

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA SELENOPROTEİN  
P VE GLUTATYON PEROKSİDAZ 3 DÜZEYLERİNİN  
TİROİD FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

Günel TALİBOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA SELENOPROTEİN  
P VE GLUTATYON PEROKSİDAZ 3 DÜZEYLERİNİN  
TİROİD FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

Günel TALİBOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. O. Alphan KÜPESİZ**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2453 proje numarası ile desteklenmiştir

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

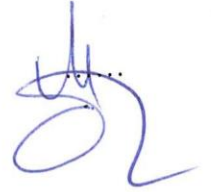
Bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kalıtsal Kan Hastalıkları Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 12/12/2018

İmza

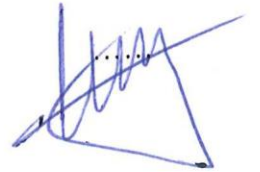
Tez Danışmanı : Prof. Dr. O. Alphan KÜPESİZ  
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Mesut PARLAK  
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Erdal KURTOĞLU  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Narin DERİN**

**Enstitü Müdürü**

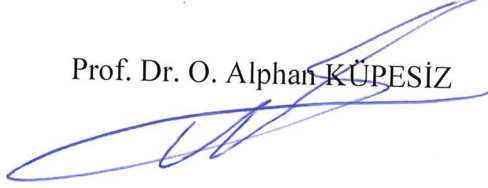
## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Günel TALİBOVA



Prof. Dr. O. Alphan KÜPESİZ



## TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında çok önemli katkıları olan ve eğitimim süresince bana her aşamada destek sağlayan akademik danışmanım sayın Prof. Dr. Alphan KÜPESİZ'e,

Bu araştırmanın yürütülmesi sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Mesut PARLAK'a ve pediatrik endokrinoloji ekibine,

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Dr. Zeynep ÖZTÜRK'e, yüksek lisans öğrencisi Demet TEKELİ'ye, sekreterlerimiz Sunay IRMAK GÖRCEĞİZ ve Selma KUTLUCA UÇAR'a ve diğer tüm pediatrik hematoloji-onkoloji ekibine,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına,

Bitmeyen öğrencilik yaşamımda beni her zaman destekleyen annem, babam ve kardeşime, sevgisi, desteği ve özverisiyle her zaman yanımda olan eşim Beka TATUNASHVİLİ'ye,

yürekten teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Talasemi major (TM) hastalarında selenyum düzeyi ve glutasyon peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur. Ancak, selenyumun depo ve taşınmasında görevli olan Selenoprotein P (SePP)'nin talasemi hastalarında çalışıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmanın amacı, talasemi major hastalarının tiroid fonksiyonları ile SePP ve GPX<sub>3</sub> düzeylerini karşılaştırarak selenoproteinlerin tiroid fonksiyonlarına etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya 80 olgu (40 kontrol, 40 TM) dahil edildi. Kontrol ve hasta gruplarındaki GPX<sub>3</sub> ve Selenoprotein P konsantrasyonları sandwich ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hemogram Advia 120 cihazı ile ölçüldü. Ferritin, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> ve TSH immunolojik yöntemle çalışıldı. Demir Advia Chemistry XPT cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Anti-TPO ve Anti-hTG Immulite 2000 cihazında immunoassay yöntemi ile çalışıldı. İdrarda iyot spektrofotometrik olarak ölçüldü.

**Bulgular:** Talasemi major grubunun SePP konsantrasyonu kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Talasemi major hastalarının GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları ile kontrol grubundaki bireylerin GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Tüm bireylerin ferritin konsantrasyonu ile serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulundu. Tüm bireylerin GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları ile serbest T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulundu. Sağlıklı bireylerde SePP konsantrasyonu ile TSH arasında negatif korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışma, talasemi major hastalarında SePP ve GPX<sub>3</sub> konsantrasyonlarının birlikte ölçüldüğü ilk araştırmadır. Çalışmamızda, SePP düzeyleri TM hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu ancak grupların GPX<sub>3</sub> düzeyleri arasında fark bulunamadı. Demir birikimi ile tiroid hormonları arasında ilişki olabileceği gösterildi. Tiroid hormonları ile selenoproteinler arasında bulunan korelasyonlar selenyumun tiroid fonksiyonları için gerekli olduğunu gösterebilir. Talasemilerde SePP'nin tiroid metabolizmasındaki rolünün aydınlatılabilmesi için detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** talasemi, selenoprotein P, glutasyon peroksidaz, hipotiroidi

## ABSTRACT

**Objective:** There have been studies measuring selenium levels and glutathione peroxidase 3 activity (GPX<sub>3</sub>) in patients with thalassemia major (TM). However, selenoprotein P (SePP), which is responsible for the storage and transport of selenium, has not been studied in thalassemia patients. The aim of this study is to compare the thyroid functions of the thalassemia major patients with the levels of SePP and GPX<sub>3</sub> and to evaluate the effect of selenoproteins on thyroid function.

**Methods:** Eighty patients (40 controls, 40 TM) were included in this study. GPX<sub>3</sub> and Selenoprotein P concentrations in the control and patient groups were measured by sandwich ELISA. The hemogram was measured with the Advia 120 device. Ferritin, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and TSH samples were analyzed by using immunological method. Iron was measured spectrophotometrically using Advia Chemistry XPT. Anti-TPO and Anti-hTG were studied by immunoassay method using the immulite 2000 device. Iodine was measured spectrophotometrically in urine.

**Results:** SePP concentration of thalassemia major group was higher than control group. There was no statistically significant difference between the GPX<sub>3</sub> concentrations of the TM patients and the GPX<sub>3</sub> concentrations in the control group. A negative correlation was found between ferritin concentrations of all individuals and concentrations of free T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>. A negative correlation was found between the GPX<sub>3</sub> concentrations of all subjects and free T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> concentrations. There was a negative correlation between SePP and TSH concentrations in healthy subjects.

**Conclusion:** This is the first study in which the concentrations of SePP and GPX<sub>3</sub> were measured together in thalassemia patients. In our study, SePP levels were higher in TM patients than in the control group but there was no difference in GPX<sub>3</sub> levels of the groups. It was shown that there may be a relationship between iron overload and thyroid hormones. Correlations between thyroid hormones and selenoproteins may indicate that selenium is necessary for thyroid functions. Detailed studies are needed to clarify the role of SePP in thyroid metabolism in thalassemia

**Keywords:** thalassemia, selenoprotein P, glutathione peroxidase, hypothyroidism

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	iv
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Hemoglobin	3
2.2. Talasemi	4
2.2.1. Talasemi Tanımı	4
2.2.2. Epidemiyolojisi	5
2.2.3. Alfa Talasemi	5
2.2.4. Beta Talasemi	5
2.3. Demir Birikimi	9
2.3.1. Ferritin	10
2.4. Tiroid Fonksiyonları	10
2.4.1. Tiroid Bezi	10
2.4.2. Tiroid Hormonları	11
2.4.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	13
2.5. Tiroid ve Mineral Elementler	14
2.5.1. Selenyum	14
2.5.2. İyot	15
2.5.3. Çinko	15
2.5.4. Bakır	15
2.6. Selenoproteinler	16
2.6.1. Glutatyon Peroksidaz 3 (GPX <sub>3</sub> )	16
2.6.2. İyodotironin Deiyonidaz (D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> )	17
2.6.3. Selenoprotein P (SePP)	18
2.7. Selenoproteinler ve Tiroid	19
2.8. Talasemi ve Selenoproteinler	20



2.9. Talasemi ve Hipotiroidizm	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	22
3.1. Olgular	22
3.1.1. Kontrol Grubu	22
3.1.2. Talasemi Major	22
3.2. Örneklerin Alınması	23
3.3. Laboratuvar Testleri	23
3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	23
3.4.1. Selenoprotein P (SePP)	24
3.4.2. Glutasyon Peroksidaz 3 (GPX <sub>3</sub> )	25
3.5. İstatistik Analizler	26
<b>4. BULGULAR</b>	27
4.1. Klinik Özellikleri	27
4.2. Biyokimyasal Parametreler	27
4.2.1. Tiroid Fonksiyon Testleri	27
4.2.2. İdrar İyot Konsantrasyonları	27
4.2.3. Ferritin Konsantrasyonları	28
4.2.4. Demir Konsantrasyonu	28
4.2.5. Selenoprotein P Konsantrasyonu (SePP )	30
4.2.6. Glutasyon Peroksidaz 3 (GPX <sub>3</sub> )	30
4.3. Korelasyonlar	32
4.3.1. Kontrol ve Talasemi Major Grublarındaki Bireylerde Görülen Korelasyonlar	32
4.3.2. Kontrol Grubundaki Bireylerde Görülen Korelasyonlar	35
<b>5. TARTIŞMA</b>	37
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	42
<b>KAYNAKLAR</b>	45
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	56

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b>	Kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin klinik özellikleri ve laboratuvar	28
<b>Tablo 4.2.</b>	Kontrol ve talasemi gruplarındaki biyokimyasal parametreleri	30



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hemogloblin Yapısı	3
Şekil 2.2. Globin gen kümesi	4
Şekil 2.3. $\beta$ talasemide serbest $\alpha$ globin zincirlerinin aşırı üretiminin etkileri	7
Şekil 2.4. Demir yüklenmesinin patolojik sonuçları	9
Şekil 2.5. Tiroid bezinin mikroskopik görüntüsü	10
Şekil 2.6. Tiroid hormonları sentezi	11
Şekil 2.7. GPX <sub>3</sub> tiroid hormone üretiminde potensiyel rolü	17
Şekil 2.8. İyodotironin deiyonidazların özellikleri	18
Şekil 4.1. Kontrol ve talasemi gruplarının ferritin konsantrasyonları	29
Şekil 4.2. Kontrol ve talasemi gruplarının demir konsantrasyonları	29
Şekil 4.3. Kontrol ve talasemi gruplarının SePP konsantrasyonları	30
Şekil 4.4. Kontrol ve talasemi gruplarının GPX <sub>3</sub> konsantrasyonları	31
Şekil 4.5. Talasemi major kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T <sub>3</sub> konsantrasyonları ve GPX <sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon	32
Şekil 4.6. Talasemi major kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T <sub>4</sub> konsantrasyonları ve GPX <sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon	33
Şekil 4.7. Talasemi major kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T <sub>3</sub> konsantrasyonları ve BMI konsantrasyonları arasındaki korelasyon	33
Şekil 4.8. Talasemi major kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T <sub>4</sub> konsantrasyonları ve ferritin konsantrasyonları arasındaki korelasyon	34
Şekil 4.9. Talasemi major kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T <sub>4</sub>	34

konsantrasyonları ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon

**Şekil 4.10.** Kontrol ve grublarındaki bireylerin TSH konsantrasyonları ve SePP konsantrasyonları arasındaki korelasyon 35

**Şekil 4.11.** Kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları ve GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon 36

**Şekil 4.12.** Kontrol ve grublarındaki bireylerin serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon 36



## SİMGELER ve KISALTMALAR

$\alpha$	:	Alfa
$\beta$	:	Beta
$\delta$	:	Delta
$\gamma$	:	Gama
$\epsilon$	:	Epsilon
<b>ALT</b>	:	Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	:	Aspartat aminotransferaz
<b>BMI</b>	:	Vücut kitle indeksi
<b>BMI-SDS</b>	:	Vücut kitle indeksi standart sapma skoru
<b>D<sub>1</sub></b>	:	İyodotironin 1
<b>DİT</b>	:	3,5 diiyodotirozin
<b>EDTA</b>	:	Etilendiamintetraasetik asit
<b>ELISA</b>	:	Enzim bağlantılı immün test (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	:	Ferröz demir
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	:	Ferrik demir
<b>GPX<sub>3</sub></b>	:	Glutasyon peroksidaz 3
<b>Hb</b>	:	Hemoglobin
<b>HRP</b>	:	Horseradish peroksidaz
<b>MİT</b>	:	Monoiyodotironin
<b>Se</b>	:	Selenyum
<b>SePP</b>	:	Selenoprotein P
<b>T<sub>3</sub></b>	:	Tiroiyodotironin
<b>T<sub>4</sub></b>	:	Tiroksin
<b>TI</b>	:	Talasemi intermedia
<b>TM</b>	:	Talasemi major
<b>TrxR</b>	:	Tiyoredoksin redüktaz
<b>TSH</b>	:	Tiroid Stimule Edici Hormon

## 1. GİRİŞ

Beta-talasemi beta globin zincirlerinin sentezinin azalması yada hiç olmaması ile karakterize resesif kalıtım gösteren bir hemoglobin bozukluğudur. Talasemi major (TM) hastalığın homozigot formudur. Talasemi major hastaları yaşamlarını devam ettirebilmek için düzenli olarak kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Ancak, bu kan transfüzyonları zamanla hastaların dokularında demir birikiminde neden olur. Bunun yanı sıra, gastrointestinal sistemde demir emiliminde artış ve hücre içinde hemoglobinin denaturasyonu sonucu hem yapısından demirin serbestleşmesiyle de dokularda demir birikir. Artmış demir, talasemi hastalarında oksidatif stres ve doku hasarının gelişmesine neden olur. Bu nedenle, hastalar dokulardaki demiri uzaklaştırmak için düzenli olarak demir şelatörü kullanırlar. Yapılan düzenli transfüzyon ve şelatör tedavileri ile TM hastalarının yaşam süreleri oldukça artmıştır. Ancak, hastalığa sekonder olarak gelişen kardiyak ve endokrin komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Büyüme geriliği, hipogonadizm, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm talasemi hastalarında sıklıkla görülen endokrin komplikasyonlardır (Borgna-Pignatti ve ark., 2004).

Tiroid fonksiyon bozukluğu talasemi hastalarında sık görülen endokrin komplikasyonlardandır. Talasemi major hastalarında görülen hipotiroidizm çoğunlukla demir birikimiyle ilişkilendirilmiştir. Tiroid, yapısında birçok selenoprotein içeren ve bu nedenle selenyum içeriği yüksek olan organlardan biridir. Hemoliz, ineffektif eritropoez ve demir birikimine bağlı olarak artan oksidatif hasar nedeniyle talasemi hastalarında selenoprotein yapısındaki Glutasyon peroksidaz (GPx), Tioredoksin redüktaz ve deiyonidaz gibi enzim düzeyleri azalabilir. Bu nedenle, bu hastalarda selenyum ihtiyacı daha fazla olabilir ve yeterince selenyum içeren yiyeceklerle beslenmeyen hastalarda selenyum eksikliğine bağlı olarak da tiroid hormon sentezinde bozukluklar görülebilir (Kohrle, 2015). Talasemi major hastalarında selenyum düzeyi ve glutasyon peroksidaz aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur. Ancak, yapılan literatür taramasında selenyumun depo ve taşınmasında görevli olan Selenoprotein P (SePP)'nin talasemi hastalarında çalışıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

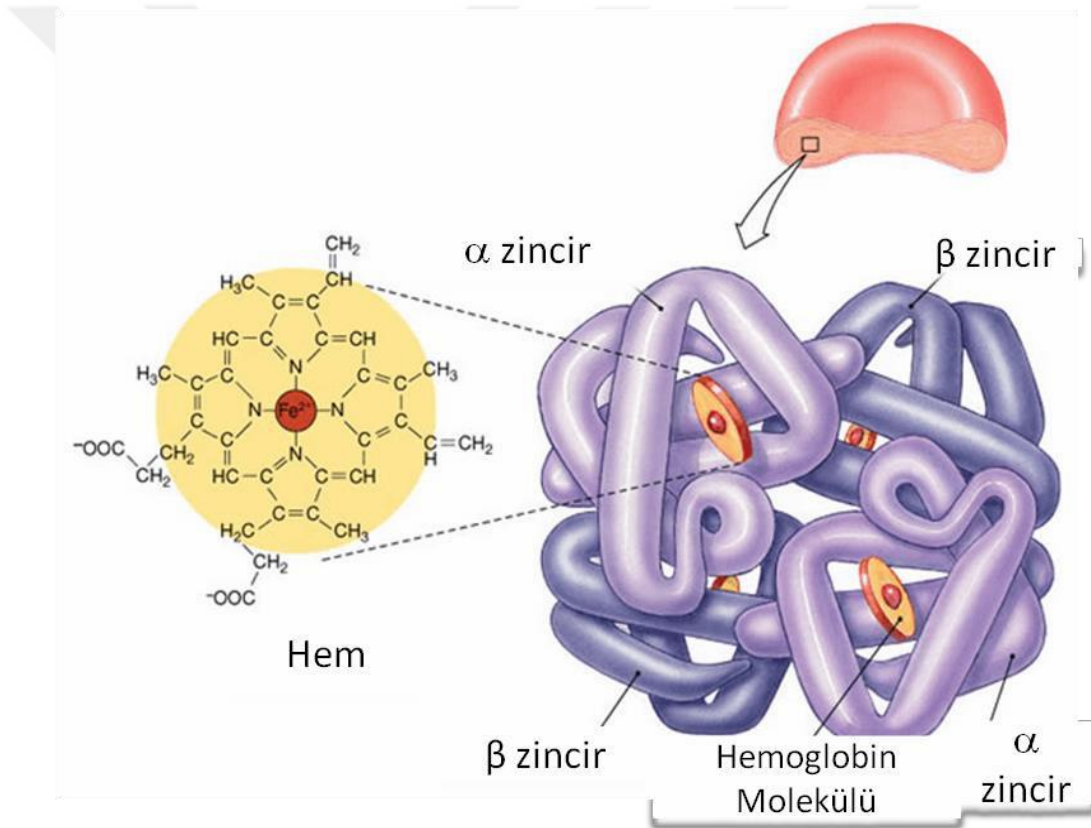
Talasemi major hastalarında selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur (Bartfay ve Bartfay, 2001; Ozturk ve ark., 2015). Glutatyon peroksidaz 3'ün tiroid hormon sentezinin doğrudan düzenleyicisi olduğu görülmektedir (Beckett ve Arthur, 2005). Tiroid Stimule Edici Hormon (TSH) yokluğunda tirozun apikal kutbundaki GPX<sub>3</sub> salgısı, iyodinasyon reaksiyonları için mevcut H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarını azaltır (Beckett ve Arthur, 2005). Selenoprotein P plazmada en çok bulunan selenoproteinlerden biridir ve plazma selenyumunun %50'ni oluşturur (Achouba ve ark., 2016). Ancak, yapılan literatür taramasında selenyumun depo ve taşınmasında görevli olan SePP'nin talasemi hastalarında çalışıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmanın amacı, talasemi major hastalarının tiroid fonksiyonları ile SePP ve GPX<sub>3</sub> düzeylerini karşılaştırarak selenoproteinlerin tiroid fonksiyonlarına etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen, postpubertel dönemdeki talasemi major hastalarında ve sağlıklı bireylerde Selenoprotein P ve GPX<sub>3</sub> düzeyleri ölçüldü ve tiroid fonksiyonları ile birlikte değerlendirildi. Bu çalışma, talasemi hastalarında SePP ve GPX<sub>3</sub>'ün birlikte ölçüldüğü ilk araştırmadır. Talasemi major hastalarında SePP düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu ancak hasta ve kontrol gruplarının GPX<sub>3</sub> düzeyleri arasında fark bulunamadı. Diğer taraftan GPX<sub>3</sub> düzeyleri ile serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Aynı şekilde tüm bireylerde ferritin serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Bu durum demir birikimi fazla olan hastaların tiroid fonksiyon bozukluklarının daha fazla olabileceğini göstermektedir. Kontrol grubunda SePP ve TSH arasında negatif korelasyon bulunurken TM hastalarında böyle bir korelasyon bulunamamıştır. Talasemi major hastalarında SePP konsantrasyonunu etkileyen ferritin, inflamasyon ve karaciğer hasarı gibi birçok faktör olabilir. Ayrıca TM hastalarında hipotiroidiye yol açabilecek demir birikimi ve iyot eksikliği gibi etmenler de olabilir. Bu nedenle TM hastalarında SePP ve TSH arasında korelasyon bulunamamış olabilir. Selenoproteinlerle yapılan çalışmalar TM hastalarında çok azdır ve ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemoglobin

Oksijen, akciğerlerden dokulara eritrositlerde bulunan hemoglobin (Hb) ile taşınır. Hemoglobin "globin" adı verilen protein kısmı ve "hem" adı verilen prostetik gruptan oluşan bir proteindir. Her eritrositte yaklaşık olarak 300 milyon hemoglobin molekülü vardır. Hemoglobin tetramerik bir proteindir. Hemoglobin, her birinden ikişer tane olmak üzere iki ayrı polipeptit zincirinden oluşur. Her bir globin zincirinde ortasında bir demir atomu içeren bir hem prostetik grubu bulunur ve her Hb molekülünde dört globin zinciri bulunduğundan bir Hb molekülü dört demir atomu içerir. Bir hemoglobin molekülü dört molekül oksijen taşıyabilir (Şekil 2.1).

