

## Beta talasemi hastalarında serum paraoksonaz aktivitesi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki\*

Ayşegül Uğur Kurtoğlu<sup>1</sup>, Volkan Karakuş<sup>2</sup>, Erdal Kurtoğlu<sup>3</sup><sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Antalya<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Hematoloji Kliniği, Muğla<sup>3</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

## Özet

**Amaç:** Beta talasemi ( $\beta$ -Thal) oksidan stessin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı kronik hemolitik bir anemidir. Paraoksonaz antioksidan özelliği olan bir enzimdir. Bu çalışmamızda  $\beta$ -Thal hastalarında paraoksonaz aktivitesini etkileyen belirteçleri araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** 46  $\beta$ -Thal hastasında yapılan çalışmamızda serum paraoksonaz aktivitesi, tam kan sayımı ve açlık glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, AST, ALT, LDH, albumin, globulin, ürik asit, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, TSH, parathormon, ferritin, B12 düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Serum paraoksonaz aktivitesi ile serum klorür ( $r=0.319$ ,  $p<0.05$ ) ve serum TSH ( $r=0.314$ ,  $p<0.05$ ) düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. Serum paraoksonaz aktivitesi ile diğer ölçülen parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı gözlemlendi.

**Sonuç:**  $\beta$ -Thal hastalarında troid bozuklukları ve klorür düzeyini etkileyen hastalıklar serum paraoksonaz seviyesini etkilemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Beta talasemi, Paraoksonaz aktivitesi, TSH, Klorür

## Abstract

**Objective:** Beta thalassemia ( $\beta$ -Thal) is a chronic anemia in which while oxidants stress increases, antioxidant capacity decreases. Paroxanase is an enzyme having antioxidant properties. In this study we searched markers effecting paroxanase activity in  $\beta$ -Thal patients.

**Materials and Methods:** In this study we measured serum paroxanase activity, complete blood count, fasting glucose, BUN, creatinin, sodium, potassium, chloride, calcium, AST, ALT, LDH, albumin, globulin, uric acid, indirect bilirubin, direct bilirubin, TSH, parathyroid hormone, ferritin, and vitamin B12 in 46  $\beta$ -Thal patients.

**Results:** We found that there is a significant correlation between serum paroxanase activity, serum chloride level, and serum TSH ( $r=0.319$ ,  $p<0.05$ ). There is no significant correlation between serum paroxanase activity and other parameters.

**Conclusion:** Thyroid disorders and diseases effecting chloride levels do not effect serum paroxanase activity in  $\beta$ -Thal patients.

**Key words:** Beta thalassemia, paroxanase activity, TSH, Chloride

## Genel Tıp Derg 2017;27(1):6-9

Alınan: 14.09.2016 / 15.10.2016 / Yayınlanma: 30.01.2017

Yazışma adresi: Erdal Kurtoğlu, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

E-posta: erdalkurtoğlu@yahoo.com

## Giriş

Beta Talasemi ( $\beta$ -Thal)  $\beta$  globulin zincirindeki sentez bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli, kronik hemolitik bir anemidir. Hemoliz fazla miktardaki  $\alpha$ -globulin zincirlerinin hücre membranında presipitasyonu sonucu gelişen hücre lizisi ile oluşur (1). Hemolizi kompanse etmek için extramedüller hematopoezin görüldüğü bu hastalarda, demir birikimi sonucu birçok organ da (karaciğer, dalak, kalp, troid bezi vb) organomegali ve

kronik komplikasyonlar gelişir. Özellikle kardiyovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbidite açısından oldukça önemli sorunlardır (2). Paraoksonaz (PON) (arildialkil fosfataz) karaciğerde sentezlenen, kolinesterazların güçlü inhibitörü olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazdır. İnsan serum paraoksonazı (PON1) 43 kDa molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein olup, HDL ile bağlantılıdır (3,4). PON1 enziminin; lipit peroksitleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen

peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevi bulunmaktadır (5). Serum paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu hastalarda LDL oksidasyonunun arttığı ve kardiyovasküler hastalıkların geliştiği birçok çalışmada belirtilmektedir (6). Son yıllarda serum paraoksonaz aktivitesi ile Diabetes Mellitus, Romatoid Artrit vb. hastalıklar arasındaki ilişkisi incelenmektedir (7-8).  $\beta$ -Thal'li hastalarda yapılan çalışmalarda serum paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu belirtilmektedir (9). Bu çalışmamızda  $\beta$ -Thal hastalarında paraoksonaz aktivitesini ölçük ve hastaların bazı biyokimyasal parametreler ile serum paraoksonaz aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyerek paraoksonaz aktivitesini etkileyen belirteçleri araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma hastanemiz hematoloji kliniğinde takip edilen 46  $\beta$ -Thal (22 erkek, 24 kadın) hastasında yapıldı. Etik kurul onayı alınan çalışmamıza katılan tüm kişilere bilgilendirme yapılarak onam formu düzenlendi. Çalışmaya katılan tüm hastalarda serum paraoksonaz aktivitesi, tam kan sayımı ve açlık glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, AST, ALT, LDH, albumin, globulin, ürik asit, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, TSH, parathormon, ferritin, B12 düzeyleri analiz edildi. Serum paraoksonaz aktivitesi (U/L) (Rel Assay Diagnostics kit) spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tam kan sayımı Beckman Coulter LH780 analizöründe analiz edildi. Açlık glukoz (mg/dL), BUN (mg/dL), kreatinin (mg/dL), sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L), klorür (mmol/L), kalsiyum (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), LDH (U/L), albumin (g/dL), globulin (g/dL), ürik asit (mg/dL), indirekt bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL) düzeyleri Beckman Coulter AU5800 analizöründe spektrofotometrik yöntemler kullanılarak analiz edildi. TSH ( $\mu$ IU/mL), parathormon (pg/mL), ferritin (ng/mL) ve B12 (pg/mL) düzeyleri Beckman Coulter DXI80 analizöründe kemiluminesans yöntem ile ölçüldü.

## İstatiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Mean, standart sapma tanımlayıcı istatistik olarak kullanıldı. Spearman ve Pearson korelasyon analizi ile değişkenler arası ilişki analiz edildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1.** Serum paraoksonaz aktivitesi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon (\* $p < 0.05$ ).

	Paraoksonaz aktivitesi (U/L)	
	r	p
Hemoglobin (g/dL)	,103	,497
Hemotokrit (%)	,096	,528
Lökosit (103/mm <sup>3</sup> )	-,172	,254
Trombosit (103/mm <sup>3</sup> )	,065	,665
Glukoz (mg/dL)	-,113	,453
BUN (mg/dL)	-,121	,423
Kreatinin (mg/dL)	,216	,149
Sodyum (mmol/L)	,207	,167
Potasyum (mmol/L)	-,182	,227
Klorür (mmol/L)	,319	,031*
Kalsiyum (mg/dL)	-,042	,782
AST (U/L)	-,081	,590
ALT (U/L)	-,066	,661
LDH (U/L)	-,162	,284
Albumin (g/dL)	-,141	,350
Globulin (g/dL)	,147	,328
İndirekt Bilirubin (mg/dL)	-,235	,117
Direkt Bilirubin (mg/dL)	-,167	,267
Ürikasit (mg/dL)	-,084	,577
TSH ( $\mu$ IU/mL)	,314	,033*
PTH (pg/mL)	-,011	,942
Ferritin (ng/mL)	-,162	,281
B12 (pg/mL)	-,020	,897
Folik Asit (ng/mL)	,098	,519

## Bulgular

$\beta$ -Thal hastalarında yapılan ölçümler (ortalama  $\pm$  SD) ile serum paraoksonaz aktivitesi ( $145 \pm 85$ ) U/L, hemoglobin ( $8.73 \pm 0.99$ ) g/dL, hemotokrit ( $25.5 \pm 2.69$ ) %, lökosit ( $23511 \pm 27661$ ) 103/mm<sup>3</sup>, trombosit ( $405391 \pm 230000$ ) 103/mm<sup>3</sup> ve açlık glukoz ( $103 \pm 48$ ) mg/dL, BUN ( $13 \pm 4.6$ ) mg/dL, kreatinin ( $0.66 \pm 0.12$ ) mg/dL, sodyum ( $137 \pm 2.49$ ) mmol/L, potasyum ( $4.9 \pm 0.5$ ) mmol/L, klorür ( $102 \pm 3$ ) mmol/L, kalsiyum ( $9.49 \pm 0.46$ ) mg/dL, AST ( $42 \pm 29$ ) U/L, ALT ( $45 \pm 41$ ) U/L, LDH ( $225 \pm 64$ ) U/L, albumin ( $4.5 \pm 0.28$ ) g/dL, globulin ( $2.88 \pm 0.28$ ) g/dL, ürik asit ( $5.0 \pm 1.64$ ) mg/dL, indirekt bilirubin ( $2.1 \pm 1.1$ ) mg/dL, direkt bilirubin ( $0.39 \pm 0.17$ ) mg/dL, TSH ( $4.78 \pm 9.36$ )  $\mu$ IU/mL, parathormon ( $31.15 \pm 15.18$ ) pg/mL, ferritin ( $2760 \pm 2422$ ) ng/mL ve B12 ( $343 \pm 125$ ) pg/mL düzeylerinde ol-

duđu tespit edildi.

Serum paraoksonaz aktivitesi ile serum klorür ( $r=0.319$ ,  $p<0.05$ ) ve serum TSH ( $r=0.314$ ,  $p<0.05$ ) düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. Serum paraoksonaz aktivitesi ile diğer ölçülen parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı gözlemlendi (**Tablo 1**).

