. *Fırat Üniversitesi Sa .Bil.Vet.Derg*.2014;28(1):49–56.

Soma G, Sanjoy K, Sharmistha C, Suvendu D, Saswati N, Harendra ND. Oxidative stress index as a biochemical parameter in major depressive disorder. *Asian Journal Of Medical Sciences*.2015;7(5):31-35.

Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. 6. İlk Basamak Kursu 2018. [www.thd.org.tr/thd Data/userfiles/file/6_IBK_01.pdf](http://www.thd.org.tr/thd>Data/userfiles/file/6_IBK_01.pdf).

Wahed A, Dasgupta A. Hemoglobinopathies and Thalassemias. *Hematology and Coagulation. A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice Book*2015.[https://www.sciencedirect.com/topics/ medicine-and-dentistry](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry).

Webders. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres. Webders.net/serbest-radikaller-ve-oksidatif-stres-ders-59-1996p2.h -TM 1

Wikibooks. Structural Biochemistry/Protein function/Hemoglobin. https://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Protein_function/Hemoglobinlast edited on 26 July 2018, at 21:57.

Witko-Sarsat V, Friedlande M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996;49(5):1304-13.

7. EKLER

7.1. Forumlar

7.1.1. Ara tırma amaçlı çalışmaya için aydınlatılmış onam formu

(Ara tırmacının Açıklaması)

-Talasemi Majörlü hastalar ile ilgili yeni bir ara tırma yapmaktayız. Ara tırmanın ismi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Yaşayan Beta-Talasemi Majörlü Hastalarda Demir Yüküne Bağlı Oksidatif Stres Düzeylerinin Belirlenmesi ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılmasıdır.

Sizin de bu ara tırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu ara tırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce ara tırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra ara tırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu ara tırmanın amacı oksidatif stres açısından Beta-Talasemi Majörlü hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olup olmadığını ara tırmak ve bulunması durumunda, ara tırılan parametrelerdeki farklar dikkate alınarak, Beta Talasemi Majörlü hastaların tedavi protokollerinde doku ve organlardaki oksidatif hasarı en az seviyeye indirmek ve tedavi protokollerinde yeni düzenlemeler yapmaktır. Bu çalışmada hedef hastaların yaşam sürelerini ve kalitesini artırmaktır. Bu proje KKTC de bu konuda yapılacak ilk çalışmaya olacaktır. Bu projeden elde edilecek verilerin istatistiksel anlamda özgün bir veriye sahip olacaktır.

Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız ara tırmanın başarısı için önemlidir.

Her ara tırmaya katılmayı kabul ederseniz sabah aç karnına 10ml düz tüpe ve 2 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleriniz alınacaktır. Bu örneklerden Tam Kan Sayımı, Serum Ferritin, ALT, AST, Total Oksidatif Statü, Total Antioksidan Statü, Oksidatif Stres Endeksinin, Advanced Oxidation Protein Products, 8-epi-PGF2, 8-OHdG, Koenzim Q10, Alfa-Tokoferol ve Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz

düzeyleiniz belirlenecektir. Sonuçlar kontrol grubu ile karıla tırılarak statistiysel olarak de erlendirilecektir.

Bu alı maya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalı maya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalı manın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gere i halinde incelenebilecektir.

Bu alı maya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu ara tırmaya katılmak tamamen iste e ba lıdır ve reddetti iniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir de i iklik olmayacaktır. Yine alı manın herhangi bir a masında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcı	Görü me tanı ı	Ara tırmacı
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı:
Adres:	Adres:	Adres:
Telefon no:	Telefon no:	Telefon no:
mza:	mza: mza:	

7.1.2. Ara tırma amaçlı çalışmaya için aydınlatılmış onam formu

(Katılımcının / Hastanın Beyanı)

Sayın Ziya Salman tarafından YDÜ Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Yaşayan Beta-Talasemi Majörlü Hastalarda Demir Yüküne Bağlı Oksidatif Stres Düzeylerinin Belirlenmesi ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması konusunda bir ara tırma yapılacağı belirtilerek bu ara tırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir ara tırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu ara tırmaya katılırsam ara tırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu ara tırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Ara tırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güvence verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden ara tırmadan çekilebilirim. (Ancak ara tırmacıları zor durumda bırakmamak için ara tırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacaktır) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi konusunda ara tırmacı tarafından ara tırma dı korutulabilirim.

