

616.155.135 (560 + 496.1) (043)

G-725ç.

173472

T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA KÜRSÜSÜ

Çukurova Bölgesinde Hemoglobin S ve Diğer Hemoglobin
Varyantlarının Araştırılması

173472

İHTİSAS TEZİ

11275

Kimya Yüksek Mühendisi
BELKİS GÖZEN

TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

ADANA - 1976

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

I. GİRİŞ VE AMAÇ	3
II. GENEL BİLGİLER	7
A. Hemoglobin Molekülünün Yapısı	7
B. Fetal Gelişme Sırasında Hemoglobin Teşekkülü	12
C. Hemoglobinopatiler	13
III. MATERYAL	18
IV. METOD	21
1. Hematolojik Deneyler	
a. Sickling Testi	21
b. İtano Çözünürlük Testi	22
2. Elektroforetik Deneyler	
a. Selüloz Asetat Elektroforezi	23
b. Agar Jel Elektroforezi	25
3. Fetal Hemoglobin Tayini	26
V. BULGULAR	28
VI. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
VII. ÖZET	41
VIII. KAYNAKLAR	43

Gerek ihtisas konusunun seçilmesinde, gerek çalışmalarım sırasında iten ilgisi ile bana yol gösteren sayın Hocam Doç. Dr. Güneř YREGİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım ile yakından ilgilenen Dr. Turgay İSBİR'e, materyal temininde yardımlarını esirgemeyen Ass. Ruřen OKUYAZ'a, tezin yazılmasında ve basılmasında her imkanı sağlayan sayın Yalçın YREGİR'e ve bana destek olan bütün arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

ADANA - Kasım 1976

Belkıs GZEN

GİRİŞ VE AMAÇ

Türkiye'nin güney kesimi ve özellikle Çukurova hemoglobünoptilerin sık rastlandığı bir bölgedir. Bu bölge aynı zamanda Arapça konuşan, Atalarının ise Mısır ve Suriye'den göç ettiği düşünülen bir etnik grubun (Eri Türklerinin) yerleşim alanıdır. Orak hücre karakteri ve anemisinin bu toplulukta çok yaygın olduğu, bunun yanısıra diğer hemoglobin anomalilerine de tesadüf edildiği sık sık çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 44, 51). 1910 senesinde ilk defa doktor James Herrick tarafından zencilerde tarif olunan orak hücre anemisi önceleri zenci ırka mahsus bir hastalık sayılmış fakat sonraları değişik ülkelerden bildirilen muhtelif vakalarla bu hastalığın beyaz ırkta da görülebileceği anlaşılmıştır (7, 15). 1929'da Cooley ve Lee'den sonra 1932-1952 yılları arasında sırayla İtalya, Sicilya, Yunanistan, İspanya ve Mısır'dan çeşitli vakalar yayınlanmıştır (7).

Türkiye'den ilk vaka 1946'da Ekrem Şerif Eseli, Sermet Erşun tarafından 22 yaşında İmroz adalı bir kızda bildirilmiştir. İkinci vaka ise Müfide Küley ve Ağâh Tuna tarafından Mersin'de tespit edilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi ilk önceleri zencilere mal edilen bu hastalığa bugün beyaz ırkta da o kadar çok rastlanmaktadır ki buna sebep olarak iki teori ileri sürülmektedir (12).

1. Roma, İslam ve Osmanlı İmparatorluğu zamanında Akdeniz kavimlerinin yer yer zenci kanı ile karışması neticesi (12).

2. Lehman-Cuthbush teorisi : Bunlara göre orak hücre geninin esas kaynağı Güney Hindistan'daki Veddoid kabileleridir ki buntardan Afrika ve diğer Akdeniz memleketlerine yayılmıştır (12).

Aksoy'un Eti Türklerinde tespit ettiği haptoglobulin dağılımının sonuçlarına göre bu etnik gruptaki hemoglobin S'nin daha ziyade zenci kanı karışımı ile hüsule geldiği anlaşılmaktadır (10). Zira Afrika'da en sık görülen haptoglobulin I-1 tipine Eti Türklerinde yüksek oranda (%49-54) tesadüf edilmiştir. Amerika'da zenci halkın %10'unun hemoglobin S genini taşıdığı kabul edilmektedir. Afrika'da ise bu oran %46'ya kadar ulaşmaktadır. Türkiye'de bilhassa Güney Anadolu'da Eti Türklerinin yoğun olduğu yerlerde %37'ye kadar ulaşan rakamlar verilmiştir (51). Eti Türkleri dışında sadece Türk popülasyonunda Çavdar ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada ise ancak %0,30 nispetinde orak hücre yoğunluğu tesbit edilmiştir (23). Aksoy aynı tip bir araştırmada %0,34 rakamını vermiştir. (13). Sipahioğlu ise Antalya yöresinde yaptığı bir çalışmada Türklerde orak hücre yoğunluğunu %10 olarak saptamıştır (60).

Tarihsel özellikleri ve coğrafi konumundan dolayı Çukurova hemoglobinopatiler yönünden önemli bir yer işgal etmektedir. Akdeniz Bölgesi içinde olmasından dolayı talassemialara sık rastlanmaktadır. Tarihsel yönden ise kavimlerin göç yolu üzerinde olması ile dikkatleri çekmektedir. Ayrıca İslamiyetin ve Osmanlı İmparatorluğunun etkisiyle Arabistan ve Afrika ile yakından teması olan

bir bölge durumundadır. Bu faktörlerin etkisiyle Akdeniz Bölgesi ve Çukurova'da hemoglobinopati oranının çok yüksek olduğu çeşitli çalışmalarla açıklanmış bulunmaktadır. Yüksek oranda tesadüf edilen vakaların büyük çoğunluğunun Eti Türklerine ait olduğuna dair bulgular vardır. Aksoy (Mersin, Tarsus, Adana, İskenderun ve Antakya'da yaşayan Eti Türklerinde) yaptığı bir çalışmada hemoglobinopati oranını % 16,8 olarak saptamıştır (18). Antakya'daki Eti Türklerinde ise % 13 nispetinde gen yoğunluğu tesbit edilmiştir (3).

Araştırmalar Türk popülasyonunda ise daha düşük nispette hemoglobin S genine tesadüf edildiğini ortaya koymuştur (13, 23).

Türkiye'nin bütün güney kıyısı boyunca dağılmış olarak yaşayan Eti Türklerinde 1955'ten bu yana gen kesafeti üzerine ileri sürülen değişik rakamlarla (3, 17, 18, 51, 60) Çukurova bölgesinin hali hazırdaki hemoglobinopati oranını kestirmek oldukça güçtür. Bunun yanısıra hemoglobin S genini taşıyan şahısların aralarında evlenmeleri daima imkân dahilinde olduğundan, gen frekansının da giderek artacağı meydandadır.

Adana, Mersin ve Tarsus'u içeren Çukurova'da Eti Türklerinin yoğun buldukları mahalle ve köylerde yürüttüğümüz çalışmada öncelikle anormal hemoglobinlerin bu bölgedeki katı insidansını tespit etmek amacıyla sistemli ve yoğun bir çalışmaya girişilmiştir.

Anormal hemoglobiner her ne kadar Eti Türkleri arasında yaygın olsa da bu durum yalnız onlara has değildir (13, 23). Bu noktadan hareket ederek orak hücre geninin Türk toplumundaki durumu da incelenmiş Eti Türkleri ile Türkler ara-

sındaki farka değinilmiştir.

Çeşitli hemoglobin tiplerini bünyesinde bulunduran Güney Anadolu Bölgesi-
nin (Antalya'dan Antakya'ya kadar) ne oranda bir hemoglobinopati yüzdesi ta-
şıdığını saptamak için ise, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine Güney Anado-
lunun muhtelif bölgelerinden hastaların müracaat ettikleri göz önünde bulunduru-
larak karma bir hastane çalışması (Eti Türkleri ve Türkler) planlanmış, böylece
Eti Türkleri ve Türk popülasyonunun beraberce incelenme olanağı sağlanmıştır.
Sonuç olarak, bulunan değişik hemoglobin varyantları sınıflandırılarak bölgeyi
en fazla etkisi altında bırakan hemoglobin tipleri tespit edilmeye çalışılmıştır.

Ayrıca yoğun olarak orak hücre karakteri taşıdıkları saptanan topluluklara
sağlık ve genetik yönden çeşitli tavsiyelerde bulunulmasının bilhassa toplum sağ-
lığı yönünden, genetik öğütlemeye gidilmesinin ne dereceye kadar gerekli oldu-
ğu açıklığa kavuşturulmak istenmiştir.

GENEL BİLGİLER

A. Hemoglobin molekülünün yapısı

Önemli bir solunum pigmenti olan hemoglobin, alyuvarlarda yer alan 66700 molekül ağırlıklı konjüge bir proteindir (Resim 1). Hemoglobin molekülünde mevcut dört hem grubunun her biri bir amino asit zinciri içine yerleşmiştir. Hem grubu ise protoporfirin 9 halkasının +2 değerli demir ile yaptığı bir bileşik olup, dört tane pirol grubunun birbirine metin bağlarıyla bağlanmasından oluşmuştur. (31).