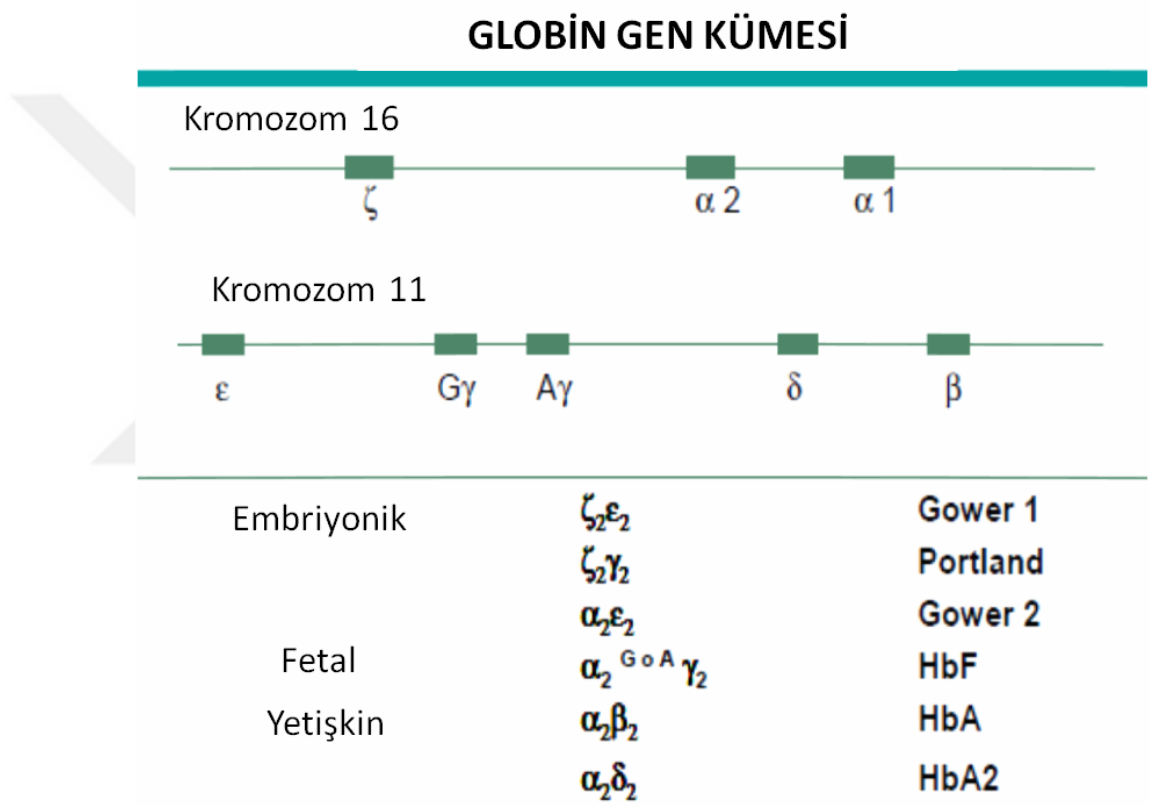


Şekil 2.1. Hemoglobin yapısı (<http://www.namrata.co/structure-of-hemoglobin>, 27 Ekim 2018 )

Hemoglobin  $\alpha$ -globin zinciri ve  $\beta$ -globin zinciri olan alt birimlerini kodlayan genler iki farklı kromozom üzerinde iki ayrı gen ailesinde yer alır.  $\alpha$ -globin zinciri 16. kromozomda bulunan iki gen bölgesi tarafından kodlanır ve 141 aminoasitten oluşur. Homolog kromozomların her birinde toplam dört alfa globin geni vardır ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ).  $\beta$  globin zinciri 146 aminoasitten oluşur ve 11. kromozom üzerinde bulunan gen



bölgesi tarafından kodlanır. Globin zincirleri gelişim süresince ard arda ortaya çıkar ve birleşme sonrası fetal dönemde rol alan dört ana hemoglobin çeşiti oluşur. Embriyonik hemoglobinler gebeliğin 3. haftasından 10. haftasına kadar görülmektedir.  $\zeta_2\epsilon_2$  (Hb Gower 1),  $\alpha_2\epsilon_2$  (Hb Gower 2),  $\zeta_2\gamma_2$  (Hb Portland 1),  $\zeta_2\beta_2$  (Hb Portland 2). Fetal hemoglobin (HbF); gebelik süresince oksijen taşıyan başlıca hemoglobindir ve  $\alpha_2\gamma_2$  yapısındadır. Doğum sonrasında hemoglobin HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) doğumdan kısa bir süre sonra HbF'in işlevini üstlenir. HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) minor bir erişkin komponentidir. Sağlıklı bir yetişkinde Hb'in %97-98'i Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ), %2-3 Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) ve <%2 Hb F dir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Globin gen kümesi (From Pathophysiology of thalassaemia syndromes to complications, M. Domenica Cappellini Fondazione "Ca Granda" Policlinico, 27 Ekim 2018)

## 2.2. Talasemi

### 2.2.1. Talasemi Tanımı

İlk kez hastalık olarak 1925 yılında Thomas Cooley ve Pearl Lee tarafından anemi, splenomegali ve iskelet sistemi deformiteleri olan İtalyan kökenli çocuklarda ciddi bir kansızlık (anemi) olarak tanımlanmıştır. 1932'de George Whipple ve Lesley Bradford tarafından ilk kez eski Yunanca'da deniz anlamına gelen "thalassa" sözcüğünden "thalassemia" adı verilmiştir. Talasemi hastalığı yalnız Akdeniz ve

çevresindeki toplumlarda değil başka toplumlarda da olduğu görülmüştür (Olivieri, 1999; Weatherall, 2011).

### **2.2.2. Epidemiyolojisi**

Dünya genelinde 80 ila 90 milyon talasemi taşıyıcı vardır ve global nüfusu %1.5'i oluşturur. Bu taşıyıcıların yaklaşık %50'si Güney Doğu Asya'dandır (Colah ve ark., 2010). Her yıl hemoglobinopati ile dünyaya gelen 332.000 bebekten %83'ü (275.000) orak hücre bozuklukları ve %17'si (57.000) talasemi olarak doğmaktadır (Modell ve Darlison, 2008). Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin Ege, Akdeniz ve Marmara bölgelerinde 16 merkezin katılımı ile gerçekleştirdiği tarama çalışmasında talasemi taşıyıcılık sıklığı %4,3 olarak saptanmıştır (D. Canatan, 2014). Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı görülme sıklığı ise %2,1'dir (Irken ve ark., 2002).

### **2.2.3. Alfa Talasemi**

Alfa talasemiler, alfa globin zincirlerinin olmaması ya da üretiminin azalması ile karakterize olunan bir hastalıktır. Alfa talasemide tanımlanan moleküler defektler genelde delesyonlardır. Tarih boyunca, alfa talasemi mutasyonlarının fenotipi, etkilenen alfa globin genlerinin sayısı ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (Vichinsky, 2010).

- 1 gen delesyonu ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) sessiz alfa talasemi taşıyıcı
- 2 gen delesyonu ( $-\alpha/-\alpha$  veya  $--/\alpha\alpha$ ) alfa talasemi taşıyıcılığı,
- 3 gen delesyonu ( $--/-\alpha$ ) Hb H,
- 4 gen delesyonu ( $--/--$ ) Hb Barts Hidrops fetalis sendromu olarak adlandırılır.

Tek bir  $\alpha$  globin geni delesyonu  $\alpha^+$  talasemi taşıyıcılık ortaya çıkar, anemiye yol açmaz ve normal eritrosit indeksleri görülür. İki  $\alpha$  globin delesyonu durumunda hafif hipokromi ve mikrositoz görülür. Üç  $\alpha$  globin delesyonu olduğu zaman HbH hastalığı ortaya çıkar. Bu hastalarda beta zincirler tetramer yaparak hem ile birleşir ve Hb H ( $\beta_4$ ) oluşturur. Hb H hastalarının kan transfüzyonu ve splenektomi gereksinimi olabilir. Hb Barts Hidrops fetalis  $\alpha$  talaseminin en ağır kliniğini gösterir ve uterin dönemde ölümle sonuçlanır (Capellini MD Cohan A, 2016).

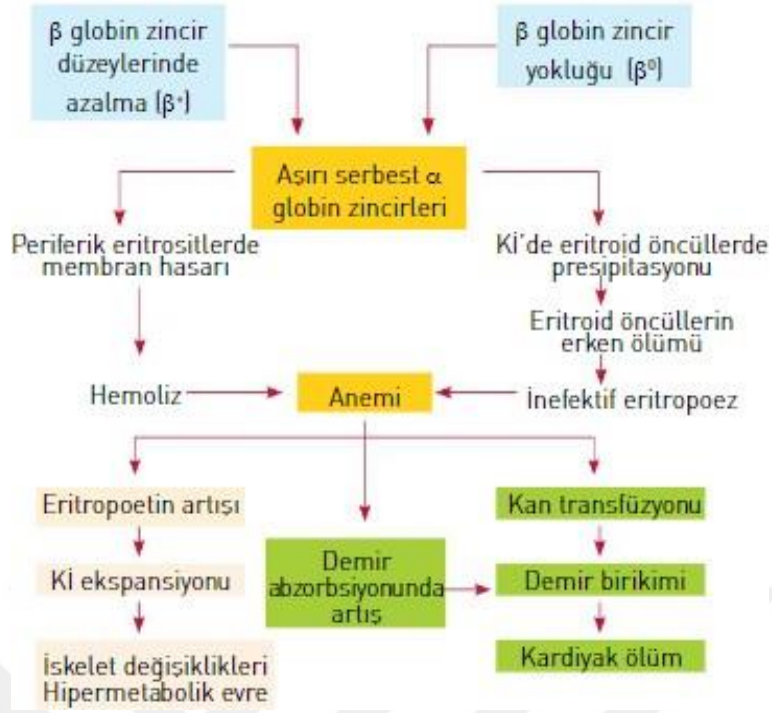
### **2.2.4. Beta Talasemi**

Beta talasemideki temel problem  $\beta$ -globin zincirlerinin üretiminin azalması ya da hiç üretilmemesi ile karakterize olan ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır

Beta globin zincirinin az yapılması  $\beta^+$  ve ya hiç yapılmaması  $\beta^0$  göre beta talasemi klinik olarak üçe ayrılır; Talasemi major (Cooley's Anemisi' ve 'Akdeniz Anemisi olarak da adlandırılır), Talasemi intermedia ve Talasemi minor (' $\beta$  talasemi taşıyıcısı' yada heterozigot  $\beta$  talasemi olarak da adlandırılır).

### **Patofizyolojisi**

$\beta$  globin zincir sentezinin eksik ya da hiç üretilmemesi sonucu  $\alpha$  globin zincirlerinin birikimine neden olur.  $\beta$  globin zincir yapımı azaldığı veya olmadığı durumlarda HbA sentezi azalır veya hiç sentezlenmez. Hastalığın ilk aylarında mikrositik anemi gelişir ve vakaların çoğu 1 yaşından önce transfüzyon ihtiyacı ortaya çıkar.  $\alpha$  globin zincirler  $\beta$  globinlerle eşleşemediği zaman birikir fakat hemoglobin sentezinde kullanılamaz ve inklüzyonlar oluşturarak kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç eritroid hücrelerinde çöker. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır. Kemik iliğinde bu şekilde sürekli bir yapım yıkım olur. Bu durum inefektif eritropoez olarak bilinir ve  $\beta$  talasemi majorun temel özelliğidir. İneffektif eritropoez ve anemiye ilk yanıt olarak eritropoetin üretimi artar ve belirgin eritroid hiperplazisi görülür. Bunun sonucu olarak iskelet deformiteleri, osteoporoz, bazen ekstrameduller kitleler ve splenomegali görülür (Şekil 2.3). Tedavi görmemiş yada tedavi altındaki talasemi major hastaları anemi ve eritroid genişleme nedeniyle oluşan aşırı metabolik yükleri sonucu büyüme geriliğine sahip olabilirler. Anemi, kardiyak büyüme bazende ağır kardiyak yetmezliğine neden olabilmektedir. İneffektif eritropoez, 25-aminoasitli bir peptid olan hepsidin eksikliğine neden olarak barsaklardan da artmış demir absorpsiyonundan sorumludur (Capellini MD Cohan A, 2016).



Şekil 2.3. β talasemide serbest α globin zincirlerinin aşırı üretiminin etkileri (Capellini MD Cohan A, 2016)

### Talasemi minor (talasemi taşıyıcılığı)

Tipik β-talasemi taşıyıcıları, klinik anormalileri olmayan, sadece kan sayımlarında düşüklük görülen ve kırmızı kan hücrelerinin normalden daha küçük olduğu bireylerdir. β-talasemi taşıyıcılarında genelde görülen tablo böyledir; MCV<79 fl, MCH<27 pg, HbA<sub>2</sub> >%3,4 ve α/β=1,3-1,8 belirtilen bu seviyeler bazı durumlarda örneğin α veya δ gen bozuklarında farklı veriler gösterebilir. Talasemi taşıyıcılığı hastalık değildir, tedavi gerektirmez.

### Talasemi intermedia

Hematolojik ve klinik olarak TM kadar ağır olmayan ancak talasemi minorden daha ağır olarak klinik bulgular gösteren hastalar Tİ olarak kabul edilmektedirler. Talasemi intermedia hastalarında klinik çok heterojendir, erişkin hayata kadar tamamen asemptomatiktir. Hastaların çoğu genellikle transfüzyon gereksinimi olmaksızın sadece hafif bir anemi ile karakterizedirler. Talasemi intermedialı hastalar ağır klinik ile karakterize ise genellikle 2-6 yaş arasında tanı alırlar. Talasemi intermedia hastalarının klinik durumlarının belirlenmesinde tanı yaşı, aneminin derecesi, büyüme geriliği ve kemik hiperplazisinin şiddeti, kan transfüzyonu gereksinimi ve splenektomi olup olmaması gibi kriterler kullanılır ve hastalık hafif,

orta ve ağır diye sınıflandırılır. Talasemi intermedia hastalarında olduğu gibi talasemi major hastalarında da klinik durumun derecesi inefektif eritropoez, anemi ve demir birikimi ile ilgilidir. İneffektif eritropoez ve kronik anemiye bağlı olarak gastrointestinal demir absorpsiyonu artar. Demir birikimine bağlı organ hasarları TM hastalarına göre talasemi intermedia hastalarında daha fazla görülebilir (D. A. Canatan, Y, 2007).

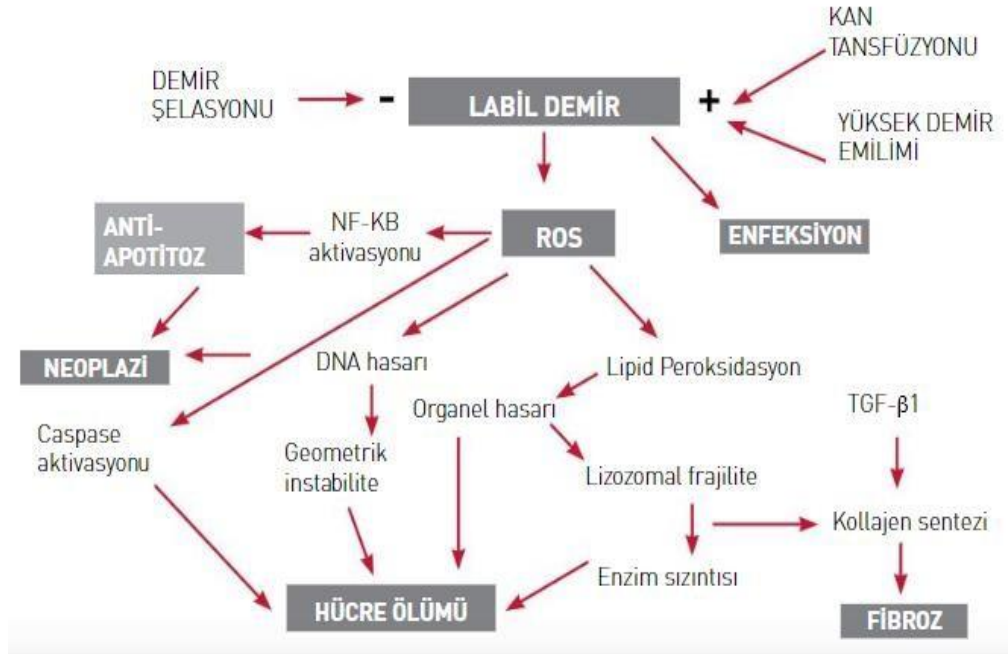
### **Talasemi major**

$\beta$ -Talasemi majorun klinik bulgusu, 6-24. aylarında ağır mikrositik anemi, hafif sarılık, karaciğer ve dalak büyümesi ile kendisi gösterir. Talasemi major hastalarının yaşam süresi 2-4 haftada bir uygulanan kan tranfüzyonuna bağlıdır. Hastalara 2-2.5 yaşlarında demir şelasyon tedavisine başlanır. Transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 10 g/dl üzerinde ve ortalama Hb düzeyinin 12 g/dl olacak şekilde sürdürülmesi önerilmiştir (Piomelli ve ark., 1974). 'Hipertransfüzyon' olarak adlandırılan bu rejim ile normal büyüme ve gelişme sağlanmış, hepatosplenomegali azaltılmış, kemik anormallikleri önlenmiş ve intestinal demir absorpsiyonu azaltılmıştır. 1980 yılında Propper ve arkadaşları (Propper ve ark., 1980), 'Süpertransfüzyon' programı olarak adlandırılan pretransfüzyon hemoglobin değerinin, 12 g/dl'nin üzerinde ortalama olarak 13 g/dl'de tutulmasını önermişlerdir. Bu şekilde doku hipoksisi daha etkin şekilde giderilmiştir. Transfüzyonla doku hipoksisinin düzeltilerek normal büyüme gelişmenin sağlanması ve ekstramedüller hematopoezin baskılanması amaçlanır. Talasemi major hastalarında aşırı demir birikimi oluşmuşsa şelasyon tedavileri ile fazla demir vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Demir bazı dokularda biriktiği zaman geri dönüşümsüz olarak doku hasarına yol açabilir. Bu yüzden şelasyon tedavisi başlanılmalıdır. Şelasyon tedavisinin öncelikli amacı transfüzyonla alınan demir ile şelasyonla atılan demir arasındaki dengeyi sağlamaktır.

Günümüzde TM'ün güncel tedavisi kan transfüzyonu, demir bağlayıcı tedavi (şelatörler), kök hücre yada kemik iliği naklidir. Gen tedavi yönteminin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Talasemi hastalarında  $\beta$  globin geni ile ilgili gen tedavi çalışmaları devam etmektedir (Drakopoulou ve ark., 2013).

### 2.3. Demir Birikimi

Organizmada oksijen taşınmasına kadar birçok fonksiyon için gerekli olan ve hayati öneme sahip bir eser elementtir. Erişkin bir insanda ortalama 4-5 gram demir bulunur. Talasemi hastalarında, kan transfüzyonu sonucu veya gastro intestinal (GI) yoldan demir emiliminin artmasıyla vücutta demir yükü artar. Demir reaktif bir elementtir,  $Fe^{+3}$  ve  $Fe^{+2}$  formları arasında kolaylıkla değişir. Bu işlemler elektron kaybı veya kazancı ile sonlanır ve zararlı serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Serbest radikaller lipid membranlarına, organellere ve DNA'ya zarar verebilir, hücre ölümüne neden olur. Demir vücutta birikmeye başladığında, transferrin doyunlaşır ve plazmada transferrine bağlı olmayan demir türevleri (transferrine bağlı olmayan demir veya NTBI) artar. NTBI hücreye içine girmesi, transferrinin girişinden temel olarak farklıdır ve kalsiyum kanalları ile ilişkili olduğu düşünülür. Transfüzyonel demir birikiminde organ hasarı ve dokuların NTBI demirini almasıyla ilişkilidir (Şekil 2.4). Örneğin iskelet kasları bu mekanizma ile demir yüklenmesinden korunurken, kalp kası, endokrin doku ve hepatositler gibi diğer dokular NTBI'yi hızla bir şekilde alırlar. Artmış demir birikimi hipofizer hasarlanmaya sebep olarak, hipogonadizm, hipoparatiroidizm, hipotiroidi, büyüme geriliği ve gecikmiş puberte gibi endokrin komplikasyonlarla sonuçlanabilir (Capellini MD Cohan A, 2016).