## Tartışma

Paraoksonaz aktivitesinin antioksidan özelliğinden dolayı birçok hastalık ile ilişkisi incelenmektedir. Alzheimer, Diabetes Mellitus, kanser, kollajen doku hastalıkları gibi birçok hastalıkta paraoksonazın prognozdeki koruyucu rolü belirtilmektedir (10).  $\beta$ -Thal vücutta aşırı demir birikimi sonucu multipl organın etkilendiği, organizmanın oksidatif strese maruz kaldığı kronik hemolitik bir anemidir (11). Talasemi hastalarında oksidatif stressin yüksek, antioksidan kapasitenin düşük olduğu belirtilmektedir (12). Çalışmamızda  $\beta$ -Thal hastalarında serum paraoksonaz seviyesinin biyokimyasal parametreler ile ilişkisini inceledik. Açlık glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, AST, ALT, LDH, albumin, globulin, ürik asit, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, parathormon, ferritin ve B12 düzeyleri ile serum paraoksonaz düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Paraoksonaz seviyesinin troid hastalıklarında değiştirdiğini, bu nedenle artmış ateroskleroz riskinin varlığı bir çok çalışmada belirtilmektedir (13). Ateş ve ark. Hashimoto troiditli hasta grubunda yaptıkları çalışmalarında serum paraoksonaz aktivitesi ile TSH seviyesi arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (14). Yavuz ve ark hipertroidili hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğunu, TSH supresyonunun oksidatif stres ve LDL oksidasyonunu arttırdığını belirtmektedirler (15). Literatürde farklı sonuçlar olsa da genellikle hipertroidili dönemde serum paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu, ötroid dönemde ise paraoksonaz aktivitesinin normal düzeylere geldiği vurgulanmaktadır (16). Bu çalışmada serum paraoksonaz seviyesi ile TSH düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda serum paraoksonaz aktivitesi ile klorür düzeyleri arasında da pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğunu belirledik. Literatürde paraoksonaz aktivitesi ile serum klorür düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Serum paraoksonaz aktivitesinin ölçüm metodunda Cl- iyonu kullanılmaktadır (17).

Serum klorürün paraoksonaz enziminin aktivasyonunu katalize eden bir iyon olduğunu düşünmekteyiz. Serum klorür düzeyinin değiştirdiği hastalıklarda serum paraoksonaz seviyelerinin de değişebileceği, bu hastalıklarda antioksidan kapasitenin azalabileceği düşünülmelidir.

$\beta$ -Thal hastalarında troid bozuklukları ve klorür düzeyini değiştiren hastalıklar serum paraoksonaz seviyesini değiştirmektedir. Troid hormonları ve klorürün paraoksonaz aktivitesini hangi mekanizma ile etkiledini anlamak için moleküler düzeyde daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Ginzburg Y, Rivella S.  $\beta$ -thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood* 2011;118:4321-30.
2. Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, et al. Paraoksonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact* 2016; 259:51-62.
3. Muchová J, Andrežalová L, Oravec S, et al. High density lipoprotein subfractions and paraoksonase 1 in children. *Acta Biochim Pol* 2016;63:555-63.
4. Bayrak A, Bayrak T, Bodur E, et al. The effect of HDL-bound and free PON1 on copper-induced LDL oxidation. *Chem Biol Interact* 2016;257:141-6.
5. Yunoki K, Naruko T, Inaba M, et al. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated paraoksonase-1 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013;231:308-14.
6. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, et al. Serum Paraoksonase-1 Levels are Significantly Decreased in the Presence of Insulin Resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:444-7.
7. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López-Mejías R, et al. Antibodies to paraoksonase 1 are associated with oxidant status and endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1889-99.
8. Zohaib M, Ansari SH, Hashim Z, et al. Serum Paraoksonase Activity and Malondialdehyde Serum Concentrations Remain Unaffected in Response to Hydroxyurea Therapy in  $\beta$ -Thalassemia Patients. *J Clin Pharmacol* 2016;56:869-74.
9. Devarajan A, Shih D, Reddy ST. Inflammation, infection, cancer and all that the role of paraoksonases. *Adv Exp Med Biol* 2014;824:33-41.
10. Boudrahem-Addour N, Izem-Meziane M, Bouguerra K. Oxidative status and plasma lipid profile in  $\beta$ -thalassemia patients. *Hemoglobin* 2015;39:36-41.
11. Cakmak A, Soker M, Koc A, et al. Paraoksonase and arylesterase activity with oxidative status in children with thalas-

semia major. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:583-7.

12. Cebeci E, Oner FA, Usta M, et al. Evaluation of oxidative stress, the activities of paraoxonase and arylesterase in patients with subclinic hypothyroidism. Acta Biomed 2011; 82:214-22.
13. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, et al. The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol 2016;174:727-34.
14. Yavuz DG, Yüksel M, Deyneli O, et al. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:515-21.
15. Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, et al. Serum paraoxonase activity before and after treatment of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:75-80.
16. Gülcü F, Gürsu F. The Standardization of Paraoxonase and Arylesterase Activity Measurements Turk J Biochem 2003; 28: 45-9.