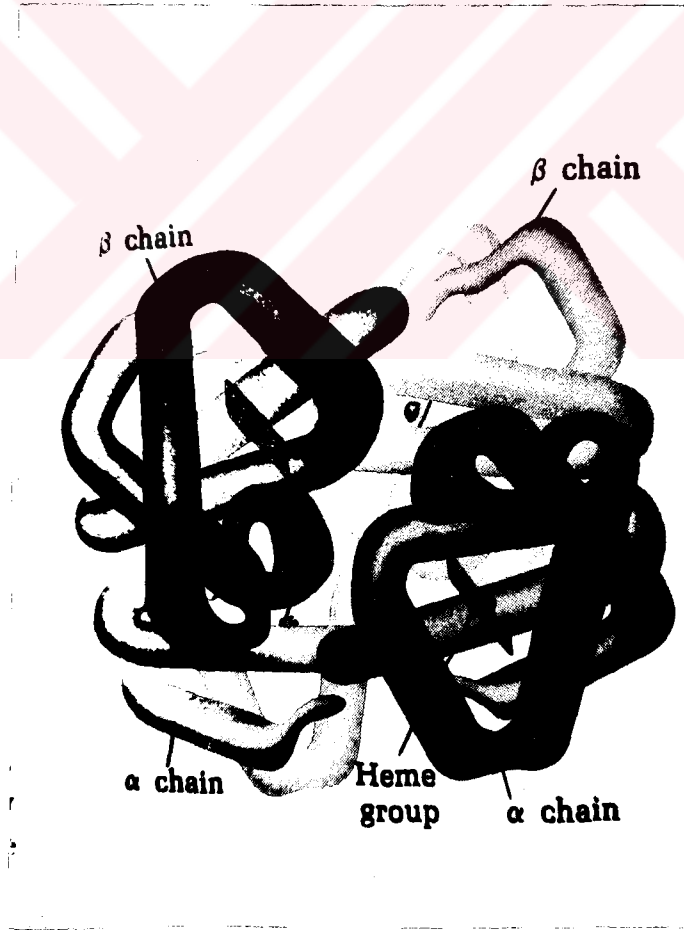
Hemin bağlandığı globin kısmı dört amino asit zincirini kapsar. Bu zincirler α , β , δ , ϵ olarak adlandırılırlar. α zincirinde 141 amino asit β , ϵ , δ zincirlerinde ise 146'şar amino asit olduğu tesbit edilmiştir. Bu amino asitlerin çoğu kıvrımlı bir yapı oluşturarak α zincirinde 7, β zincirinde ise 8 tane α heliks meydana getirirler. Heliksler N terminal ucundan başlamak üzere A, B, C, D, E, F, G, H olarak isimlendirilirler. Hem grubu, E ve F heliksleri arasında hidrofobik bir çevrede bulunmaktadır (Şekil 1).

Hem ve diğer ferrus porfirin komplekslerinin bazı gruplarla, örneğin hidrazin, primer aminler, piridinler veya imidazol atomuyla hemen reaksiyona girme özellikleri vardır. Bu özelliğinden dolayı hem grubu, globin molekülündeki

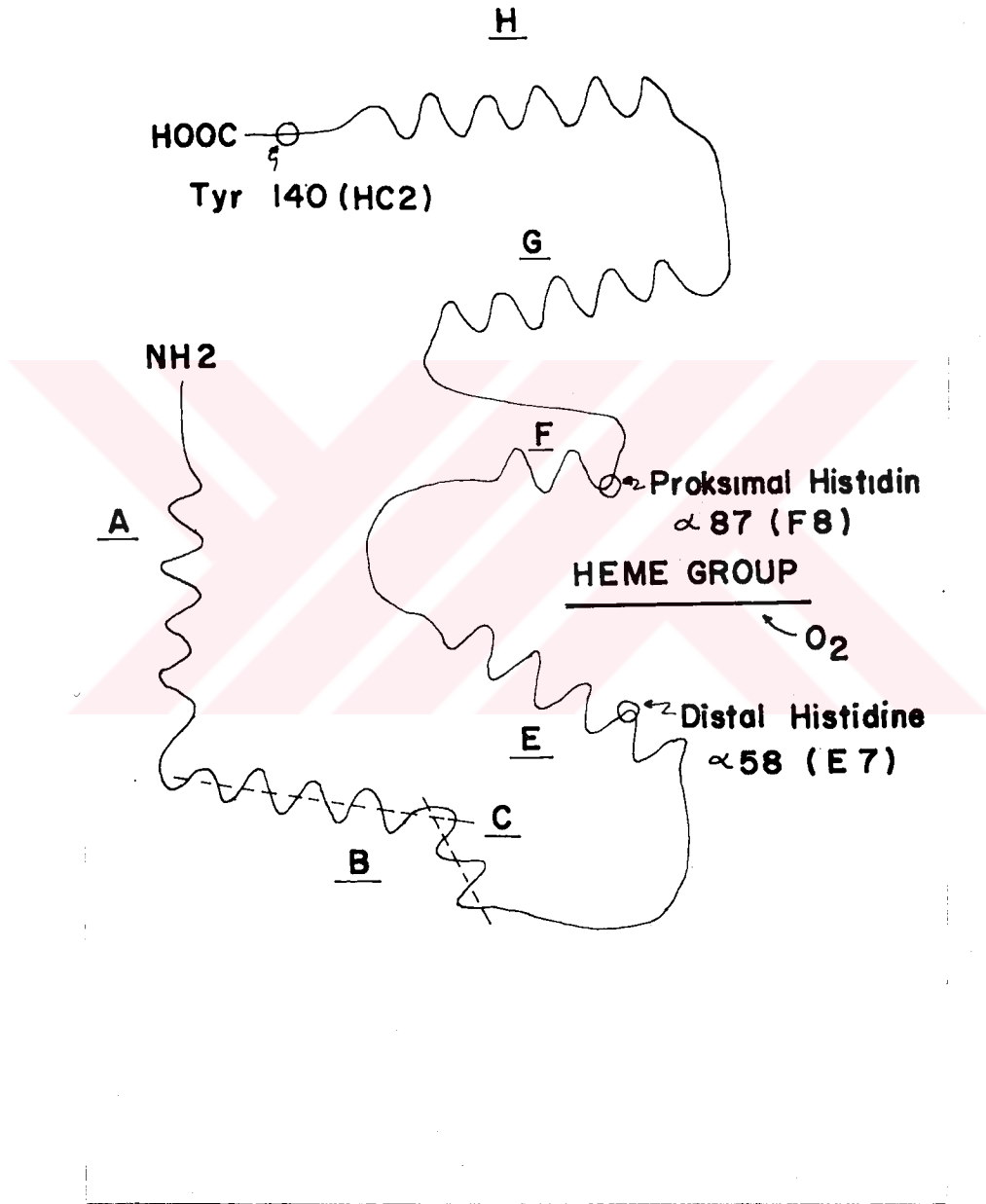
histidinin imidazol atomlarıyla konjuge bir bağ teşkil edebilir (Şekil 2).

Hem içindeki demir atomu ferrus durumunda iken altı koordinasyon bağı vardır. Diğer bir ifadeyle, altı elektron çifti bağlayabilir. Bunlardan dört koordinasyon bağı ile pirok nitrojenlerine bağlıdır. Diğer iki koordinasyon bağından biri proksimal histidindeki azot (imidazol) atomuyla bağlanmak suretiyle beşinci bağı oluşturur. Altıncı bağı ise oksijen ile oluşturur.

Hemoglobinin en karakteristik özelliği oksijen ile birleşebilme özelliğidir.

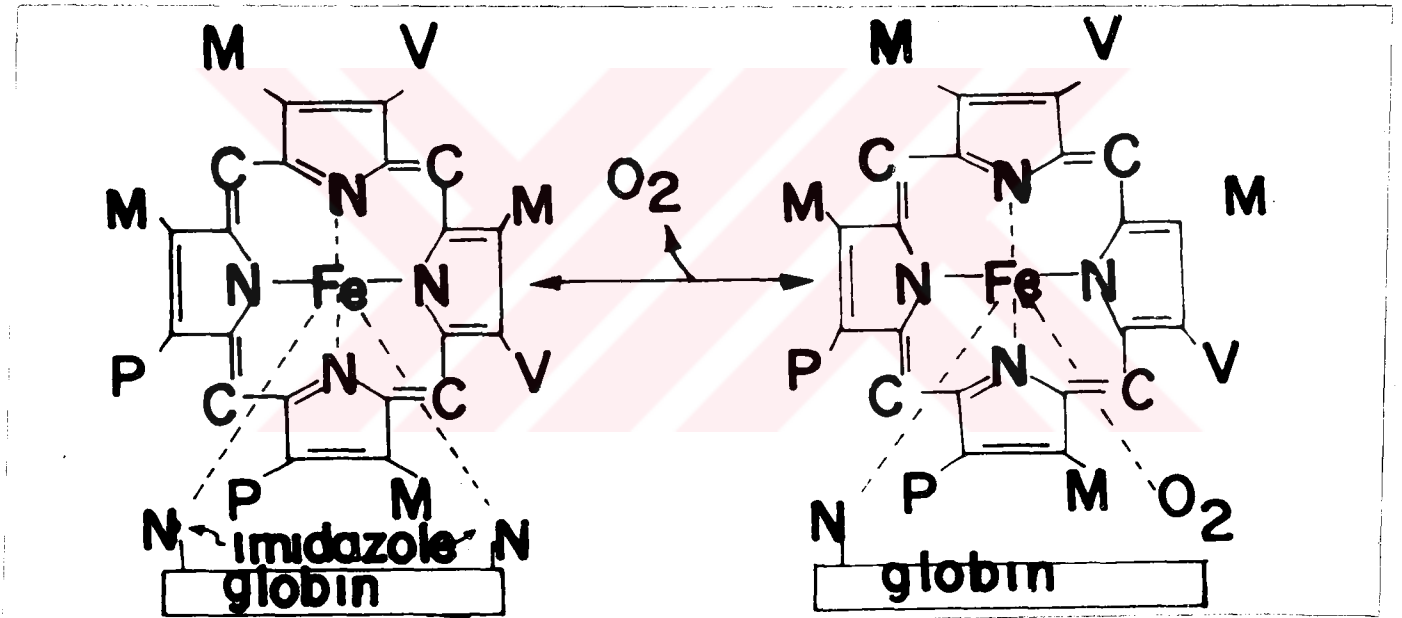


Resim 1. Hemoglobin molekülünün yapısı.



Şekil 1. Hemoglobinin alfa zincirinin Sekunder yapısı.

Bu birleşimin tekrar oksijenini bırakabilmesi ancak düşük oksijen tansiyonunda mümkün olabilir (34). Hem oksijen bağladığı zaman demir atomunun çapında bir değişiklik meydana getirir. Demir beşli koordinasyon bağlarıyla bağlandığı zaman 2.24 \AA 'luk bir atom çapı vardır ve elektronları yüksek spindedir. Fakat altılı koordinasyon bağlarıyla bağlandığı, yani oksijen bağladığı zaman düşük spindedir ve atom çapı küçülerek 1.99 \AA olmuştur. Zira düşük spinde elektronlar çekirdeğe daha yakındır. Bu yakınlıktan meydana gelen çap değişikliği demirin porfirin halkasındaki yerine daha güzel uymasını ve yerleşmesini sağlar.



Şekil 2. İndirgenmiş ve yükseltgenmiş (Oksi) hemoglobin.