Şekil 2.4. Demir yüklenmesinin patolojik sonuçları (Capellini MD Cohan A, 2016)

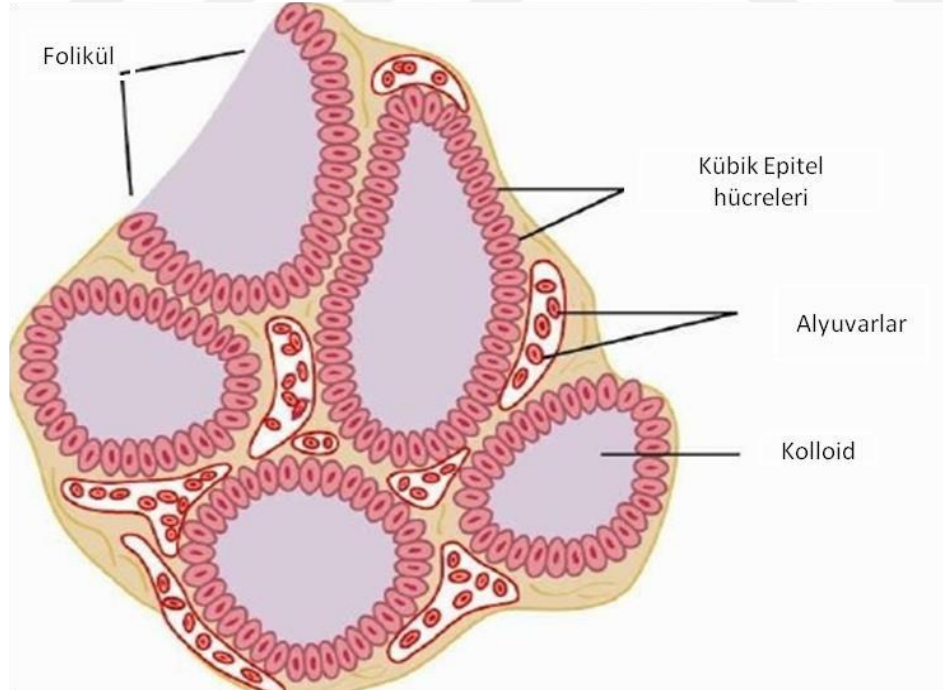
### 2.3.1 Ferritin

Karaciğer, kemik iliği, dalak, barsak olmak üzere tüm dokularda bulunan demirin depolanmasını sağlayan başlıca depo proteinidir. Ferritin, demir depolarının vücutta en sık kullanılan indirek göstergesidir. Bir ferritin molekülü 3000-4500 kadar ferriyonu bağlayabilir. Talasemi hastalarında genellikle vücut demir depolarıyla ilişkili olan ferritin ölçülmesi kolay bir yöntemdir. Serum ferritin düzeylerinin demir şelasyon sağaltımıyla 500µg/ml düzeyinde olması gerekmektedir. Talasemi olgularında yılda 3-4 kez serum ferritin düzeyleri 3-4 ay aralıklarla, ölçülmelidir (D. A. Canatan, Y, 2007).

### 2.4. Tiroid Fonksiyonları

#### 2.4.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, foliküller ve parafoliküler hücreler olmak üzere iki farklı dokudan oluşur. Tiroid folikülleri, folikül içine salgı yapan epitel hücreleriyle örtülüdür. Tek sıra epitel hücreleri ile çevrilen tiroisit olarak adlandırılan foliküler hücreler kolloid ile doludur. Kolloidin ana birleşeni glikoprotein olan tiroglobulindir. Depolanmak üzere folikül içine giren salgı, sonrasında folikül epiteli yoluyla kana geri alınır. Tiroid folikülleri tiroid hormonu sentezler ve salgılar (Şekil 2.5).

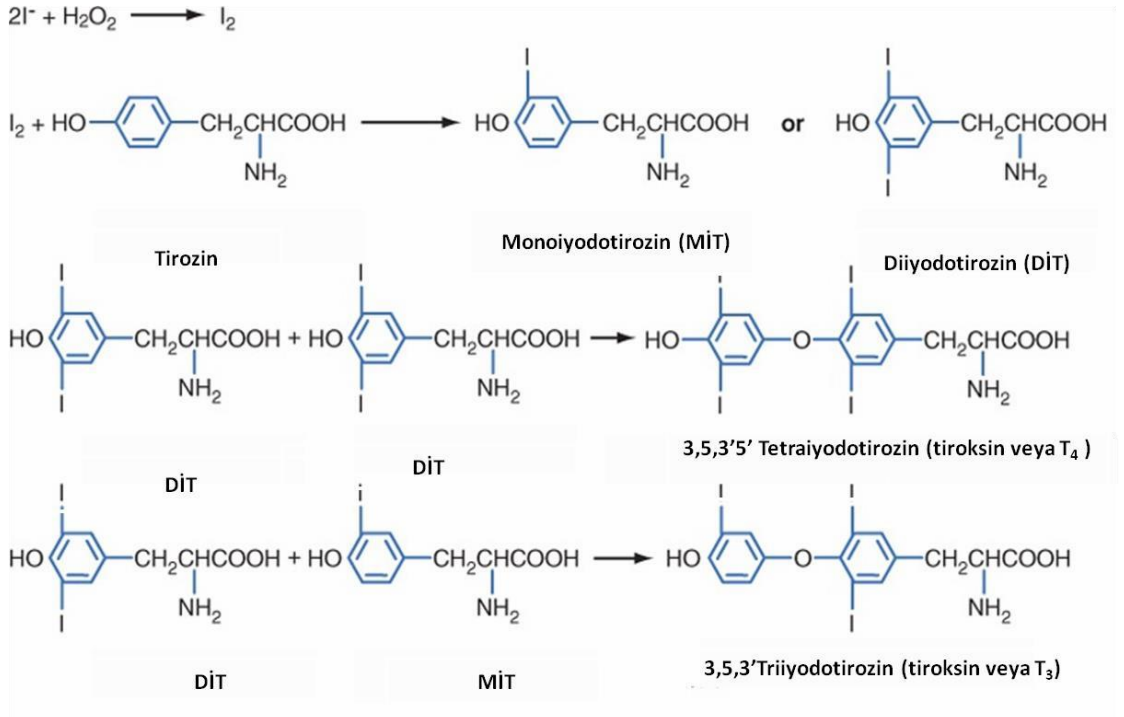


Şekil 2.5. Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü (John E, 2013)

## 2.4.2. Tiroid Hormonları

Tiroglobulin molekülü iyot oluşturulan bir glikoproteindir ve tiroid hormonları bu molekülün içinde oluşur. Tiroid hormonlarının oluşumu için gerekli olan, iyodür iyonlarının, doğrudan tirozin amino asidiyle birleşebilme yeteneğine sahip olan okside iyoda (ham iyot ( $I^0$ ) veya  $I_3^-$ ) dönüşümüdür. İyodün bu oksidasasyonu peroksidaz enzimi ve ona eşlik eden hidrojen peroksitle sağlanır. Peroksidaz hücrenin apikal zarına yerleşmiştir, oraya bağlı olarak bulunur. Tam olarak oksitlenmiş iyodun hücrede tiroglobulin molekülünün golgi aygıtından çıkıp zardan geçerek depolanmış tiroid bezi koloidine girdiği noktada bulunması sağlanır. Okside iyot, molekül halinde bile, doğrudan ancak yavaş olarak tirozin amino asidine bağlanır. Tirozin iyodinasyondan sonra iki önemli tiroid hormonu olan tiroksin ve triiyotironin oluşur. Tirozin önce monoiyodotirozine, daha sonra diiyodotirozine iyotlanır (John E, 2013).

Tirozin iyodinasyonunun iki önemli tiroid hormonu tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotirozin ( $T_3$ )'dir. Tiroid hormonları tiroid bezinde hormonal aktivite göstermeyen 3-monoiyodotirozin (MİT), 3,5- diiyodotirozine (DİT), ters 3,3',5'-triyyodotirozin (ters  $T_3=rT_3$ ) oluşur. Tirozin önce monoiyodotirozine (MİT), daha sonra diiyodotirozine (DİT) iyotlanır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Tiroid hormonları sentezi (www.biosciencenotes.com, 27 Ekim 2018 )



Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık dörtte üçü hiç bir zaman tiroid hormonu haline gelmez, monoyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde kalır. Tiroksin ve triiyodotironin tiroglobulinden serbestleştiği zaman iyotlanmış tirozinler de tiroglobulin molekülünden ayrılırlar (John E, 2013). Tiroglobulinde iyotlanmış türevlerin %49'unu MIT %33'ünü DIT %16 T<sub>4</sub>, %1'ini T<sub>3</sub> ve çok az miktarda ters T<sub>3</sub> oluşturur. MIT, DIT, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> açığa çıkar. T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> hücreden difüzyonla kana verilir fakat, MIT ve DIT kana salgılanmaz, iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile iyotları ayrılır. 5'- deiyodinaz enzimiyle plazmadaki T<sub>3</sub>'ün büyük kısmı T<sub>4</sub>'den oluşur (John E, 2013).

Tiroid hormonlarının kanda %99,98'i T<sub>4</sub>, %99,7'si T<sub>3</sub> serum proteinlerine bağlıdır, çok az bir kısmı ise serbest bir şekilde bulunur (F. Gurdol, 2006). Metabolik aktiviteyi aynı düzeyde sürdürmek için tiroid hormonunun uygun miktarda salgılanması gerekir. Bu düzenin olması için, hipotalamus ve ön hipofiz bezi, negatif geribildirim mekanizmaları ile tiroid salgı hızını kontrol eder. Tirotropin olarak bilinen 28.000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olan TSH bir ön hipofiz hormonudur. Bu hormon, tiroid bezinden tiroksin ve triiyodotironinin salgısını artırır. Sonuç olarak TSH tiroid bezi hücrelerinin salgılanma aktivitelerini artırır. Tiroid bezinde gerçekleşen etkileri aşağıdaki gibidir (John E, 2013).

- Foliküllerde daha önce depo edilmiş halinde olan tiroglobulinin proteolizisinin artması sonucu, tiroid hormonlarının kana serbestlenmesi ve folikül maddesinin kendisinin azalması
- Bez hücrelerinde 'iyodür tutulma' hızını artıran iyodür pompa aktivitesinin artması
- Tiroid hormonlarını oluşturmak ve tirozin iyotlanmasının artması
- Tiroid hücrelerinin salgı aktivitesinin ve büyüklüğünün artması
- Tiroid hücreleri sayısının artması ve tiroid epitelinin folikül içine çok sayıda katlantı oluşturması

Endokrin bezler içinde büyük miktarlarda hormon depolama yeteneği açısından tiroid hormonları eşsizdir. Tiroid hormonları, başta sinir sistemi olmak üzere gelişim, büyüme gelişme ve aynı zamanda vücut ısısı, kalp aktivitesi ve enerji metabolizması gibi birçok fizyolojik sürecin anahtar düzenleyicileridir (Schmutzler ve ark., 2007).

### **2.4.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları**

Tiroid fonksiyon bozuklukları tiroid büyümesi, tiroid hormon eksikliği veya fazlalığı ile görülmektedir. Tiroid hastalıkları dünya genelinde birçok insanı etkilemektedir. Tiroid bezinin çok büyümesi guatr olarak bilinir. Tiroid bezinin 30-35 g'ın üzerinde büyümesi olarak tanımlanmıştır (Carle ve ark., 2014). Endemik guatr iyot eksikliği olan bölgelerde daha yaygındır. İyot eksikliği tiroid hormonlarının oluşumunu azaltır. Hastalık toksik multinoduler guatr gibi hipertiroidiye bağlı olabildiği gibi iyot eksikliğinde de görülebilir (F. Gurdol, 2006).

Hipertiroidizimli hastaların çoğunda tiroid bezinin normalin 2-3 katına kadar büyümesi görülmektedir. En yaygın formu ise Graves hastalığıdır. Tiroid bezindeki TSH reseptörlerine karşı antikorların olduğu otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidizm belirtileri ise terlemenin artması kas güçsüzlüğü, aşırı yorgunluk, sinirlilik ve kilo kaybıdır (John E, 2013).

### **Hipotiroidizm**

Tiroid hormon yetersizliği sonucu hormon üretememesi durumuna "hipotiroidizm" denir. Erişkinlerde hipotiroidizm genellikle tiroid bezine karşı gelişen bir otoimmünite (Hashimoto hastalığı) sonucu gelişir. Bu bezin giderek bozulmasına ve sonunda fibrozisine yol açar. Bu da tiroid hormon sentezinin azalmasına veya durmasına neden olur. Birçok hipotiroidi çeşidi vardır. Bu hastalıklardan biri olan ve besinsel iyot eksikliğine bağlı gelişen guatr hastalığında tiroid bezi çok büyür. Bu hastalıkta ön hipofizden aşırı miktarda TSH salgılanmasına yol açar. Bu durumda her yıl yaklaşık olarak 50 miligram iyot alınması gerekir (John E, 2013). Kretinizm fetal hayat, bebeklik veya çocukluk döneminde aşırı hipotiroidizm sonucu gelişir. Tiroid bezinin doğumsal yokluğu, tiroid hormonunun yapılamaması sonucu endemik kretinizm ortaya çıkar. Hipotiroidizm, fizyolojik ve psikolojik belirtileri olan karmaşık bir hastalıktır ve hastanın hayat kalitesini düşürebilmektedir ( McMillan ve ark., 2004). Hipotiroidizmin en bilinen semptomları arasında günde 12-14 saat uyuma ile görülen aşırı uyku hali, ileri derecede kas güçsüzlüğü, kalp atım hızının yavaşlaması, kalp hacminin azalması, bazen kilo artışı, zihinsel yavaşlık, kabızlık, saç büyümesinin yavaşlaması, derinin pullanması, boğuk bir ses gelişmesi ve ağır olgularda miksödem diye adlandırılan vücutta ödemli bir görünüm oluşması sayılabilir.

Hipotiroidi disfonksiyonunun sınıflandırılması;

- Primer hipotiroidi: Tiroid bezinin hipofonksiyonu Primer hipotiroidizm tiroid bezinin etkilenmesi ile oluşur normal T<sub>4</sub> veya belirgin düşük T<sub>4</sub>, yükselmiş serum TSH konsantrasyonu ile klinik bulgu verir.
- Sekonder hipotiroidi: Hipofiz bezinin hipofonksiyonu Sekonder hipotroidide TSH'nın normal ve T<sub>4</sub>'ün düşük olduğu görülür.

## 2.5 Tiroid ve Mineral Elementler

### 2.5.1. Selenyum

Berzelius tarafından 1817 yılında keşfedilen bir eser element olarak bilinir (Kohrle ve ark., 2005). Selenyum, selenosistein amino asitinin yapısında protein sentezine katılarak selenoproteinlerin oluşumunda yer alır (Berry, ve ark., 1991a). Bir genetik kodu olmadığından diğer amino asitler gibi kodlanmaz. Selenosistein halinde glutatyon peroksidaz (GPX), iyodotironin deiyodinaz ve tiyoredoksin reduktaz enzimlerinin yapısında bulunur. Selenosistein bir amino asittir. Yapıca sisteine benzer, tek fark sülfür yerine selenyum içermesidir. Selenyum yaygın olarak vücut dokularına dağıtılır, birçok fizyolojik sürece dahil edilir. Selenyumun çok düşük veya çok yüksek konsantrasyonları ciddi sağlık sonuçlarına yol açar (Labunskyy ve ark., 2011; Rayman, 2012; Shanu ve ark., 2013; Seale ve ark., 2015). Selenyum eksikliği birçok sağlık sorununa neden olurken, diyetle çok fazla selenyum toksik etkilere neden olur ve selenyum zehirlenmesine yol açar. Selenyum (Se), Bakır (Cu) ve Çinko (Zn) gibi birçok eser element normal tiroid hormon sentezi ve metabolizması için gereklidir ve bunların eksikliği tiroid hormonlarının homeostazını etkileyebilir. Selenyum glutatyon peroksidazlar, tiyoredoksin reduktazlar ve deiyodinazlar gibi selenoproteinlerin içeriğinde vardır. Bu nedenle selenyum tiroid hormonlarının sentezini güçlendirir ve tiroid bezinin fonksiyonunu optimize eder (Rasic-Milutinovic ve ark., 2017). Tiroid, yapısında birçok selenoprotein içeren ve bu nedenle selenyum içeriği yüksek olan organlardan biridir. Selenyum selenosistein yapısında protein sentezine katılarak selenoproteinleri oluşturur. Selenyum ayrıca çeşitli enzimlerin yapısında bulunduğu serbest radikal hasarının önlenmesine de yardımcı olmaktadır. Selenyum eksikliğinin bazı antioksidan enzim aktivitelerinin azalmasına yol açtığı, bu yüzden de lipid peroksit arttığı ve artan serbest radikallerin hücre hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (Shazia ve ark., 2012). Diğer taraftan diyetle fazla selenyum alınması kronik selenyum zehirlenmesine yol açabilir. Toksik

düzye selenyum konsantrasyonu sarımsak kokulu nefese, kötü dış sağlığına, saç ve tırnakların kırılğan yapıda olmasına, mide bulantısına ve hatta pulmoner ödeme yol açabilir (Wrobel ve ark., 2016). İlk defa 1987 yılında Goyens ve arkadaşları (Goyens ve ark., 1987) tarafından tiroid bezi ile selenyum ilişkisi değeriendirilmiştir. Afrika'nın endemik guatr bölgesinde kretinizm çocuklarda serum selenyum ve GPX düzeylerinin düşük olduğu saptanarak, oksijen hasarının ve selenyum eksikliğinin tiroid bezi destrüksiyonuna yol açabileceği belirtilmiştir (Goyens ve ark., 1987; Schomburg ve ark., 2003). Tiroid fonksiyonları ile selenyum ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir (Goyens ve ark., 1987; Contempre ve ark., 1995; Kandhro ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada selenyum kullanılmasının yaygın otoimmün tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroiditine karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Toulis ve ark., 2010). Yeni tanı almış Hashimoto ve Graves hastalarında selenyum düzeyleri düşük bulunmuştur (Bulow Pedersen I, 2013).

### **2.5.2. İyot**

Denize daha yakın olan topraklarda iyodür (I<sup>-</sup>) havada ise iyot (I<sub>2</sub>) halinde bulunan bir eser elementtir. İyot gereksinimi günlük olarak 25 mg'dır (F. Gurdol, 2006). İyodür memeli sağlığı için ciddi bir mikro besindir ve besinle alınan iyot veya iyot metabolizmasındaki eksiklikler hipotiroidizm, guatr ve şiddetli vakalarda kusurlara yol açabilir (Iglesias ve ark., 2014) Dünya Sağlık Örgütü, iyot eksikliğinin beyin hasarına yol açabileceğini göstermiştir ve bir milyondan fazla insanın iyotu yeteri kadar kullanmadığı tahmin edilmektedir (Iglesias ve ark., 2014).

### **2.5.3. Çinko**

Çinko vücuttaki hücrelerde bulunan demirden sonra büyük öneme sahip bir biyoelementtir. Çinko yaraların iyileşmesinde, tat ve koku duyularını almada önemli bir elementtir. Büyüme, bağışıklık ve üreme gibi birçok fizyolojik fonksiyonlarda çinko gereklidir (Suzuki ve ark., 2011). Çinko eksikliği dermatit, büyüme ve gelişme geriliği ve iştahsızlığa sebep olabilmektedir. Düşük çinko değerinin hipotiroidizm ve yüksek çinko değerinin ise hipertiroidizm ile ilişkisi vardır (Baltaci ve ark., 2013).

### **2.5.4. Bakır**

Bakır, hücresel fizyolojinin antioksidan aktivitesinde kilit rol oynayan vazgeçilmez bir mineraldir. Çinko, selenyum ve diğer eser elementler gibi bakırın da canlı organizmasında önemli görevleri vardır. Ancak, yüksek seviyelerde toksik etki

yapabilir. Besinlerden alınmasının yanı sıra, hava yoluyla, su ve toprak ile temas edildiğinde de bakır birleşenlerine maruz kalırız. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada yüksek bakır düzeyinin hipotiroidizmle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Baltacı ve ark., 2013).