Ara tırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Herhangi bir nedenle, ister dolaylı olsun ara tırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Ara tırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşmıştımda; herhangi bir saatte, Ziya Salman'ı 6085441 (iş) veya 0(533) 8479335 (cep) no'lu telefonlardan ve 18 Serin sokak Yenikent Gönyeli adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu ara tırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Ara tırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmamı istemiyorum. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiyime herhangi bir zarar getirmeyeceğimi de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamı bulunmaktayım. Kendi ba ırma belli bir dü ünme süresi sonunda adı geçen bu ara tırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti kabul ediyorum.

mzalı bu form kâ ırının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Görü me tanı ı

Ara tırmacı

Adı, soyadı:

Adı, soyadı:

Adı, soyadı:

Adres:

Adres:

Adres:

Telefon no:

Telefon no:

Telefon no:

mza:

mza: mza:

7.2. Etik Kurul Kararları





YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME ETİK KURULU

EU:435-2016

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 17.11.2016
Toplantı No : 2016/41
Proje No : 336

Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Tamer Yılmaz'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, YDU/2016/41-336 proje numaralı ve "Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde Yaşayan Beta-Talassemia Majörlü Hastalarda Demir Yüküne Bağlı Oksidatif Stres Düzeylerinin Belirlenmesi ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması" başlıklı proje önerisi kurulumuzca değerlendirilmiş olup, etik olarak uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Rüştü Onur	(BAŞKAN) 
2. Prof. Dr. Nerin Bahçeciler Önder	(ÜYE) KATILMADI
3. Prof. Dr. Tamer Yılmaz	(ÜYE) KATILMADI
4. Prof. Dr. Şahan Saygı	(ÜYE) 
5. Prof. Dr. Şanda Çalı	(ÜYE) 
6. Prof. Dr. Nedim Çakar	(ÜYE) 
7. Prof. Dr. Kaan Erler	(ÜYE) 
8. Doç. Dr. Ümran Dal	(ÜYE) 
9. Doç. Dr. Çetin Lütfi Baydar	(ÜYE) 
10. Doç. Dr. Eyüp Yayı	(ÜYE) KATILMADI
11. Doç. Dr. Nilüfer Galip Çelik	(ÜYE) 
12. Yrd. Doç. Dr. Emil Mammadov	(ÜYE) 

8. ÖZGEÇM

Kişisel Bilgiler

Adı	Z YA	Soyadı	SALMAN
Doğ. Yeri	YE LİYURT/KKTC	Doğ. Tar.	08.07.1966
Uyruğu	K.K.T.C.	Kimlik No	120424
Email	zysalman@yahoo.com	Tel	0533 8479335

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük. Lis.	T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	1991
Lisans	T.C. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü	1988
Lise	Türk Maarif Koleji	1984

Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Biyolog	K.K.T.C Sağlık Bakanlığı Dr. B.N. Devlet Hastanesi Kan Merkezi	2000-2018
Biyolog	K.K.T.C Sağlık Bakanlığı Dr. B.N. Devlet Hastanesi Laboratuvarı	1998-2000
Biyolog	K.K.T.C. Sağlık Bakanlığı Maşusa Devlet Hastanesi Laboratuvarı	1995-1998

Yabancı Dilleri	Okudu unu Anlama*	Konu ma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirilir

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	iyi
Excel	iyi
Power Point	iyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- 1) Salman, Z. and Yılmaz, T. (2018). The effects of high ferritin level on bone turnover biomarkers in beta thalassemia major patients living in the Turkish Republic of Northern Cyprus. FEBS OPEN BIO, 8(1), 225-225. Meeting Abstract: P.09-053-T.
- 2) Salman, Z., Yılmaz, T. and Mehmetçik, G. (2018). The relationship between ferritin levels and oxidative stress parameters in serum of β -thalassemia major patients. Archives of Biochemistry and Biophysics, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.09.020>