Proksimal histidindeki nitrojen de porfirin halkasının düzlemine 0.85 \AA kadar yaklaşarak aradaki mesafeyi küçültür. Porfirin halkası takriben 60 kadar iç bağlantıyla globinle temas halinde olduğundan bu hareket molekülde bazı değişikliklere sebebiyet verir. Bilhassa tuz köprülerini kırarak, deoksi durumunu sağlayan şartları bozar. F heliksi H heliksine yaklaşır ve sondan bir önceki

tirozin dışarı sarkar. Tirozin C terminalini kendisiyle birlikte çekerek tuz köprülerini koparır. Her koparılan bağ molekülün deoksi konfigürasyonuna biraz daha yaklaşmasını sağlar. Bir hemin oksijen bağlaması diğer grupların da oksijen bağlama affinitesini artırır. Oksijen bağlanmasıyla molekül içi kaç tane tuz köprüsünün kırılması gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen bu durum bazı şartlara göre (PH, ısı, CO₂ konsantrasyonu ve organik fosfat konsantrasyonuna göre) değişmektedir.

Hemoglobin molekülü, içinde bulunan polipeptid zincirlerine ve bu zincirlerin içerdikleri amino asit sayısına göre değişiklik gösterir. Hemoglobin A'da globin molekülü, 2 α zinciri ile 2 β zincirinden, hemoglobin A₂'de 2 α zinciriyle 2 δ zincirinden oluşmuştur. Hemoglobin F ise 2 α ve 2 γ zincirlerinden meydana gelmiştir.

Polipeptid zincirlerinde birbiri ile aynı olan amino asitlerin sayısı aşağıda gösterilmiştir. (% olarak)

Tablo 1. Zincirlerdeki amino asit dizilişleri.

<u>Zincirler</u>	<u>Aynı olan amino asit sayıları (%)</u>
α ve γ	39
α ve β	42
β ve δ	71
β ve δ	96

β ve δ zincirleri amino asit dizilişi bakımından birbirlerinden en az farklılık gösteren zincirlerdir. (63).

B. Fetal Gelişme Sırasında Hemoglobin Oluşumu

Takriben bir asır önce Körber'in fetal hemoglobini tarif etmesinden sonra, hemoglobinin yetişkin ve fetal olarak iki şekli olduğu kabul edilmiştir (63). White, Beaven (66) ve Betke (30) tarafından her iki hemoglobinin fiziksel özellikleri ve farklılıkları etraflıca açıklanmış, daha sonraları da hemoglobin oluşumunun fevkalade koordine edilmiş bir dizi değişiklik takip ettiği gösterilmiştir. İnsan gelişmesi esnasında ilk embriyonik hayatta gower hemoglobinleri (ϵ_4 veya $\epsilon_2 \zeta_2$ ve $\alpha_2 \epsilon_2$) ve hemoglobin Portland oluşmakta ($\zeta_2 \delta_2$), β zinciri sentezi ise intrauter hayatın 8. haftasında başlamaktadır (34). 8. haftadan 36. haftaya kadar devam eden hemoglobin muhtevası %90 Hb F, %10 Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) olup, hemoglobin A 36. haftadan sonra aniden yükselmekte, δ zinciri sentezi ise hızla azalmaktadır. Hb A ve A_2 doğumdan 6 ay sonra yetişkin seviyeye erişmektedirler.

Hemoglobin F seviyesi ilk birkaç yılda minimum seviyeye ulaşmayabilir ve normal yetişkin kimselerde bulunmaya devam ederek kalıtsal bir bozukluk olan yüksek seviyeli fetal hemoglobin tablosunun ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Bugün hemoglobin F'nin iki molekül yapının karışımı olduğu iyice anlaşılmıştır. Buna göre birinci yapıda hemoglobin F'nin yapısında yer alan δ zincirinin 136. pozisyonunda glisin vardır. İkinci yapıda ise aynı pozisyona alanin yerleşmiş durumdadır. Bu iki hemoglobinin zincirleri G_δ ve A_δ veya ($\alpha_2 \delta_2$ 136 glisin ve $\alpha_2 \delta_2$ 136 alanin) olarak gösterilirler. Göbek kordon kanında G_δ ve A_δ zincirlerinin oranı G_δ/A_δ tahminen

3/1 civarındadır. Yüksek seviyeli fetal hemoglobinde ise bu oran yaklaşık olarak 2/3 civarındadır (34).

C. Hemoglobinopatiler

Hemoglobin molekülü sentezindeki bozukluklar çok çeşitlidir. Polipeptid zincirindeki amino asit sıralanışına göre bugüne kadar 150'nin üstünde hemoglobin variantı tespit edilmiştir. Ayrıca globin molekülündeki polipeptid zincirinin azlığı yani eksik olarak sentez edilmesi talassemiyayı meydana getirmektedir. Fetal hemoglobinin sentezinin yetişkinlerde devam etmesi de normal değildir. Böyle durumlar için herediter yüksek seviyeli fetal hemoglobin terimi kullanılmaktadır. Bugüne kadar tarif edilmiş olan çeşitli hemoglobin tiplerinden Hb S, Hb C, Hb D, Hb E, Hb H ve Hb Barts, diğer hemoglobin varyantlarına nazaran daha sıklıkla görülmektedirler.

1. Hemoglobin S :

Oldukça sık rastlanılan genetik bir bozukluktur. 1949 yılında Pauling, Itano ve Sinaer tarafından orak hücre anemisinin moleküler seviyede bir hastalık olduğu açıklanmıştır (52). Buna göre normal hemoglobin molekülünün β zincirindeki altıncı amino asit (glutamik asit) valinle yer değiştirmektedir. Bu bir tek amino asit değişikliği hemoglobin molekülünün yapısında muazzam değişikliklere yol açmaktadır. Hemoglobin S molekülünde mevcut 574 amino asit arasındaki bu tek değişikliğin sebebi ise β zincirinin sentezini kontrol eden gendeki muhtemel mutasyona bağlanmaktadır.

Hemoglobin S'nin çözünürlüğü oksijenle birleşmiş iken hemoglobin A'dan

pek farklı değildir. Fakat Perutz ve arkadaşları indirgenmiş hemoglobin S'nin çözünürlüğünün hemoglobin A'nın çözünürlüğünün çok altında olduğunu göstermişlerdir. Bu şöyle izah edilebilir. İki tane karboksil grubu ihtiva eden glutamik asidin kaybolması protein yüzeyindeki pozitif ve negatif yüklerin dağılımını değiştirerek çözünürlüğe tesir eder ve molekülü çözünmez hale getirir. Murray'nin hipotezine göre ise β zincirinde altıncı pozisyonda glutamik asit yerine girmiş olan valin, N terminaldeki valin ile birleşerek ve halkasal bir yapı oluşturarak molekülün çözünürlüğünü azaltır (49).

İndirgenmiş hemoglobin S'nin konsantrasyonu arttıkça çözünmezlik neticesi viskozite artar. Yeterli bir indirgenmeden sonra bütün hemoglobin çözeltisi adeta bir jel şeklini alır ve bu ancak oksijen ile tekrar sıvı haline gelebilir. Mikroskopta incelendiği zaman taktoid denilen orak veya hilal şeklini almış olan hemoglobin kristalleri gözükür. Bu durum klinikte sickling hastalığının esasını teşkil eder.

Sickling esnasında oluşan hemoglobin kristalleri zaman zaman kılcal damarları tıkayıp, oldukça ağrılı krizlere sebebiyet verir. Son zamanlarda orak hücre krizlerinin 0.01 M NaCN ile önleniği ileri sürülmüştür, (35). Ciyana-
natin β zincirinin terminal amino asidine etki ettiği ve asidi karbamile ettiği düşünülmektedir. Bu tip bir karbamilasyon hemoglobin moleküllerinin birbirine bağlanmasını inhibe etmektedir ve dolayısıyla orak hücrelerin karakteristik anormal hemoglobin zincirlerinin oluşması önlenmektedir.

2. Hemoglobin C:

İlk olarak İtano ve Neel (59) tarafından 1950 yılında bildirilen hemoglobin C, normal hemoglobin molekülünün β zincirinin altıncı amino asidi olan glutamik asidin lizin ile yer değiştirmesi ile oluşur. Hemoglobin C'li hastalarda eritrositler normalden daha rijit olup, bol miktarda target hücrelerine tesadüf edilmektedir. Hemoglobin C en çok Afrika'da görülmektedir. Amerikan zencilerinde ise %2 oranında bulunmaktadır (4).

3. Hemoglobin D :

Çeşitli α ve β variantları tarif edilmiştir (4). Hemoglobin D Punjab, Hemoglobin D Chicago, Hemoglobin D St. Louis bunlardan birkaç tanesidir. Redükte durumda iken çözünürlüğü hemoglobin S'den daha çoktur. Hemoglobin D'ye en çok Hint'li, Pakistan'lı ve İran'lılarda tesadüf edilmektedir.

4. Hemoglobin E:

Normal β zincirinde, yirmi altıncı pozisyonda bulunan glutamik asidin yerine bir lizinin gelmesiyle meydana geldiği gösterilmiştir (4). Hemoglobin E en yüksek Tayland'da %8,9 - 55,2 arasında bir değer göstermektedir. Türkiye'de Mersin'de %1,37, Hatay'da ise %2,43 oranında saptanmıştır (3).

5. Hemoglobin H:

α zinciri yoktur. Dört tane β zincirinden meydana gelmiş tetramerlerdir (4).

6. Hemoglobin Barts :

Dört δ zincirinden oluşan tetramerlerdir.