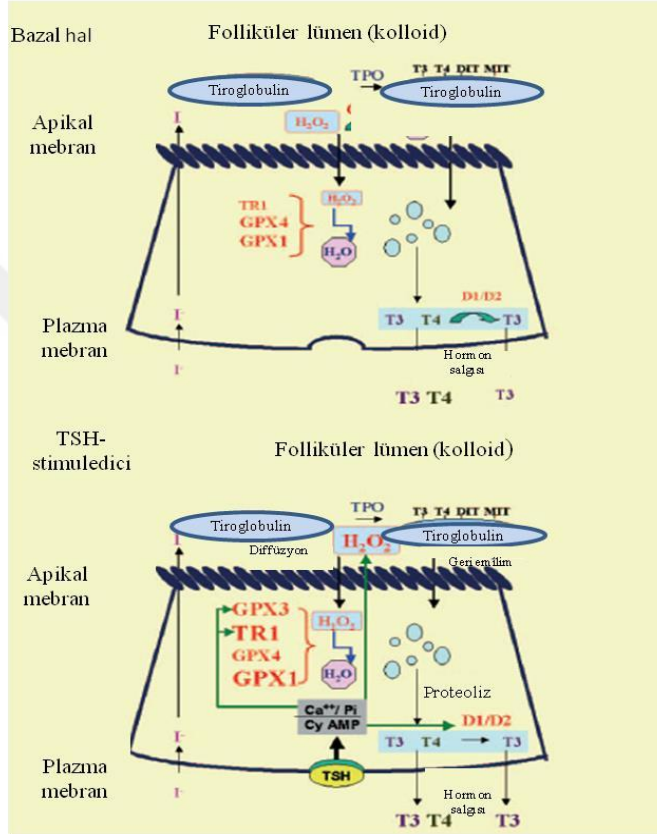
## **2.6. Selenoproteinler**

İnsanlarda bulunan selenoproteinlerin 25 tanesi tanımlanmıştır (Reeves ve Hoffmann, 2009). Glutasyon peroksidazın 5 alt tipi (GPX<sub>1</sub>, GPX<sub>2</sub>, GPX<sub>3</sub>, GPX<sub>4</sub> ve GPX<sub>6</sub>), 3 farklı tiyoredoksin redüktaz (TrxR<sub>1</sub>, TrxR<sub>2</sub> ve TrxR<sub>3</sub>), 3 çeşit iyodotironin deiyonidazlar (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>) ve selenoprotein P (SePP) başlıca selenoproteinlerdir. Bunlardan D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, GPX<sub>3</sub> ve TrxR tiroid hormon metabolizmasında rol oynayan başlıca selenoproteinlerdir. Selenoprotein P (SePP) ve glutasyon peroksidaz-3 (GPX<sub>3</sub>), plazmada bulunur ve selenyum beslenme durumunun biyolojik belirteçleri olarak kullanılabilir (Xia ve ark., 2010). Selenoproteinler tiroid hormonu homeostazında, oksidatif stresden korunmada, immün yanıtta, redoksla ilişkili sinyallemede ve salgılanan yaşlı proteinlerin kalite kontrolünde önemli fonksiyonları yerine getirir (Becker ve ark., 2014). İnsan vücudunda serbest radikal kaynaklı hücre hasarına karşı korunmaya yardımcı olan endojen savunma mekanizmaları vardır. Selenoproteinler, bu antioksidan savunma mekanizmalarında yer alan önemli enzimlerdir.

### **2.6.1. Glutasyon Peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>)**

Glutasyon peroksidaz, peroksidaz aktivitesi nedeniyle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi suya ve diğer peroksitleri de alkollere dönüştürerek organizmayı oksidatif hasardan korur. Glutasyon peroksidaz 3 tiroid fonksiyonlarında rol oynayan en önemli glutasyon peroksidazdır. İnsan tiroidinde, GPX<sub>3</sub> en fazla sentezlenen selenoproteinlerden biridir ve sonuçta tiroidin yüksek selenyum içeriğine katkıda bulunur (Kohrle ve Gartner, 2009). Glutasyon peroksidaz 3 tiroid hormon sentezinin doğrudan düzenleyicisi olduğu görülmektedir. TSH yokluğunda, tirozun apikal kutbundaki GPX<sub>3</sub> salgısı, iyodinasyon reaksiyonları için mevcut H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarını azaltır. Buna karşın, artan kalsiyum iyonofor seviyelerinden sorumlu olan TSH'nin varlığında, GPX<sub>3</sub>'teki azalma tiroid peroksidaz (TPO) için daha fazla H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin mevcut olmasına neden olur. Tiroit hormonlarının senteziyle indüklenen oksidatif strese karşı koruma amaçlı olarak GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları tiroisitler içinde artar (Beckett ve Arthur, 2005)

(Şekil 2.7). Özellikle, GPX<sub>3</sub>, tiroid hormon sentezinin doğrudan düzenleyicisi olarak görülmektedir. Glutatyon peroksidaz 3 tiroid hormonlarının sentezi sırasında ortamdaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i azaltarak tiroid hücrelerini oksidatif stresten korur. Selenyum eksikliği sonucu GPx aktivitesinde azalma olur ve bunun sonucunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin miktarının yükselmesine yol açar. Bu yüzden selenyum eksikliği sonucu tiroid hücre ölümü artar (Gartner ve ark., 2002).

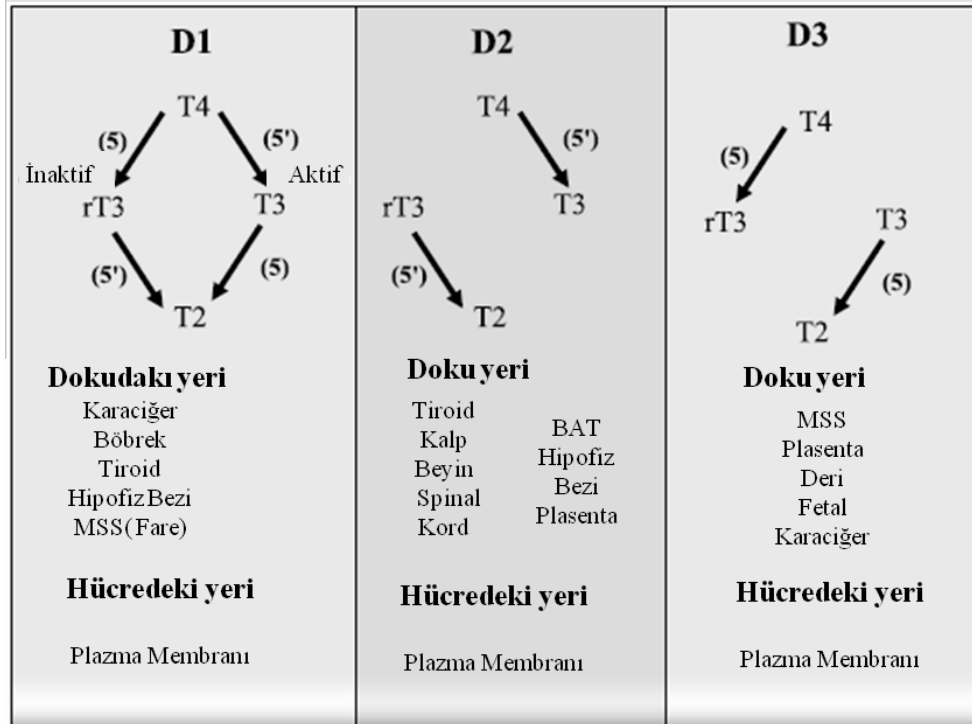


Şekil.2.7 GPX<sub>3</sub>'ün tiroid hormon üretiminde potansiyel rolü (Beckett ve Arthur, 2005).

### 2.6.2. İyodotironin deiyonidazlar (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>)

İyodotironin deiyonidazlar; T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve rT<sub>3</sub> dönüşümünü katalize eden ve tiroid hormon metabolizması için önemli olan selenoproteinlerdir (Arthur ve ark., 1990; Berry ve ark., 1991b; Bianco ve ark., 2002; Kohrle ve ark., 2005). İnsanlardaki tiroid bezi; testis, beyin ve diğer endokrin organlara benzer şekilde yüksek selenyum içeriğine sahip ve besinsel selenyum eksikliğinde bile selenyum düzeyini koruyabilen dokudur (Kohrle ve ark., 2005; Chiu-Ugalde ve ark., 2012; Burk ve Hill, 2015; Duntas ve Benvenga, 2015). İyodotironin deiyonidaz tip 1 (D<sub>1</sub>) başlıca karaciğer, böbrek ve tiroide eksprese edilir (Baur ve ark., 2002; Kohrle, 2002) T<sub>4</sub>'ün dış ve iç halkasından T<sub>3</sub> oluşumunda esas rol oynar ve periferik dokularda iodyin tutulmasını sağlar

(Bianco ve ark., 2002). Birçok hormonal, beslenme ve gelişme faktörü D<sub>1</sub>'in ekspresyonunu ve aktivitesini modüle eder (Larsen ve Berry, 1995; Kohrle, 1999; KhJ, 2000; Kohrle, 2000). Şiddetli Se eksikliği D<sub>1</sub> protein düzeyini ve aktivitesini dokuya spesifik bir şekilde azaltır (Meinhold ve ark., 1993; DePalo ve ark., 1994). Deiyodinaz tip 2 (D<sub>2</sub>) aktivitesi insanda tiroid ve iskelet kasında fazladır (Hosoi ve ark., 1999; Imai ve ark., 2001; Murakami ve ark., 2001). Deiyodinaz tip 2 endoplazmik retikülumda lokalizedir ve prohormon T<sub>4</sub>'ün aktif T<sub>3</sub>'e dönüştürülmesini 5' nün deiyonidasyonu ile sağlar (Burmeister ve ark., 1997). Böylece hipotiroidizmde D<sub>2</sub> aktivitesi artar ve D<sub>2</sub> ekspresyonu olan dokularda T<sub>3</sub> oluşumu artar (Leonard ve ark., 1984; Steinsapir ve ark., 1998). Deiyodinaz tip 3 (D<sub>3</sub>) plazma membranında lokalizedir ve tiroid hormon inaktivasyonunda büyük rol alır. T<sub>4</sub>'ün inaktif form olan rT<sub>3</sub>'e dönüşümünü sağlar. D<sub>3</sub> ekspresyonu hipotiroidizmde azalır ve tirotoksik durumda artar (Bianco ve ark., 2002). İnsan tiroid hücrelerinde sadece D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> saptanmıştır (Salvatore ve ark., 1996) (Şekil 2.8). Farklı dokulardaki deiyodinazların ekspresyonu, türlere bağlı olarak değişir. Bu nedenle hayvan çalışmalarının sonuçlarının insanlara uyarlanması zordur. Birçok mekanizma deiyodinaz sentezini düzenlese de (TSH, tiroid hormonları, siklik AMP) selenyum içeriği deiyodinazların aktivitesini doğrudan etkiler ve bu sayede T<sub>3</sub> sentezini dolaylı olarak etkiler (Bates ve ark., 2000; Kohrle ve ark., 2005).



Şekil 2.8. İyodotironin deiyodinazların özellikleri (Beckett ve Arthur, 2005)

### **2.6.3. Selenoprotein P (SEPP)**

Selenoprotein P plazmada en çok bulunan selenoproteinlerden biridir ve plazma selenyumunun %50'ni oluşturur (Achouba ve ark., 2016). Selenoprotein P, diğer selenoproteinlerden farklı olarak 10 selenosistein kalıntısı içerir ve selenyum dağıtım ve depolama proteini gibi davranır (Schomburg ve ark., 2003; Burk ve ark., 2006; Renko ve ark., 2009). SePP ayrıca bir antioksidan aktiviteye sahiptir (Duntas, 2012; Muzembo ve ark., 2013). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'leri azaltarak plazma proteinleri ve endotel hücreleri oksidatif hasara karşı koruyabilir (Federige ve ark., 2017). Selenoprotein P karaciğerde sentezlenir ve selenyumun taşınması, diğer organlara dağıtılması ve depolanmasından sorumludur (Schweizer U, 2005). Selenyum eksikliğinde vücutta Se tutmayı sürdürmektedir. Se homeostazı için çok önemlidir. Ayrıca, SePP eksikliğinin, ataksi ve felç gibi nörolojik bozukluklara yol açtığı gösterilerek beyin fonksiyonları için önemi vurgulanmıştır (Hill ve ark., 2004). Bir diğer çalışmada SePP düzeyleri Graves oftalmopatisi (GO) ve Hashimatolu hastalarda düşük bulunmuştur (Federige ve ark., 2017).

### **2.7. Selenoproteinler ve Tiroid**

Tiroid çeşitli selenoproteinler içerir, bunlar GPX, TrxR<sub>1</sub>, SePP deiyodinazlar'dır. Deiyodinazlar tiroid hormon aktivasyonunun katalizlenmesinden sorumlu olan bir enzim ailesidir (Kohrle ve ark., 2005). Deiyodinazlar'ın selenoprotein olarak tiroid hormon sentezi ve metabolizmasında iyottan sonra en önemli elementin Se olduğu anlaşılmıştır. Selenyum tiroid üzerine koruyucu etkileri ve tiroid hormon sentezi ve depolanması sırasında görevli olan selenosistein taşıyan proteinlerin tanımlanması ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (Bianco ve ark., 2002). Deiyonidaz 1 ve 2 tiroksinden (T<sub>4</sub>) triiyodotironin (T<sub>3</sub>) sentezinde görev alırken GPX<sub>3</sub> ve TrxR tiroid hücrelerini iyot organifikasyonu sırasında açığa çıkan hidrojen peroksidin zararlı etkilerinden korur (Rayman, 2012). Ancak, tiroid bezinin selenyumunu plazma selenoprotein P den sağlayıp sağlamadığı çelişkilidir. Diğer taraftan levotiroksin kullanan Hashimoto çocuklarla sağlıklı kişilerin SePP ve selenyum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Nourbakhsh ve ark., 2016). Hayvan modelinde yapılan bir çalışmada uzun zamanlı iyot yüklenmesinin ağır selenyum eksikliği olması durumunda nekroz ve fibroza yol açtığı gösterilmiştir (Vanderpas ve ark., 1993). Bu nedenle, çalışmacılar iyot takviyesinin çok dikkatli yapılması



gerektiğini ve tiroid fonksiyonlarının bozulmasını önlemek için Se takviyesi alınması gerektiğini vurgulamışlardır.

Hemoliz, ineffektif eritropoez ve demir birikimine bağlı olarak artan oksidatif hasar nedeniyle talasemi hastalarında selenoprotein yapısındaki antioksidanların düzeylerinde diğer antioksidanlar da olduğu gibi azalma görülmesi beklenmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda selenyum ihtiyacı daha fazla olabilir ve yeterince selenyum içeren yiyeceklerle beslenmeyen hastalarda selenyum eksikliğine bağlı olarak da tiroid hormon sentezinde bozukluklar görülebilir.

## **2.8. Talasemi ve Selenoproteinler**

Talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesi ve hemoliz nedeniyle oksidatif hasara karşı potansiyel savunmaları için selenoproteinler gereklidir. Selenyum düzeyinin ve glutasyon peroksidaz aktivitesinin talasemi major hastalarında düşük bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Bartfay ve Bartfay, 2001; Claster ve ark., 2009; Mashhadi ve ark., 2014). Yine yapılan başka bir çalışma da TrxR düzeyi ve aktivitesi TM hastalarında sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur (Ozturk ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise talasemi major hastaları TrxR düzeyi kontrol grubuna göre daha az regüle edildiği gösterilmiştir ve TrxR düzeyinin baskılandığını bunu azalmış antioksidan savunma ve hücre sinyallerin azaldığını vurgulamışlardır (Detchaporn ve ark., 2012). Selenoproteinlerden olan iyodotironin deiyodinazların aktivitesi tiroid hormonlarının sentezlenmesinde ve düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (Wrobel ve ark., 2016). TM hastalarında selenyum farklı düzeylerde bulunmuştur ancak yapılan literatür taramasında selenyumun depo ve taşınmasında görevli olan SePP'nin talasemi hastalarında çalışıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

## **2.9. Talasemi ve Hipotiroidizm**

Talasemi major (TM) hastalarında tiroid hastalıkları ve gelişme sıklığı insidansı değişken şekildedir (Saffari ve ark., 2012; De Sanctis ve ark., 2013; Soliman ve ark., 2013; Al-Akhras ve ark., 2016). Talasemi major hastalarda demir yükü, çoklu kan transfüzyonlarına ve artmış demir emilimine sekonderdir. Aşırı demir birikimi serbest radikallerin oluşumunu ve hücre fonksiyon ve bütünlüğündeki bozulmayı katalize eder. Kalp, karaciğer, pankreas ve endokrin sistemde aşırı demir kaynaklı yaralanma gelişir (Soliman ve ark., 2013). Talasemi major hastalarında tiroid bezi foliküler epiteli büyük miktarlarda demir granülleri içerir ve ağır doku fibrozisine

neden olur. Talasemi hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları, primer hipotiroidi ve sekonder hipotiroidizmdir (Soliman ve ark., 2013). Talasemi olgularında primer hipotiroidi görülme sıklığı %6-16 arasında bildirilmiştir ("Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian working group on endocrine complications in non-endocrine diseases," 1995; Aydınok, 2002). Hipotiroidizm prepubertal talasemi hastalarında büyüme geriliği artırabilir ve ergenlik çağına geçmesini geciktirir. TM hastalarında hipotiroidizm genellikle serum ferritin düzeyleri ile korele olduğu düşünüldü, ama bazı çalışmalarda korelasyon bulunamadığı görüldü (Soliman ve ark., 2013). Talasemi major hastalarında görülen hipotiroidizm çoğunlukla demir birikimiyle ilişkilendirilmiştir (Toumba ve ark., 2007). Bir çalışmada ise hipotiroidizmin kan tranfüzyonuna bağlı olduğunu ve serum ferritin düzeyi ile ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (Zervas ve ark., 2002).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Olgular

Çalışma öncesi bu proje için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izin alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler çalışma ile ilgili bilgilendirildiler ve bireylerin her birinden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. 18 yaşından küçük ebeveynlerinden de onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ölçümleri, medeni durumu, meslekleri, eğitim durumları, tiroid-kalp muayenesi, büyüme-gelişim, vücut kitle indeksleri, güncel Dexa sonucu, kullandığı ilaçları, operasyon öyküsü eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, son transfüzyon zamanı ve son egzersiz zamanı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen 80 olguda hemogram, ferritin, demir, anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO), anti-tiroglobulin (Anti-hTG ), serbest T<sub>4</sub>, serbest T<sub>3</sub>, tiroid stimüle edici hormon (TSH) idrarda iyot tayini, selenoprotein P (SePP) ve glutatyon peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) düzeyleri ölçüldü.

#### 3.1.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu çalışmaya dahil edilmeden önce bilinen anemisi bulunmayan, kronik hastalığı olmayan aynı yaş ve cinsiyette olan 40 sağlıklı birey (20 kız, 20 erkek) çalışmaya dahil edildi. Bu grubu oluşturan kişilerin yaş ortalaması 14.07 yıldır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Endokrin Polikliniğinde kontrol grubuna alınması planlanan bireylerin boy-kilo ölçümü ve endokrin muayeneleri yapıldı. Muayene sonuçları uygun olan bireylerden hemogram, ferritin, demir, anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO), anti tiroglobulin (Anti-hTG ), serbest T<sub>4</sub>, serbest T<sub>3</sub>, tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve idrarda iyot tayini testleri çalıştırıldı.

#### 3.1.2. Talasemi major

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen, düzenli kan transfüzyonu alan 40 talasemi major hastası bu gruba dahil edildi. Bu bireylerin 20'si kız ve 20'si erkekti. Bu grubu oluşturan kişilerin yaş ortalaması 15.23 yıldır. Talasemi major grubu oluşturan bireylerin minimum yaş aralığı 9 yıl, maksimum yaş aralığı ise 22 yıldır.

### **3.2. Örneklerin alınması**

Talasemi major hastalarının kan numuneleri, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'ne başvurduklarında transfüzyon yapılmadan önce alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerden heparinli, EDTA (etilendiamintetraasetik asit)'lı tüplere ve düz serum tüplerine kan numuneleri alındı, Hastaların idrarda iyot tayinleri için idrar örnekleri alındı.

Heparinli tüpe alınan kan 1000 x g'de 15 dakika santrifüj edildi ve ayrılan plazma alikotlara ayrılarak ependorf tüplerine konuldu ve çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Bu numuneler SePP, GPX<sub>3</sub> ölçümleri için kullanıldı.