7. Hb G, Hb I, Hb J, Hb L, Hb N gibi daha birçok hemoglobin tipleri mevcuttur.

8. Talassemialar :

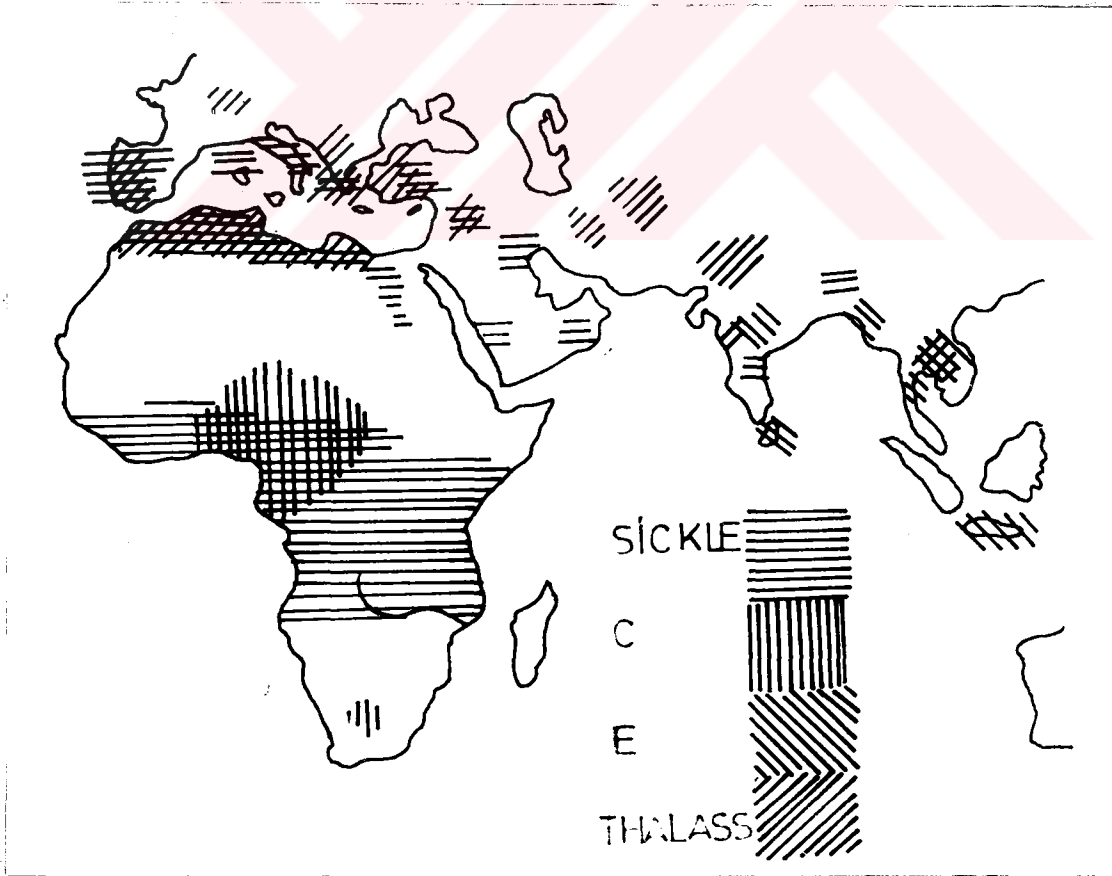
Globin molekülündeki zincirlerin birinin sentezinin hızı etkilendiği zaman meydana gelen genetik bir hastalıktır. α talessemide α zincirinin yapımı baskı altına alınmıştır. Bu yüzden α zincirini ihtiva eden hemoglobin F, hemoglobin A, hemoglobin A_2 ve hemoglobin Gower 2 etkilenecektir. Mesela vücutta bir δ^4 tetrameri olan hemoglobin Barts husule gelecektir. β talessemide ise, β zincirinin yapımı baskı altına alınmıştır. Fazla yapılan α zincirleri δ zinciriyle kombine olarak yüksek bir hemoglobin A_2 oluştururlar. Veya δ zincirinin yapımının çoğalmasına sebebiyet vererek fetal hemoglobin meydana gelmesine yol açarlar. β Talassemia majör, hastalığın homozigot formudur ve hemoglobin F artmıştır. β talassemia minör ise hastalığın heterozigot formudur.

9. Yüksek Seviyeli Fetal Hemoglobin :

Hemoglobin F'nin yapısında yer alan δ zincirinin sentezinin normal olarak durdurulması birçok şartlarda mümkün olmamaktadır (34). Bu durum talassemialarda, hemoglobinopatilerde ve kısmen orak hücre anemilerinde kendini göstermektedir. Nitekim Saudi Arabistan'da bazı incelemelerde hemoglobin F'e yukarıda bahsedildiği şekilde rastlanmış ve Shi Arap'larında yapılan araştırmalarda orak hücre anemili kimselerde yüksek seviyeli hemoglobin F'e rastlanmıştır. Ancak orak hücre gibi bozukluklarla beraber görülen hemoglobin F sentezinin yanısıra daha başka şartlarda primer bir bozukluk olarak ta hemoglobin F'e rast-

lanmaktadır ki işte aslında yüksek seviyeli fetal hemoglobin sendromu bu durumda karşımıza çıkmaktadır. Hemoglobin F'nin ilk bir kaç yılda minimum seviyeye ulaşmayıp normal yetişkin kimselerde sentezine devam edilmesinin genetik bir bozuklukla ilgisi vardır.

Fetal hemoglobin ihtiva eden orak hücreli hastaların daha sıhhatli oldukları dikkati çekmiştir. Bu da hemoglobin F'nin eritrositlerde sickling olayına mani olduğunu göstermektedir. Negrolarda yapılan bir çalışmada üç şahısta %100 fetal hemoglobin saptanmış, hemoglobin A ve A₂ görülmemiştir. Hastaların anemik olmadığı fakat kırmızı hücrelerin morfolojik anomalite gösterdiği gözlenmiştir. Yüksek seviyeli fetal hemoglobinin birçok tipleri (Greek, İsviçre, Kenya, Britanya) nesrolunmuştur (34).



Harita 1. Hemoglobinopatilerin dünyadaki dağılımı.

MATERYAL

Çukurova bölgesinin ve Güney Anadolu'nun hemoglobinopati oranını tespit etmek amacıyla

1. Hastane polikliniğine müracaat eden hastalardan,
 2. Eri Türklerinin sık yerleştikleri mahallelerden,
 3. Eri Türkleriyle ilgisi olmadığı saptanan bir Türkköyünden olmak üzere
- üç ayrı şekilde numune temin edilmiştir.

Araştırma materyalini teşkil eden bu numuneler tablo (2)'de gösterilen yerleşim alanlarından hiçbir seçime tabi tutulmadan yaş ve seks farkı gözetilmeksizin toplanmıştır.

Hastane polikliniğine 1.II.1973 ve 1.II.1975 tarihleri arasında çeşitli hastalık sebebiyle başvuran hastalardan oksalatlı şişelere 2 cc kan alınmıştır. Bu şekilde temin olunan numunelerin bir kısmı doğrudan doğruya İtano testine tabi tutulmuş, geriye kalan kısmı ise hemoglobin elektroforezi için hemoliz edilmiştir.

Hemoliz için numuneler normal santrifüj tüplerine aktarılmış ve üzerlerine % 0,9'luk serum fizyolojik ilave edildikten sonra santrifüj edilmiştir. Bu yıkama işlemi üç defa tekrarlanmıştır (37). Santrifüj sonunda üst faz atılmış, dipte

kalan yıkanmış eritrositler 1. 1/2 hacim saf su ilavesi ile hemoliz edildikten sonra 0.5 cc kloroform eklenerek vorteks karıştırıcısında karıştırılmıştır. Karışımlar tekrar santrifüj edilerek hücre artıklarından kurtarılmış, temiz hemolizatlar -20° C'ta saklanmıştır. Çalışmalarımızda bu numuneler kullanılmıştır.

Eti Türklerinin yerleşim alanlarında hemoglobinopati insidansını verebilmek amacıyla yapılan ilânel grup çalışmada ise araştırma materyalini 1976 Mart ve Temmuz ayları arasında alınan numuneler teşkil etmiştir. Numuneler oldukça basit bir yöntemle toplanmıştır. (38). Buna göre şahısların parmaklarından heparinli hematokrit pipetlerine alınan kan numuneleri aynı gün santrifüj edilerek plazmalarından ayrıştırılmıştır. Plazmadan ayrılan eritrositler serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra hemoliz edici % 0.1'lik saponin çözeltisi ile (0.1 gr saponin + 50 mg KCN) muamele edilerek hemoliz edilmişlerdir (68).

Türkler üzerinde yapılan çalışmalarda da numuneler yukarıda anlatıldığı şekilde temin edilmiş ve çalışmaya hazır hale getirilmiştir.

TABLO 2.

Çalışmamızda Kullandığımız Materyalin Toplandığı Alanlar

	Eri Türklerinin yoğun olduğu bölgeler	Eri Türkleriyle münasebeti bulunmayan bölgeler	Alınan örnek sayısı
Adana	Mıdık Mah.	-	102
	Akkapı Mah.	-	305
		Baklalı köyü	162
Mersin	Karaduvar Mah.	-	380
Tarsus	Çatalkeli köyü	-	83
Hastane Popülasyonu	* Muhtelif bölgeler	* Muhtelif bölgeler	5397
Toplam			6429

* Güney Anadolunun değişik yerleşim alanlarını kapsayan numuneler.

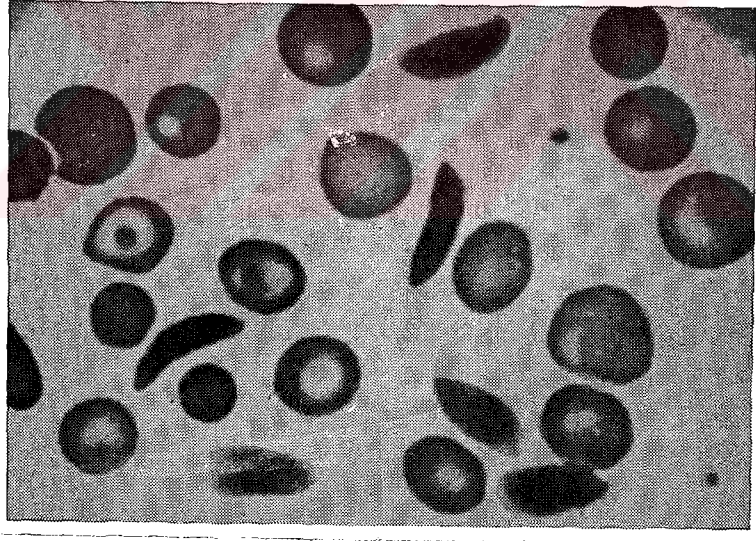
M E T O D

Materyal kısmında anlatıldığı şekilde çalışmaya hazır hale getirilen numuneler, çeşitli hemoglobin anomalilerinin tesbiti için hematolojik ve elektroforetik deneylere tabi tutuldu.

I. Hematolojik deneyler :

a. Sickling Testi

Bu metotta sodyum meta bi sülfidin hemoglobin S'i indirgeyici özelliğinden faydalanılarak eritrositlerin orak şeklini almaları incelendi (64, 36).



Resim 2. Orak şeklini almış eritrositler, target hücreleri, sferositler ve makrositler.

Parmak lansetle delinip, delinen yere taze hazırlanmış %2'lik sodyum meta bi

~~sulfitten bir damla ilave edilerek kanla karışması sağlandı. Karışımdan bir damla lam üzerine alınıp, üstüne bir lamel kapatıldı. Hava ile temasının önlenmesi için etrafı tımak cilası ile kaplandı. Mikroskopta belirli zaman aralıklarında eritrositlerin şekil değişiklikleri gözlemlendi.~~

b. İtano Çözünürlük Testi

İnorganik tampon bir çözeltide indirgenmiş hemoglobinin S'nin çözünürlüğü oldukça azdır. Hemoglobinin S'nin bu özelliği kendisini diğer hemoglobinden ayıran bir nitelik taşımaktadır (43). Bu esasa dayanan itano testi ile 5397 adet kan örneği incelenerek hemoglobinin S'nin teşhisine çalışıldı. Bu test için kullanılan tampon çözelti şöyle hazırlandı.

Potasyum dihidrojen fosfat anhidrit	33.78 gr.
Dipotasyum hidrojen fosfat	59.33 gr.
White saponin	2.5 gr.
250 ml.ye arık suyla tamamlandı ve buz dolabında muhafaza edildi.	

Testin uygulanışı : Hazırlanan çözeltiden (Tampondan) 10 ml. alınarak 0.1g ditionite eklendi. 12 x 100 mm, boyutlarındaki küçük tüplere bu karışımdan 1.9 ml kondu. Üzerine birkaç damla oksalatlı kan eklenerek karışım 2500 - 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda pembemsi kırmızı bir çökelek gösteren numuneler pozitif olarak kabul edildi. Böylece hemoglobinin S olduğu teşhis edilen kan örnekleri bir de hemoglobin elektroforezine tabi tutuldu.

2. Elektroforetik Deneyler

Elektriki bir alanda hemoglobinlerin farklı yürüme hızlarına dayanan bu metotla anormal hemoglobinleri teşhis etmek mümkün olmaktadır.

a. Selüloz Asetat Elektroforezi

Kohn metodu ile bütün numunelerin elektroforezi yapıldı (45). Bu metotla elektroforez tankında bir saat süreli bir seferde 30 numunenin analizi yapılabildi. Böylece çok geniş araştırmalar için hızlı ve güvenilir bir metot olduğu saptandı. Kullanılan çözeltiler aşağıdaki gibi hazırlandı.

Katod için barbiton tamponu, (pH : 8.6)

Sodyum barbital 5.15 gr.

Barbital 0.92 gr. arık suda çözülüp, 1 lt.ye tamamlandı.

Anot için tris tamponu, (pH : 9.1)

Tris 25.2 gr.

EDTA 2.5 gr.

Borik asit 1.9 gr. arık suda çözülüp, 1 lt.ye tamamlandı.

Süre : 1 saat

Voltaaj : 190 - 200 V

Amper : 0.75 mA/cm selüloz asetat kâğıdı.

Selüloz asetat şeritleri : Sepraphore (Gelman) 15 X 15 cm

Boyutları 15 X 15 cm olan kâğıtlar 5'er cm lik 3 parçaya kesildi. Her bir parçaya 15 numune tatbik edilebildi.

Boya : Ponceau S (1 kapsül boya 100 cc % 5'lik triklor asetik asitte eritildi).

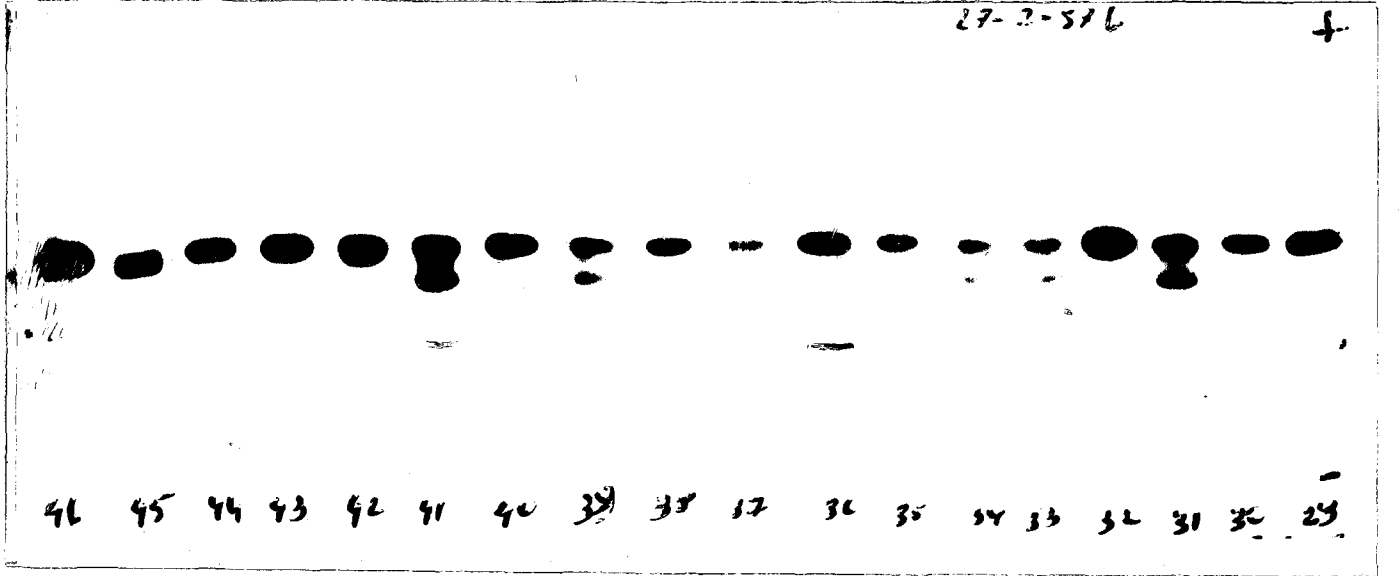
Boyadan arıtma : % 5'lik asetik asit çözeltisi.

Berraklaştırma : Metanol ve % 13'lük asetik asit çözeltisi.

Numune tatbiki : Evvela anot ve katot için hazırlanmış tamponlar eşit hacimlerde (100 cc anot çözeltisi + 100 cc katot çözeltisi) karıştırıldı. Bu karışımda selüloz asetat kâğıtları 5 dakika ıslatıldı. Daha sonra süzgeç kâğıtları arasında hafifçe kurutularak hemolizatlar tatbik edildi. Numunelerin tatbiki katodik yapıldı. Bir saatlik süre sonunda şeritler 5 dakika ponceau S'te boyandı. % 5'lik asetik asitle boyalarından arıtıldı. Berraklaştırmak için pespeşe birer dakika süre ile üç ayrı banyodan geçirildi.

1. Banyo : metanol 1 dakika
2. Banyo : metanol 1 dakika
3. Banyo : % 13'lük asetik asit 1 dakika

En son % 13'lük asetik asitten geçirilen şeritler düzgün bir cam üstünde hiç hava kabarcığı kalmaksızın yerleştirildikten sonra 80 derecelik etüvde kurutulup, şeffaflaştırıldı. Numunelerin bir kısmının dansitometrede miktar tayini yapıldı.



Resim 3. Hemoglobinlerin selüloz asetat elektroforezi. (31, 33, 34, 37, 39, 41 : AS karakterleri).

b. Agar Jel Elektroforezi

Kısa süreli olan agar elektroforezi ile anormal hemoglobinleri tanımak mümkün oldu (65, 68),

Kullanılan tampon çözelti şöyle hazırlandı.

Tampon çözelti (sodyum sitrat tamponu, pH : 6.2).

147 gr. sodyum sitrat tartılarak biraz ılık suda çözülüp, 1 litreye tamamlandı. pH'ı sitrik asit ile 6.2'ye ayarlandı. Bu stok çözelti 1/10 oranında seyreltilerek günlük tampon hazırlandı. 1 gr. agar (Bacto Difco-Agar) 100 cc günlük tamponla karıştırıldı. Kaynar su banyosunda eriyinceye kadar ısıtıldı. Biraz soğuması beklendikten sonra daha önce hazırlanmış 8 x 5 cm

boyutlarındaki cam plaklara 4'er ml. dökülerek jel plaklar hazırlanmış oldu. Hemolizatlar jelin üzerine iç kısma doğru bastırmamak şartıyla anodik olarak aplik edildi. Jel kısmı aşağı gelmek suretiyle tanka yerleştirildi. Tank buzdolabına konarak cam başına 20 m amper akım uygulandı. 100 voltta ve 1 saatlik süre sonunda değişik hemoglobin cinslerini tespit etmek mümkün oldu. Plaklar benzidin boyasıyla boyandı. Daha sonra % 5'lik asetik asit katılmış saf su banyosundan geçirilerek arıtıldı.



Resim 4. Hemoglobinlerin agar jel elektroforezi. 1,4 : Orak hücre karakterleri. 2, 3, 5, 6 : Normal hemolizatlar.

c. Fetal Hemoglobin Tayini

Hemoglobin F miktarları Singer'in alkali denatürasyon metoduyla tayin edildi (37). Bir deney tüpüne 3.2 ml 1/12 N NaOH kondu, 0.4 ml hemolizat eklendi. 20°C'lik su banyosunun içinde 30 saniye kadar çalkalanarak tam

60 saniye sonra 6.8 ml yarı doymuş amonyum sülfat eklendi. İyice karıştırılıp, derhal süzüldü. 540 dalga boyunda arık suya karşı süzüntünün optik dansitesi okundu.

Hemolizatın total hemoglobin konsantrasyonu ise şöyle tayin edildi. 10 ml arık suya sahli pipeti ile 0.02 ml hemolizat eklendi. 10 ml arık suya karşı 450 dalga boyunda spektrofotometrede (Bausch and Lomb) okunarak aşağıdaki formül yardımı ile hemoglobin F miktarları hesaplandı.

$$\% \text{HbF} = \frac{\text{Süzüntü O.D.}}{\text{Total Hb O.D} \times 20} \times 100$$

BULGULAR

1. Adana, Mersin ve Tarsus'ta yaşayan Eti Türklerinde Kohn elektroforez metoduna göre saptanan anormal % Hb değerleri tablo 3'de gösterilmiştir. İnceleme 870 numunede yapılmıştır.

Tablo 3.

Değişik alanlarda yerleşen Eti Türkleri arasında Kohn elektroforez metoduna göre saptanan % anormal hemoglobün değerleri.