Hemogram ölçümü için EDTA'lı kan numuneleri kullanıldı. Serum numuneleri ferritin, demir, anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO), anti-tiroglobulin (Anti-hTG ), serbest T<sub>4</sub>, serbest T<sub>3</sub>, tiroid stimule edici hormon düzeylerinin ölçümü için kullanıldı. Bu testler için alınan kan numuneleri 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı.

### **3.3. Laboratuvar Testleri**

Talasemi major ve kontrol gruplarının tam kan sayımları (hemogram) EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde Advia 120 cihazı kullanılarak ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin serum örneklerinden ferritin, serbest T<sub>4</sub>, serbest T<sub>3</sub>, ve TSH immunolojik yöntemle kantitatif olarak Advia Centaur cihazında çalışıldı. Demir Advia Chemistry XPT cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Anti-TPO ve Anti-hTG Immulite 2000 cihazı ile immunoassay yöntem ile çalışıldı. İdrarda iyot spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu testlerin ölçümü Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'ndan hizmet alımı şeklinde yapıldı.

### **3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Selenoprotein P ve Glutasyon peroksidaz 3 ölçümleri Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (SBAUM)'nde bulunan Plate Reader (Thermo LabSystems, Multiskan Spectrum) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

### **3.4.1. Selenoprotein P (SePP) Ölçümü**

Kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin SePP konsantrasyonları kit (MyBiosource, San Diego, CA, USA, Kat. No:MBS912094) kullanılarak sandwich ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

#### **Deney Prensipli**

Bu ölçüm kantitatif sandwich ELISA yöntemi kullanılarak yapılır. Standartlar ve plazma numuneleri için SePP1 spesifik antikor kaplı mikrotelate kuyucukları içine pipetlenir ve var olan SePP1'nin immobilize antikorlarla bağlanması sağlanır. Sonrasında bağlanmamış maddeler kaldırılır ve SePP1 için spesifik biyotin-bağlı anti-human antikor ilave edilir. Yıkama işleminden sonra avidin bağı Horseradish peroksidaz (HRP) kuyucuklara eklenir. Bağlanmamış avidin-enzim reaktiflerini uzaklaştırmak için kuyucuklar tekrar yıkanır ve substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir. İlk aşamada bağlanan SePP1 miktarına göre renklenme oluşur. Bu renk oluşumu durdurulur ve renk yoğunluğu ölçülür.

#### **Standartın Hazırlanması**

Standart flakonları 6000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi. Numune dilüenti kullanılarak 10 ng/ml'lik standart stok solüsyonu hazırlandı. Bu stok solüsyonundan 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312, 0.156 ng/ml'lik konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlandı. Absorbans değerleri kit prosedüründe belirtildiği gibi çalışılarak okundu.

#### **Test Prosedürü**

Her bir kuyucuğa 100 µl standart ve plazma numuneleri konuldu ve plate üzeri kapatılarak 37 °C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübe edildikten sonra kuyucuklardaki sıvı, süzgeç kağıdı üzerine ters çevrilerek uzaklaştırıldı. Daha sonra yıkama yapmadan kuyucuklara 100 µl dilüe edilmiş biyotin antikor eklendi. Plate üzeri kapatılarak 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklar ters çevrilerek içeriği boşaltıldı. Yıkama tamponu ile kuyucuklar 5 kez yıkandı. Kuyucuklardaki sıvı boşaltıldıktan sonra 100 µl dilüe edilmiş HRP-avidin eklendi. Üzeri kapatılan plate 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Sürenin bitiminde, aspirasyon ve yıkama işlemleri 5 kez tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 90 µl TMB substrat eklendi ve 37 °C'de karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu kuyucuklara eklendi. Kuyucuklardaki numunelerin absorbans değerleri beş dakika içinde 570 dalga boyu düzeltmesiyle 450 nm'de okundu. Mybiosource web sayfasında bulunan "Curve Expert"

programından standartların konsantrasyon ve absorbans değerlerine göre dört parametrelili lojistik grafik çizildi.

### **3.4.2. Glutasyon peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) Ölçümü**

Kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları kit (Sunlong Biotech Co., LTD Kat. No:SL2627Hu) kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile ölçüldü.

#### **Deney Prensipli**

Bu ölçüm kantitatif sandwich ELISA yöntemi kullanılarak yapılır. Standartlar ve plazma numuneleri için GPX<sub>3</sub> spesifik antikor kaplı mikropate kuyucukları içine pipetlenir ve var olan GPX<sub>3</sub>'ün immobilize antikorlarla bağlanması sağlanır. Sonrasında bağlanmamış maddeler kaldırılır ve GPX<sub>3</sub> için spesifik biyotin-bağlı anti-human antikorunu ilave edilir. Yıkama işleminden sonra avidin bağı Horseradish Peroxidase (HRP) kuyucuklara eklenir. Bağlanmamış avidin-enzim reaktiflerini uzaklaştırmak için kuyucuklar tekrar yıkanır ve TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir. GPX<sub>3</sub> antikoruna bağlanma miktarıyla orantılı olarak renklenme oluşur. Stop solüsyonu eklenmesiyle renk maviden sarıya dönüşür ve ürünün absorbansı 450 nm'de okunur.

#### **Standartın Hazırlanması**

Standart solüsyonu hazırlamak için 10 kuyucuk belirlendi. 1. ve 2. kuyucuklara 100 µl'lik standart solüsyonu ve 50 µl standart dilüsyon tamponu eklendi ve karıştırıldı. 1. ve 2. kuyucuklardan 100 µl'lik standart solüsyonu alınıp sırasıyla 3. ve 4. kuyucuklara eklendi. Bu kuyucuklara 50µl standart dilüsyon tamponu eklendi ve karıştırıldı. Bu kuyucuklardan 50µl solüsyon atıldı. 3. ve 4. kuyucuklardan alınan 50µl solüsyon 5. ve 6. kuyucuklara konuldu. 50µl standart dilüsyon tamponu bu kuyucuklara eklendi ve karıştırıldı. 5. ve 6. kuyucuklardan alınan 50µl solüsyonu sırasıyla 7. ve 8. kuyucuklara eklendi. Daha sonra 50µl standart dilüsyon tamponu eklendi ve karıştırıldı. 7. ve 8. kuyucuklardan alınan solüsyon sırasıyla 9. ve 10. kuyucuklara eklendi ve 50µl standart dilüsyon tamponu eklendi ve karıştırıldı. 9. ve 10. kuyucuklardan 50 µl solüsyon alınıp atıldı. Bütün kuyucukların volümü 50µl oldu ve konsantrasyonları sırasıyla 27, 12, 6, 3, 1,5 ng/ml oldu.

### **Test Prosedürü**

Plate üzerinde 1 kuyucuk boş bırakıldı, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek dilüsyon tamponu ve 10 µl plazma örnekleri eklendi. Platet hafifce sallandı ve üzeri kapatıldı. 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi. Distile su ile yıkama tamponu dilüle edildi (30 kat). Plate içindeki sıvı boşaltıldı ve kurutuldu. Yıkama solüsyonu eklendi ve 30 saniye beklendi ve sıvı boşaltıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı. Kör kuyucuk hariç diğer bütün kuyucuklara HRP reaktifi konuldu. 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi. Sonra 5 kez yıkama yapıldı. Daha sonra 50 µl kromojen solüsyonu A, 50 µl kromojen solüsyonu B konuldu, hafifce karıştırıldı ve kapatıldı. 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 50 µl stop solüsyonu 15 dakika içinde her kuyucuğa eklendi. Standartlar absorbans ve konsantrasyon değerlerine göre logaritmik grafik çizildi. Numuneler konsantrasyon standart grafiği kullanılarak hesaplandı. Dilüsyon yapılan örnekler konsantrasyon katsayıları ile çarpılarak numune konsantrasyonları hesaplandı.

### **3.5. İstatistiksel Analizler**

Analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 23.0) paket programı ile yapılmıştır. Gruplar arasındaki cinsiyet, tiroid, S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>, telarş, pubarş, BTV tanımında, Ki-Kare testi yapıldı. Grupların kilo boy, hemogram ve serbest T<sub>3</sub> karşılaştırmalarında Independent Sample t-test kullanıldı ve ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonları değerlendirmek için Spearman Rho testi ve dağılım grafikleri kullanıldı. 0.05'ten küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Özellikleri

Olgular, talasemi major ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Bireylerin klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaşları ve cinsiyetleri arasında fark bulunmamıştır.

Kontrol grubundaki bireylerin hemoglobin (Hb) değerleri talasemi major grubundaki bireylerden daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Kontrol grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi (BMI) ve talasemi major grubundaki bireyler arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.44$ ). Talasemi major grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi standart sapması skoru (BMI-SDS) kontrol grubundaki bireyler arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.13$ ). Talasemi major grubundaki bireylerin boy yaşı kontrol grubundaki bireylerin boy yaşına göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Talasemi major grubundaki bireylerin boyu kontrol grubundaki bireylerin boylarına göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Talasemi major grubundaki bireylerin kiloları kontrol grubundaki bireylerin kilolarından daha düşük bulunmuştur ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.05$ ). Talasemi major grubundaki bireylerin kilo standart sapma skoru kontrol grubundaki bireylere göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

### 4.2. Biyokimyasal Parametreler

#### 4.2.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Talasemi major grubundaki bireylerin serbest  $T_3$  düzeyleri ve kontrol grubundaki bireylerin serbest  $T_3$  düzeylerini arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.16$ ). Talasemi major grubundaki bireylerin serbest  $T_4$  düzeyleri kontrol grubundaki bireylerin serbest  $T_4$  düzeylerinden daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ , Tablo 4.1).

#### 4.2.2. İdrarda İyot Konsantrasyonu

Talasemi major grubundaki bireylerin idrardaki iyot düzeyleri kontrol grubundaki bireylerin idrardaki iyot düzeylerinden daha düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ , Tablo 4.1).



**Tablo 4.1.**Kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>TM (n=40)</b>	<b>P-değeri</b>
Cinsiyet (kız/erkek)	20 K/20 E	20 K/20 E	p=1.00
Yaş (yıl, ortalama ± SEM)	14.57 ± 0.625	15.23 ± 0.503	p=0.548
BMI-SDS (ortalama ± SEM)	0.13 ± 0.21	-0.32 ± 0.210	p=0.13
Transfüzyon ünitesi (ortalama (minimum-maksimum))	-	350 (140-554)	-
Hb (g/dL, ortalama ± SEM )	13.41 ± 0.23	9.78 ± 0.153	p<0.01
T <sub>3</sub> (pg/mL , ortalama ± SEM)	3.55 ± 0.79	3.39 ± 0.80	p=0.16
T <sub>4</sub> (ng/dL,ortalama ± SEM )	1.15 ± 0.025	1.07 ± 0.02	p<0.05
Boy Yaşı (ortalama ± SEM)	14.70 ± 0.55	13.24 ± 0.54	p<0.05
Kilo-SDS (ortalama ± SEM)	0.23 ± 0.20	-0.87 ± 0.22	p<0.01
Boy (ortalama ± SEM)	160.94 ± 250	153 ± 2.01	p<0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> , ortalama ± SEM)	21.58 ± 0.77	20.60 ± 0.59	p=0.44
Kilo (kg., ortalama ± SEM)	56.94 ± 2.96	49.26 ± 2.23	p=0.05
İdrarda İyot ( µg/L, x ±SEM) (minimum - maksimum)	79.43±8.30 (1.40-174.40)	49.32±8.28 (1.60-289.70)	p<0.01

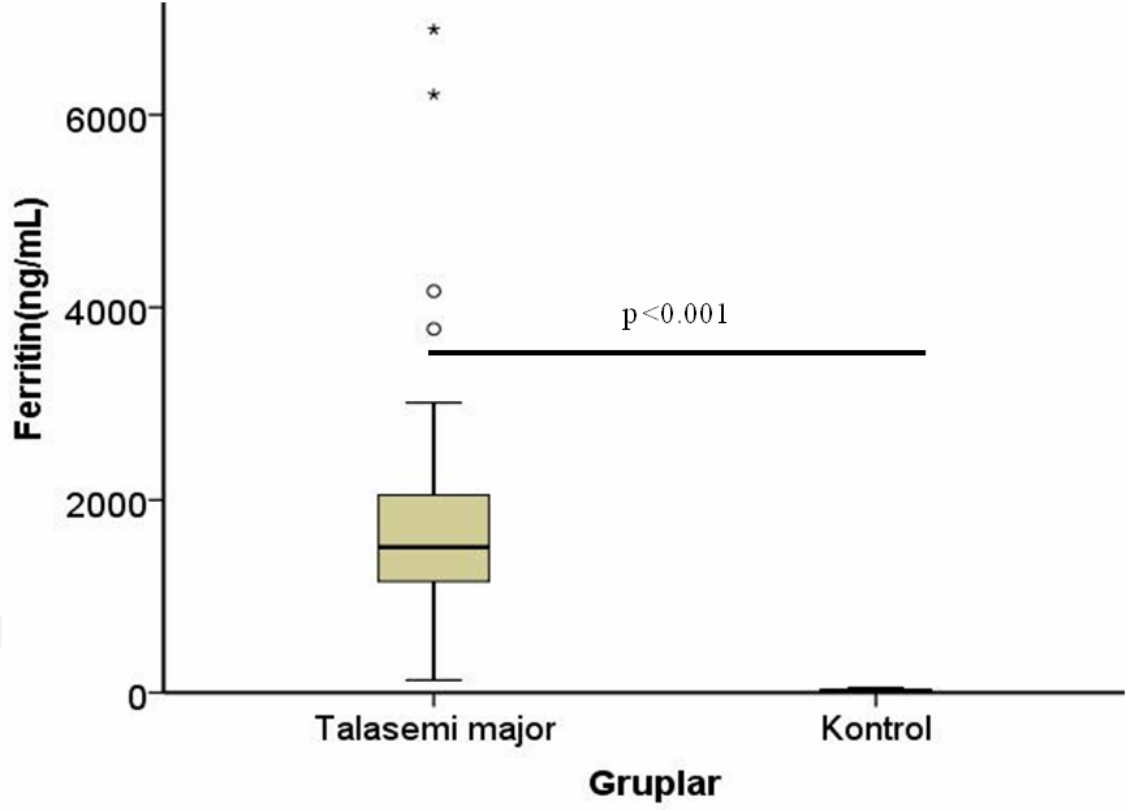
K, Kız; E, Erkek; TM, talasemi major; Hb, hemoglobin; T<sub>4</sub>, tetraiyodotironin; T<sub>3</sub>, triyodotironin BMI, vücut kitle indeksi; SEM, standart hata

#### **4.2.3. Ferritin Konsantrasyonları**

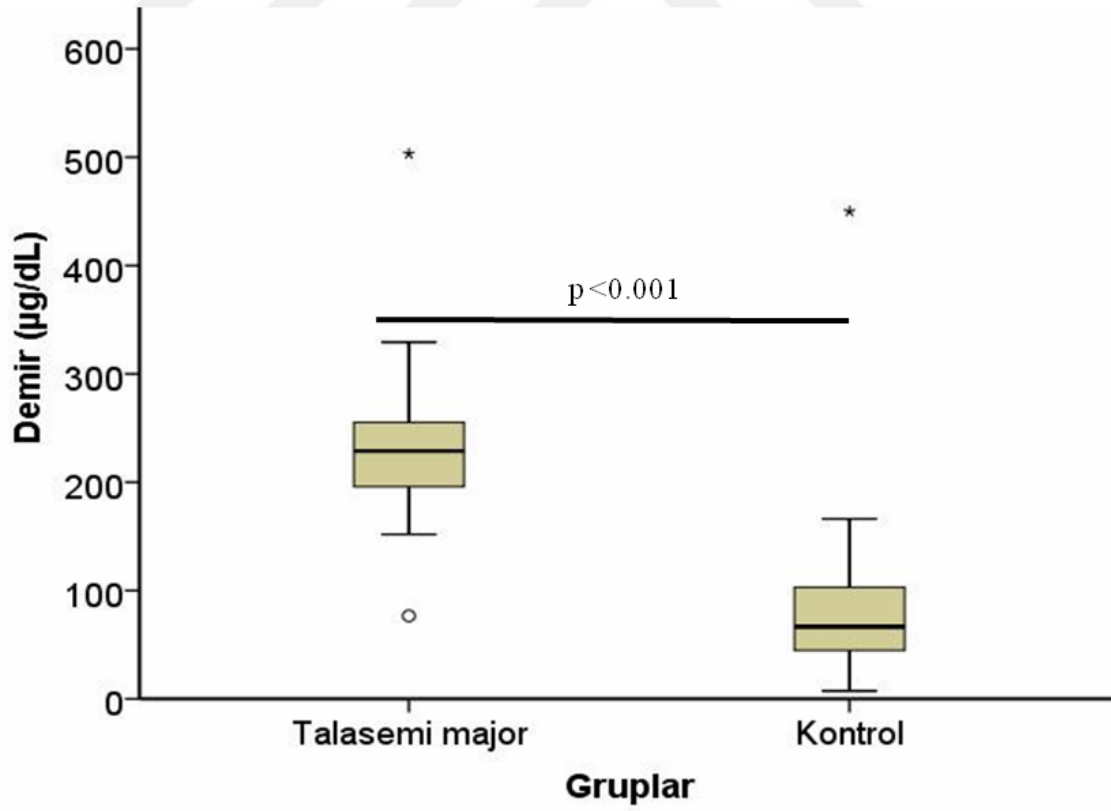
Kontrol ve talasemi major grupların ferritin konsantrasyonları Tablo 2 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki bulunan bireylerin ferritin konsantrasyonları, talasemi major grubundaki bireylerin ferritin konsantrasyonlarından daha düşük bulunmuştur (p<0.001).

#### **4.2.4. Demir Konsantrasyonları**

Kontrol ve talasemi major gruplarındaki konsantrasyonları Tablo 4.2 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Talasemi major grubundaki bireylerin demir konsantrasyonları kontrol grubunda bulunan bireylerin demir konsantrasyonlarından daha yüksek bulunmuştur (p<0.001 ve Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Kontrol ve talasemi major gruplarının ferritin konsantrasyonları.



Şekil 4.2. Kontrol ve talasemi major gruplarının demir konsantrasyonları.

#### 4.2.5. Selenoprotein P (SePP) Konsantrasyonları

Kontrol ve talasemi major grupların selenoprotein P (SePP) konsantrasyonları Tablo 4.2’de ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Talasemi major grubundaki bireylerin SePP konsantrasyonları kontrol grubundaki bireylerin SePP konsantrasyonlarından daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

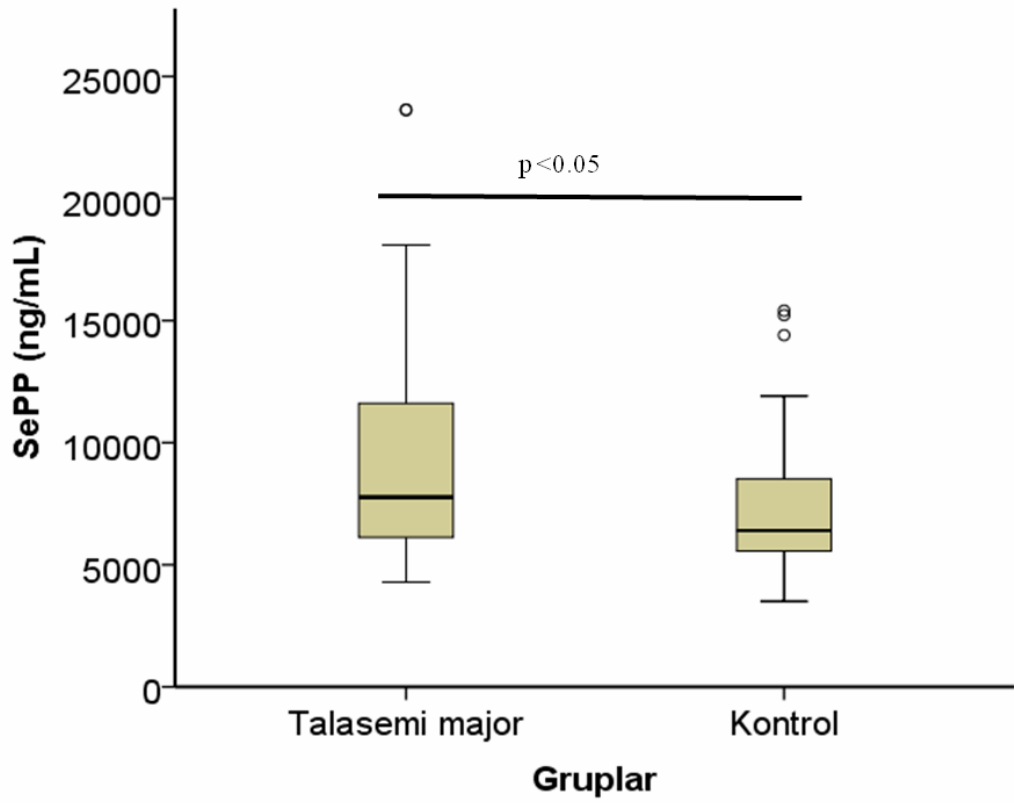
#### 4.2.6. Glutasyon Peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) Konsantrasyonları

Kontrol ve talasemi major grupların glutasyon peroksidaz 3 konsantrasyonları Tablo 4.2’de ve Şekil 4.4’de gösterilmiştir. Talasemi major grubundaki bireylerin glutasyon peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) konsantrasyonları kontrol major grubundaki bireylerin glutasyon peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) konsantrasyonlarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak, istatistik olarak anlamlı değildir ( $p=0.054$ ).