Bölgeler	Numune alınan yerler	Alınan örnek sayısı	Anormal Hb değerleri %
Adana	Mıdık Mah.	102	29.4
	Akkapı Mah.	305	16.7
Mersin	Karaduvar Mah.	380	23.9
Tarsus	Çatalkeli köyü	83	42.16
Toplam		870	23.7

2. Hastane poliklinik ve kliniklerine müracaat eden hastalardan alınan numuneler itano testine tabi tutulmuş, test sonunda müsbet netice verdikleri saptanan numunelerin (anormal hemoglobün tespit edilenlerin) hemoglobün elektroforezleri

yapılmıştır. Ayrıca itano testi uyulanmayan bir kısım numuneler de doğrudan doğruya hemoglobin elektroforezine tabi tutularak bazı hemoglobin anomalleri tespit edilmiştir. Bulunan sonuçlar tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4.

Hastane popülasyonunda anormal hemoglobin nispeti
(Güney Anadolu Bölgesi)

Poliklinik ve klinikten alınan örnek sayısı (Eft Türkleri + Türkler)	Saptanan anormal Hb sayısı	% Anormal Hb nispeti
5397	139	% 2.56

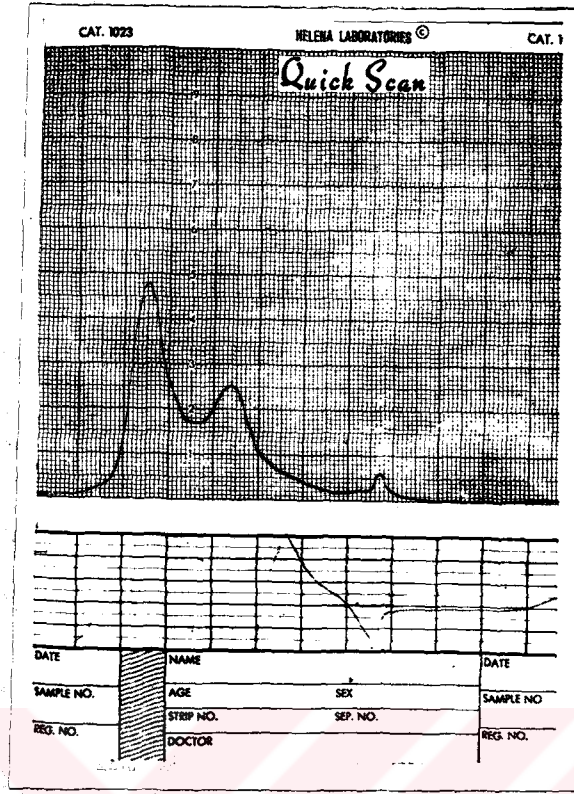
3. Saf Türk köyünden (Baklalı köyü) alınan 162 numunede yapılan incelemede ise hiçbir anomali tespit edilmemiştir.

Elektroforez ve itano testlerine göre çeşitli bölgelerden toplanan toplam 6429 numunede (bak tablo 2) yapılan incelemede değişik hemoglobin variantlarına rastlanmıştır (Tablo 5).

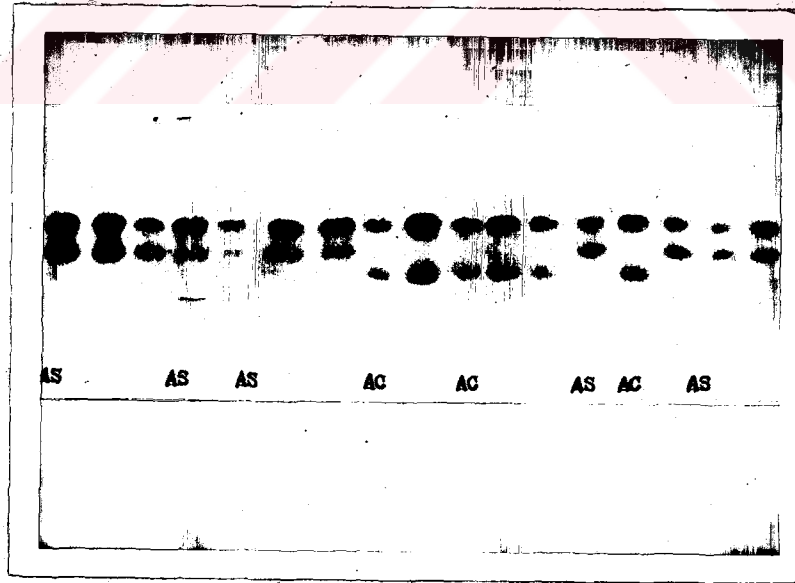
Tablo 5.

Elektroforez ve itano testleriyle saptanan Hb variantları.

Yerleşim alanı	Elektroforetik tablo					
	AS	S+F	SS	SC	AC	AF
Adana bölgesi	68	3	-	1	9	-
Mersin bölgesi	85	-	3	-	3	-
Tarsus bölgesi	32	3	-	-	-	-
Hastane popülasyonu	121	9	7	1	-	1
Toplam	306	15	10	2	12	1



Resim 5. Elektroforetik miktar tayini.



Resim 6. AS ve AC karakterleri.

Tespit ettiğimiz 15 SF vakasının 4'ünde Singer'in alkali denatürasyon metoduna göre tayin edilen Hb F değerleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6.

Alkali denatürasyon metoduna göre saptanan yüksek Hb F değerleri.

Adı ve Soyadı	Elektroforetik tablo	Seks	Yaş	% Hb F
S. D	S+F	Erkek	-	% 46
Ş. D	S+F	Kadın	-	% 7.4
S. Ü	SS+F	Erkek	16	% 18
T. Y	S+F	Erkek	-	% 7

Yüksek hemoglobin F tespit edilen S.Ü'nün ailesinde yapılan elektroforetik tarama sonucu saptanan değerler tablo 7'de belirtilmiştir. Bununla ilgili genetik tablo şekil 3'te görülmektedir.

Tablo 7.

Yüksek hemoglobin F ihtiva eden S.Ü'nün ailesinde yapılan inceleme sonuçları.

	Yaş	Adı ve Soyadı	Elektroforetik tablo	% S	% F
Baba	64	S. Ü	A+S	37.5	0.83
Anne	46	N. Ü	A+S	32.1	1.75
Çocuk	29	F. Ü	AA	-	-
"	27	Y. Ü	A+S	37.7	-
"	25	M. Ü	A+S	34	-
"	23	A. Ü	A+S	36	-
"	19	S. Ü	SS+F	70	18
"	17	F. Ü	AA	-	-
"	11	K. Ü	A+S	-	-

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hemoglobın S'nin 1949'da moleküler bir hastalık olduğu açıklandıktan sonra (52), hemoglobinopatiler üzerinde dünyanın çeşitli bölgelerinde geniş araştırmalar yapılmış ve 150'nin üstünde hemoglobın tipi bulunmuştur. Bu araştırmalar sonucu Türkiye'nin de çeşitli hemoglobın tiplerini bünyesinde bulunduran sayılı ülkelerden bir olduğu anlaşılmış, özellikle Türkiye'nin güney kesiminde yer alan Çukurova bölgesinde yoğun olarak hemoglobın S genine tesaduf edilmiştir (3, 7, 8, 17, 25, 26, 28 , 29, 51).

Aksoy güney bölgemizde yerleşmiş bulunan Eti Türklerinde 1955'te yaptığı ilk insidans çalışmasında bu toplumda hemoglobinopati oranını % 13.3 olarak saptamış, 1961'de ise bu oranın % 16.8'e ulaştığını göstermiştir. Bu araştırmaların ışığı altında Çukurova'da Eti Türklerinin halihazırdaki sahip olduğu gen frekansını tayin etmek amacıyla yürüttüğümüz çalışmada 3 temel testten faydalanılmıştır. İlk kullandığımız sickling testi her zaman tam netice vermemiştir (64). Bazan sickling olayı oldukça geç husule gelmiş, orak hücre oranını doğru nisbette vermekten uzak kalmıştır. Genel bir hastane popülasyonu için başvuru itano testi ise daha güvenilir olduğu halde bazı vakalarda şüpheli neticeler vermiş, bu yüzden itano testine tabi tutulan numunelerde bir de elektroforetik inceleme yapılması gerekmiştir. Araştırmamızda 3. test olarak kullandığı-

miz selüloz asetat-elektroforezinin kitle taramaları için en güvenilir ve hızlı bir metod olduğu anlaşılmıştır. 4. olarak kullandığımız agar jel elektroforezi ise selüloz asetat elektroforezi ile ayıramadığımız S ve D hemoglobinleri ile C ve E hemoglobinlerini ayırtırmamıza yardımcı olmuştur.

Arastırmamızda selüloz asetat elektroforezi ile Çukurova'da yaşayan Eti Türklerinde hemoglobinopati oranı % 23,7 olarak saptanmıştır. Yine aynı metodla Tarsus Çatalkefi köyünde saptadığımız % 42,16 oranı ise Türkiye'de şimdiye kadar Afrika dışında rastlanılan en yüksek orandır. Afrika'da bu oranın % 46'ya kadar ulaştığı bölgeler saptanmıştır. Çatalkefi köyünün de Afrika'ya bu derece yaklaşımla göstermesi gerçekten ilgi çekici ve düşündürücüdür.

Eti Türkleri ile Türkleri beraberince incelemeyi başarabildiğimiz Güney Anadolu (Adana, Tarsus, Mersin, Antakya, İskenderun, K. Maraş, Adıyaman'ı) kapsayan hastane çalışmasında ise anormal hemoglobin oranı % 2,56 olarak saptanmıştır. Bu oranın yüksekliği bölgedeki Eti Türklerinin fazlalığından ileri gelmektedir. Nitekim Eti Türkleri ile hiç münasebeti bulunmayan bir yörede 162 numunede yaptığımız inceleme sonucu hiçbir anormal hemoglobine rastlanmamıştır. Aksoy, Arcasoy ve Sipahioğlu non Eti Türkleri üzerinde yaptıkları bu tip çalışmalarında çeşitli oranlar saptamışlardır (13,23, 60). En son Sipahioğlu Antalya yöresinde yaptığı bir araştırmada non Eti Türklerinde hemoglobinin S nisbetini % 10 olarak saptamış, Türkiye'nin Antalya bölgesinde de bazı orak hücre odakları bulunduğuna dikkati çekmiştir. Neticelerden Türk toplumunda hemoglobinopatilere pek sıklıkla rastlanmadığı anlaşılmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8.

Non Eri Türklerinde anormal Hb nisbeti

Numune temin edilen yer	Numune sayısı	Yıl	Anormal Hb oranı %	Araştırmacı
Güney ve doğu bölgeleri (Diyarbakır, Mardin, Siverek, Siirt).	1348	1962	0,34	Aksoy
Türkiye'nin muhtelif bölgeleri	1000	1970	0,3	Arcasoy
Mersin	200	1973	0	Sipahioğlu
Antalya havaisi	190		10	
Adana (Baklalı köyü)	162	1976	0	Çalışmamızda saptadığımız değer

İncelemede en sık olarak orak hücre karakteri ile karşılaşmıştır. Elektroforetik olarak AS tablosu gösteren şahıslar için bu durum ileri yaşlara kadar bir sakınca yaratmamaktadır. Fakat akraba evlenmelerinin çok sık olması iki taşıyıcı şahsın evlenme olasılığını arttırmakta ve doğacak çocuklar 1/4 ihtimalle orak hücre anemisi tehlikesiyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Anemili şahıslarda ise artan hemoliz neticesi ölüm vuku bulmaktadır.

Çalışmamızda orak hücre anemili 10 çocuğa tesadüf edilmiştir (Elektroforetik tablo SS). Bu çocukların erken yaşlarda ölme ihtimalleri bulunduğundan

ileri yaşlarda bu tip bir vakaya rastlanmamıştır.

Bazı şahısların ise F ve S hemoglobini birlikte taşıdıkları gözlenmiştir. Araştırmamızda bu tip yüksek hemoglobin F ihtiva eden 4 hastaya tesaduf edilmiştir. Fakat bunların talassemia ve hemoglobin S genlerini bir arada taşıyan hastalar olması mümkündür. Bunların ayırımı için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olmaktadır.

Türkiye'de zaten az bulunan ve elektroforetik tablosu AC ve SC olan anomallere ise çok daha az tesaduf edilmiştir.

Türkiye'nin bütün Akdeniz sahilini etkisi altında bulunduran hemoglobinopatilerin yalnız Eti Türklerinde bulunmayıp, non Eti Türklerinde de mevcut olması birçok genetik bozuklukların belirli coğrafik bölgelerde ırk ayırımı olmaksızın hüküm sürdüklerini göstermektedir. (60).

Hemoglobin S genine tesaduf edilen Türk'lerin bir kısmının Yunanistan'dan gelen göçmenler olduğu bazı çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. (15). Bu açıdan bakılınca Yunanlı'ların ve Türklerin müsterek bir negmişe sahip olduğu ve geçmişte de bir zenci kanı karışmasına maruz kaldıkları düşüncesi akla gelmektedir.

Aksoy'un Eti Türklerinde tespit ettiği haptooglobin dağılımının sonuçlarına göre bu etnik gruptaki hemoglobin S'nin daha ziyade zenci kanı karışması ile husule geldiği anlaşılmaktadır. Çünkü Afrika'da en sık görülen haptooglobin I-1 tipine Eti Türklerinde yüksek oranda tesaduf edilmiştir (10).

Fakat zencilerin dışında hemoglobin S geninin dünyaya Veddoidlerden de yayılmış olması muhtemeldir. Bunun için zencilerde ve Eti Türklerinde saptanan

haptoglobın tipleri Veddoidlerde de araştırılmalı, böylece aynı genetik bozukluğu taşıyan çeşitli ırklar arasındaki ortak özellikler gün ışığına çıkarılmalıdır.

Araştırmalarımıza göre orak hücre hastalığının Çukurova'da çok yaygın, adeta bir sağlık sorunu haline gelmesine bu topluluğun fertlerinin kendi aralarında kendi akrabalarıyla evlenmeleri sebep olmaktadır. AS ve SS karakteri taşıyan şahıslar uçak yolculuklarında dalak ruptürü tehlikesiyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Ayrıca orak hücre krizlerinin bir kısmı apandisit sancısı gibi gelmekte ve yanımlara sebebiyet vermektedir. O halde halk sağlığı yönünden daha etkili ve faydalı olabilmesi için bu yörelerdeki etnik gruplarda yapılacak genetik bir tarama, genetik öğütme prensiplerini ve esaslarını da kapsamına alacak şekilde yürütülmelidir.

Oldukça sık rastlanan bir genetik hastalık olan ve otozomal ressesif olarak intikal eden orak hücre hastalığının yanısıra bugün, dünyada çoğu pek nadir olmak üzere en az 1500 hastalığın genetik olduğu tespit edilmiştir.

Genetik hastalıkların pek çoğunun etkili bir tedavi sistemi olmadığına göre bu hastalıkların gelecek nesillere aktarılmasının ancak çok iyi planlanmış bir genetik programlama ile önlenebileceği umit edilmektedir.

Genetik programda öncelikle evli ve evlenecek çiftlerle karşılıklı konuşmalara ve tartışmalara yer verilmelidir. Her ikisi de hasta geni kati olarak taşıdığı saptanan bir çiftin, doğacak çocuklarının hayatta kalabilme şansları ve yaşadıkları takdirde ne gibi alternatiflere açık olacakları etraflıca anlatılmalıdır.

Hemoglobin S genini taşıyan kimselerin aralarında evlenme olasılıklarını ortadan kaldırmaya çalışmak ise epeyce riskli bir iş olup, dinî ve hukukî yönden uzun tartışmaları gerektirecek bir konudur.

Örf ve adetlerine sıkı sıkıya bağlı olan etnik gruplarda böyle bir işe girişmenin hayli zor olacağı meydandadır. Bu yüzden genetik tavsiyeler ve öğütlemeler o toplumun ahlakî ve sosyal değerlerini harcamadan uygulanmalı, kültürel ve psikolojik faktörler özellikle göz önünde bulundurulmalıdır.



Ö Z E T

Hemoglobinopatilerin çeşitli bölgelerdeki dağılımının ve kaynaklarının incelenmesi birçok yönden, özellikle sağlık bilimleri açısından gittikçe artan bir önem kazanmaktadır.

Türkiye ve bilhassa Güney Anadolu bölgesi çeşitli hemoglobin tiplerini bünyesinde bulundurmaktadır. Bu yörede yerleşmiş olan Eti Türklerinde ise hemoglobinopati oranının hayli yüksek olduğu çeşitli yayınlarla açıklanmış bulunmaktadır. Bu çalışmaların ışığı altında, Eti Türklerinin sık yerleştikleri Çukurova bölgesinde hemoglobinopati taraması için sickling testi, itano testi ve elektroforez olmak üzere üç temel metoddan faydalanılmıştır. Numunelerin bir kısmı oldukça basit bir yöntemle, parmaktan hematokrit pipetlerine alınarak toplanmıştır. Derhal plazmalarından ayrıştırılan eritrositler hemoliz edilerek -20°C de saklanmışlardır. Bir kısım numuneler ise oksalatlı kan şekeri şişelerine alınmıştır.

Çukurova bölgesinde katı bir insidans tespit etmek gayesiyle 870 numunede yapılan çalışma sonucu anormal hemoglobin oranı % 23,7 bulunmuştur. Adana, Mersin ve Tarsusu içeren Çukurovada hemoglobinopatilerin hayli yüksek olması hasta geni taşıyan kimselerin aralarında evlenmelerinden ileri gelmektedir. Tarsus Çatalkelli köyünde saptarılan % 42,16 oranı Türkiye'de Afrika dışında şim-

diye kadar rastlanılan en yüksek rakamdır. Çatalkeçi'nin Afrikaya bu kadar benzerlik göstermesi enteresandır.

Yürüttüğümüz çalışmada Eti Türkleri ile Türkler arasındaki farkı incelemek amacıyla Türk toplumundan temin edilen 162 numunede hemoglobinopati taraması yapılmış, fakat Türklerde anomali tespit edilmemiştir. Daha katı sonuçlar elde etmek için ise bu araştırmayı daha geniş topluluklarda yürütmek faydalı olacaktır.

Çalışmamızda genel olarak Güney Anadolu bölgesinin hemoglobinopati insidansı da tespit edilebilmiştir (Antakya'dan Antalya'ya kadar). Böyle bir çalışma ancak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine bu yörelerden müracaat eden hastalar sayesinde mümkün olabilmiştir. Eti Türkleri ile Türklerin beraberce incelendiği bu bölgede 5397 numune üzerinde çalışma yapılmış ve Güney Anadolu bölgesinin anormal hemoglobin insidansı % 2,56 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda geniş kitle taramaları için en hızlı ve güvenilir metod olarak selüloz asetat elektroforezinin uygun olduğu görülmüş ve araştırmamızın neticesinde Güney Anadolu bölgesini en çok etkisi altında bırakan hemoglobin tipinin AS tipi olduğu anlaşılmıştır. Bazı hastaların ise yüksek miktarda Hb F taşıdıkları gözlenmiştir.

Sonuç olarak toplum sağlığını tehdit eden psikolojik ve ekonomik yönden halkı huzursuz kılan bu anormal hemoglobinlerden, orak hücre karakteri ve anemisinin yaygınlaşmasını önlemek amacıyla genetik taramalarda bir genetik öğütme sistemine de yer verilmesi ve her iki çalışmanın birlikte yürütülmesinin faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Alter, Blanche P., Kan, Yuet Wai., Nathan, Davit G., Inhibition of Hb synthesis by cyanat invitro, Blood, 43 (1), 57, (1947)
- 2- Aksoy, M., A Brief Report on the use of starch gel electrophoresis in hemoglobinopathies including sickle cell hemoglobin E disease and thalassemia - hemoglobin E disease, Clinical science, 5, 101, (1962)
- 3- Aksoy, M., Abnormal hemoglobins and thalassemia in Eri Turks living in Antakya, Med. Bull. İstanbul, 1, 296, (1968)
- 4- Aksoy, M., Abnormal hemoglobinler, hemoglobinopatiler, Çocuk Hematolojisi Ve İmmunolojisi, 16 - 21 Temmuz, (1973)
- 5- Aksoy, M., Anormal hemoglobinler ve talassemiada yeni görümler ve terjemeler. Türk. Tıp. Cem. Mec., 31, (8), 431, (1965)
- 6- Aksoy, M., Aşikar kemik değışiklikleri gösteren beyaz ırkta iki orak hücre anemisi vakası, Anadolu kliniği Mec. 20, Aralık, (1954)
- 7- Aksoy, M., Cenubi Türkiye'de Eri Türkleri arasında sickle cell anemi (orak hücre anemisi), 15 vaka üzerinde bir tetkik, (1955)
- 8- Aksoy, M., Cenubi Türkiye'de sickle cell thalassemia hastalığı, 9 vaka üzerinde bir tetkik. Türk Tıp. Cemiyeti Mec, (1957)