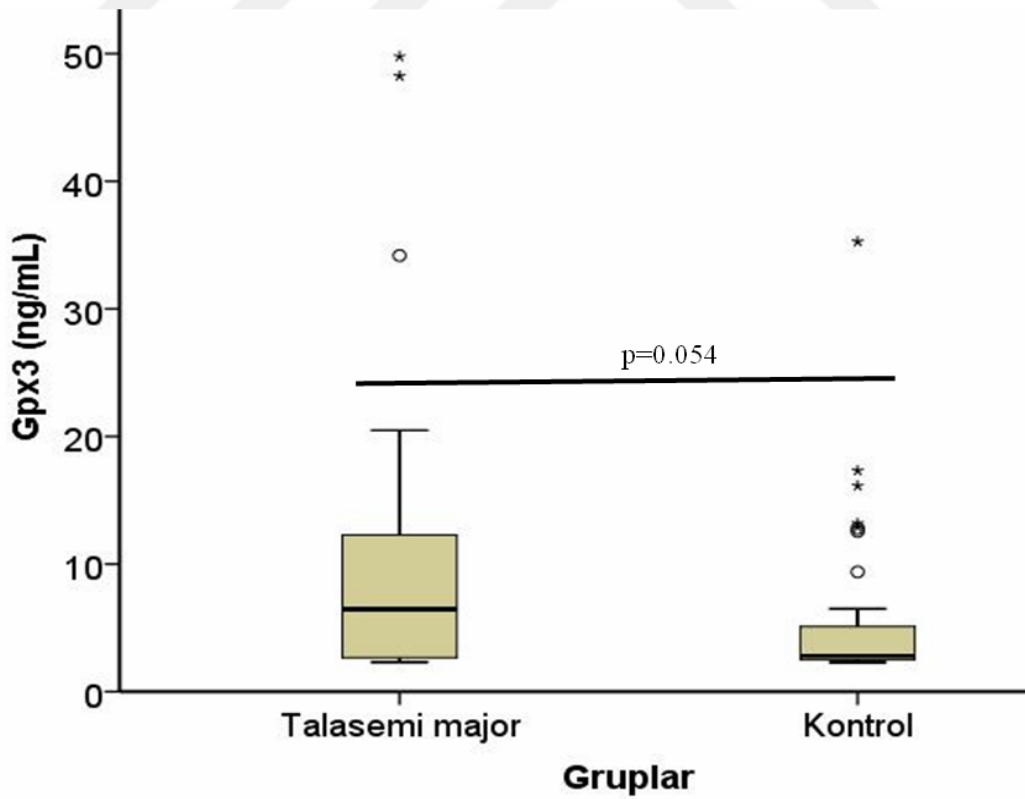
**Tablo 4.2.** Kontrol ve talasemi gruplarındaki biyokimyasal parametreleri.

	Kontrol (n=40)	TM (n=40)	p-değeri
Ferritin (ng/mL, ortalama $\pm$ SEM) (minimum - maksimum)	22.53 $\pm$ 53.90 (2.20-2.21)	1890 $\pm$ 217.26 (130.50 – 6885.30)	p<0.001
Demir ( $\mu$ g/dL, ortalama $\pm$ SEM) (minimum - maksimum)	81.47 $\pm$ 11.16 (7.30-450)	228.28 $\pm$ 10.23 (76.60- 503.20)	p<0.001
SePP (ng/mL, ortalama $\pm$ SEM) (minimum - maksimum)	7365.83 $\pm$ 468.40 (3500.88-15407.29)	9317.86 $\pm$ 731.25 (4290.37-23641.26)	p<0.05
GPX <sub>3</sub> (ng/mL, ortalama $\pm$ SEM) (minimum - maksimum)	5.74 $\pm$ 1.062 (2.30-35.27)	9.23 $\pm$ 1.76 (2.31-49.78)	p=0.054

TM, talasemi major; SePP, selenoprotein P; GPX<sub>3</sub>, glutasyon peroksidaz 3; SEM, standart hata. Değerler ortalama (minimum-maksimum) olarak verildi.



Şekil 4.3. Kontrol ve talasemi major gruplarının SePP konsantrasyonları.

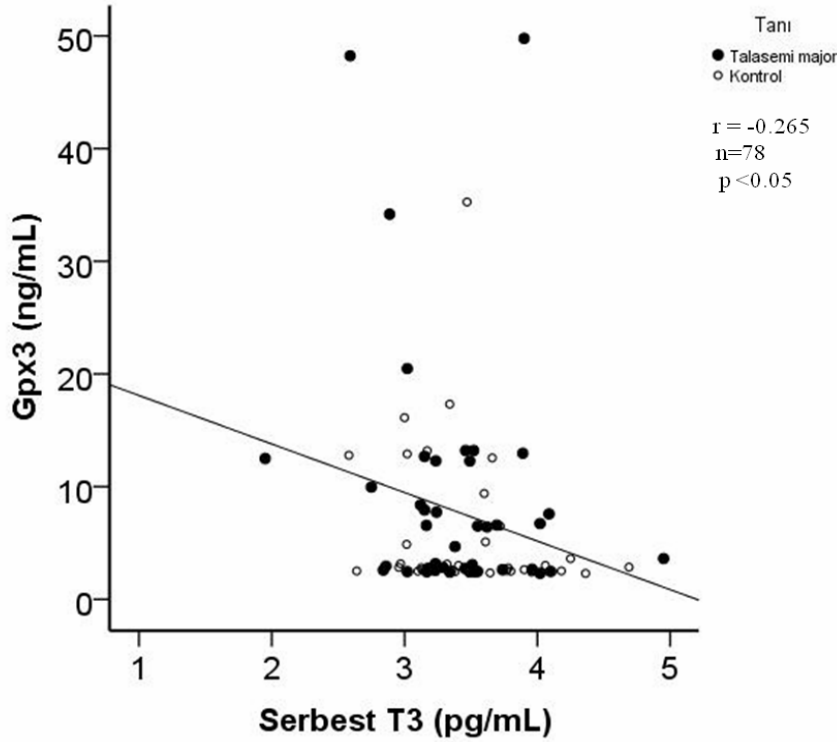


Şekil 4.4. Kontrol ve talasemi major gruplarının GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları.

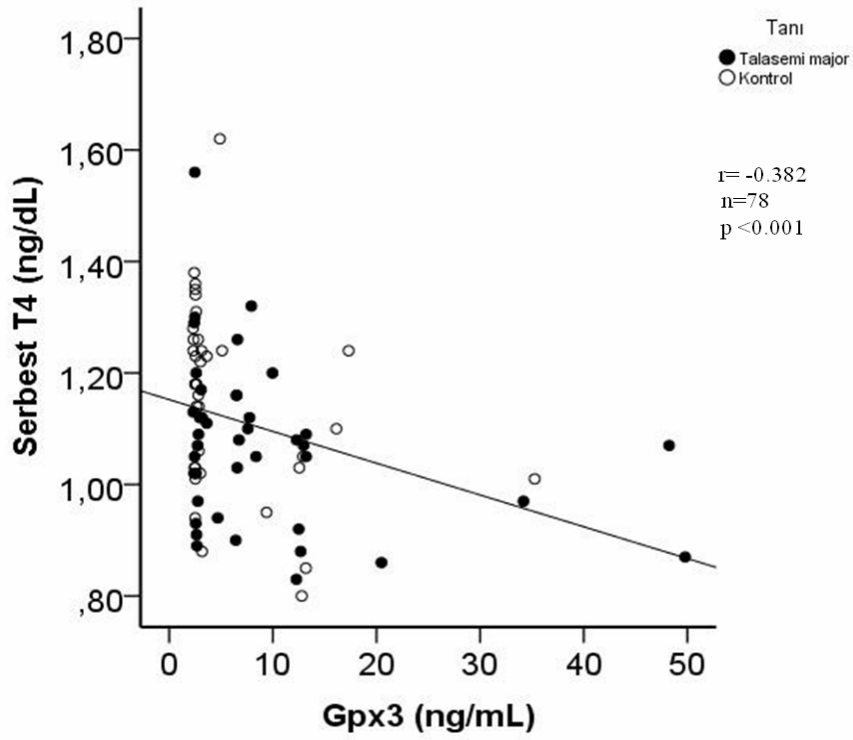
### 4.3. Korelasyonlar

#### 4.3.1. Kontrol ve Talasemi major Gruplarındaki Bireylerde Görülen Korelasyonlar

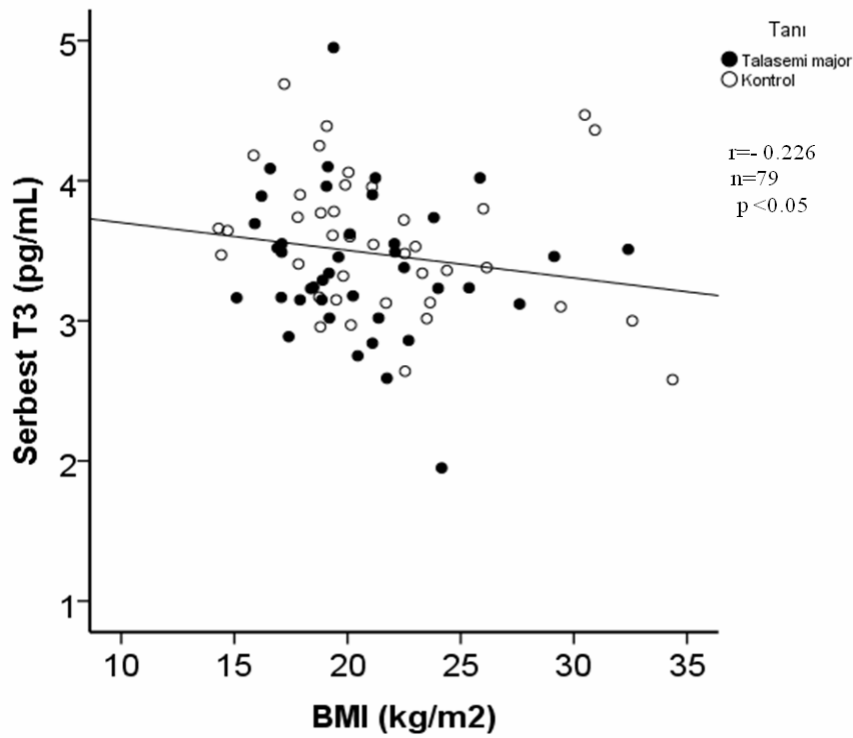
Kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin GPX<sub>3</sub> ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = - 0.265$ ,  $p < 0.05$ , Şekil 4.5). Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin GPX<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = - 0.382$ ,  $p < 0.001$ , Şekil 4.6). Kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin BMI ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = - 0.226$ ,  $p < 0.05$ , Şekil 4.7). Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin demir konsantrasyonu ile anti-TPO aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r = 0.274$   $p < 0.05$ ) Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin ferritin ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = - 0.238$   $p < 0.05$ , Şekil 4.8). Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin ferritin ve idrar iyot konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = - 0.329$   $p < 0.01$ ). Tüm bireylerin serbest T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub> arasında konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r = 0.361$   $p < 0.05$ , Şekil 4.9).



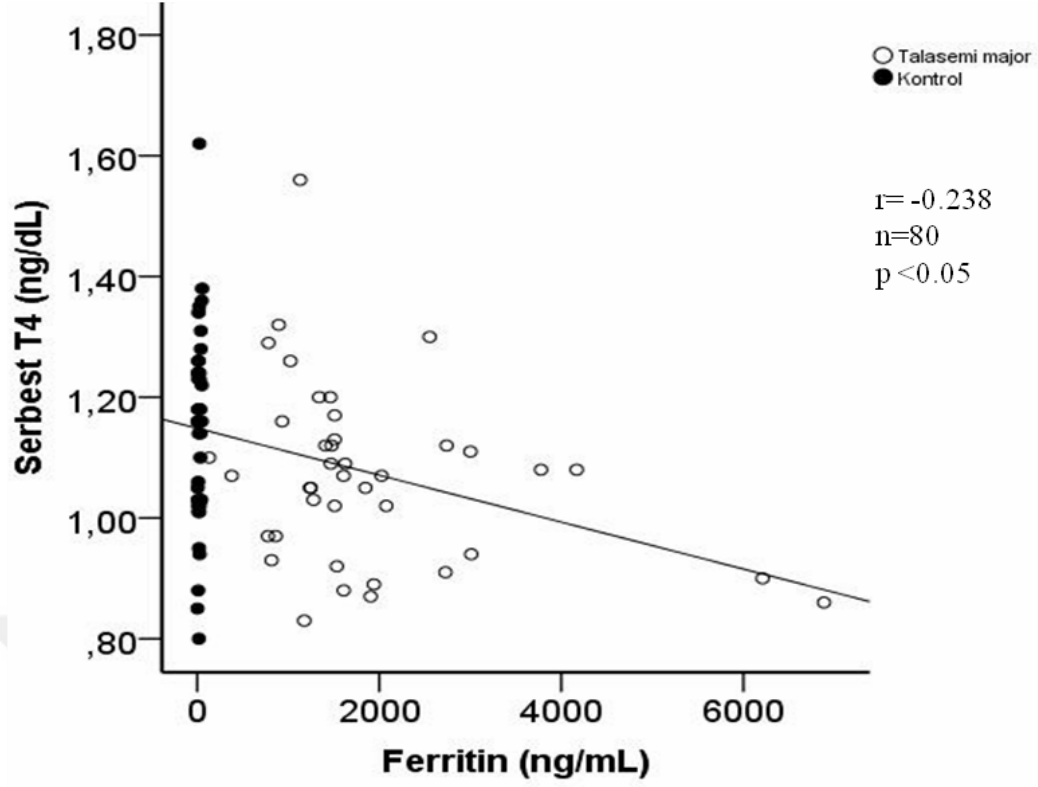
Şekil 4.5. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları ve GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon.



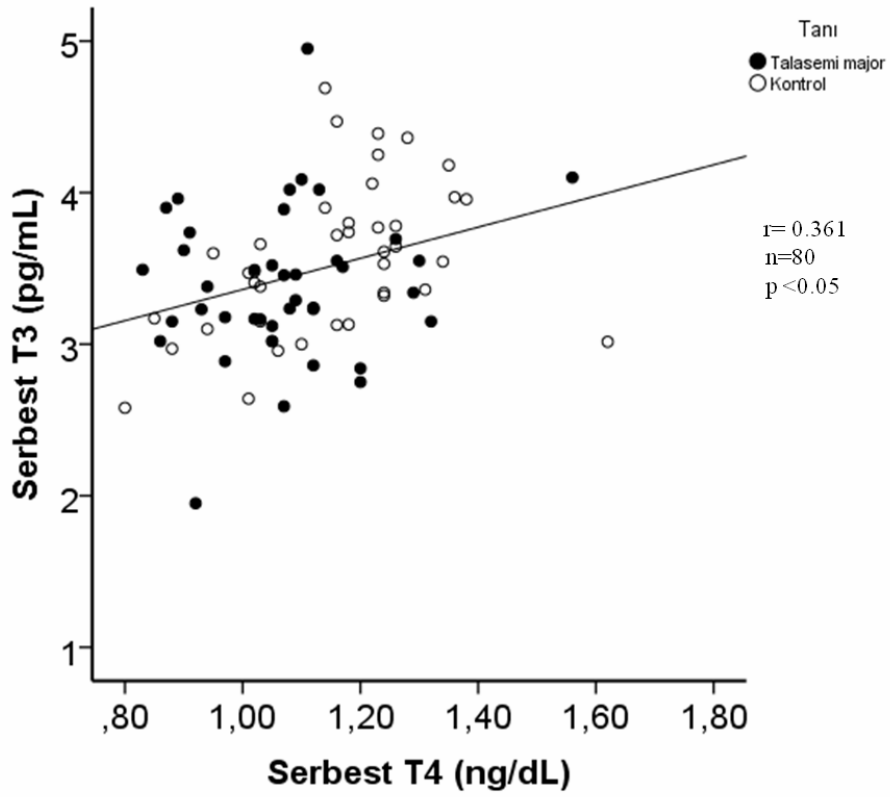
Şekil 4.6. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> ve GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon.



Şekil 4.7. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları ve BMI ölçümü arasındaki korelasyon



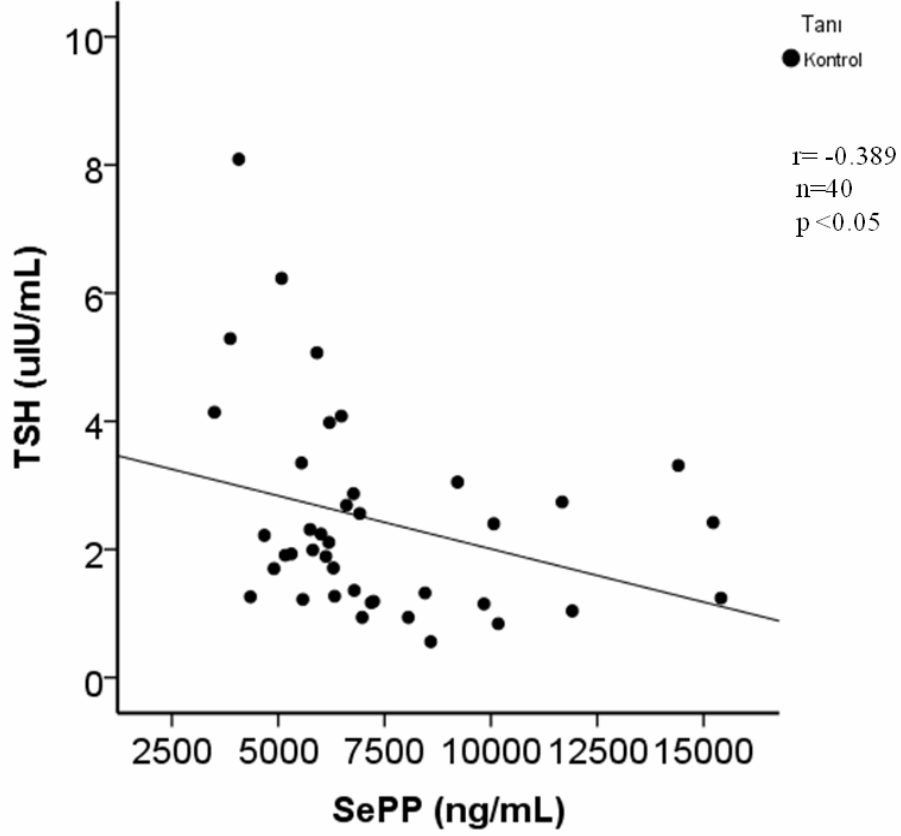
Şekil 4.8. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları ve ferritin konsantrasyonu arasındaki korelasyon



Şekil 4.9. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonu arasındaki korelasyon

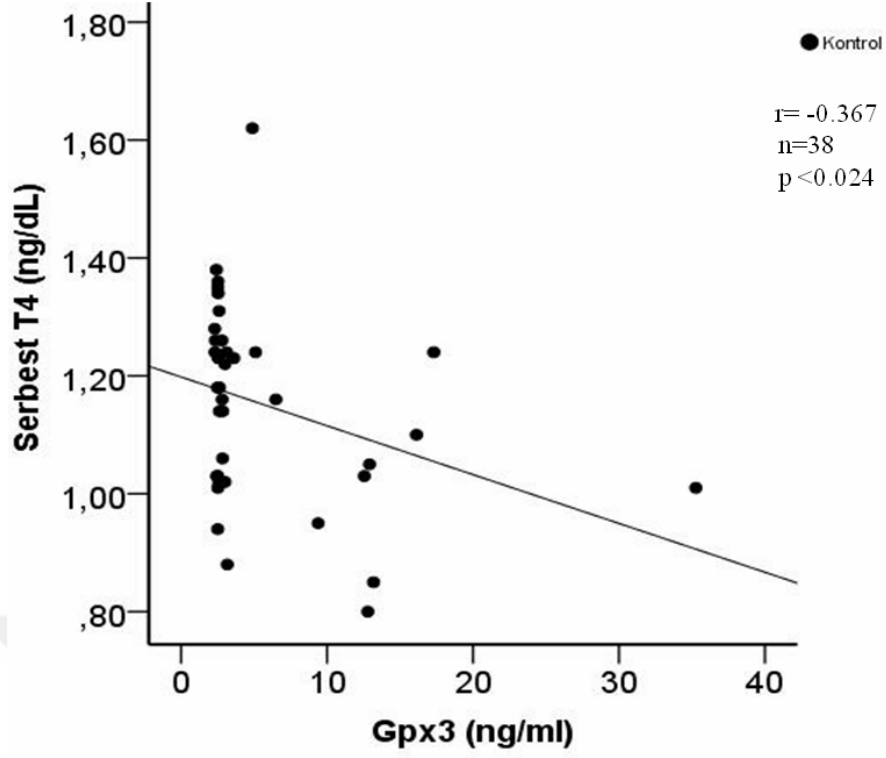
#### 4.3.2. Kontrol Grubundaki Bireylerde Görülen Korelasyonlar

Sağlıklı grubunun oluşturan bireylerin SePP ve TSH konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = -0.389$   $p < 0.05$  Şekil 4.10). GPX<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = -0.367$   $p < 0.05$  Şekil 4.11). Kontrol grubundaki bireylerin ve serbest T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r = 0.464$   $p < 0.01$  Şekil 4.12).

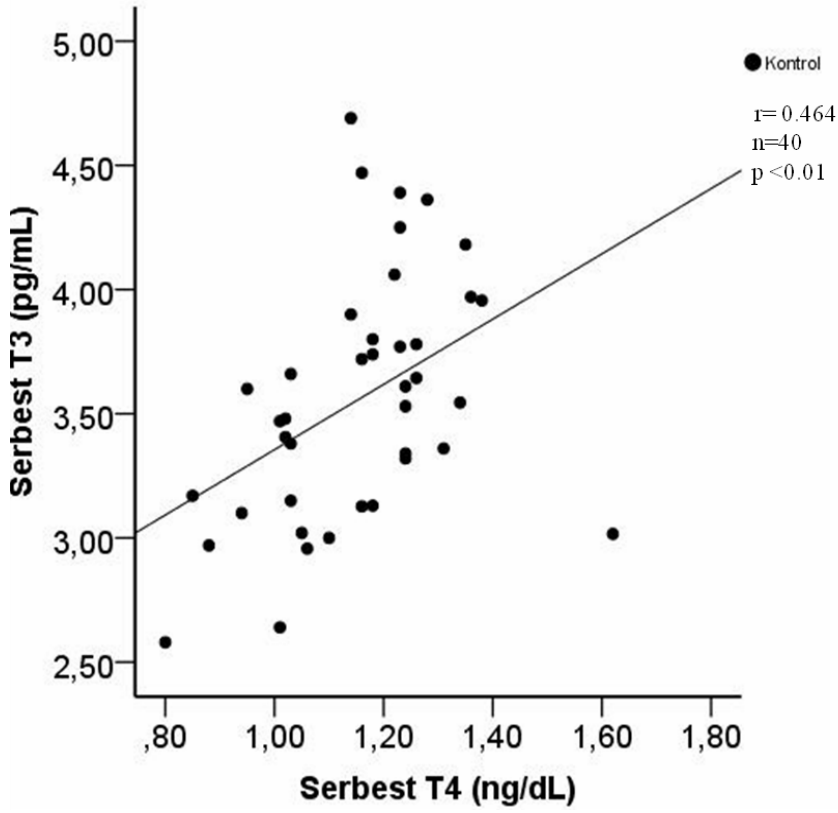


Şekil 4.10. Kontrol grubundaki bireylerin TSH konsantrasyonları ve SePP konsantrasyonları arasındaki korelasyon.





Şekil 4.11. Kontrol gruplardaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonu ve GPX<sub>3</sub> konsantrasyonları arasındaki korelasyon



Şekil 4.12. Kontrol gruplardaki bireylerin serbest T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonu arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Talasemi major hastaları yaşamlarını devam ettirebilmek için düzenli olarak kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Ancak, bu kan transfüzyonları zamanla hastaların dokularında demir birikimine neden olur. Artmış demir, talasemi hastalarında oksidatif stres ve doku hasarının gelişmesine neden olur. Bu nedenle hastalar dokulardaki demiri uzaklaştırmak için düzenli olarak demir şelatörü kullanırlar. Yapılan düzenli transfüzyon ve şelatör tedavileri ile TM hastalarının yaşam süreleri oldukça artmıştır. Ancak, hastalığa sekonder olarak gelişen kardiyak ve endokrin komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Büyüme geriliği, hipogonadizm, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm talasemi hastalarında sıklıkla görülen endokrin komplikasyonlardır (Borgna-Pignatti ve ark., 2004).

Tiroid fonksiyon bozukluğu talasemi hastalarında sık görülen endokrin komplikasyonlarından biridir. Talasemi major hastalarında görülen hipotiroidizm çoğunlukla demir birikimiyle ilişkilendirilmiştir (Chirico ve ark., 2013). Ancak, iyot, çinko ve selenyum gibi mineraller de tiroid fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. Tiroid, selenyum içeriği yüksek olan ve yapısında birçok selenoprotein içeren organlardan biridir. Hemoliz, ineffektif eritropoez ve demir birikimine bağlı olarak artan oksidatif hasar nedeniyle talasemi hastalarında selenoprotein yapısındaki antioksidanların düzeylerinde azalma görülebilir. Bu nedenle, bu hastalarda selenyum ihtiyacı daha fazla olabilir ve yeterince selenyum içeren yiyeceklerle beslenmeyen hastalarda selenyum eksikliğine bağlı olarak da tiroid hormon sentezinde bozukluklar görülebilir. Talasemi major hastalarında selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur. Ancak, yapılan literatür taramasında selenyumun depo ve taşınmasında görevli olan SePP'nin talasemi hastalarında çalışıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmada, talasemi major ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda selenyumun depo ve taşınmasında görevli olan Selenoprotein P ve Glutatyon peroksidaz 3 konsantrasyonları ölçüldü. Talasemi major hastalarında Selenoprotein P konsantrasyonlarının ölçüldüğü bir başka çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu nedenle, bu çalışma bu alandaki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Doku ve organlardaki selenoproteinlerin düzeylerini göstermek için biyopsi yapmak gerekir. Plazma selenoproteinleri direk olarak dokudaki selenoproteinlerin düzeyini göstermez ancak selenoproteinlerin düzeyleri hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Hem GPX<sub>3</sub> hem de SePP plazma selenoproteinleridir ve ciddi selenyum eksikliklerinde düzeyleri düşer. Selenoprotein P karaciğer tarafından salgılanıp kan dolaşımına geçer ve plazma selenyumunun %50'ini oluşturur ve selenyum dağıtım ve depolama proteini gibi davranır (Schomburg ve ark., 2003; Burk ve ark., 2006; Renko ve ark., 2009). Selenyum eksikliğinde vücutta Se tutmayı sürdürmektedir. Çalışmamızda TM hastalarının SePP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Talasemi major hastalarında SePP düzeylerinin yüksek olmasının bir nedeni yapılan transfüzyonlara bağlı olarak SePP düzeylerinin fazla olması olabilir çünkü eritrositler içinde selenyum fazla miktarda bulunmaktadır (Stefanowicz ve ark., 2013). Eritrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan selenyum karaciğerde SePP sentezlenmesi için kullanılabilir. Talasemilerde demir birikimine bağlı olarak sürekli bir inflamasyon durumu vardır. SePP inflamasyonu azaltmada görev alan birçok selenoproteine de selenyum desteği verir. Bu hastalarda yüksek bulunmasının bir sebebi de bu olabilir. Fazla SePP sentezlenmesinin nedenlerinden biri bu hastalarda demir birikimine bağlı olarak artan oksidatif stres nedeniyle antioksidan ihtiyacının artması olabilir. Tiroid bezindeki oksidatif stresin artması nedeniyle yapısında selenosistein içeren GPX<sub>3</sub> ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) gibi antioksidanlara daha fazla ihtiyaç duyulabilir. Nitekim çalışmamızda da GPX<sub>3</sub> düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Ancak, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir). Bu enzimlerin yapısında bulunan selenyumun karşılanması için karaciğerde daha fazla SePP sentezlenmiş olabilir. Hipotiroidi tanısı almış TM hastaları çalışmamıza dahil edilmedi. Yeni tanı almış hipotiroidili bir hastada selenoprotein düzeylerinin ölçülmesi durumunda SePP ve GPX<sub>3</sub> konsantrasyonlarını düşük düzeylerde bulabilirdik. Diyetle alınan selenyum azaldığında yada SePP depoları tükendiğinde diğer selenoproteinlerin düzeyi de düşebilir ve sonuçta hipotiroidi oluşabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada Graves ve Haşimadolu hastalarının SePP düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Federige ve ark., 2017). Çalışmamızda kontrol grubundaki bireylerin ikisinde TSH düzeyleri normal laboratuvar sınırının üstünde bulundu. Bu iki hastanın SePP düzeyleri tüm olgular içindeki en düşük SePP düzeyleriydi. Bu bireylerde SePP depoları bitince selenyum eksikliğine bağlı olarak yapısında selenyum içeren antioksidanların ve

deiyonidazların düzeyi azalmış olabilir. Bunu tolere etmek için TSH artmış olabilir. Elbette bu duruma sebep olan başka etkenlerin de olabileceği unutulmamalıdır.

Talasemi majorda yaygın olarak ve daha çok hayatın ikinci on yılında görülen endokrin komplikasyonlarından biri hipotiroidizmdir (Bazi ve ark., 2018). Tiroid bezinde biriken demir de hipotiroidizme sebep olabilir. Yapılan bir çalışmada 105 talasemi major hastasıyla 105 sağlıklı bireyin serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH seviyeleri karşılaştırılmıştır (Asad ve ark., 2016). Talasemi major grubunun serum T<sub>4</sub> seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada talasemi major grubunun serum TSH seviyeleri de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Asad ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda TM ve kontrol gruplarının TSH, ve T<sub>3</sub> değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı, ancak talasemi major grubundaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> düzeyleri kontrol grubundaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> düzeylerinden daha düşük bulundu. Bu iki çalışmada farklılığın sebebi çalışmaya dahil edilen olguların yaş aralığının ya da klinik özelliklerinin farklı olması olabilir. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 15.23 yıldır. İlerleyen yaşlarda düzenli şelasyon tedavisi almayan hastalarda hipotiroidi gelişebilir. Çalışmamızda ferritin ile T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulundu. Bu durum bize hastaların ferritin değerleri arttıkça tiroid fonksiyonlarının da bozulabileceğini gösterebilir. Bir başka çalışmada ise 72 talasemi major hastasını 8 yıl takip ederek tiroid fonksiyon bozukluğunu araştırmışlar ve demir birikiminin tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yüksek olduğunu ve düzenli şelasyon tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyonlarının düzeldiğini göstermişlerdir (Chirico ve ark., 2013). Diğer bir çalışmada endokrin açılarından değerlendirilen 89 talasemi major hastasının %13'ünde hipotiroidizm bulunmuştur (Sharma ve ark., 2016). Hipotiroidizm TM hastalarında yaygın görülen önemli bir endokrinolojik sorundur ve demir birikimi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Demirin direk kendisinin tiroid bezine zarar verebileceği gibi oksidatif stresi artırarak dolaylı yoldan selenyum eksikliğine yol açarak da hipotiroidizme neden olabilir. Bu nedenle şelatör tedavisine uyum TM hastaları için önemlidir.

Diğer eser elementler gibi insan vücudunda iyotda önemli bir elementtir ve en güçlü antioksidanlardan biridir. Bir çalışmada normal tiroid fonksiyonları olan 25 beta talasemi major hastasında 3 hafta ile günde 3 kez 20 mg iyot verilerek tiroid hormonların ve TSH konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (Alexandrides ve

ark., 2000). Dięer bir çalışmada ise rastgele seçilen 60 talasemi ve 36 kontrol grubunda idrarda iyot değerlerine bakılmıştır ve idrarda iyot talasemi hastalarında çok dūřuk bulunmuştur (El Beshlawy ve ark.,2014). Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da talasemi major hastalarının idrar iyot konsantrasyonları kontrol grubundaki bireylerin idrar iyot konsantrasyonlarından daha dūřuk bulundu. Bu dūřüklüęün sebebi olarak iyottan fakir beslenme, iyot emilim ve metabolizmasında bozukluklar ile açıklanabilir. Ayrıca, demirce zengin olan yiyeceklerin talasemi major hastalarında kısıtlanması ve kalp sorunları olanlarda tuz kısıtlamasının getirilmesi gibi sorunlar iyot eksikliğini açıklayabilir. Dokularda özellikle de tiroid bezinde biriken demir de organ hasarına yol açarak iyot eksikliğine yol açabilir. Çalışmamızda idrar iyot dūzeyleri serum ferritin dūzeyleri arasında negatif korelasyon bulunması da bu olasılığı desteklemektedir. Talasemi hastalarında iyot eksikliğine bağlı olarak hipotiroidi gelişebilir. Ancak, selenoproteinler hidrojen peroksidi azaltarak peroksit hasarını önleyebilir ve hipotiroidi oluşmasına engel olabilir. Bu alışmada TM hastalarında görülen artmış SePP dūzeylerinin bir nedeni de bu olabilir. Ancak, selenyum eksikliği durumunda peroksit hasarı engellenemeyeceği için bu hastalarda iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi gelişebilir.

Glutasyon peroksidaz, peroksidaz aktivitesi nedeniyle  $H_2O_2$ 'yi suya ve diğer peroksitleri de alkollere dnūřtrerek organizmayı oksidatif hasardan korur. Birkaç çalışmada transfüzyona bağımlı talasemi major hastalarında glutasyon peroksidaz aktivitesi yüksek bulunmuştur (Bartfay ve Bartfay, 2001; Ozturk ve ark., 2015). Bir başka çalışmada glutasyon peroksidaz aktivitesi talasemi major ve kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmış ve talasemi major grubunun glutasyon peroksidaz aktivitesi kontrol grubuna göre daha az olduğu grlmūřtr (Naithani ve ark., 2006; Matayatsuk ve ark., 2007). Bir çalışmada ise glutasyon peroksidaz aktivitesi demir birikimi ve selenyum dūzeyi ile ilişkilendirilmiştir (Bartfay ve ark., 1999). İnsan tiroit hücrelerinde GPX<sub>3</sub> en fazla olandır dolayısıyla tiroidin yüksek selenyum içeriğine katkıda bulunur (Kohrle ve Gartner, 2009). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının GPX<sub>3</sub> dūzeyleri arasında fark bulunmadı Ancak, kontrol ve talasemi major gruplarındaki bireylerin GPX<sub>3</sub> ile serbest T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Azalan T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>' kompanse etmek için GPX<sub>3</sub> konsantrasyonu da artmış olabilir.

Sonuç olarak talasemilerde SePP ilk olarak bu çalışmada ölçülmüştür ve talasemilerde SePP'nin tiroid metabolizmasındaki rolünün aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir. Sağlıklı bireylerde SePP azaldıkça TSH'nin artması selenyumun tiroid fonksiyonları için gerekli olabileceğini göstermektedir. Talasemi major hastalarında SePP düzeylerinin yüksek bulunması tiroid fonksiyonları için daha fazla selenyuma ihtiyaç duyulduğunu gösterebilir. Talasemi major hastalarında hipotiroidi görülme sıklığının fazla olması nedeniyle bu hastaların düzenli aralıklarla tiroid fonksiyon testlerinin yapılması gereklidir. TSH değerlerinde yükseklik, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde azalma durumlarında hastaların endokrinolojik takipleri yapılmalı ve iyot, selenyum gibi mineral destekleri yapılmalıdır. Demir birikiminin bu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gösterildiğinden TM hastalarının düzenli şelasyon tedavisine uyumları sağlanmalıdır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Gruplardaki talasemi major ve kontrol arasında yaşları arasında fark bulunmadı.
2. Gruplardaki talasemi major ve kontrol arasında cinsiyetleri arasında da fark bulunmadı.
3. Kontrol grubundaki bireylerin hemoglobin (Hb) değerleri talasemi major grubundaki bireylerden daha yüksek bulundu.
4. Kontrol grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi (BMI) ile talasemi major grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi (BMI) arasında fark bulunmadı.
5. Talasemi major grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi standart sapması skoru (BMI-SDS) ile kontrol grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi standart sapması skoru (BMI-SDS) arasında fark bulunmadı
6. Talasemi major grubundaki bireylerin boy yaşı kontrol grubundaki bireylerin boy yaşına göre daha düşük bulundu.
7. Talasemi major grubundaki bireylerin boyu kontrol grubundaki bireylerin boylarına göre daha düşük bulundu.
8. Talasemi major grubundaki bireylerin kilo standart sapma skoru kontrol grubundaki bireylere göre daha düşük bulundu
9. Talasemi major grubundaki bireylerin serbest TSH ve T<sub>3</sub> düzeyleri ile kontrol grubundaki bireylerin serbest TSH ve T<sub>3</sub> düzeyleri arasında fark bulunamadı.
10. Talasemi major grubundaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> düzeyleri kontrol grubundaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> düzeylerinden daha düşük bulundu
11. Talasemi major grubundaki bireylerin idrardaki iyot düzeyleri kontrol grubundaki bireylerin idrardaki iyot düzeylerinden daha düşük bulundu.

12. Kontrol grubundaki bulunan bireylerin ferritin konsantrasyonları, talasemi major grubundaki bireylerin ferritin konsantrasyonlarından daha düşük bulundu.
13. Talasemi major grubundaki bireylerin demir konsantrasyonları kontrol grubunda bulunan bireylerin demir konsantrasyonlarından daha yüksek bulundu.
14. Talasemi major grubundaki bireylerin selenoprotein P (SePP) konsantrasyonları, kontrol grubundaki bireylerin SePP konsantrasyonlarından daha yüksek bulundu.
15. Talasemi major grubundaki bireylerin glutatyon peroksidaz 3 (GPX<sub>3</sub>) konsantrasyonları kontrol grubundaki bireylerin GPX<sub>3</sub> konsantrasyonlarından daha yüksek bulundu, ancak arasındaki fark istatistik olarak anlamlı değildi.
16. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin GPX<sub>3</sub> ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulundu.
17. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin GPX<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulundu.
18. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin ferritin ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulundu.
19. Talasemi major ve kontrol gruplarındaki bireylerin serbest T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub> arasında konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulundu.
20. Kontrol grubundaki bireylerin SePP ve TSH konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulundu.

Bu araştırmanın sonuçlarına göre önerilerimiz:

1. Sağlıklı bireylerde SePP azaldıkça TSH'ın artması selenyumun tiroid fonksiyonları için gerekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, selenyumdan fakir diyetle beslenmek tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğinden selenyumca zengin gıdaların tüketilmesi önemlidir.



- 2 Talasemilerde SePP'nin tiroid metabolizmasındaki rolünün aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir. Talasemilerde gerek SePP gerekse tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek birçok faktör olabilir. Hipotiroidi tanısı almış ancak tedavi başlanmamış TM hastalarında SePP düzeylerinin bakılması çok açıklayıcı bilgiler sunabilir.
- 3 Talasemi major hastalarında SePP düzeylerinin yüksek bulunması tiroid fonksiyonları için daha fazla selenyuma ihtiyaç duyulduğunu gösterebilir.
- 4 Talasemi major hastalarında hipotiroidi görülme sıklığının fazla olması nedeniyle bu hastaların düzenli aralıklarla tiroid fonksiyon testlerinin yapılması gereklidir. TSH değerlerinde yükseklik, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde azalma durumlarında hastaların endokrinolojik takipleri yapılmalı ve iyot, selenyum gibi mineral destekleri yapılmalıdır.
5. Demir birikiminin bu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluna yol açabileceği önceki çalışmalarla gösterildiğinden TM hastalarının düzenli şelasyon tedavisine uyumları sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

Achouba, A., Dumas, P., Ouellet, N., Lemire, M., & Ayotte, P. Plasma levels of selenium-containing proteins in inuit adults from nunavik. *Environment international*. 2016; 96: 8-15.