9- Aksoy, M., Erdem, Şakir., Kordon kanında talassemik gruplarda ~~G-6-P-D~~ ve diğer enzimlerin anormal ve fetal hemoglobinlerle serbest alfa ve beta zincirlerinin ve haptoglobinlerin tayini 4. Glukoz -6- fosfat dehidrogenaz ve pruvat kinaz problemleri, İstanbul Tıp Fak. Mec, 31, 39 - 49 (1958)

10- Aksoy, M., Erdem Şakir., Kordon kanında talassemik gruplarda G-6-P-D ve diğer enzimlerin., anormal ve fetal hemoglobinlerle serbest alfa ve beta zincirlerinin ve haptoglobinlerin tayini 1. Türkiye'de haptoglobilin tipleri, a. Türklerde, b. Eri Türklerinde, İstanbul Tıp Fak. Mec, 31, 1 - 6, (1968)

11- Aksoy, M., Erdem, Şakir., Tezel, Hikmet., Mikrozon asetat elektroforezinin anormal hemoglobinlerin tanımındaki değeri, İst. Tıp Fak. Mec, 37, 72 - 79, (1974)

12- Aksoy, M., Hemoglobinopatiler ve Anormal hemoglobinler, Türk Tıp Cem. Mec. (5), (1958)

13- Aksoy, M., Hemoglobin S and E in Turkish people Nature, 193, 786 (1962)

14- Aksoy, M., Hemozigtot hemoglobin S- α talassemia hastalığı, Türk Tıp Cem. Mec. 29, (6), 299 - 305, (1963)

15- Aksoy, M., L'origine de L' hemoglobins S et de L' hemoglobine E, Chez les peuples mediterraneens, et particulierement chez les turc et les Eri Turcs, Thèse Médecine, 116, (1967)

- 16- Aksoy, M., İnceman, Şerif., Uçar, Sami., Tangün, Yücel., Orak hücre thalessemia hastalığı gösteren bir Türk ailesi, Yeni Tıp Alemi, X, (114), 369 - 374, (1961)
- 17- Aksoy, M., Sickle cell Trait in south Turkey, Lancet, (19), 598, (1955)
- 18- Aksoy, M., Hemoglobin S in Eri Türks and the Allelits in Lebanon, Blood, 17, (5), 657, (1961)
- 19- İkin, Elizabeth., Mourant, A.E., Lehmann, H., Blood groups, hemoglobins and thalessemia in Türks in southern Turkey and Eri Türks. British Med. Journal, (18), 937, (1958)
- 20- Arcasoy, Ayten., Çavdar, A.O., Orak hücreli (Sickle cell anemi vakaları), Ank.Ün.Tıp Fak. Mec, XXV, (V), (1972)
- 21- Arcasoy, Ayten., Çavdar A.O., Sickle cell-thalessemia hastalığı. Ank. Ün.Tıp Fak. Mec, XXIII, (VI), (1970)
- 22- Arcasoy, Ayten., Çavdar, Ayhan, Talessemia sendromları, homozigot, heterozigot, beta thalessemiada klinik, hematolojik ve genetik tetkikler, Ank. Ün.Tıp Fak. Mec, XXII, (3), (1970)
- 23- Arcasoy, Ayten., Çavdar, A.O., Türkiye'de thalessemia ve anormal hemoglobin nispeti, Ank.Ün. Tıp Fak. Mec, XXIII, (3), (1970)

24- Arcaşoy, Ayten., Thalassaemia majör ve intermedia vakalarında serum demir, çinko, bakır ve magnezyum değerleri, Ank. Ün. Tıp Fak. Mec, XXVI, (1), (1973)

25- Başar, C., Adana'da iki talassaemia majör vakası, Hastane, II, 20, (1957)

26- Başar, C., İki talassaemia minor vakası, Hastane II, 541, (1961)

27- Başar, C., Maladie Thalasse-Drapanocytair, Hastane 13, 350, (1959)

28- Başar, C., Sickle anemili iki çocuk ve hususiyetleri, Hastane 14, 15, (1960)

29- Başar, C., Thalassaemia Majörülü iki kardeş, Hastane II, 349, (1957)

30- Betke, K., Mortl, H. R., and Schlicht, I., Nature, 184, 1877, (1959)

31- Bhagavan, N. V., Biochemistry, J. B. LIPPINCOTT Company, USA. 505, (1975)

32- Braverman, Albert S., Mc Curdy, Paul R., Manos, Olympia., Sherman, Anita., Homozygous beta thalassaemia in American blacks: The problem of mild thalassaemia, J. Lab. Clin Med. 81, (6), 857, (1973)

33- Bientze, Ulrich., Sodeinde, Olugbemiro., Effiong, C. E., Luzzato, L., G-6-P-D deficiency and sickle cell anemia frequency and features of the association in an African community, 46, (4), 591, (1975)

34- Clegg, J. B., Weatherall, D. J., Hereditary Persistence of Fetal Haemoglobin, Brit, Jour. of Haematology 29, (2), 191, (1975)

35- Cerami, A., Manning, James.M., Gillette, Peter.N., De Furia, Frank., Miller, Denis., Graziano, J.H., Peterson, C.M., Fed.Proc, 32, 1668, (1973)

36- Daland, Geneva.A., Castle, William, B., A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells, The use of reducing agents, J.Lab. Clin. Med., 33, 1082, (1948)

37- Desforges, J.F., Merrit, J.A., Fetal hemoglobin determination by alkali denaturation, Diagnostik procedures in hematology 49, (1971)

38- Giorgio, Anthony.J., A direct method of hemoglobin electrophoresis using capillary blood, Clin. chim. Acta, 27, 362, (1970)

39- Graham, John.L., Capt, MC., Grumbaum, Benjamin.W., A rapid method for micro elektrophoresis and quantitation of hemoglobins on cellulose acetate, Am.J.Clin. Pathol., 39, (6), 567, (1963)

40- Harper, H.A., Phys. Chem.Lange Med.Publ.Ccalifornia, 79, 207, 212, (1975)

41- Huehns, E.R., Shooter, E.M., Human hemoglobins, J.Med. genetik, 2, 48, (1965)

42- Huisman, T.H.J., Schroeder, W.A., Bouver, Nicole,G., Miller, Augustus., Shelton, J.Roger., Shelton, Joan. Balog., Apell, Gerald., Chemical

heterogeneity of fetal hemoglobin in subjects with sickle cell anemia, homozygous Hb-C disease, SC disease and various combinations of hemoglobin variants, *Clinica chimica Acta*, 38, 5, (1972)

43- Huntsman et al, *J.Clin.Pat.*, 3, 781, (1970)

44- International Symposium on abnormal hemoglobins and thalassemia, *Abstract Book*, (1974)

45- Kohn, J., Separation of hemoglobins on cellulose acetat *Jour. of. Clin.Pat.*, 22, 109, (1969)

46- Kunkel H.G., Wallenius, G., New hemoglobin in normal adult blood, *Science*, 122, 288, (1955)

47- Mc Curdy, Paul R., Mahmoud, Laviza., Sherman, Anita, S., Red cell life span in sickle cell Hb C disease with a note about sickle cell - Hb O Arap, *Blood*, 45, (2), 273, (1975)

48- Miller, Marilyn. E., Zaroluis, Charles, G., Valeri, Robert.C., Stahlman, Frederick.Jr., *Oksijen Transport by the red cell*, 43, (1), 49, (1974)

49- Murayama, Makio., A sub molecular Mechanism of gel formation in sickle cell hemolysate, *Nature*, 194, 133, (1962)

50- Okçuoğlu, A., Minnich, V., Arcasoy, A., Çin, Şukru., *Thalassemia Hb H hastalığı, Türk Pediatrı Kurumu ve Ana Çocuk Sağlığı Semineri*, (1966)

51- Özsoylu, Ş., Şahinoğlu, M., Hemoglobinopathy Survey In An Eri Türk Village, Hum. Hered , 25, 50, (1975)

52- Pauling, L., Itano, H.A., Singer, S.J., Wells, Ibert.C., Sickle cell Anemia, A Molecular Disease, Science, 110, 543, (1949)

53- Peterson, Charles.M., Graziano, Josph.H., Ciutis, Alfred de., Grady, Robert.W., Cerami, Anthony., Worwood, Mark., Jacops, Allan., Iron metobolism, Sickle cell disease and response to cyanate Blood 46, 583, (1975)

54- Rumen, N.M., İnhibition of sickling in Erythrocytes by amino asids 45, (1) (1975)

55- S.A. İbrahim, and S.M. Barakat., Thalassemia and High F gene in Aleppo, Acta haematology, 44, 287, (1970)

56- Schmidt, Robert.M., Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies, Jama, 224, (9), 1276, (1973)

57- Schnek, A.G., Schroeder, W.A., The relation between the minor components of Whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electropheresis, Jour, American Chem. Society, 83, 1472, (1961)

58- Serjeant, G.R., Ashcroft, M.T., Milner, P.F., The clinical features of sickle cell/ thalassemia in Jamaica, British journal of haematology, 24, (1), (1973)

- 59- Serjeant, G.R., Ashcroft, M.T., Serjeant, B.E., The clinical features of haemoglobin SC disease in Jamaica, *British Jour of hematology*, 24, 491, (1973)
- 60- Sipahioğlu, H., güney bölgesinde orak hücre taraması, *Türk Tıp Derneği Dergisi*, 40, (8), 371, (1974)
- 61- Smith, Robert.J., Kay, Neil.E., Gottlieb, Arion.J., Oski, Frank. A., Abnormal Erythrocyte metabolism in hepatic disease, *Blood*, 46, (6), 955, (1975)
- 62- Stamatoyannopoulos, G., Wood, W.G., Th, Papayannopoulou., Nute, P.E., A new form of hereditary Persistence of fetal Hb in blacks and its association with sickle cell trait, *Blood*, 46, (5), 683, (1975)
- 63- Stanburg ., Wyngaarden, ., Fredrickson, ., The metabolic basis of inherited disease, 1100, (1966)
- 64- Sonnenwirth, Alex.C., Reitman, Stanley., Frankel, Sam., *Clinical Lab Methods and diagnosis*, 1, 418, (1970)
- 65- Toro, Gelson., Ackermann, Philip. G., Bauer, John.D., Citrate agar electrophoresis, *Clinical laboratory Methods*, 105, (1974)
- 66- White, J.C., Beaven, G.H., Foetal haemoglobin, *Brit. Med. Journal* 15, (1), 33, (1957)

- 67- Wintrobe, M.M., Clinical Hematology, Lea and Febiger, Philadelphia, (1961)
- 68- Agar jell elektroforez, clinical pathology, 64, (1), 58, (1975)