Al-Akhras, A., Badr, M., El-Safy, U., Kohne, E., Hassan, T., Abdelrahman, H., . . . Zakaria, M. Impact of genotype on endocrinal complications in beta-thalassemia patients. *Biomedical reports*. 2016; 4 (6): 728-736.

Alexandrides, T., Georgopoulos, N., Yarmenitis, S., & Vagenakis, A. G. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with beta-thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2000; 143 (3): 319-325.

Arthur, J. R., Nicol, F., & Beckett, G. J. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. *The Biochemical journal*. 1990; 272 (2): 537-540.

Asad, Z. T., Ghazanfari, M., Naleini, S. N., Sabagh, A., & Kooti, W. Evaluation of serum levels in t3, t4 and tsh in beta-thalassemic patients referred to the abuzar hospital in ahwaz. *Electronic physician*. 2016; 8 (7): 2620-2624.

Aydinok, Y. D., S. Polat, A. Kavakli, K. Nigli, G. Coker, M. Kantar, M. Cetingul, N. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *Journal of tropical pediatrics*. 2002; 48 (1): 50-54.

Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., & Belviranli, M. Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, copper and iron--their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. *Acta clinica Croatica*. 2013; 52 (2): 151-156.

Bartfay, W. J., & Bartfay, E. Selenium and glutathione peroxidase with beta-thalassemia major. *Nursing research*. 2001; 50 (3): 178-183.

Bartfay, W. J., Lehotay, D. C., Sher, G. D., Bartfay, E., Tyler, B., Luo, X., & Liu, P. P. Erythropoiesis: Comparison of cytotoxic aldehyde generation in beta-thalassemia patients chelated with deferoxamine or deferiprone (II) versus no chelation. *Hematology*. 1999; 4 (1): 67-76.

El Beshlawy A., Fawaz L., Hamdy M., Kamel AK., Mohamed W., Sabry A., Schaalán M. Urinary Iodine in Egyptian Patients with Thalassemia Major: A Focus on its Potential Contributing Impact on Consequent Hypothyroidism. 2015;6-1

Bates, J. M., Spate, V. L., Morris, J. S., St Germain, D. L., & Galton, V. A. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. *Endocrinology*. 2000; 141 (7): 2490-2500.

Baur, A., Buchfelder, M., & Kohrle, J. Expression of 5'-deiodinase enzymes in normal pituitaries and in various human pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*. 2002; 147 (2): 263-268.

Bazi, A., Harati, H., Khosravi-Bonjar, A., Rakhshani, E., & Delaramnasab, M. Hypothyroidism and hypoparathyroidism in thalassemia major patients: A study in Sistan and Baluchestan province, Iran. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2018; 16 (2): e13228.

Becker, N. P., Martitz, J., Renko, K., Stoedter, M., Hybsier, S., Cramer, T., & Schomburg, L. Hypoxia reduces and redirects selenoprotein biosynthesis. *Metallomics : integrated biometal science*. 2014; 6 (5): 1079-1086.

Beckett, G. J., & Arthur, J. R. Selenium and endocrine systems. *The Journal of endocrinology*. 2005; 184 (3): 455-465.

Berry, M. J., Banu, L., Chen, Y. Y., Mandel, S. J., Kieffer, J. D., Harney, J. W., & Larsen, P. R. Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*. 1991a; 353 (6341): 273-276.

Berry, M. J., Banu, L., & Larsen, P. R. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*. 1991b; 349 (6308): 438-440.

Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*. 2002; 23 (1): 38-89.

Borgna-Pignatti, C., Rugolotto, S., De Stefano, P., Zhao, H., Cappellini, M. D., Del Vecchio, G. C., . . . Cnaan, A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004; 89 (10): 1187-1193.

Bulow Pedersen I, K. N., Carle A, Schomburg L, Kohrle J, Jorgensen T, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed graves' disease: A population-based study. *Clinical endocrinology*. 2013.

Burk, R. F., & Hill, K. E. Regulation of selenium metabolism and transport. *Annual review of nutrition*. 2015; 35: 109-134.

Burk, R. F., Hill, K. E., Motley, A. K., Austin, L. M., & Norsworthy, B. K. Deletion of selenoprotein p upregulates urinary selenium excretion and depresses whole-body selenium content. *Biochimica et biophysica acta*. 2006; 1760 (12): 1789-1793.

Burmeister, L. A., Pachucki, J., & St Germain, D. L. Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in the rat cerebral cortex by both pre- and posttranslational mechanisms. *Endocrinology*. 1997; 138 (12): 5231-5237.

Canatan, D. Thalassemias and hemoglobinopathies in turkey. *Hemoglobin*. 2014; 38 (5): 305-307.

Canatan, D. Aydınok, Y. Talasemi ve hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi 2007, s: 159-161

Capellini MD Cohan A, Porter. J., Taher A, Viprakasit V. Talaseminin klinik yönetim rehberi, 2016, p: 24-25

Carle, A., Krejbjerg, A., & Laurberg, P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2014; 28 (4): 465-479.

Chirico, V., Lacquaniti, A., Salpietro, V., Luca, N., Ferrau, V., Piraino, B., . . . Arrigo, T. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: Ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *European journal of endocrinology*. 2013; 169 (6): 785-793.

Chiu-Ugalde, J., Wirth, E. K., Klein, M. O., Sapin, R., Fradejas-Villar, N., Renko, K., . . . Schweizer, U. Thyroid function is maintained despite increased oxidative stress in mice lacking selenoprotein biosynthesis in thyroid epithelial cells. *Antioxidants & redox signaling*. 2012; 17 (6): 902-913.

Claster, S., Wood, J. C., Noetzli, L., Carson, S. M., Hofstra, T. C., Khanna, R., & Coates, T. D. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *American journal of hematology*. 2009; 84 (6): 344-348.

Colah, R., Gorakshakar, A., & Nadkarni, A. Global burden, distribution and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin e disorders. *Expert review of hematology*. 2010; 3 (1): 103-117.

Contempre, B., Dumont, J. E., Deneff, J. F., & Many, M. C. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: A possible role in myxoedematous cretinism. *European journal of endocrinology*. 1995; 133 (1): 99-109.

De Sanctis, V., Soliman, A., Candini, G., Campisi, S., Anastasi, S., & Iassin, M. High prevalence of central hypothyroidism in adult patients with beta-thalassemia major. *Georgian medical news*. 2013; (222): 88-94.

DePalo, D., Kinlaw, W. B., Zhao, C., Engelberg-Kulka, H., & St Germain, D. L. Effect of selenium deficiency on type i 5'-deiodinase. *The Journal of biological chemistry*. 1994; 269 (23): 16223-16228.

Detchaporn, P., Kukongviriyapan, U., Prawan, A., Jetsrisuparb, A., Greenwald, S. E., & Kukongviriyapan, V. Altered vascular function, arterial stiffness, and antioxidant gene responses in pediatric thalassemia patients. *Pediatric cardiology*. 2012; 33 (7): 1054-1060.

Drakopoulou, E., Papanikolaou, E., Georgomanoli, M., & Anagnou, N. P. Towards more successful gene therapy clinical trials for beta-thalassemia. *Current molecular medicine*. 2013; 13 (8): 1314-1330.

Duntas, L. H. The evolving role of selenium in the treatment of graves' disease and ophthalmopathy. *Journal of thyroid research*. 2012; 2012: 736161.

Duntas, L. H., & Benvenga, S. Selenium: An element for life. *Endocrine*. 2015; 48 (3): 756-775.

F. Gurdol, E. Ademoğlu. *Biyokimya*. 1. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2006, s: 756-757

Federige, M. A. F., Romaldini, J. H., Miklos, A., Koike, M. K., Takei, K., & Portes, E. S. Serum selenium and selenoprotein-p levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: A transversal study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017; 61 (6): 600-607.

Gartner, R., Gasnier, B. C., Dietrich, J. W., Krebs, B., & Angstwurm, M. W. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002; 87 (4): 1687-1691.

Goyens, P., Golstein, J., Nsombola, B., Vis, H., & Dumont, J. E. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta endocrinologica*. 1987; 114 (4): 497-502.

Hill, K. E., Zhou, J., McMahan, W. J., Motley, A. K., & Burk, R. F. Neurological dysfunction occurs in mice with targeted deletion of the selenoprotein p gene. *The Journal of nutrition*. 2004; 134 (1): 157-161.

Hosoi, Y., Murakami, M., Mizuma, H., Ogiwara, T., Imamura, M., & Mori, M. Expression and regulation of type ii iodothyronine deiodinase in cultured human skeletal muscle cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999; 84 (9): 3293-3300.

Borgna-Pignatti, C., Rugolotto, S., De Stefano, P., Zhao, H., Cappellini, M. D., Del Vecchio, G. C., . . . Cnaan, A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004; 89 (10): 1187-1193.

Iglesias, A., Garcia-Nimo, L., Cocho de Juan, J. A., & Moreno, J. C. Towards the pre-clinical diagnosis of hypothyroidism caused by iodothyronine deiodinase (dehal1)

defects. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism. 2014; 28 (2): 151-159.

Imai, Y., Toyoda, N., Maeda, A., Kadobayashi, T., Fangzheng, G., Nishikawa, M., & Iwasaka, T. Type 2 iodothyronine deiodinase expression is upregulated by the protein kinase a-dependent pathway and is downregulated by the protein kinase c-dependent pathway in cultured human thyroid cells. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2001; 11 (10): 899-907.

Irken, G., Oren, H., Undar, B., Duman, M., Gulen, H., Ucar, C., & Sanli, N. Analysis of thalassemia syndromes and abnormal hemoglobins in patients from the aegean region of turkey. The Turkish journal of pediatrics. 2002; 44 (1): 21-24.

John E, H., Arthur C Guyton. Textbook of Medical Physiology Çeviren: Çağlayan B. Tıbbi Fizyoloji. 12. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2013, s: 901-909.

Kandhro, G. A., Kazi, T. G., Sirajuddin, Kolachi, N. F., Kazi, N., Afridi, H. I., . . . Arain, M. B. Effects of selenium supplementation on iodine and thyroid hormone status in a selected population with goitre in pakistan. Clinical laboratory. 2011; 57 (7-8): 575-585.

KhJ, L. J. Intracellular pathways of thyroid hormone metabolism. 2000, 160 (1-3): 220-223

Kohrle, J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: The deiodinase family. Molecular and cellular endocrinology. 1999; 151 (1-2): 103-119.

Kohrle, J. The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2000; 1 (1-2): 49-58.

Kohrle, J. Iodothyronine deiodinases. Methods in enzymology. 2002; 347: 125-167.

Kohrle, J. Selenium and the thyroid. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2015; 22 (5): 392-401.

Kohrle, J., & Gartner, R. Selenium and thyroid. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism.* 2009; 23 (6): 815-827.

Kohrle, J., Jakob, F., Contempre, B., & Dumont, J. E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews.* 2005; 26 (7): 944-984.

Labunskyy, V. M., Lee, B. C., Handy, D. E., Loscalzo, J., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. Both maximal expression of selenoproteins and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxidants & redox signaling.* 2011; 14 (12): 2327-2336.

Larsen, P. R., & Berry, M. J. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Annual review of nutrition.* 1995; 15: 323-352.

Leonard, J. L., Silva, J. E., Kaplan, M. M., Mellen, S. A., Visser, T. J., & Larsen, P. R. Acute posttranscriptional regulation of cerebrocortical and pituitary iodothyronine 5'-deiodinases by thyroid hormone. *Endocrinology.* 1984; 114 (3): 998-1004.

Mashhadi, M. A., Heidari, Z., Sepehri, Z., Bakhshipour, A. R., & Karimkoshte, A. The selenium status in thalassemia patients in south east of iran. *International journal of hematology-oncology and stem cell research.* 2014; 8 (4): 1-4.

Matayatsuk, C., Lee, C. Y., Kalpravidh, R. W., Sirankapracha, P., Wilairat, P., Fucharoen, S., & Halliwell, B. Elevated f2-isoprostanes in thalassemic patients. *Free radical biology & medicine.* 2007; 43 (12): 1649-1655.

McMillan, C. V., Bradley, C., Woodcock, A., Razvi, S., & Weaver, J. U. Design of new questionnaires to measure quality of life and treatment satisfaction in hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2004; 14 (11): 916-925.

Meinhold, H., Campos-Barros, A., Walzog, B., Kohler, R., Muller, F., & Behne, D. Effects of selenium and iodine deficiency on type i, type ii and type iii iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat. *Experimental and clinical endocrinology.* 1993; 101 (2): 87-93.



Modell, B., & Darlison, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86 (6): 480-487.

Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian working group on endocrine complications in non-endocrine diseases. *Clinical endocrinology*. 1995; 42 (6): 581-586.

Murakami, M., Araki, O., Hosoi, Y., Kamiya, Y., Morimura, T., Ogiwara, T., . . . Mori, M. Expression and regulation of type ii iodothyronine deiodinase in human thyroid gland. *Endocrinology*. 2001; 142 (7): 2961-2967.

Muzembo, B. A., Dumavibhat, N., Ngatu, N. R., Eitoku, M., Hirota, R., Kondo, S., . . . Suganuma, N. Serum selenium and selenoprotein p in patients with silicosis. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. 2013; 27 (1): 40-44.

Naithani, R., Chandra, J., Bhattacharjee, J., Verma, P., & Narayan, S. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with beta-thalassemia major. *Pediatric blood & cancer*. 2006; 46 (7): 780-785.

Nourbakhsh, M., Ahmadpour, F., Chahardoli, B., Malekpour-Dehkordi, Z., Nourbakhsh, M., Hosseini-Fard, S. R., . . . Razzaghy-Azar, M. Selenium and its relationship with selenoprotein p and glutathione peroxidase in children and adolescents with hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. 2016; 34: 10-14.

Olivieri, N. F. The beta-thalasseмии. *The New England journal of medicine*. 1999; 341 (2): 99-109.

Ozturk, Z., Genc, G. E., Kupesiz, A., Kurtoglu, E., & Gumuslu, S. Thalassaemia major patients using iron chelators showed a reduced plasma thioredoxin level and reduced thioredoxin reductase activity, despite elevated oxidative stress. *Free radical research*. 2015; 49 (3): 309-316.

Piomelli, S., Karpatkin, M. H., Arzanian, M., Zamani, M., Becker, M. H., Geneiser, N., . . . Kuhns, W. J. Hypertransfusion regimen in patients with cooley's anemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1974; 232 (0): 186-192.

Propper, R. D., Button, L. N., & Nathan, D. G. New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood*. 1980; 55 (1): 55-60.

Rasic-Milutinovic, Z., Jovanovic, D., Bogdanovic, G., Trifunovic, J., & Mutic, J. Potential influence of selenium, copper, zinc and cadmium on l-thyroxine substitution in patients with hashimoto thyroiditis and hypothyroidism. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2017; 125 (2): 79-85.

Rayman, M. P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; 379 (9822): 1256-1268.

Reeves, M. A., & Hoffmann, P. R. The human selenoproteome: Recent insights into functions and regulation. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009; 66 (15): 2457-2478.

Renko, K., Hofmann, P. J., Stoedter, M., Hollenbach, B., Behrends, T., Kohrle, J., . . . Schomburg, L. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009; 23 (6): 1758-1765.

Saffari, F., Mahyar, A., & Jalilolghadr, S. Endocrine and metabolic disorders in beta-thalassemiamaajor patients. *Caspian journal of internal medicine*. 2012; 3 (3): 466-472.

Salvatore, D., Tu, H., Harney, J. W., & Larsen, P. R. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in human thyroid. *The Journal of clinical investigation*. 1996; 98 (4): 962-968.

Schmutzler, C., Mentrup, B., Schomburg, L., Hoang-Vu, C., Herzog, V., & Kohrle, J. Selenoproteins of the thyroid gland: Expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biological chemistry*. 2007; 388 (10): 1053-1059.

Schomburg, L., Schweizer, U., Holtmann, B., Flohe, L., Sendtner, M., & Kohrle, J. Gene disruption discloses role of selenoprotein p in selenium delivery to target tissues. *The Biochemical journal*. 2003; 370 (Pt 2): 397-402.

Schweizer U, S. F., Pelt P, Carlson BA, Hatfield DL, Kohrle J, et al. Hepatically derived selenoprotein p is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. 2005; 386 (Pt 2): 221-226.

Seale, L. A., Gilman, C. L., Hashimoto, A. C., Ogawa-Wong, A. N., & Berry, M. J. Diet-induced obesity in the selenocysteine lyase knockout mouse. *Antioxidants & redox signaling*. 2015; 23 (10): 761-774.

Stefanowicz FA, Talwar D, O'Reilly DS, Dickinson N, Atkinson J, Hursthouse AS, Rankin J, Duncan A. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Clin Nutr*. 2013; 32(5):837-42.

Shanu, A., Groebler, L., Kim, H. B., Wood, S., Weekley, C. M., Aitken, J. B., . . . Witting, P. K. Selenium inhibits renal oxidation and inflammation but not acute kidney injury in an animal model of rhabdomyolysis. *Antioxidants & redox signaling*. 2013; 18 (7): 756-769.

Sharma, R., Seth, A., Chandra, J., Gohain, S., Kapoor, S., Singh, P., & Pemde, H. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatrics and international child health*. 2016; 36 (1): 22-27.

Shazia, Q., Mohammad, Z. H., Rahman, T., & Shekhar, H. U. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in beta thalassemia major patients: A review of the literature. *Anemia*. 2012; 2012: 270923.

Soliman, A. T., Al Yafei, F., Al-Naimi, L., Almarri, N., Sabt, A., Yassin, M., & De Sanctis, V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013; 17 (6): 1090-1095.

Steinsapir, J., Harney, J., & Larsen, P. R. Type 2 iodothyronine deiodinase in rat pituitary tumor cells is inactivated in proteasomes. *The Journal of clinical investigation*. 1998; 102 (11): 1895-1899.

Suzuki, H., Asakawa, A., Li, J. B., Tsai, M., Amitani, H., Ohinata, K., . . . Inui, A. Zinc as an appetite stimulator - the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia. *Recent patents on food, nutrition & agriculture*. 2011; 3 (3): 226-231.

Toulis, K. A., Anastasilakis, A. D., Tzellos, T. G., Goulis, D. G., & Kouvelas, D. Selenium supplementation in the treatment of hashimoto's thyroiditis: A systematic review and a meta-analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010; 20 (10): 1163-1173.

Toumba, M., Sergis, A., Kanaris, C., & Skordis, N. Endocrine complications in patients with thalassaemia major. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2007; 5 (2): 642-648.

Vanderpas, J. B., Contempre, B., Duale, N. L., Deckx, H., Bebe, N., Longombe, A. O., . . . Dumont, J. E. Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1993; 57 (2 Suppl): 271S-275S.

Vichinsky, E. Complexity of alpha thalassemia: Growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010; 1202: 180-187.

Weatherall, D. The inherited disorders of haemoglobin: An increasingly neglected global health burden. *The Indian journal of medical research*. 2011; 134: 493-497.

Wrobel, J. K., Power, R., & Toborek, M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB life*. 2016; 68 (2): 97-105.

Xia, Y., Hill, K. E., Li, P., Xu, J., Zhou, D., Motley, A. K., . . . Burk, R. F. Optimization of selenoprotein p and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: A placebo-controlled, double-

blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient chinese subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 92 (3): 525-531.

Zervas, A., Katopodi, A., Protonotariou, A., Livadas, S., Karagiorga, M., Politis, C., & Tolis, G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002; 12 (2): 151-154.



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Günel	<b>Uyruğu</b>	AZERİ
<b>Soyadı</b>	Talibova	<b>Tel no</b>	507-602-01-58
<b>Doğum tarihi</b>	21.06.1989	<b>e-posta</b>	gunelt@akdeniz.edu.tr

### Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
<b>Lise</b>	11 sayılı orta mektep	2008
<b>Lisans</b>	Bilim Eğitim Merkezi Tefekkür Üniversitesi	2014
<b>Yüksek Lisans</b>	Kalıtısal Kan Hastalıkları	
<b>Doktora</b>		

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Yökdil	51

### Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

**Burslar-Ödüller:** Fare oosit ve erken dönem preimplantasyon embriyolarında ePABP ilişkili mRNA'ların belirlenmesi Tübitak Projesi, 2016

Meme Kanserlerinde Somatostatin ve Antioksidanların Hücre Membran Yağ Asidi Profili, Somatostatin Reseptörleri ve Sinyal İleti Mekanizmaları Üzerindeki Etkileri, 2018

### Yayınlar ve Bildiriler: