

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez yöneticisi  
Prof. Dr. Özden VURAL

**EDİRNE İLİ MERKEZİNDE  
HAPTOGLOBİN ALT TIPLERİNİN DAĞILIMI**

**118538**  
118538

(Uzmanlık tezi)

**Dr. İrfan ÇİÇİN**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

EDİRNE-2002

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarında, her zaman yardımını ve manevi desteğini gördüğüm değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Özden VURAL'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Muzaffer DEMİR'e, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülbin DÖKMECİ'ye, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarıma, bölümümüz uzman doktorlarına teşekkürü borç bilirim.

Tezimin laboratuvar aşamasında her zaman yardımlarını ve özverilerini gördüğüm Sayın Turhal UĞURLU'ya, Sayın Recep USLUBAŐ'a ve tüm Hematoloji Laboratuvarı çalıŐanlarına, tüm Kan Bankası çalıŐanlarına teşekkür ederim. \*

Her zaman maddi manevi desteği ile yanımda olan eşim Nazmiye ULU ÇİÇİN'e teşekkürü borç bilirim

**Dr.İrfan ÇİÇİN**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HAPTOGLOBİN YAPISI, METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI .....	7
HAPTOGLOBİN POLİMORFİZMİNİN SONUÇLARI.....	19
GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
ÖRNEKLEM HACMİNİ SAPTANMASI VE BİREYLERİN SEÇİMİ.....	24
KAN ALINMASI.....	24
LABORATUVAR YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA METODU.....	24
İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	27
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	50
TÜRKÇE ÖZET.....	51
İNGİLİZCE ÖZET.....	53
KAYNAKLAR.....	55

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b>aa</b>	: Amimoasit
<b>A.B.D</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AFP</b>	: Akut faz proteini
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>Ca</b>	: Kanser
<b>Da</b>	: Dalton
<b>DDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>F</b>	: Fast (Hızlı)
<b>Fe</b>	: Demir
<b>FTH</b>	: Fitohemaglutinin
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HbF</b>	: Hemoglobin F
<b>HbK</b>	: Hemoglobin bağlama kapasitesi
<b>HbS</b>	: Hemoglobin S
<b>HCHO</b>	: Hidroksimonohidrokarbon
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>HNE</b>	: 4-hidroksi-2-nonenal
<b>Hp</b>	: Haptoglobin
<b>H-W</b>	: Hardy-Weinberg
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IGF-I</b>	: İnsülin like growth factor-I
<b>IGFBP-3</b>	: İnsülin like growth factor binding protein-3
<b>Kda</b>	: Kilodalton
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MDA</b>	: Malonaldehit
<b>MetHb</b>	: Methemoglobin
<b>mRNA</b>	: Massenger ribonükleik asit
<b>NO</b>	: Nitrik oksit

- OH** : Hidroksil kökü  
**PG** : Prostaglandin  
**PG-F** : Prostaglandin-F  
**S** : Slow (Yavaş)  
**SOR** : Serbest oksijen radikalleri  
**STAT** : Signal transducer and activator of transcription (Sinyal iletici ve transkripsiyon aktive edici)  
**TNF** : Tümör nekroz faktör  
 $\chi^2$  : Ki-kare



## GİRİŞ VE AMAÇ

Doğada aynı türden organizmalar bazı görünüşleri ile farklıdır. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenebilmektedir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Bir gen lokusunda iki ya da daha fazla allel yer alabilir. Genetik polimorfizm, bir popülasyonda farklı allellere bağlı genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir (1).

İnsan plazmasında yüzden fazla farklı protein vardır. Hemen hepsi üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış bir çoğunda genetik polimorfizm saptanmıştır. Çoğu örnekte bu genetik polimorfizm, nokta mutasyonu ve aminoasitlerin farklı dizilimi sonucu oluşmuştur. Nokta mutasyonu ya da dizilim farklılıklarından kaynaklanan, proteinlerin net yüzey akım değişimlerine duyarlı protein ayırma yöntemleri ile plazma proteinlerinin alt tipleri saptanabilmiştir (2).

Popülasyon genetiği ile ilgili çalışmalarda gen havuzunu oluşturan tüm genleri çalışmak mümkün ve gerekli değildir. Genellikle yapılan şey; fenotipik olarak tanımlanabilen ve ölçülebilen bir geni seçmektir, yani bir gen marker'ını kullanmaktır (3).

Haptogloblin (Hp), normal yaşam süresi biten veya artan hemoliz dolayısıyla parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan hemogloblin (Hb) molekülünü bağlayan, akut faz reaktanı ve immün düzenleyici işlevi olan disülfid bağı ile bağlanmış 2 alfa ( $\alpha$ ), 2 beta ( $\beta$ ) zincirinden yapılmış simetrik bir glikoproteindir. İlk kez Polonovski ve Jayle tarafından 1938'de saptanarak isimlendirilmiştir. Araştırmalar Hp düzeyinin saptanmasının klinik bakımdan önemli bir bulgu olduğunu göstermiştir. Şöyle ki; Hp düzeyinin azalması hemolitik aneminin önemli bir kanıtıdır (4,5).

1995'de Smithies ve arkadaşları, nişasta jel elektroforezinde Hp'nin çeşitli tiplerinin bulunduğunu ve bunların genetik bir sistemin varyantları olduğunu gösterdi.

Bunlar Hp1-1, Hp2-2 ve Hp2-1 dir. Daha sonra Smithies ve arkadaşları, temizlenmiş Hp1-1'i 6M üre eriği mercaptoethanol ile indirgeyici molekül parçalanmasına uğratmışlar ve biri hızlı (fast-F) diğeri yavaş (slow-S) iki moleküle ayırdığını göstermişler ve böylece Hp'lerin 3 allel gen çifti tarafından idare edildiğini bildirmişlerdir. Bunlar Hp1F, Hp1S ve Hp2 (Hp<sup>2</sup>) gen çiftleridir. Ayrıca ana alt tiplerin dışında bir çok da seyrek saptanan tipler vardır (5).

Bu sonucu doğuran genetik şifreleme; aynı zamanda Hp alt tiplerinin akut ve kronik lösemiler, romatoid artrit ve esansiyel hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, unipolar major depresyon gibi bir çok hastalıkta ve değişik coğrafya ve toplumlarda farklı dağılımlar göstermesi ile Hp'e genetik marker (Hp genetik sistemi) olma özelliği kazandırmıştır (6).

Her kıtada, bir çok toplumda ve ülkemizde Hp gen sıklıkları araştırılmıştır. Yurdumuzda Prof. Dr. Nejat AKAR; Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde (7), Prof. Dr. Muzaffer AKSOY; Batı Trakya Türklerinde (8) ve Antalya-Manavgat yöresinde (9), Prof. Dr. Halis AKSOY (10); Van'da Hp alt tiplerini dağılımı ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarda Anadolu'da Hp1 (Hp<sup>1</sup>) gen sıklığının Asya toplumları ile uyumlu olduğu ancak doğudan batıya gidildikçe Hp<sup>1</sup> gen sıklığının artarak Avrupa toplumlarına benzemekte olduğu gözlenmiştir (5).

Bölge üniversitelerinin, bölgenin ve bölge insanın fizyolojik ve genetik özelliklerini saptamada görevli olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca Edirne'nin; tarih boyunca doğu ile batı arasında geçiş bölgesi olması, ülkemizin tarihi ve kültür yapısı içinde önemli bir yere sahip olması yaptığımız çalışmayı daha anlamlı kılmaktadır. Edirne ili merkezinde yapılan bu çalışmada, Hp alt tiplerinin dağılımı tespit edilerek yöre halkının Hp genetik sistemi yönünden genetik çalışması yapıldı. Daha önce yurt içinde yapılmış bu yönde çalışmaları tamamlayıcı nitelikte olup vaka sayısı açısından da yurt içinde bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı çalışma olmuştur.

## GENEL BİLGİLER

Doğada aynı türden organizmalar bazı görünüşleri ile farklıdır. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenebilmektedir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Bir gen lokusunda iki ya da daha fazla allel yer alabilir. Genetik polimorfizm, bir populasyonda farklı allellere bağlı genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Burada en düşük sıklıkta görülen allel yalnızca tekrarlayan mutasyonlarla korunamaz. Bir gen lokusu, nadir alleller en az 0.01 sıklığa sahip oldukları ve sonuçta bu alleler için heterozigotlar %2 oranında görüldükleri takdirde polimorfik olarak tanımlanırlar. Polimorfizm, tüm birey düzeyinde (fenotip), proteinlerin ve kan grubu bileşiklerinin varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm) ve DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizmi) şeklinde görülebilir (1).

Polimorfik bir populasyonda, genetik tek tip populusyona kıyasla belirli çevre şartlarına ve değişikliklerine daha iyi hazırlanmış bireylerin bulunma şansı vardır: Sıtmanın; Akdeniz Bölgesi, Batı Afrika, Aşağı Sahra Afrikası ve Nil Vadisi içinde dağılımı orak hücre anemisi, talassemi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği şeklindeki üç genetik geçişli hastalığın dağılımı ile benzerlik gösterir. Orak hücre anemisi, talassemi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanların kanlarındaki koşullar, sıtma paraziti için sağlıklı bireylerin kanlarına göre daha az elverişli ortam oluşturur ve sıtma sağlıklı bireylere göre daha hafif seyreder. Genetik geçişli bu hastalıkların homozigot olduğu kişilerde ise bu kan hastalıkları ağır seyreder. Dolayısıyla sağlıklı bireylere ve bu üç hastalığın homozigot olduğu hastalara karşı hetrozigotlar daha fazla yaşama ve üreme şansı bulurlar. Hasta homozigotların artışı pahasına olan bu durum, toplumun geneli için



olumludur. Bu şekilde; farklı şartlarda farklı genotiplerin sağladığı avantaj, ilgili genlerin devamını sağlar ve populasyonun değişik şartlara uyum sağlamasına olanak verir (1).

İnsanlar, farklı yüz görünümüne, deri pigmentasyonuna, göz rengine, boy uzunluğuna ve diğer özelliklere sahiptir. Bu özellikleri belirleyen genler, insanlar farklı bölgelere göç ettiklerinde karşılaştıkları değişik iklim ve coğrafik koşullara adaptasyonun sonucudur. Bu durum, farklı etnik topluluklar arasındaki genetik farklılıkları artırır; birey düzeyindeki genetik farklar gerçekte toplum düzeyindekinden çok daha büyüktür (1).

Proteinlerin polimorfizmini ve diğer canlı karakterlerini kontrol eden, bir populasyonun üretilen gametlerinin içindeki tüm allelik formlarının toplamına gen havuzu denir. Gen havuzu bir neslin gelecek nesle sağladığı genetik donanımdır. Bir populasyonun gen havuzu bir çok nesil boyunca değişmez haldeyse, populasyon kendi başına durağandır ve evrimleşmiyor diye kabul edilir. Gen havuzundaki bir değişim kendini populasyona yansıtır. Gen havuzu ne kadar hızlı değişiyorsa populasyondaki değişim de o kadar hızlıdır (3).

Herhangi bir diploit bireyde verilen bir allelin sıklığı ya %100 ya %50 ya da %0'dır. Bir populasyonda ise verilen bir allelin sıklığı bu gene sahip bireylerin yüzdesinin bir fonksiyonudur. Bu nedenle, toplumdaki gen sıklığı 0'dan 100'e kadar herhangi bir değerde olabilir. Kararlı bir gen havuzu, genotipik yansıma ne olursa olsun gen sıklığının bir nesilden ötekine değişmeden kaldığı bir gen havuzudur. Bu saptama, 1908 yılında birbirinden bağımsız çalışmalar ile İngiliz matematikçi G. Hardy ve Alman oftalmolojist W. Weinberg tarafından yapılmıştır. Aynı araştırmacılar, değiştirici dış etkenlerin olmadığı durumlarda gen sıklıklarının ne baskınlık ne de çekiniklikle etkilenmediğini ortaya koymuştur (3,11).

Hardy-Weinberg (H-W) kuralı, kararlı bir populasyonda geçerlidir. Kuralın geçerli olması için; eşleşmelerin rastgele olması, allel frekanslarının erkek ve dişilerde eşit olması, mutasyonun olmaması, göçlerin (gen akışının) olmaması, populasyonun gen sıklığını nesilden nesile rastgele değişmesine izin vermeyecek büyüklükte olması gerekir. Böyle bir populasyonu doğada görmek neredeyse mümkün değildir. H-W dengesi değişmeye başladığında ise evrimin işlemesi söz konusudur. Bu kural genetik kararlılık hakkındaki hipotezleri test ederek genetik değişikliği bulmak ve ölçmek için kullanılır. Başka bir deyişle H-W kuralında dengede bir populasyonda değişmezlik vardır. Fakat populasyondaki allel sıklıkları genellikle sabit kalmaz ve bu kural ile bu durum ölçülebilir. Gen sıklıklarının zamanla değişmesi evolüsyonun temelini oluşturur. Populasyonlardaki zamanla genetik kompozisyonların değişmesi ve böylece bir intrapopulasyon varyasyonunun

interpopulasyon varyasyonuna dönüşmesi ile türler oluşur. Bu durum insan toplulukları için aynı coğrafya ve kültürle birlikte ırk-millet kavramları anlamına gelmektedir (3,11).

### Hardy-Weinberg Kuralı

Hardy-Weinberg yasası için iki adet belirteç vardır. Bir allelin gen sıklığı p, diğer allelin gen sıklığı q olmak üzere:

- 1)  $p+q=1$
- 2)  $(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Bir yapay populasyonun 100 bireyden oluştuğunu ve bunun 20'sinin (a) alleli için homozigot, 20'sinin heterozigot ve 60'ının (A) alleli için homozigot olduğunu kurgularsak: gen sıklıkları, (A) alleli için gen sıklığı p ve (a) alleli için gen sıklığı q ile gösterilmek üzere tablo I-II'de gösterildiği şekilde hesaplanır.

Tablo I. Örnek Populasyon

Birey Sayısı	Genotip	Yüzdesi	Genotip Sıklığı
60	A/A	60	0.6
20	A/a	20	0.2
<u>20</u>	A/a	<u>20</u>	<u>0.2</u>
100		100	1

Tablo II. Örnek Populayonda Gen Sıklığı Hesaplanması

Genotip	Birey sayısı	Genotipteki herbir çeşit allelin sayısı	Toplam gen sayısının yüzdesi	Gen sıklığı
A/A	60	120 A	140/200=70	p=0.7
A/a	20	20 A		
a/a	<u>20</u>	<u>40a</u>	<u>60/200=30</u>	<u>q=0.3</u>
	100	200	100	1.0

Hardy-Weinberg kuralı, (A) geni için 0.7 ve (a) geni için 0.3 olan sıklıkların gelecek nesillerde eğer populasyon kararlı ise değişmeksizin korunacağını söyler. Bu sıklıklar populasyon rastgele eşleşme ile karalılığını sürdürdükçe sabit kalacaktır. Denge değerleri bir binomiyal olan  $(p+q)^2$  açılması ile kestirilebilir ki bu da

$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$ 'dir. Bir sonraki nesilde genotip sıklığı bu formülle hesaplanabilir (Tablo III) (3).

Tablo III. Gelecek Nesildeki Genotip Sıklığının Hesaplanması

Genotip	Şimdiki genotip sıklığı	Bir nesil rastgele eşleşmeden sonraki genotip sıklığı	Genel formül
A/A	0.6	$0.49=(0.7)^2$	$p^2$
A/a	0.2	$0.42=2(0.7 \times 0.3)$	$2pq$
A/a	0.2	$0.09=(0.3)^2$	$q^2$

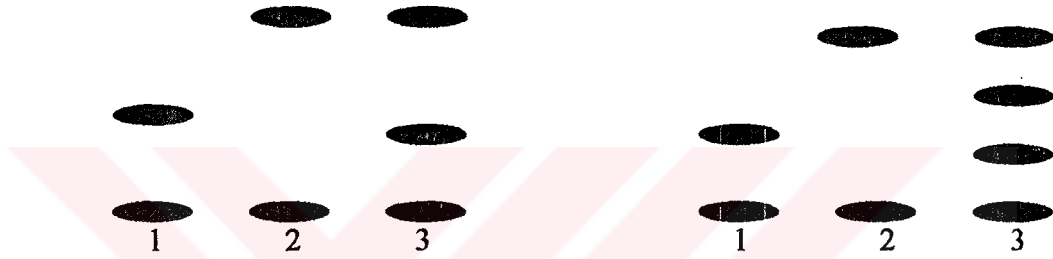
Gen sıklıkları; mutasyon, seçim (seleksiyon), genetik kayma, gen akımı, rastgele olmayan eşleşmeler, kendileşme (akraba evlilikleri) ile değişmektedir. Bu nedenle H-W kuralı bu durumlar göz önüne alınarak bu durumlara uygun şekilde modifiye edilmiştir (3,11).

Gen sıklıkları ve değişimlerinin incelenmesi pratik ve teorik değerlere sahiptir. Evrim mekanizmasının ve işleyen değişimlerin anlaşılmasında yararlıdır. Hem bir popülasyonun nereden geldiğini hem de uyumsal değişim açısından nereye gidebileceğini açıklar. Antropoloji, tarih ve dil bilimi ile birlikte toplumların kökenini ve göçlerinin aydınlatılmasına ek bilgiler sağlar (Fransa-İspanya arasında Pirenelerdeki Bask'lar gibi). Arı ve güçlü ırk gibi kavramlarla insan özgürlüğünü kısıtlayıcı ideolojilere karşı önemli karşıt bir bilgi olmuştur. Hastalıklarla ilgili genlerin sıklığındaki gözlenebilir değişimler ise toplumun gelecekteki gereksinimlerini (sağlık, eğitim programları vb.) anlamakta yardımcı olmaktadır. Fenilketonüri, Tay-Sachs sendromu, diyabet gibi kalıtsal hastalıklara ne kadar kaynak sağlanması gerektiği konusunda uzmanlara kolaylık sağlar (3).

İnsan plazmasında yüzden fazla farklı protein vardır. Hemen hepsi üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış, bir çoğunda genetik polimorfizm saptanmıştır. Çoğu örnekte genetik polimorfizm ya nokta mutasyonu ya da aminoasitlerin farklı dizilimi sonucu oluşmuştur. Bu genetik polimorfizm, aminoasitlerin dizilim farklılıklarından kaynaklanan net yüzey akım değişimlerine sensitif protein ayırma yöntemleri ile saptanabilmektedir. Jel elektroforez yöntemleri doğal popülasyonlardaki genetik varyasyonu incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Genelde, serum veya plazmada arındırma yapılmaksızın veya diğer plazma proteinleri ile karışıklığı ve paraziti engellemek için çeşitli işlemlerden

geçirilerek inceleme yapılabilir. Yüksek konsantrasyonda bazı proteinler için (albümin, transferrin, C3, ve  $\alpha$ 1-antitripsin gibi) karışıklık çok azdır ve elektroforezden sonra basit bir boyama yeterlidir. Çoğu plazma proteinin saptanması için tek bir fonksiyonel, fizikokimyasal veya antikor reaksiyonuna bağlı boyama yöntemi vardır (2). Bir gen ürünü iki alt birimden oluşuyorsa homozigot bireyde iki, heterozigot bireyde üç bant görülecektir. Elektriksel yük değişikliğine neden olmayan bir polimorfizm bu şekilde gösterilemez (1).

Populasyon genetiği ile ilgili çalışmalarda gen havuzunu oluşturan tüm genleri çalışmak mümkün ve gerekli değildir. Genellikle yapılan şey; fenotipik olarak tanınabilen ve ölçülebilen bir geni seçmektir, yani bir gen marker'ını kullanmaktır (3).



Şekil 1. Sırasıyla 2 ve 3 alt birimden oluşan gen ürünlerinin jel elektroforezleri. Her iki grupta 1. ve 2. sıradaki bantlar homozigot 3. Sıradaki bantlar heterozigot fenotiplerdir. Zeminde ise sabit bantlar görülmektedir (1).

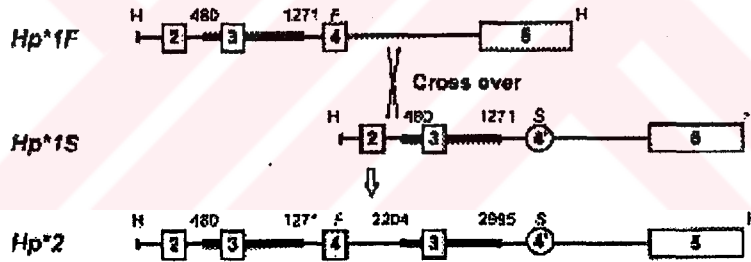
### HAPTOGLOBİN YAPISI, METABOİZMASI VE FONKSİYONLARI

Haptoglobin ilk kez Polonovski ve Jayle (4-6), tarafından 1938'de saptanarak isimlendirilmiştir. Araştırmacılar Hb üzerine serum eklenmesinden sonra Hb'nin peroksidaz aktivitesinin arttığını gözlemleri üzerine bu sonuca varmışlardır. Hp, serum protein elektroforezinde  $\alpha$ -2 bandında yer alan ve güçlü Hb bağlama kapasitesi olan bir glikoproteindir. Dünyada ve ülkemizde Hp polimorfizmi ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar başlıca; populasyon genetiği açısından değişik coğrafya ve toplumlarda gen sıklığını saptamak, Hb metabolizmasındaki rolünü ortaya koymak, Hp'nin aynı zamanda akut faz proteini (AFP) ve immun düzenleyici bir protein olması nedeniyle değişik hastalıklarla ilişkisini araştırmak üzere yapılmıştır (2).

### Haptoglobinin Yapısı ve Genetik Özellikleri

1946'da Jayle ve Judas tarafından Hp'nin farklı tipleri olabileceği düşünülmüş, 1995'de Smithies ve arkadaşları nişasta jel elektroforezinde Hp'nin çeşitli tiplerinin bulunduğunu ve bunların genetik bir sistemin varyantları olduğunu göstermiştir (3-6,12).

Hp, immunglobinlere benzer şekilde disülfid bağı ile bağlı iki hafif- $\alpha$  ve iki ağır- $\beta$  zinciri içeren simetrik yapıda bir sialoglikoproteindir (2,6,12). Alfa zinciri 83 aminoasit (aa) içerir ve 9189Da ağırlığındadır. Gama globinlerin ağır zincirine benzerlik göstermektedir. Karbonhidrat içermez. Hp'nin  $\alpha$  zincirindeki polimorfizmin sonucu Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2 olmak üzere sık rastlanılan üç farklı fenotipi vardır (2,5-10,12). Smithies ve arkadaşları (5), temizlenmiş Hp1-1'i 6M üre eriği mercaptoethanol ile indirgeyici molekül parçalanmasına uğratmışlar ve biri hızlı (fast-F) diğeri yavaş (slow-S) iki moleküle ayrıldığını göstermişlerdir. Böylece Hp fenotiplerinin 3 allel gen çifti Hp1F ( $\alpha$ 1F), Hp1S ( $\alpha$ 1S), Hp2 ( $\alpha$ 2) tarafından idare edildiğini bildirmişlerdir. Hp1F'de 53. pozisyondaki lizin yerine glutamin gelmesi ile Hp1S oluşmaktadır ve molekül ağırlıkları eşittir. Hp<sup>2</sup>, Hp<sup>1</sup> genlerinin mayozis sırasında intragenik parsiyel birleşmeleri (duplikasyon) sonucu oluşmuştur. Sıklıkla Hp1F allelinin 4. intron bölgesiyle Hp1S allelinin 2. intron bölgesinin birleşmesi gözlenir. Hp<sup>1</sup>'de 5 ekson ve 4 intron, Hp<sup>2</sup>'de 6 intron ve 7 ekson vardır. Hp, bütün memelilerde bulunmasına rağmen gerek Hp<sup>2</sup> gerek Hp polimorfizmi sadece insanlarda mevcuttur (Şekil 2.) (2,5,6,12-15).



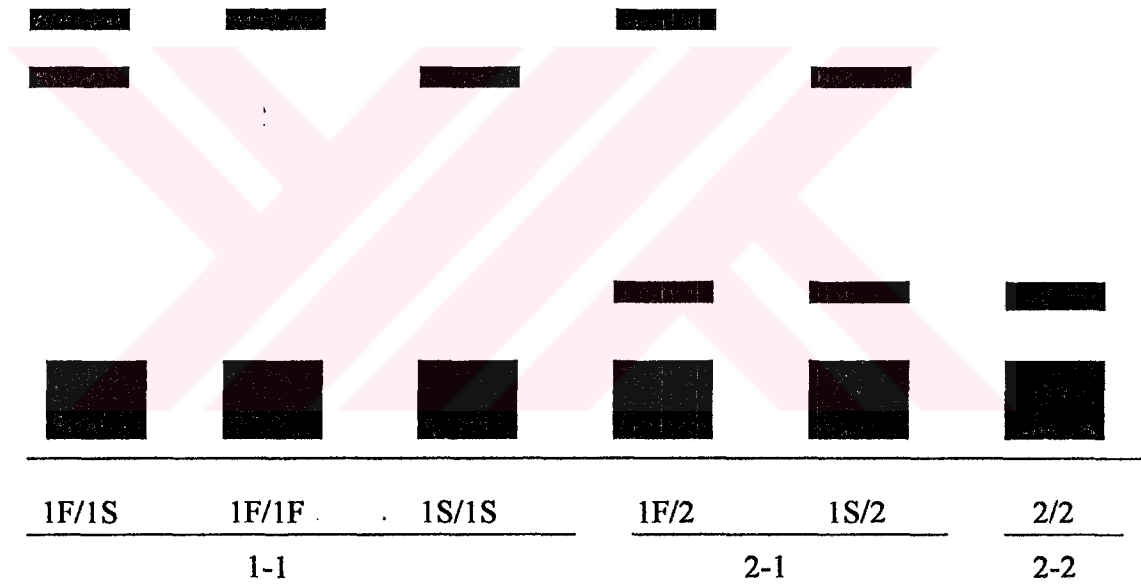
Şekil 2. Hp gen duplikasyonu Hp1F'in 4. intron bölgesiyle Hp1S'in 2. intron bölgesi arasında eşit olmayan birleşme (15).

Asakawa ve arkadaşları (15), Japonya'da atom bombasından etkilenen ebeveynlerin çocuklarında yaptıkları araştırma sonucunda embriyogenezin erken döneminde Hp<sup>2</sup> geninde ayrılma sonucu Hp<sup>2</sup>'den Hp<sup>1</sup>'e geri dönüşüm olabildiğini ve intrakromozomal triplikasyon sonucu Hp3 ( $\alpha$ 3) alleli oluşabildiğini göstermişlerdir.

Beta zinciri 245 aa oluşur. 33.820dalton (Da) ağırlığındadır ve azot bağı ile bağlı terminal  $\alpha$ 2-6-sialik asit rezidüsü içeren 6560Da ağırlığında karbonhidrat içerir.  $\beta$  zinciri, serin proteazlar (kimotripsin, tripsin, trombin, plasmin, elastaz, bazı kompleman faktörleri) ailesine yapısal olarak benzerlik gösterir ancak kendisinin proteolitik aktivitesi yoktur. Bu proteinlerde serin proteaz aktivitesi için gerekli olan 57. pozisyonda histidin ve 195. pozisyonda serin aa'lerinin yerine lizin ve alanin geçmiştir (2,6). Bu nedenle, evrimsel süreçte kökenini serin proteaz genlerinden aldığı ve Hb bağlama özelliğini sonradan

kazandığı öne sürülmüştür. Ayrıca bitki lektin konkanavalin A'sı ile %53.6'lık benzerlik göstermektedir. Serin proteazlardan en fazla plazminojene benzemektedir (2,6,12). Beta zincirinde 6 farklı tip saptanmıştır. Bunları rutin jel elektroforezleri ile gözlemlenememektedir.  $\alpha$  zincirinin bir çok tipleri ve  $\beta$  zincirinin farklı tipleri isoelektrik odaklama yöntemi ile görüntülenebilmektedir (14). Hp ile ilişkili genler, 17. kromozomun uzun kolunda (17q22) bulunur (12,13).

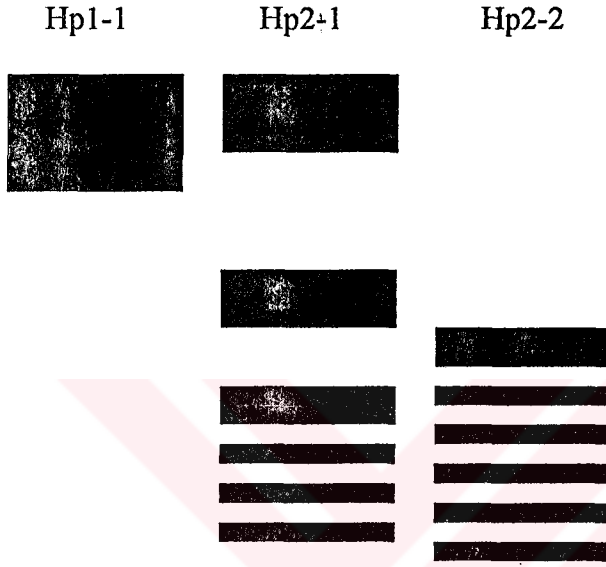
Hp1-1 küçük bir moleküldür, 86kDa ağırlığındadır; 1F/1F, 1F/1S ve 1S/1S olmak üzere 3 farklı tipi vardır. Hp2-1 heterojen yapıda, ağırlığı 86-300kDa arasındadır; 1F/2FF, 1F/2FS, 1F/2SS, 1S/2FF, 1S/2FS ve 1S/2SS olmak üzere 6 farklı tipi vardır. Hp2-2 en büyük tiptir, ağırlığı 170-1000kDa'dur; 2FF/2FF, 2FF/2FS, 2FS/2FS, 2SS/2FF, 2SS/2FS ve 2SS/2SS olmak üzere 6 farklı tipi vardır(Şekil 3) (13,14).



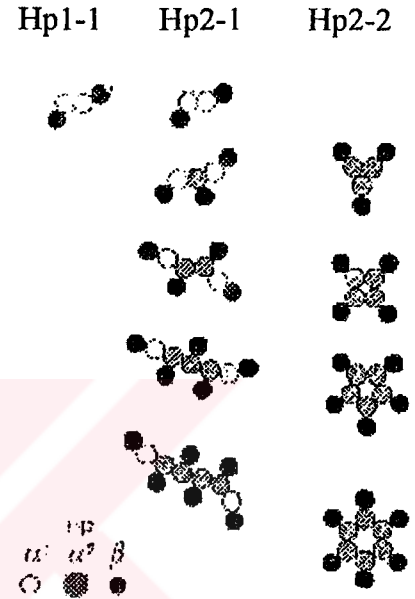
Şekil 3. Hp tipleri şematize edilmiştir. Hp1-1'in 3, Hp2-1'in 6 ve Hp2-2'nin 6 tipi vardır. Hp2-1 ve Hp2-2'nin diğer tipleri aynı elektroforetik görünüme sahip olduklarından ayrıca verilmemiştir ve jel elektroforezlerinde ayırt edilememektedir (2).

Sık rastlanılan fenotiplerin dışında bir çok da seyrek saptanan tipler vardır. Örneğin zencilerde daha sık gözüken Hp0, 2-1 modifiye(Hp2-1m), Jhonson, Carlsberg vb. tipler gibi. Bu genlerin fenotiplerini rutin yöntemlerle saptama olanağı olmadığından yalnız bildirilen ana tiplerin yüzdeleri verilir (5). Hp0, Hp yokluğunu gösterir ve çok önemlidir. Hp yokluğu yani anhapto globinemi genetik ve edinsel olabilir. Kongenital anhapto globineminin hemolitik anemilerde gözüken edinsel olan an(hipo)hapto globinemiden ayırt edilmesi gerekir (5,6,17). Koda ve arkadaşları (15), 2 hastada polimeraz zincir reaksiyon yöntemi ile Hp geninde 20 kilobazdan daha büyük

delesyonların kongenital Hp yokluğuna (Hp-/-) neden olduğunu göstermiştir. Kongenital anihaptoglobinemide beyaz ırkta yaklaşık %0.1, Avustralya'da %1.7, Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah ırkta %4, Batı Afrika'da (Nijerya, Kamerun) %30'dan daha yüksek oranlarda görülmektedir (17).  $\alpha 2$  allelinin duplikasyonu ile daha büyük yapıda Hp Jhonson oluşmaktadır. Hp2-1m yine Amerikan-Afrikalı siyah ırkta %10 oranlarında görülebilmektedir (15).



Şekil 4. Hp'nin nişasta jel elektroforezinde görünümü (6).



Şekil 5. Hp tipleri arasında yapısal farklılık (6).

### Haptoglobin Sentezi

Haptoglobin, güçlü Hb bağlama potansiyeli olan bir akut faz proteinidir (6,12-19). Travma, infeksiyon, malign proliferasyon gibi durumlarda nonspesifik olarak proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile sentezi ve salınması uyarılır. Başta karaciğer olmak üzere farelerde intestinal epitel hücreleri, beyin, dalak, sertoli hücreleri, deri ve böbrekte sentezlendiği gösterilmiştir (18). Yang ve arkadaşları (19), fertilize olmuş fare yumurtasına insan Hp geni ekleyerek (transgenik farelerde) inflamasyonda akciğerde alveolar makrofaj ve eozinofillerde Hp sentezlendiğini göstermişlerdir. Normal akciğer dokusunda ise Hp sentezi gösterilememiştir. Piva ve arkadaşları (18), peritoneal endometriozsuz oluşumunda insanlarda Hp'nin etkisini araştırmış, periton ve endometrium hücrelerinde Hp sentezini göstermişlerdir.

İnflamasyonda; başta makrofaj havuzunun %70'ni oluşturan kupffer hücreleri, diğer doku makrofajları, endotel hücreleri ve immun sistemin diğer hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler, parakrin ve endokrin etkiyle kendilerine özgü reseptörleri ve

ikinci habercileri kullanarak hepatositlerde AFP'lerinin sentezini başlatırlar. Bu proteinler; opsoninler (C-reaktif protein), proteaz inhibitörleri (alfa<sub>1</sub>-proteinaz inhibitör, alfa<sub>1</sub>-antitripsin, alfa<sub>1</sub>-antikimotripsin), hemostatik ajanlar (fibrinojen), taşıyıcı proteinlerdir (transferrin, alfa<sub>1</sub> asit glikoprotein, albümin). İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ) etkisi ile sentezlenen AFP'leri tip-I (serum amiloid A, C-reaktif protein, C3, alfa<sub>1</sub>-asit glikoprotein vb.), IL-6 etkisi ile sentezlenen AFP'leri tip-II (fibrinogen, haptoglobin, alfa<sub>1</sub>-antitripsin, alfa<sub>1</sub>-antikimotripsin) olarak gruplandırılmıştır. Tip-II AFP yanıtında glukokortikoidlerinde etkisi olduğu ve ayrıca her iki grup AFP'leri için bütün proinflatuar sitokinlerin dolaylı etkileri gösterilmiştir (20-22).

IL-6, hepatosit membranında gp130 reseptörüne bağlanır (20-22). Özgün reseptörün intraselüler parçası, Janus kinaz ailesi aracılığı ile sinyal iletili ve transkripsiyon aktive edici (signal transducer and activator of transcription-STAT) proteinler ailesinden STAT3'ün fosforillenmesini sağlar. Aktive STAT3, DNA üzerinde kendine özgü IL-6 reseptör yanıt bölgesine bağlanarak Hp mRNA transkripsiyonunu başlatır (23,24). Kim ve arkadaşları (24), fare Hp geninde 237 baz çiftinden oluşan başlatıcı (Hp promoter) bölgede IL-6 ve deksametazon için yanıt yeri göstermişlerdir. IL-6 için -175'den -152. pozisyona kadar olan bölgenin yanıt bölgesi olduğu net olarak saptanmış, deksametazon içinse bağlanma bölgesi gösterilememekle birlikte -184'den -106. pozisyona kadar olan sitokin yanıt bölgesinin deksametazon yanıt bölgesi olabileceği belirtilmiştir. IL-6 ve deksametazon Hp sentezinde sinerjistik etki göstermektedir. IL-1, IL-11, TNF $\alpha$ , onkostatın M ve silyer nörotrofik faktörün Hp sentezini artırdıkları gösterilmiştir (25,26).

Marc ve arkadaşları (27,28), insülin like growth factor-I ile insülin like growth factor binding protein-3 (IGF-I ile IGFBP-3) kombinasyonunun ve hepatocyte growth factor'ün, diğer AFP'leri ile birlikte Hp sentezini artırdıklarını göstermiştir.

Hp mRNA transkripsiyonu sağlandıktan sonra poliribozomlarda polipeptit translasyonu başlar. Lineer tek bir zincir olarak 40.000Da ağırlığında hem  $\alpha$  parçası hem de hem de  $\beta$  parçasında 18 aa'lik hidrofobik -NH<sub>2</sub> ile sonlanan sinyal dizisi içeren preprohaptoglobin sentezlenir. Preprohaptoglobin, endoplazmik retikulum duvarında bulunan proteaz aracılığı ile parçalanmaya uğrar; sinyal dizisini (pre kısmını) kaybeder, lineer yapı parçalanarak yerini tetramerik yapıya bırakır ve glikozillenmeye uğrar. 45.000Da glikozillenmiş tetramerik prohaptoglobin oluşur. Golgi aygıtında karbonhidrat eklemesi tamamlanır ve prohaptoglobin 48.000Da ağırlığına ulaşır (29). Sekresyon öncesinde vezikül içerisinde proteazlarla prohaptoglobinin 'pro' kısmı ayrılır ve Hp oluşur.



Farelerde Hp sekresyonunun %60-70'i Hp, %30-40'ı prohaptoglobin olarak salınır. Salınan prohaptoglobin serum proteazlarıyla Hp'ne dönüşür (2,12,29).

Haptoglobinin plazma seviyesi; Hb bağlama kapasitesi, immundifüzyon, immünonefolometrik vb. yöntemlerle ölçülebilmektedir. İlk ve sık kullanılan Hb bağlama kapasitesi yöntemi ile plazma seviyesi ortalama 40-200mg/dl saptanmıştır (12). Hp fenotiplerine göre ortalama değerler Hp2-2: 38-150mg/dl, Hp2-1: 44-183mg/dl, Hp1-1: 57-227mg/dl şeklinde değişebilmektedir (17). Yaşa bağlı olarak Hp seviyesi değişir. Yenidoğanların %80-90'nda saptanamaz. İlk 1-2 ay ancak %50'sinde ölçülebilir ve 6 aydan sonra ise saptanamaması nadirdir. Yirmi yaşlarında erişkin seviyesine ulaşır (12,17,30). Hp, hemoliz ve kongenital Hp eksikliği dışında karaciğer hastalıklarında da azalır. Gebelik ve östrojen kullanımında artar. İnfeksiyon, travma, malignensi gibi durumlarda nonspesifik olarak artar ve eritrosit sedimentasyon hızı ile korelasyon gösterir (12). Kongenital Hp eksikliğinin, hemoliz ve karaciğer hastalıklarından ayrılması gerekir (4,17).

Kongenital Hp eksikliği, siyah ırkta sıkça (Batı Afrikada %30'un üzerinde) beyaz ırkta %0.1 oranında görülür. Ailede ve kişide an(hipo)haptoglobinemi saptandığında herediter hemolitik anemilerin dışlanması gerekir. Ayrıca alt sınıra yakın değerlerde fenotip ayırımına gidilmesi faydalı olabilir (17).

### **Haptoglobin Katabolizması**

Haptoglobinin yarı ömrü 3.5-5/gündür. Hb'e bağlandığı takdirde yarı ömrü 10-30/dk'ya iner (12,30,31). Güçlü bir Hb bağlama kapasitesi olan Hp serbest halde plasmin, tripsin, kimotripsin, stafilokokal proteaz ve termolisin gibi serum proteazları tarafından yıkılır (32). Hemoglobin-haptoglobin (Hb-Hp) kompleksinin yıkılma yeri karaciğerdir. Hb-Hp kompleksi, hepatosit yüzeyindeki Hp'ne spesifik reseptörlere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınırlar (12,33).

Oshiro ve arkadaşları (33), intravenöz olarak hem molekülü <sup>3</sup>H ve globinler <sup>14</sup>C ile işaretli Hb-Hp kompleksini intravenöz olarak farelere vermişler. 10.dk'da karaciğerde radyoaktivite oluştuğu ve bununda golgi aygıtındaki birikmeden kaynaklandığını göstermiştir. Golgi aygıtında lizozomal enzimlerle Hb-Hp kompleksi öncelikle 82.000Da ağırlığında iki simetrik parçaya (Hb dimer-Hp dimer) ayrılır. Hem molekülü globinlerden ayrılarak biliverdin-bilurubine dönüşür ve safra yoluyla atılır. Globin-Hp kompleksi ise aa'lere parçalanarak dolaşıma verilir. Hp direkt olarak plazmaya dönemez. Golgi aygıtı ile

birlikte granüllü ve düz endoplazmik retikulum da Hb-Hp katabolizmasında benzer şekilde yer alır (33).

### **Serbest Hemoglobin, Hemoliz ve Haptoglobin**

Ortalama 120 gün olan eritrosit yaşam süresinin kısalmasına bağlı oluşan anemilere hemolitik anemi denir. Hemolitik anemiler, eritrosit enzim eksiklikleri, membran defektleri, globin zincir defektleri, immun, toksik, travmatik, vb. bir çok nedene bağlı olabilir (Tablo IV) (34,35). Hemoliz sonucu ortaya çıkan serbest Hb'nin çok sayıda toksik etkisi vardır (36). Hp, normal süreçte veya hemoliz durumlarında açığa çıkan serbest Hb'e güçlü bir şekilde bağlanır ve plazma serum seviyesi artan klirens nedeniyle hızla düşer. Bu nedenle Hp serum düzeyi, Tablo V.'de verilen testlerle birlikte hemolitik anemilerin tanısında kullanılır (35).

Tablo IV. Hemolitik Anemiler ve Sınıflandırılması

---

A) İntrinsik nedenler.
1-Membran defektleri (herediter sferositoz, elipsoidoz vb.)
2- Enzim eksiklikleri ( glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz eksikliği )
3- Hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi)
4- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
B) Ekstresek nedenler.
1- Mekanik nedenler ( travmatik kardiyak, mikroangiopatik, vb.)
2- Kimyasal ajanlar
3- İnfeksiyonlar
4- İmmun hemolitik anemiler
5- Hipersplenizm

---

TabloV. Hızlanmış Eritrosit Yıkımında Görülebilen Laboratuvar Bulguları

---

1-Serum indirekt bilirubininde görülen artış	7-Glikolize Hb miktarında azalma
2-Endojen karbonmonoksit yapımında artış	8-Hemoglobinemi
3-Urobilinojen atılımında artış	9-Hemoglobinüri
4-Serum LDH düzeyinde artış	10-Hemosidenüri
5-Serum Hp'nin azalması	11-Methalbüminemi
6-Serum hemopeksin düzeyinde azalma	12- Periferik yaymada değişiklikler

---

Haptoglobinin yarı ömrü 3.5-5/gündür. İnvasküler ve ekvasküler alanda açığa çıkan serbest Hb nonkovalent bağla Hp'ni irreversible olarak bağlar. Bu bağ Hb'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  globinleri ile Hp'nin  $\beta$  globinleri arasında gerçekleşir. Hb'nin  $\alpha$  zincirindeki 121-127. aa'ler ve  $\beta$  zincirinde 11-25. aa'ler ile 131-146. aa'ler arası bölgeler, Hp'de ise  $\beta$  zincirindeki 136-218. aa'ler arasındaki bölge bağlanma bölgeleridir (6,12). Hp; oksihemoglobin, methemoglobin, siyanmethemoglobin ve karbonmonoksihemoglobini bağlayabilir ancak deoksihemoglobini bağlayamaz. HbH (Hb beta<sub>4</sub>), Hb Bart's (Hb gamma<sub>4</sub>) ve myoglobini bağlayabilir.  $\alpha$ 1 zinciri  $\alpha$ 2 zincirinden daha küçük olduğundan 1gr Hp1-1, 1gr Hp2-1 ve Hp2-2'den daha fazla Hb bağlar. Serbest hem molekülünü bağlamaz. Hb-Hp kompleksi ise ortalama 10-30/dk'da plazmadan temizlenir (12,30,31). Hepatosit yüzeyindeki Hp'ne spesifik reseptörlere bağlanır ve endositozla hücre içine alınırlar. Golgi aygıtı ve endoplazmik retikulumda yıkıma uğrarlar (12,33). Hp, hemolizden sonra 8 saat içinde azalmaya başlar. Hemolitik anemileri saptamada duyarlılığı retikülosit sayısı ile benzerdir. Hemoliz dışında; karaciğer hastalıkları ve ekvasküler hemotomlarda düşük bulunur (37). Hemolizden sonra açığa çıkan 5-15gr/dl serbest Hb, Hp bağlama kapasitesini doldurur (17). Hemoliz durumunda, Hp sentezi kompanstuar olarak artmaz (12). Serbest Hb miktarı Hp'nin bağlama kapasitesini aştığı zaman, okside olarak methemoglobine dönüşür ve nonenzimatik yolla hem molekülüne ve globinlere ayırılır. Hem molekülü fizyolojik pH'da plazmada çözünmez. Hemopeksin, albümin, daha düşük oranda alfa fetoprotein ve lipoproteinlere bağlanarak çözünür hale gelir ve hepatositlere taşınır.

Hemopeksin, karaciğerde sentezlenen beta 1 glikoproteindir. Güçlü bir şekilde hem molekülünü bağlar. Hb-Hp'ye benzer şekilde reseptör aracılığı ile hepatosit membranına bağlanarak hücre içine alınır. Normal ömrü 7 gündür ve hem molekülüne bağlandıktan sonra 7-8 saate düşer (12). Akut faz proteini değildir. Anhaptoglobinemik hastalarda, hemopeksin seviyesine bakılması hemolitik anemi ile ayırıcı tanıda önemli yer tutar (6,17).

Hb-Hp kompleksi hızlı bir şekilde plazmadan temizlenmekle birlikte, serbest Hb bu komplekse göre daha hızlı plazmadan temizlenmektedir. İnanılanın aksine, Hb hepatik klirensinde Hp'nin rolü olmadığı anlaşılmıştır. Hp'nin Hb metabolizması ile ilgili asıl görevi, glomerular filtrasyona uğrayabilen serbest Hb'nin üriner yolla kaybını ve Hb'nin potansiyel toksik etkilerini engellemektir (38).

Aktive serbest oksijen türleri, elektron taşıyıcı metallere tepkimeye girerler. Fe bunlardan birisidir. Serbest Hb, Fe'den zengin diğer moleküller gibi 'Fenton reaksiyonu' sonucu hidroksil (-OH) oluşumuna ve birikimine neden olabilir. Hb özellikle asid

pH:6.5'da güçlü bir prooksidan moleküldür. Hp, Hb'yi bağlayarak serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumunu engeller. Özellikle Ferro Fe ( $Fe^{2+}$ ), SOR'nin oluşmasına neden olur. SOR'leri; solunumsal distress sendromu, akut tubular nekroz, düşük dansiteli lipoproteinlerin (DDL) oksidasyonu, endotel hasarı ve arteriyoskleroz vb. durumlarda önemli rol oynarlar. Hp, Hb'ni bağlayarak SOR'leri üzerine etkilerini engeller. (TabloVI) (6,36).

Tablo VI. Fe İyonun Katıldığı Değişik Reaksiyonlar

$O_2^- + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$	(*)
$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$	(**)
$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^- + OH^- + Fe^{3+}$	(***)

(\*) Reaksiyon katalaz enzimi ile tetiklenir. (\*\*). Reaksiyonda dismutasyon oluşur. (\*\*\*) Fenton reaksiyonu ile (-OH) oluşumu.

Sadrzadeh ve arkadaşları (36), lipid peroksidasyonun ölçüsü olarak MDA ve (-OH) radikal oluşumunu ölçmek için HCHO kullanmışlar; Hb tipleri arasında ve Hp ekleyerek karşılaştırma yapmışlar (TabloVII-VIII-IX).

Tablo VII. Hb ve Diğer Fe İçeren Moleküllerin (-OH) Radikali Oluşturabilme Kapasiteleri

Örnek	HCHO
HbA (50 $\mu$ M)	20 $\pm$ 1.72 nmol/30 dk/ml
HbS (50 $\mu$ M)	19, 21 nmol/30 dk/ml
HbF (50 $\mu$ M)	18 nmol/30 dk/ml
MetHb (50 $\mu$ M)	4.4 $\pm$ 0.41 nmol/30 dk/ml
FeCl <sub>3</sub> (50 $\mu$ M)	27 $\pm$ 2.77 nmol/30 dk/ml
Sitokrom c (50 $\mu$ M)	40.2 $\pm$ 4.90 nmol/30 dk/ml

Fe içeren değişik moleküllerin 30dk'lık sürede 50 $\mu$ M miktarında oluşturdukları HCHO miktarı verilmiştir. SD'lar verilmeyen parametreler 1 ve 2 örnekle çalışılmıştır.

Tablo VIII. Haptoglobinin (-OH) Radikalinin Oluşumu Üzerindeki Etkisi

Örnek	HCHO
HbA (30 $\mu$ M)	6.5, 7.1 nmol/30 dk/ml
HbA (30 $\mu$ M) + Hp (70 $\mu$ M)	2.7, 3.5 nmol/30 dk/ml

Hp ile HbA'nın SOR'nin oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.

Tablo IX. Haptoglobinin Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi

Örnek	MDA
HbA (50 µM)	671±17 nmol/h/ml
HbA (50 µM) + Hp (150 µM)	190±14 nmol/h/ml

Hp'nin HbA'nın lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Serbest oksijen radikalleri; yapısal proteinler, membran lipidleri ve DNA ile tepkimeye girerek hücre hasarı ve ölümüne neden olmaktadır. Hücrelerde aerobik solunumla oluşan SOR'ünün, inflamasyon ve iskemi sonrası reperfüzyon gibi durumunlarda lokal ve sistemik düzeyde miktarları artmaktadır. İnsan vücudunda SOR'ini nötralize etmek amacıyla çeşitli enzim sistemleri (katalaz, glutation peroksidaz ve süperoksit dismutaz) ve doğal maddeler (vit E, vit C, vit A, lipoik asit, bilirubinler, ürik asit vb) vardır. Hp, serbest Hb'nin prooksidan etkisini önlemekle antioksidanlar arasında yer alır (39,40).

Lim ve arkadaşları (38), anhaptoglobinemik (Hp-/-) ve normal farelerde (Hp +/+) hemoliz oluşturarak iki grup arasında çeşitli metabolik parametreleri ile çeşitli doku örneklerini karşılaştırmışlar. 150kDa ağırlığındaki Hb-Hp'nin glomerüler filtrasyona uğramadığı halde birlikte fenilhidrazin enjekte edilerek ciddi hemoliz oluşturulan bu iki grup fare böbreklerinde Hb birikiminin farklı olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan malonaldehit (MDA)/4-hidroksi-2-nonenal (HNE) seviyelerinin anhaptoglobinemik farelerde anlamlı olarak daha fazla arttığı gözlenmiş ve Hp-/- farelerde akut tubuler nekroz ve ölüm; %55, Hp+/+ farelerde %18 bulunmuştur. Böbrek dışında diğer organlarda patolojik değişiklik saptanmamıştır (12,38,41).

Lim ve arkadaşları (41), daha sonra yaptıkları bir çalışmada DNA oksidasyon ürünü olan 8-hidroksiguanin seviyesine bakmış ve Hp-/- farelerde Hp+/+ olan farelere göre anlamlı olarak 8-hidroksiguanin yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada böbrekte Hp mRNA sentezinde artış gözlenmemiştir. Buna karşın, farklı çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonlarda Hp mRNA'nın arttığı saptanmıştır (41).

Her iki çalışmada sistemik yanıt açısından karaciğerde üretilen AFP'lerine bakılmış ve anhaptoglobinemik farelerde anlamlı yüksek saptanmıştır (38,41).

Serbest Hb'nin hem molekülü ve  $\beta$  zincirinde 93. pozisyonda sistindeki -SH grubu nitrik oksit'i (NO) bağlar. NO'nin organizmada vasodilatasyon yapan bir substanstır. Hb, NO'yi bağlayarak vasokonstrüksiyona neden olur. Serbest Hb, Hp tarafından bağlandığında Hb, NO'yi bağlayamayacağından vasokonstrüktör etkisi oluşmaz, böylece böbrek ve diğer

dokular vasokonstrüksiyon nedeni ile oluşacak iskemik hasardan nispeten korunmuş olur. NO, spontan olarak ve inflamasyonda makrofaj kaynaklı sitokinlerce sentezi uyarılabilen bir maddedir. Başta endotel hücreleri olmak üzere bir çok hücre tarafından sentezlenir (6,38,41,42).

Hem molekülü, arasıdonik asit oksidasyonunu artırarak prostaglandin (PG) sentezini artırır. Hp tarafından bağlanan Hb, hem molekülüne dönüşemeyeceğinden PG sentezi de belli oranda engellenmiş olur. Hp'nin bu etkisi ile PG-F sentezini engelleyerek renal vasodilatasyon oluşmasına, yenidoğanda patent duktus arteriyozusun önlenmesine (tedavisinde PG sentezini inhibe etmek amacıyla indometazin kullanılması gibi) ve inflamasyonda PG etkilerinin engellenmesine katkıda bulunur (6,41).

Bunun dışında Hb'nin endotoksinlerin etkilerini, makrofaj aktivasyonunu, trombosit adhezyonunu artırdığı ve nörotoksik özelliği gösterilmiştir (41).

### **İmmun Sistem ve Haptogloblin**

Haptogloblin bir akut faz proteinidir. Çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyonlarda plazma seviyesi belirgin olarak artar. Hp sentezi başlıca karaciğer olmak üzere deri, böbrek, beyin, yağ dokusu, akciğer ve dalak gibi bir çok organda gösterilmiştir (17,18). İnflamasyonda immün sistem hücreleri tarafından salınan başta IL-6 ve diğer sitokinler tarafından Hp sentezi uyarılır. IL-6 ve IL-6 benzeri sitokinler (onkostatın M, IL-11, nörotrofik siliyer faktör) etkileri direkt veya sentezini uyardıkları moleküllerle IL-1 ve TNF $\alpha$ 'nın etkisini nötralize etme eğiliminde ve antiinflamatuvar karakterdedir (20-26). Serbest Hb'i bağlayarak böbrek hasarını engelleme özelliği dışında diğer fizyolojik özellikleri tanımlamak amacıyla yapılmış çok sayıda çalışma vardır (36).

Hp, bakterilerin üremesi için gerekli olan Fe'i, Fe kaynağı olan serbest Hb'ni bağlayarak ortamdan uzaklaştırır. Bununla beraber fagositler içinde fagolizozomlarda reaktif oksijen ürünlerini oluşmasını sağlayarak intrafagozomal infeksiyöz organizmanın destriksiyonuna katkıda bulunur. Böylece bakteriyostatik ve bakterisidik etki oluşturur (36).

Granülosit ve monositlerde Hp bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır. İntegrin ailesinden Mac-1(CD11b/CD18) reseptörüne bağlanır. Bu reseptör, üzerinde buldukları hücrelerin, hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki karmaşık ilişkilerinde rol alır. Mac-1 multifonksiyonel bir reseptördür. Granülosit ve monositlerin endotele yapışması ve damar dışına göçünü, Naturel Killer hücrelerinin aktivitesinin artırılması, monosit bağımlı mediatörlerin yapımının artırılması gibi fonksiyonları vardır. Hp'nin, Mac-1 bağımlı hücre

fonsiyonlarının ve inflamasyon sürecinde monosit-hepatosit arasında var olduğu düşünölen feed-back ilişkisinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu öne sürölmüştür (43).

Fitohemaglutinin (FTH), Phaseolus Vulgaris tarafından sentezlenen ve lenfosit blastogenezini, transformasyonunu, adhezyonunu artıran ve lenfositler üzerine mitojenik etki yapan bir glikoproteindir. İnsan plazmasında Hp ile birlikte 14 glikoproteine bağlanabildiği gösterilmiştir. Bu proteinlerle birlikte Hp, FTH'in lenfositler üzerindeki etkilerini inhibe etmektedir (44,45).

CD22 olgun B lenfosit yüzeyinde bulunan ve antijen bağımlı hücre aktivasyonunu, B lenfosit adhezyonunu, diğer kan ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimi düzenleyen bir fosfoglikoproteindir. Yapısında “sialikisit2-6galaktoz<sup>B</sup>1-4glikozNasetil1-” dizisi içeren immunglobin M ve Hp gibi bir çok oligosakkarit yapı içeren moleküller ile etkileşime girebilmektedir. Hp, CD22'ye bağlanarak B lenfositlerin ilgili fonksiyonlarını inhibe eder (46).

Yüksek konsantrasyonda Hp, nötrofillerde inflamasyonda solunum patlamasını, kalsiyum hareketini, formilmethionillösilfenilalanin, araşidonik asit ve zimogenleri etkileyerek inhibe eder (36,47). CD11b ve Fc reseptörleri aracılığı ile fagositoz ve fagositozla ilişkili nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder (36,43). Wagner ve arkadaşları (48), periferik kanda nötrofil ve monositlerin yüzeylerinde iki ayrı Hp bağlayan molekül bulunduğunu ve bunlara bağlanan Hp'nin hücre içine aldığı göstermiştir. Aynı araştırmacılar ve daha sonra Berkova ve arkadaşları (43), TNF $\alpha$ 'nın nötrofil yüzeyindeki p55 reseptörünü etkileyerek inflamasyon bölgesinde Hp sekresyonunu uyardığını göstermiştir.

İskemi, tümör büyümesi, vaskülit vb. durumlar nedeniyle artmış Hp konsantrasyonu, angiogenik faktör gibi endotel proliferasyon ve differansasyonunu uyarak yeni kan damarları oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (6,49,50).

İmmunglobinlere benzer şekilde Streptokokkus Pyogenes T4 antijeninin Hp2-1, Hp2-2 tarafından aglutine edildiği gösterilmiştir. Hp1-1'in blokan antikör gibi davrandığı ileri sürölmüştür. Hp'nin kompleman aktive edici ve yüksek değişken antjen bağlama bölgeleri yoktur. (6,43,51-53).

Hp'nin bir lizozomal enzim olan ve doku hasarına neden olabilen katepsin B etkisini ve çeşitli dokularda prostaglandin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (6,49-53).

Akciğer ve böbrek gibi dokularda normal süreçte sentezlenmediği halde inflamasyonda Hp sentezinin olduğu saptanmıştır (18,41). Hp seviyesi düşük olan kişilerde, solunum yollarında alerji ve bronşial astım sıklığının arttığı gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak Hp, Hb'ni bağlayarak başta böbrek olmak üzere çeşitli dokuları normal zamanlarda ve inflamasyonda Hb'nin toksik etkilerinden korumaktadır. Bunun dışında, inflamasyonda reseptör-ligand yoluyla aktive olan immün sistemde önemli doğal bir antagonistdir. Hp'nin immün süreçte daha çok antiinflamatuvar rol oynar (36,42).

### HAPTOGLOBİN POLİMORFİZMİNİN SONUÇLARI

Haptoglobin  $\alpha$  zincirindeki farklı yapılanmalardan dolayı polimorfizm gösteren bir glikoproteindir. Sık rastlanılan Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2 olmak üzere 3 alt tipi vardır. Bu fenotipler  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  alleleleri tarafından kontrol edilmektedir.  $\alpha 1$  allelinin  $\alpha 1F$  ve  $\alpha 1S$  olmak üzere iki tipi vardır.  $\alpha 2$  alleli, iki  $\alpha 1$  geni arasında eşit olmayan duplikasyon sonucu oluşmaktadır. Sonuç olarak  $\alpha 2$  geninin çok sayıda formu vardır (2FF, 2SS, 2FS) ve eşit olmayan duplikasyonlar sonucu oluştukları için değişik büyüklük ve molekül ağırlığındadırlar. Fenotiplerin farklı molekül yapıları, Hb metabolizması ve immün sistemde her birinin değişik derecede etki göstermesine neden olmuştur. Taşıdıkları ektriksel yüklerle birlikte farklı ağırlık ve büyüklükleri, fenotipik olarak elektroforezde saptanmalarıyla birlikte genetik marker olarak kullanılmalarına olanak sağlamıştır (6,42).

TabloX. Haptoglobin Fenotiplerinin Fonksiyonel Özellikleri

Özellik	Tip		
	Hp1-1	Hp2-1	Hp2-2
Hemoglobin bağlama	güçlü	orta	zayıf
Antioksidatif kapasite	güçlü	orta	zayıf
PG sentez inhibisyonu	güçlü	orta	zayıf
Angiogenik etki	zayıf	orta	güçlü
S.pyogenes T4 aglutinasyonu	----	orta	güçlü
CD22'ye affinite	güçlü	güçlü	güçlü

E.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
İNÖNÜ ENSTİTÜSÜ  
MORFİYOLOJİ MERKEZİ

### Haptoglobin Polimorfizminin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

Yukarıda bahsedildiği üzere Hp bir çok basamakta immün sistemle etkileşime girmektedir. Hp'nin alt tiplerin gerek antioksidan etkileri gerek immün süreçte etkileri farklı derecede olmaktadır. Hp1-1 Hb bağlama kapasitesi (HbK) en yüksek, Hp2-1 HbK orta, Hp2-2 HbK en düşük bulunmuştur (54). Hp2-2'de serum Fe, transferrin saturasyonu



ve ferritin düzeyleri diğer alt tiplerden yüksek bulunabilir (13). Hp2-2'nin prooksidan yapı olan Hb'ni daha düşük oranda bağlamasıyla birlikte farklı Fe metabolizmasına neden olması bu fenotipi bulunduran kişilerde; oksidatif endotel hasarı sonucunda erken arteriyoskleroz, myokard enfarktüsü, reperfüzyon hasarı; HIV replikasyonunun ve hastalık mortalitesinin yüksekliği; vitamin C'nin antioksidan olarak daha çok kullanılması ve eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (13,55-58). Diabettes mellitusta, hiperglisemi ve DDL'lerin oksidasyonu sonucu arteriyoskleroz oluşmakta; Hp1-1'nin yüksek Hb bağlama kapasitesinden dolayı serbest Hb'ye bağlı DDL oksidasyonu engellenerek arteriyosklerozun oluşumu ve diabetik nefropati Hp2-2'ye göre nispeten engellenmektedir. Ayrıca daha büyük olan Hp2-2 damar duvarına diffüze olamamakta ve burada serbest Hb'nin oksidatif hasarını engelleyememektedir (59,60).

TabloXI. Haptogloblin Polimorfizminin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

Tüberküloz	Hp2-2 fenotipli kişilerde hastalık daha şiddetli seyredebilir.
Aşı	Hp2-2: Tifüs ve tetanoz aşılara karşı daha güçlü yanıt oluşur. Hp2-2: İnfluenza ve Hepatitis B aşısına daha düşük yanıt oluşur.
Viral hepatitis	Kronik Hepatitis B'li hastalarda Hp <sup>1</sup> allel sıklığı artmıştır. Hp1-1 fenotipli hastalarda HCVenfeksiyonunda kronikleşme riski artmıştır.
HIV	Hp2-2 fenotipli hastalarda mortalite artmıştır.
Allerji	Kontak dermatit ve allerjik rinitli hastalarda Hp1-1 sıklığı yüksektir.
Otoimmün hastalık	Romatoid artrit hastalarda Hp2-2 sıklığı yüksektir. Lupus eritámosuslu hastalarda Hp2-2 sıklığı yüksektir.
Maligniteler	Meme ve serviks Ca'lı hastalarda Hp1-1 sıklığı yüksektir. AC ve Mesane Ca'ları düşük Hp2-2 sıklığı ile birlikte.
Hematolojik hast.	Hp <sup>1</sup> allel sıklığı çocuk-ebveyn ABO uyumsuzluğunda yüksektir. A.B.D. zencilerinde orak hücreli anemi ile Hp1-1 sıklığı birlikte. Lösemilerde Hp1-1 sıklığı yüksektir.
Tuza duyarlılık	Hp1-1'de tuza duyarlılık daha fazladır.
Esansiyel HT.	Hp2-2: hipertansiyon için daha yoğun tedavi gerekmektedir ve komplikasyonlar daha sık gözlenmektedir (Koroner arter hast. vs). Hp2-2'de Gebelik hipertansiyonu artmıştır.
Psikiyatrik hastalıklar	Familyal epilepsi, affektif psikozlarda Hp2-2 sıklığı yüksektir.

Serbest Hb, NO'i bağlamakta ve ona bağlı oluşan vasodilatasyonu engellemekte, hipertansiyon oluşmaktadır. Hp2-2 olan kişilerde hipertansiyon tedavisi daha yoğun tedavi gerektirmektedir ve komplikasyonları daha sık gözlenmektedir (6,42,61,62).

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı, akut miyeloid, akut lenfositler, kronik miyeloid ve kronik lenfositler lösemilerde normal popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (53). İmmun kompleks nefriti ve romatoid artritte Hp<sup>2</sup> gen sıklığı yüksek, HCV enfeksiyonu, ankilozan spondilit, tip 2 diyabet gibi hastalıklarda Hp fenotiplerinin dağılımını normal popülasyondan farklılık göstermemiştir (51,63-65).

Unipolar major depresyonlu hastalarda yüksek Hp seviyesi ve Hp<sup>1</sup> gen sıklığında artış saptanmıştır. Unipolar major depresyonda sistemik inflamasyonun varlığı gösterilmiş ve yüksek Hp seviyesi buna bağlanmıştır. Hp2-2'nin Hp1-1'e göre daha etkin olan immün düzenleyici etkisiyle inflamasyonun baskılanmasına katkıda bulunduğu, dolayısı ile Hp2-2 fenotipli kişilerin major depresyona karşı daha dirençli oldukları öne sürülmüştür (67).

Gana'da, Quaye ve arkadaşlarının(68), yaptığı çalışmada Hp0 olan hastaların HIV enfeksiyonuna karşı daha dirençli oldukları öne sürülmüştür.

### **Popülasyon Genetiği ve Haptogloblin**

Popülasyon genetiği ile ilgili çalışmalarda gen havuzunu oluşturan tüm genleri çalışmak mümkün ve gerekli değildir. Genellikle yapılan şey; fenotipik olarak tanınabilen ve ölçülebilen bir geni seçmektir, yani bir gen marker'ını kullanmaktır (3).

Hp fenotiplerinin taşıdıkları farklı elektriksel yük, farklı ağırlık ve büyüklükleri, fenotipik olarak elektroforezde saptanmalarıyla birlikte genetik marker olarak kullanılmalarına olanak sağlamıştır. Her kıtada, çok sayıda toplumda ve ülkemizde Hp gen sıklığını araştırmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Hp<sup>2</sup> allelinin 2 milyon yıl önce Hindistan'da ortaya çıktığı ve yer yüzüne buradan yayıldığı tahmin edilmektedir. Hp, insanın evrim sürecinde etkili bir faktördür. Hp<sup>1</sup> allelinin daha yüksek Hb bağlama kapasitesi ve bunun sonuçları, Hp<sup>2</sup> allelinin yüksek immün reaktivite ile birlikteliği ve bunun sonuçları doğal seçimde (seleksiyonda) ve Hp allellerinin yeryüzüne dağılımında etkili olmuştur. Yukarıda bahsedildiği üzere işe yarar fonksiyone genler süreklilik gösterdiği düşünüldüğünde Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> alleli arasındaki denge Hb bağlayabilme ve immün reaktivite özellikleri ile kurulmaktadır (6).

Çeşitli kıta halklarında Hp fenotiplerinin dağılımını benzerlik göstermektedir. Avrupa'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı genel olarak çeşitli ülkelerde birbirine benzer oranlarda 0.35-0.43 arasındadır. Bunun Giblett'e göre 2 istisnası vardır. İsveç Laponyalılarında Hp<sup>1</sup> sıklığı

0.32 ve güneydeki İtalyanlarda 0.32'dir. Afrika'da Hp<sup>1</sup> sıklığı genel olarak Avrupa'da saptananlardan daha yüksek ve 0.87 ile 0.46 arasındadır. Giblett'e göre bunun 3 istisnası vardır. Habeşistan'da 0.40, Güney Afrika'da 0.30, Güney Afrika Bushmenlerinde 0.30'dur. Asya'da Hp<sup>1</sup> sıklığı genel olarak Avrupa'ya oranla çok düşüktür. Asya'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.21-0.31 arasındadır. Hindistan'da ve Çin'de bazı istisnaları vardır. En düşük Güney Hindistan'da Irulas kabilelerinde 0.07'dir. İran'da Ghasgai kabilelerinde 0.33'dür. Güney ve Orta Amerika'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı yüksek olup 0.78'dir. Giblett'e göre pasifik bölgesindeki ırk heterojenitesi Hp gen sıklığına da yansımıştır. Bunun tek istisnası Aborojinleri olup bunlarda Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.17-0.24 arasındadır (5,10).

Tablo XII. Bazı Toplumlarda Hp Sıklığı

Ülke	Hp1	Hp2
Çin	0.341	0.269
Kore	0.321	0.679
Japonya	0.230	0.670
A.B.D. (Beyazlar)	0.374	0.626
A.B.D.(Kızılderililer)	0.774	0.226
İtalya	0.370	0.630
Norveç	0.378	0.622
Almanya	0.393	0.607
Franşa	0.383	0.617
Nijerya	0.731	0.269
Hindistan	0.150	0.850
Eskimolar	0.239	0.761
İspanya	0.400	0.600

Ülkemizde Hp alt tiplerinin dağılımının incelenmesinde; 1966'da Erdem, Aksoy M. ve Çetingil (69), nişasta jel elektroforez metodu ile 300 kişide ve 1975'de Erdem ve Aksoy M. (70), acrylamide jel elektroforez metodu ile 200 kişide Hp fenotiplerini tayin ettiler. Bu çalışmalardan sonra yazar ve arkadaşları, sonrasında başka araştırmacılar ülkemizin çeşitli bölgelerinde Hp ile ilgili araştırmalar yaptılar.

Türklerde Hp gen sıklığı incelendiğinde Anadolu'da yaşayan Türklerde yapılan Hp araştırmaları Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklığının 0.265 ve 0.735 olduğunu göstermiştir ki bu sonuçlar

genellikle Asya'da yaşayan halklarınkine uymaktadır. Diğer taraftan Anadolu'nun bazı bölgelerinde yaşayan Türklerde gerçekleştirilen Hp tip dağılımı sonuçları genel olarak Asya ülkelerinde elde edilenlere uymakla beraber bazı farklılıklar göstermektedir (5). Genel olarak, incelenen Hp<sup>1</sup> gen sıklığı doğudan batıya doğru gidildikçe bir artma göstermektedir. Türkiye'nin en doğusunda 159 kişide Aksoy H. ve arkadaşlarının (10), yaptığı çalışmada Van'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.204 olmasına karşın, Aksoy M. ve arkadaşlarının (8), çoğunluğu Gümilcine (Komitine), Selanik (Thesolanikis) ve İskeçe (Xanthe) bölgesinden olan İstanbul'da çeşitli fakültelerdeki öğrenciler ve bir kısmı da İstanbul'a akrabalarını ziyarete gelmiş 101 sağlıklı Batı Trakya Türk'ünde yapmış olduğu çalışmada bu değer 0.326'dır. Aksoy M ve arkadaşları (9), Türkiye'nin güneyindeki Antalya'da 102 kişide Hp<sup>1</sup> gen sıklığını 0.26, Dinçol ve arkadaşları (71), Çukurova bölgesi'nde Hp<sup>1</sup> gen sıklığını 0.26 bulmuşlardır. Akar ve arkadaşları (7), Kıbrıs Türklerinde Hp<sup>1</sup> gen sıklığını 0.3465 saptamıştır (Tablo XIII).

TabloXIII. Türkiye'nin Bazı Bölgelerinde Hp Gen Sıklığı

Bölge	Vaka sayısı	Hp tipleri			Hp <sup>1</sup> gen sıklığı	Hp <sup>2</sup> gen sıklığı
		1-1	2-1	2-2		
Antalya (Aksoy M ve ark.)	102	5	42	53	0.26	0.74
Kıbrıs Türkleri (Akar ve ark.)	198	21	89	79	0.3465	0.6535
Van (Aksoy H. ve ark.)	159	10	44	103	0.204	0.796
B. Trakya Türkleri (Aksoy M ve ark.)	101	10	45	45	0.325	0.675

Vanda 2, B.Trakya Türklerinde 1, Kıbrıs Türklerinde 9, Antalya Bölgesinde 2 kişide Hp<sup>0</sup> saptanmıştır.

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Edirne ili merkezinde yaşayan sağlıklı kişilerde Hp alt tiplerinin dağılımını saptamak amacıyla rastgele örneklem seçimi yapıldı.

Edirne ili, tarih boyunca bir geçiş noktası olmuş ve özellikle 1912 Balkan Harbi'nden bu yana, Balkan'larda yerleşik Türk kökenlilerden yoğun göç alan bir il olmuştur. Bu nedenle çalışma kapsamına alınan kişilerden aile kökenlerinin göç olmadan önce yerleşik oldukları yerlerde çalışma sırasında doldurulan anket formlarında belirtildi.

### **ÖRNEKLEM HACMİNİ SAPTANMASI VE BİREYLERİN SEÇİMİ**

Çalışma için rastgele örneklem seçimine göre, Edirne ili merkezinde yaşayan, bilinen kronik ve malign herhangi bir hastalığı olmayan, birbiri ile akrabalığı olmayan sağlıklı ve gönüllü kişiler seçildi. Hp'nin yeni doğanda ve yaşamın ilk 6 aylık döneminde saptanamama durumu göz önüne alınarak bu yaşta bireyler çalışmaya alınmadı (15).

### **KAN ALINMASI**

Olguların tümünden, antekübital bölgeden, 9cc kan, %3.8'lik sodyum sitrat oranında örnek alındı. Hettich Zentrifugen-Universal 17A santrifüj cihazında 2000 devirde 10 dakikada santrifüj edildi. Elde edilen serum 1cc'lik ependrof tüplere alınarak Nauire Ultraflow Freezer marka derin dondurucuda -85 °C çalışılincaya kadar saklandı. Örnekler alındıktan sonra en geç 1 saat içinde derin dondurucuya kondu.

### **LABORATUVAR YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA METODU**

Haptoglobin fenotiplerinin saptanmasında nişasta jel, acetate jel ve polyacrylamide jel elektroforez yöntemleri kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda

agarose jel yöntemi kullanıldı. Bu yöntem Hp fenotiplerinin saptanmasında yeni bir metottur. Yöntemin geçerliliği nişasta jel elektroforez ve standart Hp'lerle yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (72). Agarose jel ve diğer yöntemlerde, Hp'nin Hb'ne bağlanması ile artan peroksidaz aktivitesinden faydalanılarak elektroforezde bantları görüntülemek amacı ile peroksidaz sensitif boyalar kullanılmaktadır. Diğer yöntemlerde kullanılan boyaların daha karsinojenik ve toksik olmaları bu yöntemle maliyetin daha düşük olması (72), ve hastanemizin Hematoloji Laboratuvar'ında mevcut olanaklara uyumu nedeni ile bu yöntem seçilmiştir.

Bu prosedürde %10 Hb A1 konsantrantı serumlara Hb-Hp kompleksi oluşturuldu. Elektroforezde Hp subtiplerinin farklı göçme hızından kaynaklanan bantlar peroksidaz sensitif boyalar ile görünür hale getirildi.

## **Materyal**

### **Serbest Hb**

Sağlıklı bireylerden alınan tam kanlar eşit oranda serum fizyolojik ile iki kez yıkandı. Her yıkama işlemi sonrasında Hettich Zentrifugen-Universal 17A santrifüj cihazında 2500 devirde 10 dakikada santrifüj edilerek tam kan konsantrantı elde edildi. Son yıkamadan sonra distile su eklenerek hemoliz sağlandı ve yaklaşık %10 oranında seyreltildi. (Bu oran MAXM-Coulter sayıcı ile siyanomethemoglobin yöntemi kullanılarak ölçüldü.)

### **Elektroforez**

Taşıyıcı plak olarak Titan Gel Acid Hemoglobin (Helena Laboratories, England) kitleri kullanıldı. Tampon sıvısı olarak %0.1 sodyum azide eklenmiş 100ml citrate/maleate konsantrantı (pH 6.2) kullanıldı. Tanka konmadan önce 400ml distile su ile seyreltildi. Seyreltilmiş şekilde tampon sıvısı 2 ay kadar saklanıp kullanılabilir. Seyreltilmiş şekilde tampon sıvısı 2 ay kadar saklanıp kullanılabilir.

### **Boya**

Boya; kullanımdan hemen önce 5ml %0.2'lik metanol içinde 3,3',5,5'tetrametilbenzidin, 0.5 ml dimetilsulphoxide, 10ml %5 glacialasetik asit, 1ml %1'lik potasyumferrisiyanid ve 150µl %30'luk hidrojenperoksit içecek şekilde hazırlandı.

### **Fiksatif-Boyasızlaştırma sıvısı**

Metanol- distile su-glacial asetik asit (2:8:1 oranlarında) karışımı kullanıldı.

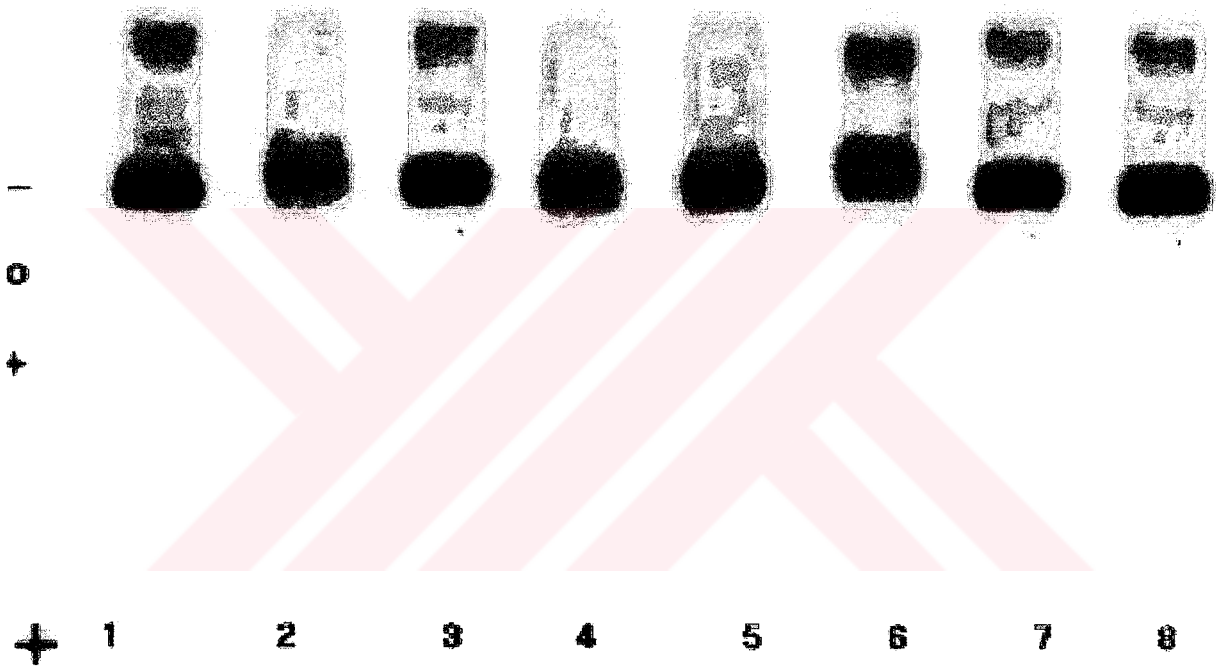
## Yöntem

### Elektroforez

5 µl serbest Hb, 95 µl hasta serum örneğine eklendi. 5 dakika boyunca Roller Mixer II karıştırıcı ile karıştırıldı. Bu şekilde Hb-Hp kompleksi oluşması sağlandı. Titan Gel Acid Hemoglobin kiti uygulama alanı kurutma kağıdı ile parmak uçlarıyla hafifçe basınç uygulayarak kurutuldu. Daha sonra Titan Gel Acid Hemoglobin Template (Titan Gel Acid Hemoglobin kiti uygulama alanı üzerine yerleştirilen kalıp) uygulama alanında 0 hizasına altında hava kabarcığı kalmayacak şekilde dikkatlice yerleştirildi. Her örnekten 3µl Titan Gel Acid Hemoglobin Template üzerindeki yarıklara eklendi. Son örnekten 5 dakika sonra yavaşça Titan Gel Acid Hemoglobin Template üzerine kurutma kağıdı örtüldü ve daha sonra dikkatlice kaldırıldı. Böylece Titan Gel Acid Hemoglobin Template üzerindeki yarıklardan taşmış olabilecek fazla serumlar kurutma kağıdı ile uzaklaştırılmış oldu. 30 saniye sonra Titan Gel Acid Hemoglobin Template dikkatli bir şekilde kaldırıldı. Sonra Titan Gel Acid Hemoglobin kiti iç yüzü alt tarafa gelecek ve (+) (+)/ (-) (-) olacak şekilde Chamber Master plus (Helena Laboratories, England) elektroforez tankına yerleştirildi. 20mA ve 50V'da 35 dakikada Titan Gel odasında elektroforetik ayrılma sağlandı. Ayrılmadan (göçmeden) sonra hazırlanan fiksatifte 5 dakika fikse edildi. 10 dakika boyamada tutuldu. Fiksatif sıvı içinde tekrar 2 dakika çalkalanarak bant dışında plakta boya tutan alanlar boyasızlaştırıldı. Boyasızlaştırma işlemi sonrası 5 dakika süre ile hazırlanan preparatlar poncies mavisine yatırıldı ve tekrar 2 dakika boyasızlaştırma işlemine tabi tutuldu. Musluk suyu altında yıkanarak etüvde 65 derecede 30 dakikada kurutuldu (Şekil 6).

Elektroforezlerin değerlendirilmesi konu hakkında bilgisi olmayan kişilerle yorumlama öğretilerek ve tarafımızdan yapıldı. Plaklar boyama yapıldıktan sonra numaralandırıldı. Yarıklar sağdan sola 1'den 8'e kadar numaralandırıldı. Plaklar çalışılma sırasına göre numaralandırıldı. Değerlendirmenin öğretildiği kişiler yorumlarını birbirlerinden habersiz kaydettiler aynı şekilde tarafımızdan da sonuçlar kaydedildi. Her defasında ikişer kişi (intern doktor) ile ve her çalışmada farklı kişilerle değerlendirme yapıldı. 496 testlik çalışmada 17 tane farklı değerlendirilme yapıldı. Farklı değerlendirme yapılan elektroforezler numaraları kapatılıp tekrar gözden geçirildi. Karar verilemeyen 13 tanesi tekrar çalışılarak değerlendirildi. Başlangıçta karar verilemeyen ve tekrar çalışılan bantlar çoğunlukla 1. ve 8. sırada plak kenarında deforme olmuş bantlardı.

## TITAN GEL - Acid Hb



Şekil 6. Agarose jel elektroforezi ile Hp fenotipleri: 6 numaralı bant Hp1-1; 1, 3, 7 ve 8 numaralı bantlar Hp2-1; 2, 4 ve 5 numaralı bantlar Hp2-2 fenotipini göstermektedir.

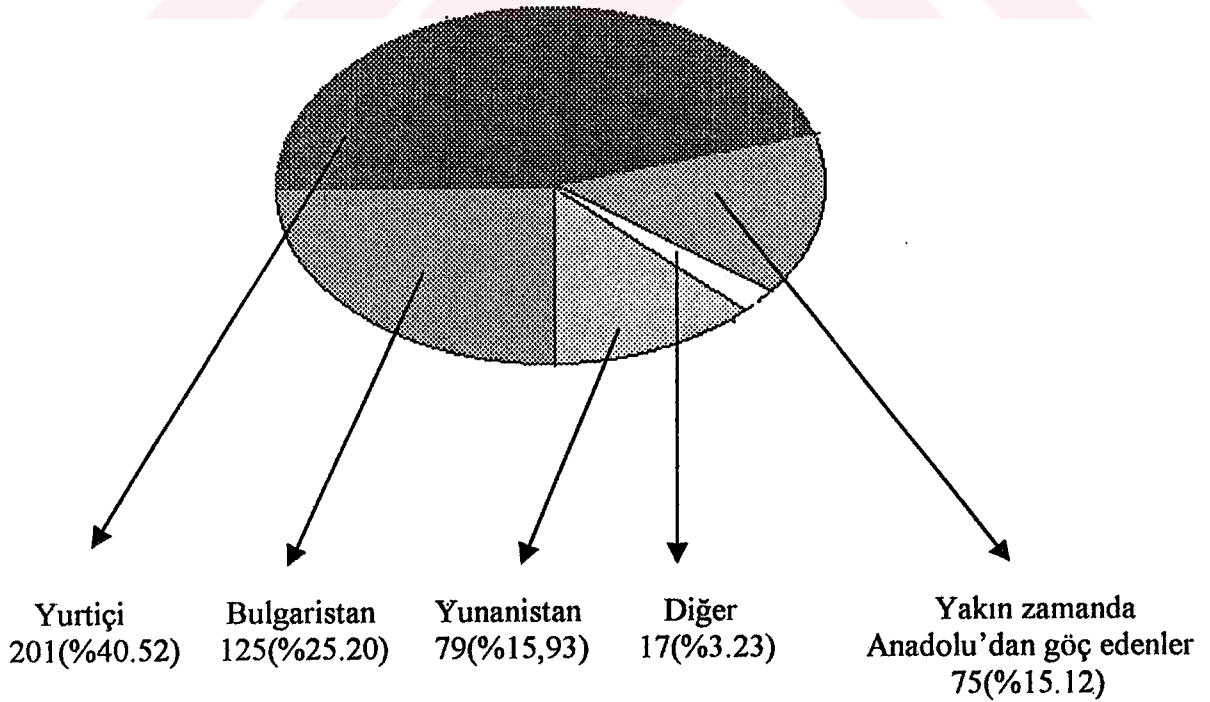
### İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel değerlendirmede, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgişlem Merkezi'nde Minitab Release 13 (Lisans No: wcp 1331.00197) programı ile yapıldı. Bireyler, doğum yerleri ve aile kökenlerine göre gruplandırıldı. Edirne ve Trakya bölgesi için daha önce Aksoy M ve arkadaşlarının (8), Batı Trakya Türklerinde, Anadolu'dan yakın zamanda göç eden grup içinse Aksoy M ve arkadaşlarının (9), Antalya'da yaptıkları çalışma sonuçları beklenen değer olarak baz alındı. Ki-kare ( $\chi^2$ ) test ile dağılımların uygunluğu değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Gen sıklıkları H-W kuralına göre hesaplandı ve değerlendirildi.



## BULGULAR

Edirne ili merkezinde yaşayan, bilinen bir kronik ve malign hastalığı bulunmayan, birbirleri ile akrabalığı olmayan, sağlıklı ve gönüllü bireyler arasında seçilen toplam 496 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bireylerin 199'ü kadın (%40), 299'si erkekti (%60). En küçük birey 1 yaşında en yaşlı birey 78 yaşında, yaş ortalaması  $34\pm 17$  idi. Araştırma grubunun aile kökenine göre dağılımı; yurtiçi: 201 (%40.52), yakın zamanda Anadolu'dan göç edenler: 75 (%15.12), Bulgaristan: 125 (%25.20), Yunanistan: 79 (%15,93), diğer: 17 (%3.23) şeklinde oluştu (Şekil 7). 13 birey yurt dışında (Batı Trakya'da) doğmuş. Bu grup küçük olması nedeni ile Trakya doğumlular içine alınmıştır.



Şekil 7. Aile kökenlerine göre bireylerin dağılımı

Sonuçlar, Edirne ili ve Trakya bölgesi için Aksoy M ve arkadaşlarının Batı Trakya Türkleri'nde yaptığı çalışma, Anadolu'dan göç eden populasyon için Aksoy M. ve arkadaşlarının Antalya'da yaptıkları çalışma ile ve sonuçlara açıklık getirmesi açısından bazı gruplar kendi arasında karşılaştırıldı (8,9).

H-W kuralı gereği, cinsiyetler arasında Hp gen sıklıkları arasında fark bulunmaması gerekir. Bu nedenle cinsiyetler arasında Hp fenotiplerinin dağılımları karşılaştırıldı: Bayanlarda; Hp1-1: 17 (%8.0), Hp2-1: 90 (%45), Hp2-2: 93 (%47.0) ve Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3144, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6856 bulundu. Erkeklerde; Hp1-1: 26 (%8.7), Hp2-1: 90 (%42.8), Hp2-2: 93 (%48.5) ve Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3013, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6987 bulundu. Hp fenotiplerinin dağılımı arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $\chi^2=0.3$ , d.f.=2, p=0.9>0.05 anlamlı değil) (Tablo.XIV).

Tablo XIV. Hp Alt Tiplerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Hp Alt Tipi			Total
	1-1	2-1	2-2	
Bayan	17	90	93	199
Erkek	26	127	144	297
Toplam	42	217	237	496

( $\chi^2=0.3$ , d.f.=2, p=0.9>0.05 anlamlı değil)

#### Edirne İli Merkezinde Haptoglobin Alt Tiplerinin Dağılımı

Edirne ili merkezinde yaşayan 496 kişide Hp fenotipleri araştırıldı: Hp1-1: 42 bireyde (%8.47), Hp2-1: 217 bireyde (%44.35), Hp2-2: 237 bireyde (%47.18) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3034, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6966 bulundu ( $\chi^2=3.0$ , d.f.=6, p=0.8>0.05 anlamlı değil).

Tablo XV. Edirne İli Merkezinde Hp Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen	Beklenen	Gözlenen	Beklenen
	n	n	%	%
1-1	42	49	8.47	9.91
2-1	217	221	44.35	44.55
2-2	237	221	47.18	44.55
0	0	5	0	0.99
Toplam	496	496	100	100

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı: 0.3034, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı: 0.6966, ( $\chi^2=3.0$ , d.f.=6, p=0.8>0.05 anlamlı değil)

### A. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Edirne İli Doğumlularda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Edirne ili doğumlu 360 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 31 bireyde (%8.61), Hp2-1: 159 bireyde (%44.17), Hp2-2: 170 bireyde (%47.22) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3070, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6030 bulundu ( $\chi^2=2.6$  d.f.=6, p=0.9>0.05 anlamlı değil).

Tablo XVI. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Edirne İli Doğumlularda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	31	36	8.61	9.91
2-1	159	170	44.17	44.55
2-2	170	170	47.22	44.55
0	0	4	0	0.99
Toplam	360	360	100	100

Hp<sup>1</sup>gen sıklığı: 0.3070, Hp<sup>2</sup>gen sıklığı: 0.6030, ( $\chi^2=2.6$ , d.f.=6, p=0.9>0.05 anlamlı değil)

### A-1. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Edirne İli Doğumlu ve Aile Kökeni Yurtiçi Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Edirne ili doğumlu ve aile kökeni yurtiçi olan 181 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 14 bireyde (%7.73), Hp2-1: 79 bireyde (%43.65), Hp2-2: 88 bireyde (%48.62) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.2955, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.7045 bulundu ( $\chi^2=5.4$ , d.f.=6, p=0.5>0.05 anlamlı değil).

Tablo XVII. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Edirne İli Doğumlu ve Aile Kökeni Yurtiçi Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	14	17	7.73	9.91
2-1	79	81	43.65	44.55
2-2	88	81	48.62	44.55
0	0	2	0	0.99
Toplam	181	181	100	100

Hp<sup>1</sup>gen sıklığı: 0.2955, Hp<sup>2</sup>gen sıklığı: 0.7045, ( $\chi^2=5.4$ , d.f.=6, p=0.5>0.05 anlamlı değil)

## A-2. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Edirne İli Doğumlu ve Aile Kökeni Yurt Dışı Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Edirne ili doğumlu ve aile kökeni yurtdışı olan 179 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 17 bireyde (%9.50), Hp2-1: 82 bireyde (%44.69), Hp2-2: 80 bireyde (%45.81) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3184, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6896 bulundu ( $\chi^2=4.1$ , d.f.=6, p=0.7>0.05 anlamlı değil).

Tablo XVIII. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Edirne İli Doğumlu ve Aile Kökeni Yurt Dışı Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	17	18	9.50	9.91
2-1	80	80	44.69	44.55
2-2	82	80	45.81	44.55
0	0	1	0	0.99
Toplam	179	179	100	100

Hp<sup>1</sup>gen sıklığı: 0.3184, Hp<sup>2</sup>gen sıklığı: 0.6817, ( $\chi^2=4.1$ , d.f.=6, p=0.7>0.05 anlamlı değil)

Edirne ili doğumlu aile kökeni yurt içi olanların ve aile kökeni yurt dışı olanların oluşturduğu iki grupta Hp<sup>1</sup> gensıklıkları sırasıyla 0.2955 ve 0.3184 bulundu. Hp<sup>1</sup> gen sıklıklarının farklı olması nedeni ile Hp fenotiplerinin dağılımı karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2=3.3$ , d.f.=6, p=0.8>0.05 anlamlı değil).

## B. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlularda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

421 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 36 bireyde (%8.55), Hp2-1: 189 bireyde (%44.89), Hp2-2: 196 bireyde (%46.56) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.31, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.69 bulundu ( $\chi^2=5.8$ , d.f.=6, p=0.5>0.05 anlamlı değil).

Tablo XIX. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlularda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	36	42	8.55	9.91
2-1	189	188	44.89	44.55
2-2	196	188	46.56	44.55
0	0	3	0	0.99
Toplam	421	421	100	100

Hp<sup>1</sup>gen sıklığı: 0.31, Hp<sup>2</sup>gen sıklığı: 0.69, ( $\chi^2=5.8$ , d.f.=6, p=0.5>0.05 anlamlı değil).

**B-1. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Yurt İçi Olanlarda Haptoglobın Alt Tiplerinin Dağılımı**

Trakya bölgesi doğumlu ve aile kökeni yurtiçi olan 201 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 17 bireyde (%7.96), Hp2-1: 86 bireyde ( %42.79), Hp2-2: 99 bireyde (%49.25) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.2935, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.7065 bulundu ( $\chi^2=8.2$ , d.f.=6, p=0.2>0.05 anlamlı değil).

Tablo XX. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Yurt İçi Olanlarda Haptoglobın Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	17	19	7.96	9.91
2-1	86	90	42.79	44.55
2-2	99	90	49.25	44.55
0	0	2	0	0.99
Toplam	201	201	100	100

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı: 0.2935, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı: 0.7065, ( $\chi^2=8.2$ , d.f.=6, p=0.2>0.05 anlamlı değil).

**B-2. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Yurt Dışı Olanlarda Haptoglobın Alt Tiplerinin Dağılımı**

Trakya bölgesi doğumlu ve aile kökeni yurtdışı olan 220 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 20 bireyde (%9.10), Hp2-1: 103 bireyde ( %46.82), Hp2-2: 97 bireyde (%44.08) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.325, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.675 bulundu ( $\chi^2=2.7$ , d.f.=6, p=0.8>0.05 anlamlı değil).

Tablo XXI. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Yurt Dışı Olanlarda Haptoglobın Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	20	22	9.10	9.91
2-1	103	98	46.82	44.55
2-2	97	98	44.08	44.55
0	0	2	0	0.99
Toplam	220	220	100	100

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı: 0.325, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı: 0.675, ( $\chi^2=8.2$ , d.f.=6, p=0.2>0.05 anlamlı değil).

Trakya bölgesi doğumlu aile kökeni yurt içi olanların ve aile kökeni yurt dışı olanların oluşturduğu iki grupta Hp<sup>1</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.2935 ve 0.325 bulundu. Hp<sup>1</sup>

gen sıklıklarının farklı olması nedeni ile Hp fenotiplerinin dağılımı karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2=6.1$ , d.f.=6,  $p=0.4>0.05$  anlamlı değil).

**B-2a. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Bulgaristan Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı**

Trakya bölgesi doğumlu ve aile kökeni Bulgaristan olan 125 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 12 bireyde (9.60), Hp2-1: 59 bireyde (%47.20), Hp2-2: 54 bireyde (%43.20) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3320, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6680 bulundu ( $\chi^2=4.9$ , d.f.=6,  $p=0.6>0.05$  anlamlı değil).

Tablo XXII. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Bulgaristan Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	12	12	9.60	9.91
2-1	59	56	47.20	44.55
2-2	54	56	43.20	44.55
0	0	1	0	0.99
Toplam	125	125	100	100

Hp<sup>1</sup>gen sıklığı: 0.3320, Hp<sup>2</sup>gen sıklığı: 0.6680, ( $\chi^2=4.9$ , d.f.=6,  $p=0.6>0.05$  anlamlı değil).

**B-2b. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Yunanistan Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı**

Trakya bölgesi doğumlu ve aile kökeni Yunanistan olan 79 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 7 bireyde (%8.86), Hp2-1: 38 bireyde (48.10), Hp2-2: 34 bireyde (%43.04) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3291, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6709 bulundu ( $\chi^2=3.2$ , d.f.=6,  $p=0.5>0.05$  anlamlı değil).

Tablo XXIII. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Trakya Bölgesi Doğumlu ve Aile Kökeni Yunanistan Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	7	8	8.86	9.91
2-1	38	35	48.10	44.55
2-2	34	35	43.04	44.55
0	0	1	0	0.99
Toplam	79	79	100	100

Hp<sup>1</sup>gen sıklığı: 0.3291, Hp<sup>2</sup>gen sıklığı: 0.6709, ( $\chi^2=3.2$ , d.f.=6,  $p=0.5>0.05$  anlamlı değil).

### C. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Diğer Trakya İlleri Doğumlu Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Diğer Trakya illeri doğumlu olan 61 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 5 bireyde (%8.20), Hp2-1: 30 bireyde (%49.18), Hp2-2: 26 bireyde (%42.62) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3305, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6695 bulundu ( $\chi^2=7.7$ , d.f.=6, p=0.3>0.05 anlamlı değil).

Tablo XXIV. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Diğer Trakya İlleri Doğumlu Olanlarda Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	5	6	8.20	9.91
2-1	30	27	49.18	44.55
2-2	26	27	42.62	44.45
0	0	1	0	0.99
Toplam	61	61	100	100

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı: 0.3305, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı: 0.6695, ( $\chi^2=7.7$ , d.f.=6, p=0.3>0.05 anlamlı değil).

### D. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Anadolu'dan Yakın Dönemde Göç Edenlerde Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Anadolu'dan yakın dönemde göç eden 75 bireyde Hp fenotipleri araştırıldı. Hp1-1: 6 bireyde (%8.0), Hp2-1: 28 bireyde (%37.33), Hp2-2: 41 bireyde (%54.67) saptandı. H-W kuralına göre Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3295, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı 0.6705 bulundu ( $\chi^2=3.2$ , d.f.=6, p=0.8>0.05 anlamlı değil).

Tablo XXV. Edirne İli Merkezinde Yaşayan Anadolu'dan Yakın Dönemde Göç Edenlerde Haptogloblin Alt Tiplerinin Dağılımı

Hp	Gözlenen n	Beklenen n	Gözlenen %	Beklenen %
1-1	6	3	8.00	4.45
2-1	28	32	37.33	42.22
2-2	41	39	54.67	51.85
0	0	1	0	1.48
Toplam	75	75	100	100

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı: 0.2667, Hp<sup>2</sup> gen sıklığı: 0.7333, ( $\chi^2=3.2$ , d.f.=6, p=0.8>0.05 anlamlı değil).

Anadolu'dan yakın zamanda göç eden ve Trakya Bölgesi doğumlu aile kökeni yurtiçi-dışı olan gruplar arasında Hp fenotiplerinin dağılımı arasında istatistiksel fark yoktur ( $\chi^2=1.59$ , d.f.=4, p=0.8>0.05).

Tablo XXVI. Haptogloblin Elektroforez Sonuçları

Olgu No	Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	Doğum Yeri	Aile Kökeni	Hp Tipi
1	N.E.	28	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
2	H.Ö.	55	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
3	G.A.	30	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
4	H.Ç.	38	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
5	M.Ç.	41	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
6	A.Y.	46	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
7	C.N.	38	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
8	S.D.	27	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
9	A.M.	23	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
10	Z.K.	32	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
11	R.K.	47	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
12	Ş.G.	50	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
13	N.A.	52	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
14	N.Z.	32	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
15	S.F.	23	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
16	Ş.F.	29	Erkek	Edirne	Yurtiçi	1-1
17	S.Ö.	7	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
18	H.K.	40	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
19	H.C.	49	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
20	M.P.	10	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
21	V.K.	8	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
22	H.K.	22	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
23	N.A.	1	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
24	İ.C.	7	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
25	S.T.	13	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
26	N.E.	47	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
27	H.S.	62	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
28	G.S.	52	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
29	S.A.	66	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
30	B.Y.	52	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
31	M.P.	57	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
32	S.S.	58	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
33	M.İ.	50	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
34	F.K.	20	Erkek	Edirne	Yurtiçi	1-1
35	M.N.	25	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
36	E.Y.	35	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
37	M.D.	60	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
38	F.Ö.	50	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
39	M.S.	11	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
40	T.U.	44	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
41	S.İ.	36	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
42	İ.Ç.	14	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
43	Y.K.	33	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
44	P.K.	36	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
45	C.Ö.	38	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
46	G.D.	33	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
47	L.Y.	29	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
48	M.Y.	30	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
49	Y.M.	29	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
50	H.Y.	31	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
51	H.A.	49	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
52	G.Ö.	25	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
53	E.Y.	18	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2



54	E.M.	40	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
55	Ç.K.	24	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
56	İ.D.	34	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
57	İ.K.	39	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
58	Ç.İ.	30	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
59	M.K.	30	Erkek	Edirne	Yurtiçi	1-1
60	M.K.	42	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
61	S.K.	19	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
62	O.C.	28	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
63	M.S.	32	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
64	F.D.	41	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
65	Ş.Ü.	34	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
66	H.Ç.	63	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
67	F.Ç.	40	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
68	Y.E.	50	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
69	B.E.	27	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
70	N.D.	30	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
71	S.Ö.	9	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
72	R.U.	8	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
73	A.K.	8	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
74	G.D.	14	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
75	H.D.	46	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
76	E.A.	9	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
77	S.Ö.	9	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
78	T.D.	11	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
79	Y.K.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
80	İ.D.	62	Erkek	Edirne	Yurtiçi	1-1
81	F.İ.	45	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
82	K.S.	6	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
83	S.Ö.	52	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
84	D.A.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
85	D.G.	11	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
86	S.G.	37	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
87	E.P.	35	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
88	H.K.	14	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
89	G.Y.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
90	C.İ.	27	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
91	S.K.	53	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
92	M.G.	14	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
93	B.İ.	14	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
94	G.B.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
95	Ç.K.	14	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
96	İ.G.	13	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
97	A.B.	12	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
98	E.A.	13	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
99	A.T.	14	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
100	E.Ç.	8	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
101	N.G.	38	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
102	S.K.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	1-1
103	E.A.	14	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
104	M.Ç.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
105	D.Y.	12	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
106	T.Ö.	26	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
107	Y.Y.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
108	S.A.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
109	Ö.K.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
110	M.K.	12	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
111	S.K.K.	11	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2

112	M.U.	11	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
113	Ç.D.	11	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
114	S.G.	12	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
115	D.B.	13	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
116	G.U.	11	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
117	E.K.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
118	E.T.	13	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
119	C.G.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
120	G.A.	13	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
121	E.Ç.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
122	F.T.	38	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
123	S.K.	25	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
124	S.E.	13	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
125	F.S.	12	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
126	S.Ş.	12	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
127	D.Ö.	33	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
128	O.E.	8	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
129	R.U.	32	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
130	N.A.	43	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
131	M.M.	31	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
132	C.E.	68	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
133	M.A.Y.	61	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
134	M.Ş.	24	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
135	Ş.T.	37	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
136	N.T.	31	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
137	E.K.	24	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
138	E.Ö.	30	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
139	T.Ö.	35	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
140	E.D.	33	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
141	M.S.	29	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
142	T.G.	23	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
143	G.A.	27	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
144	Ş.A.	49	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
145	R.K.	43	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
146	M.K.	34	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
147	S.D.	1	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
148	S.E.	60	Bayan	Edirne	Yurtiçi	1-1
149	Z.M.	32	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
150	F.T.	48	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
151	N.K.	32	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
152	K.İ.	23	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
153	Ş.K.	40	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
154	Y.A.	36	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
155	C.O.	52	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
156	S.A.	63	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
157	S.G.	54	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
158	R.T.	50	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
159	N.G.	11	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
160	A.S.	40	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
161	N.T.	62	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
162	D.G.	45	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
163	M.T.	61	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
164	M.Ç.	45	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
165	S.A.	21	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
166	Ç.İ.	31	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
167	R.Y.	45	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
168	N.G.	22	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
169	O.T.	35	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1

170	H.B.A	30	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
171	E.K.	31	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-2
172	E.K.	19	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
173	H.Ü	30	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
174	E.C.	32	Bayan	Edirne	yurtiçi	2-1
175	A.K.	39	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
176	R.A.	46	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
177	V.V.	24	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-1
178	N.K.	41	Erkek	Edirne	Yurtiçi	2-2
179	A.Ö.	32	Erkek	Edirne	Yurtiçi	1-1
180	N.E.	67	Bayan	Edirne	yurtiçi	2-2
181	N.Z.	57	Bayan	Edirne	Yurtiçi	2-1
182	R.G.	39	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
183	A.Y.	27	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
184	F.D.	43	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
185	D.S.	28	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
186	N.D.	43	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
187	N.A.	63	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
188	A.Z.	29	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
189	H.B.	37	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
190	C.B.	24	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
191	D.A.	26	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
192	S.E.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
193	A.Ç.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
194	A.K.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
195	S.U.	13	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
196	R.O.	40	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
197	M.D.	39	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
198	M.A.U.	62	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
199	İ.G.A.	66	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
200	Ö.B.	20	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
201	R.K.	33	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
202	H.D.	31	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
203	G.G.	55	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
204	M.A.	69	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
205	M.Ö.	32	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
206	N.V.	37	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
207	H.D.	13	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
208	N.Y.	38	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
209	M.Ü.	27	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
210	F.D.	29	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
211	M.S.	34	Bayan	Edirne	Bulgaristan	1-1
212	H.D.	43	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
213	T.M.	27	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
214	M.K.	28	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
215	R.E.	37	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
216	E.U.	8	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
217	S.Ş.	8	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
218	E.D.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
219	Y.A.	9	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
220	M.Ş.	9	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
221	A.Ş.	9	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
222	H.T.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
223	H.D.	48	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
224	Ş.K.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
225	C.K.	8	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
226	S.K.	8	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
227	T.Ö.	9	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1

228	O.K.	13	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
229	F.U.	30	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
230	Ş.K.	24	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
231	N.Y.	29	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
232	N.K.	14	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
233	M.Ö.	14	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
224	T.Ç.	14	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
235	M.K.	14	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
236	G.Y.	9	Bayan	Edirne	Bulgaristan	1-1
237	E.U.	12	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
238	Y.K.	25	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
239	E.K.	10	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
240	İ.K.V.	40	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
241	B.K.	25	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
242	A.E.	33	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
243	H.T.	42	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
244	A.G.	57	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
245	F.A.	53	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
246	H.Y.	29	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
247	M.A.G.	28	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
248	T.B.	29	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
249	S.K.	32	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
250	R.S.	39	Bayan	Edirne	Bulgaristan	1-1
251	M.A.	34	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
252	K.G.	31	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
253	G.U.	25	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
254	N.A.	29	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
255	Y.A.	30	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
256	P.C.	49	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
257	N.G.	50	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
258	E.C.	56	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
259	B.D.	6	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
260	A.B.	24	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
261	M.A.	14	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
262	Ç.K.	8	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
263	S.Y.	9	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
264	C.Ç.	8	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
265	Ş.P.	46	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
266	F.O.	47	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
267	S.E.	28	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
268	İ.A.	31	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
269	R.Ç.	50	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
270	F.A.	33	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
271	A.D.	49	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
272	M.Y.	41	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
273	N.A.	18	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-2
274	İ.M.	28	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
275	H.Y.	48	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
276	M.H.	36	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
277	S.H.	32	Bayan	Edirne	Bulgaristan	2-1
278	S.Ö.	45	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-2
279	R.T.	28	Erkek	Edirne	Bulgaristan	2-1
280	M.A.Ç.	65	Erkek	Edirne	Bulgaristan	1-1
281	O.K.	47	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
282	H.B.	29	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
283	G.Ö.	27	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
284	N.Y.	41	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
285	F.S.	30	Bayan	Edirne	Yunanistan	1-1

286	S.S.	22	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
287	R.O.	34	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
288	A.A.	23	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
289	S.Z.	66	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
290	M.A.	46	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
291	A.C.	48	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
292	A.G.	47	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
293	N.K.	51	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
294	M.K.	36	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
295	İ.T.	33	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
296	F.D.	44	Erkek	Edirne	Yunanistan	1-1
297	M.Ç.	49	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
298	K.K.T.	52	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
299	H.S.	70	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
300	Y.Ç.	63	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
301	C.B.	50	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
302	R.S.	78	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
303	R.Ç.	48	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
304	H.S.	64	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
305	M.Ö.	62	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
306	E.B.	60	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
307	M.T.	54	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
308	M.T.	61	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
309	H.Ş.	58	Bayan	Edirne	Yunanistan	1-1
310	A.L.	50	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
311	H.Ç.	68	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
312	M.F.	64	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
313	G.A.	46	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
314	D.T.	67	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
315	F.B.	46	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
316	E.İ.	45	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
317	H.S.	12	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
318	C.G.	41	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
319	S.B.	33	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
320	S.D.	40	Bayan	Edirne	Yunanistan	1-1
321	Y.G.	12	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
322	O.Ç.	12	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
323	G.S.	35	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
324	Ö.G.	39	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
325	Ş.P.	28	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
326	A.D.	20	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
327	S.Ç.	47	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
328	A.D.	35	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
329	N.P.	43	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
330	T.B.	25	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
331	Y.B.	24	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
332	M.M.E.	46	Erkek	Edirne	Yunanistan	1-1
333	S.A.	2	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
334	N.N.	38	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
335	M.G.	41	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
336	K.B.	45	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
337	G.A.	46	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
338	S.A.	25	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
339	N.B.	30	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
340	E.K.	35	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
341	N.S.	32	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-2
342	A.E.	47	Bayan	Edirne	Yunanistan	1-1
343	G.M.	18	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1

344	G.Ç.	27	Bayan	Edirne	Yunanistan	2-1
345	E.B.	29	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-2
346	A.K.	31	Erkek	Edirne	Yunanistan	2-1
347	S.T.	52	Bayan	Edirne	Yugoslavya	2-1
348	M.Y.	31	Erkek	Edirne	Yugoslavya	2-2
349	M.O.	53	Erkek	Edirne	Romanya	2-1
350	F.V.	24	Erkek	Edirne	Yugoslavya	2-2
351	Ö.A.	33	Erkek	Edirne	Yugoslavya	2-2
352	N.E.	54	Bayan	Edirne	Yugoslavya	2-1
353	F.D.	37	Erkek	Edirne	Romanya	2-2
354	N.D.	43	Bayan	Edirne	Yugoslavya	2-1
355	S.G.	35	Erkek	Edirne	Romanya	2-2
356	N.G.	2-1	Bayan	Edirne	Romanya	2-2
357	K.Ç.	47	Erkek	Edirne	Romanya	2-1
358	M.Ç.	31	Erkek	Edirne	Romanya	2-2
359	S.K.	32	Erkek	Edirne	Romanya	2-2
360	A.T.	27	Erkek	Edirne	Romanya	2-2
361	R.G.	52	Erkek	Kırklareli	Yurtiçi	2-2
362	Ö.E.	19	Bayan	Kırklareli	Yurtiçi	2-1
363	G.U.	23	Bayan	Kırklareli	Yurtiçi	2-2
364	S.K.	38	Bayan	Kırklareli	Yurtiçi	2-2
365	C.D.	51	Erkek	Kırklareli	Yurtiçi	2-1
366	K.K.	49	Bayan	Kırklareli	Yurtiçi	1-1
367	S.Y.	59	Erkek	Kırklareli	Yurtiçi	2-2
368	İ.S.	57	Erkek	Kırklareli	Yurtiçi	2-1
369	G.G.	46	Erkek	Lüleburgaz	Yurtiçi	2-2
370	N.Y.	65	Erkek	Lüleburgaz	Yurtiçi	2-2
371	R.Ç.	40	Bayan	Lüleburgaz	Yurtiçi	2-1
372	R.T.	64	Bayan	Tekirdağ	Yurtiçi	2-2
373	H.D.	30	Bayan	İstanbul	Yurtiçi	2-1
374	H.S.	26	Erkek	İstanbul	Yurtiçi	2-2
375	İ.E.	36	Bayan	İstanbul	Yurtiçi	2-2
376	S.Y.	30	Erkek	İstanbul	Yurtiçi	2-1
377	A.İ.	21	Bayan	İstanbul	Yurtiçi	2-1
378	M.A.	41	Bayan	İstanbul	Yurtiçi	2-2
379	İ.A.	45	Erkek	Çanakkale	Yurtiçi	1-1
380	K.T.	47	Erkek	Çanakkale	Yurtiçi	2-2
381	E.A.	27	Erkek	Kırklareli	Yunanistan	2-1
382	H.G.	47	Erkek	Kırklareli	Yunanistan	2-1
383	S.G.	54	Bayan	Kırklareli	Yunanistan	2-2
384	F.B.	52	Erkek	Kırklareli	Yunanistan	2-1
385	G.C.	26	Bayan	Lüleburgaz	Yunanistan	2-1
386	E.S.	46	Erkek	Lüleburgaz	Yunanistan	2-1
387	E.U.	24	Bayan	Tekirdağ	Yunanistan	2-2
388	H.K.	38	Erkek	Tekirdağ	Yunanistan	2-1
389	S.B.	30	Bayan	Tekirdağ	Yunanistan	2-1
390	İ.A.	47	Erkek	İstanbul	Yunanistan	2-2
391	N.A.	47	Bayan	İstanbul	Yunanistan	2-2
392	K.T.	69	Erkek	Yunan	Yunanistan	1-1
393	S.U.	35	Erkek	İstanbul	Yunanistan	2-2
394	A.A.	49	Erkek	Kırklareli	Bulgaristan	2-2
395	S.S.	32	Bayan	Kırklareli	Bulgaristan	2-2
396	K.E.	36	Bayan	Kırklareli	Bulgaristan	2-2
397	K.Y.	49	Erkek	Kırklareli	Bulgaristan	2-1
398	S.S.	24	Bayan	Kırklareli	Bulgaristan	2-2
399	İ.D.	56	Erkek	Lüleburgaz	Bulgaristan	2-1
400	İ.D.	28	Erkek	Tekirdağ	Bulgaristan	2-1
401	E.U.	25	Bayan	Tekirdağ	Bulgaristan	2-2

402	S.Y.	51	Bayan	Tekirdağ	Bulgaristan	2-1
403	Ö.I.	26	Bayan	İstanbul	Bulgaristan	2-1
404	O.Ç.	27	Erkek	İstanbul	Bulgaristan	2-2
405	İ.G.	34	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
406	R.Y.	62	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
407	F.Ö.	65	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
408	M.A.H.	44	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
409	B.G.	24	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
410	Ö.V.	36	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-2
411	S.A.	38	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-2
412	Ü.F.	30	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
413	H.B.	40	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
414	A.T.	43	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-2
415	E.M.	70	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
416	M.A.	78	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	1-1
417	Y.C.	75	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
418	A.A.	27	Bayan	Bulgaristan	Bulgaristan	2-2
419	F.A.	45	Erkek	Bulgaristan	Bulgaristan	2-1
420	M.O.	46	Bayan	Kırklareli	Romanya	2-1
421	N.K.	43	Bayan	Lüleburgaz	Yugoslavya	1-1
422	H.P.	49	Bayan	Kayseri	Yurtiçi	2-2
423	A.Y.	51	Erkek	Kayseri	Yurtiçi	2-1
424	R.S.	46	Erkek	Diyarbakır	Yurtiçi	2-2
425	K.N.E.	58	Erkek	Bursa	Yurtiçi	2-2
426	E.Ö.	46	Erkek	Giresun	Yurtiçi	2-1
427	N.S.	30	Bayan	Urfa	Yurtiçi	1-1
428	Y.B.	36	Bayan	Konya	Yurtiçi	2-2
429	A.K.	43	Erkek	Mersin	Yurtiçi	2-2
430	İ.T.	50	Erkek	Ardahan	Yurtiçi	2-1
431	Z.F.	36	Bayan	Zonguldak	Yurtiçi	2-1
432	Ş.K.	46	Erkek	Ankara	Yurtiçi	2-2
433	R.K.	36	Erkek	Manisa	Yurtiçi	2-2
434	M.M.	8	Erkek	Urfa	Yurtiçi	2-2
435	A.B.	50	Erkek	Rize	Yurtiçi	2-1
436	M.D.	74	Bayan	Bursa	Yurtiçi	2-2
437	B.G.	11	Bayan	Malatya	Yurtiçi	2-2
438	Z.A.	45	Erkek	Ardahan	Yurtiçi	2-1
439	P.M.	8	Bayan	Malatya	Yurtiçi	2-2
440	M.D.	31	Bayan	Aydın	Yurtiçi	2-2
441	G.D.	27	Bayan	Antalya	Yurtiçi	2-2
442	A.Ç.	36	Bayan	Safranbolu	Yurtiçi	2-2
443	K.B.	25	Erkek	Mersin	Yurtiçi	2-1
444	M.Ö.	20	Erkek	Kırşehir	Yurtiçi	2-2
445	K.S.	22	Erkek	Tokat	Yurtiçi	2-2
446	R.S.	44	Erkek	Ordu	Yurtiçi	2-1
447	E.M.	24	Bayan	Bursa	Yurtiçi	2-2
448	S.C.	36	Bayan	Kastamonu	Yurtiçi	2-2
449	F.A.	30	Bayan	Sivas	Yurtiçi	2-1
450	Ö.A.	26	Bayan	İzmir	Yurtiçi	2-1
451	İ.A.	25	Erkek	Erzurum	Yurtiçi	2-2
452	E.S.	47	Erkek	Kayseri	Yurtiçi	2-2
453	N.K.	29	Erkek	Menemen	Yurtiçi	1-1
454	Z.D.	33	Erkek	Tunceli	Yurtiçi	2-2
455	C.Y.	31	Erkek	İğdır	Yurtiçi	2-1
456	Ç.A.	29	Erkek	Gümüşhane	Yurtiçi	2-1
457	S.Y.	25	Erkek	Kayseri	Yurtiçi	2-2
458	M.D.	46	Erkek	Amasya	Yurtiçi	2-2
459	T.K.	26	Erkek	İğdır	Yurtiçi	2-2

460	M.A.	37	Erkek	Merzifon	Yurtiçi	2-1
461	D.G.	34	Bayan	Tokat	Yurtiçi	2-2
462	F.G.	8	Erkek	Adıyaman	Yurtiçi	2-1
463	E.G.	51	Bayan	Niğde	Yurtiçi	2-2
464	N.P.	50	Erkek	Ankara	Yurtiçi	2-2
465	G.S.	40	Bayan	Uşak	Yurtiçi	2-2
466	A.Y.	34	Erkek	Kayseri	Yurtiçi	2-1
467	T.U.	33	Erkek	Maraş	Yurtiçi	2-2
468	Ş.U.	50	Erkek	Rize	Yurtiçi	1-1
469	Y.G.	57	Erkek	Niğde	Yurtiçi	2-1
470	M.T.	60	Erkek	Gümüşhane	Yurtiçi	1-1
471	H.Y.	69	Erkek	Çorum	Yurtiçi	2-1
472	E.T.	51	Erkek	Gümüşhane	Yurtiçi	2-1
473	A.G.	35	Bayan	Ordu	Yurtiçi	2-2
474	Z.Y.	52	Bayan	Tokat	Yurtiçi	2-2
475	F.Y.	24	Bayan	Eskişehir	Yurtiçi	1-1
476	İ.Y.	57	Erkek	Kayseri	Yurtiçi	2-1
477	N.G.	28	Erkek	Yalova	Yurtiçi	2-2
478	Y.K.	50	Erkek	Elbistan	Yurtiçi	2-1
479	Ö.U.	49	Erkek	Kars	Yurtiçi	2-2
480	C.S.	45	Erkek	ordu	Yurtiçi	2-2
481	H.B.	52	Erkek	Kayseri	Yurtiçi	2-2
482	M.A.	53	Erkek	Karaman	Yurtiçi	2-1
483	H.K.	46	Erkek	Erzurum	Yurtiçi	1-1
484	E.E.	46	Erkek	Afyon	Yurtiçi	2-1
485	A.B.	50	Erkek	Adana	Yurtiçi	2-1
486	S.K.	46	Erkek	Merzifon	Yurtiçi	2-2
487	A.T.	46	Erkek	Adana	Yurtiçi	2-1
488	İ.T.	46	Erkek	Elazığ	Yurtiçi	2-2
489	M.K.	46	Erkek	Artvin	Yurtiçi	2-2
490	İ.E.	40	Erkek	Konya	Yurtiçi	2-2
491	İ.K.	47	Erkek	Ardahan	Yurtiçi	2-1
492	C.K.	45	Erkek	Kilis	Yurtiçi	2-2
493	H.G.	45	Erkek	Aydın	Yurtiçi	2-1
494	E.D.	22	Erkek	Sakarya	Yurtiçi	2-1
495	İ.Ç.	44	Erkek	Çay	Yurtiçi	2-2
496	İ.S.	46	Erkek	Ankara	Yurtiçi	2-1



## TARTIŞMA

Haptoglobin, normal yaşam süresi biten veya artan hemoliz hızı dolayısıyla parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan Hb yükünü bağlayan, inflamasyonda sitokinler tarafından hepatositlerden sentezi uyarılan, 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  zincirinden yapılmış simetrik bir kan elamanıdır. İlk kez Polonovski ve Jeyle tarafından saptanarak isimlendirilmiştir. Araştırmacılar, Hb'e serum eklenince peroksidaz aktivitesinin arttığını saptadıktan sonra bu sonuca varmışlardır. Eritrositlerin normal yaşam süresi tamamlandıktan sonra veya artan hemolizden açığa çıkan Hb Hp'e bağlanır. Bu suretle hemoglobinüri gerçekleşmez ve organizma için çok değerli bir eleman olan hem molekülündeki demir yitirilmez. Bilindiği gibi hemoglobinüri genellikle akut hemolitik anemilerde gözükür. Araştırmalar Hp düzeyinin saptanmasının klinik bakımdan önemli bir bulgu olduğunu göstermiştir. Şöyle ki; Hp düzeyinin azalması hemolitik aneminin önemli bir kanıtıdır (2,4,5,12).

Haptoglobin  $\alpha$  zincirindeki farklı yapılanmalardan dolayı polimorfizm gösteren bir glikoproteindir. Sık rastlanılan Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2 olmak üzere 3 alt tipi vardır. Bu fenotipler  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  alleleleri tarafından kontrol edilmektedir.  $\alpha 1$  allelinin  $\alpha 1F$  ve  $\alpha 1S$  olmak üzere iki tipi vardır.  $\alpha 2$  alleli, iki  $\alpha 1$  geni arasında eşit olmayan duplikasyon sonucu oluşmaktadır (2,4,5,12). Sonuç olarak  $\alpha$  geninin çok sayıda fenotip yansıması vardır ve eşit olmayan duplikasyonlar sonucu oluştukları için değişik büyüklük ve molekül ağırlığındadırlar. Fenotiplerin farklı molekül yapıları, Hb metabolizması ve immün sistemde her birinin değişik derecede etki göstermesine neden olmuştur. Taşıdıkları elektriksel yük, farklı ağırlık ve büyüklükleri, fenotipik olarak elektroforezde saptanmalarıyla birlikte genetik marker olarak kullanılmalarına olanak sağlamıştır (5,6,42).

Ana alt tiplerin dışında bir çok da seyrek saptanan tipler vardır. Örneğin zencilerde daha sık gözükürken Hp0, 2-1m, Jhonson, Carlsberg v.b. tipler gibi. Bu genlerin fenotiplerini rutin yöntemlerle saptama olanağı olmadığından yalnız bildirilen ana tiplerin yüzdeleri verilir. Hp0 çok önemlidir. Hp yokluğu yani ahaptoglobinemini genetik varsayımın dışında her türlü hemolitik anemi tipinde özellikle ağır olanlarda saptanır. Burada unutulmaması gereken Hp0 diyebilmek için hastada hemolitik anemi bulunmaması ve kantitatif yöntemlerle hiç Hp saptanmamasının gerekliliğidir. Hp0 daha çok zencilerde gözükür ve zenci ırkında veya onlarla karışanlarda dikkat çekecek oranda Hp0 saptanır (5,6,17).

Hp<sup>2</sup> allelinin 2 milyon yıl önce Hindistan'da ortaya çıktığı ve yer yüzüne buradan yayıldığı tahmin edilmektedir. Hp1-1'in daha yüksek Hb bağlama kapasitesi ve bunun sonuçları, Hp2-2'nin yüksek immun reaktivite ile birlikteliği ve bunun sonuçları doğal seçimde (seleksiyonda) ve Hp allellerinin yeryüzüne dağılımında etkili olmuştur. İşe yarar fonksiyone genler süreklilik gösterdiği düşünüldüğünde Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> alleli arasındaki denge Hb bağlayabilme ve immun reaktivite özellikleri ile kurulmaktadır (6).

Çeşitli kıta halklarında Hp fenotiplerinin dağılımı benzerlik göstermektedir. Avrupa'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı genel olarak çeşitli ülkelerde birbirine benzer oranlarda 0.35-0.43 arasındadır (5,6,69). Bunun Giblett'e göre 2 istisnası vardır. İsveç Laponyalılarında Hp<sup>1</sup> sıklığı 0.32 ve güneydeki İtalyanlarda 0.32'dir (5). Afrika'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı genel olarak Avrupa'da saptananlardan daha yüksek, 0.46-0.87 arasındadır (5,69). Giblett'e göre bunun 3 istisnası vardır. Habeşistan'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.40, Güney Afrika'da 0.30 ve Güney Afrika Bushmenlerinde 0.30'dur (5). Asya'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı genel olarak Avrupa'ya oranla çok düşük, 0.21-0.31'dir (5-10). Hindistan'da ve Çin'de bazı istisnaları vardır. En düşük Hp<sup>1</sup> gen sıklığı Güney Hindistan'da Irulas kabilelerinde 0.07'dir. İran'da Ghasgai kabilelerinde Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.33'dür. Güney ve Orta Amerika'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı yüksek olup 0.78'dir. Giblett'e göre pasifik bölgesindeki ırk heterojenitesi Hp gen sıklığına da yansımıştır. Bunun tek istisnası Aborojinleri olup bunlarda Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.17-0.24 arasındadır. İncelenen Güney Amerika yerlilerinde Hp<sup>1</sup> gen sıklığı yüksek değerler içerir ve Asya halkında saptanan düşük değerlere uymazlar (5,6,69).

Ülkemizde Hp alt tiplerinin dağılımının incelenmesinde; 1966'da Erdem, Aksoy M. ve Çetingil (69), nişasta jel elektroforez metodu ile değişik bölgelerden 300 kişide ve 1975'de Erdem ve Aksoy M. (70), acrylamide jel elektroforez metodu ile değişik bölgelerden 200 kişide Hp fenotiplerini tayin ettiler. Bu çalışmalardan sonra yazar ve arkadaşları, sonrasında başka araştırmacılar ülkemizin çeşitli bölgelerinde Hp ile ilgili araştırmalar yaptılar (5).

Şimdiye kadar, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yaşayan birbiri ile akrabalığı bulunmayan 1034'si Türk ve 76'sı Gökçeada'da yaşayan Rum olmak üzere 1100 bireyde Hp tip dağılımı ve sıklığı araştırması gerçekleştirilmiştir. Bunların 300'ünde nişasta jel, 800'ünde acrylamide jel metodu kullanılmıştır (5).

Türklerde, Hp gen sıklığı incelendiğinde Anadolu'da yaşayan Türklerde yapılan Hp araştırmaları Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklığının 0.265 ve 0.735 olduğunu göstermiştir ki bu sonuçlar genellikle Asya'da yaşayan halklarınkine uymaktadır (5,70). Diğer taraftan Anadolu'nun bazı bölgelerinde yaşayan Türklerde gerçekleştirilen Hp tip dağılımı sonuçları genel olarak Asya ülkelerinde elde edilenlere uymakla beraber bazı farklılıklar göstermektedir. Genel olarak, incelenen Hp<sup>1</sup> gen sıklığı doğudan batıya doğru gidildikçe bir artma göstermektedir (5). Türkiye'nin en doğusunda Van'da Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.204 olmasına karşın en batıdaki Batı Trakya Türklerinde bu değer 0.326'dır (8,10). Hp<sup>1</sup> gen sıklığı Türkiye'nin güneyindeki Antalya'da 0.26 dır (9). Türkiye'nin batısında yaşayan Türklerde Hp<sup>1</sup> gen sıklığının diğer bölge toplumlarından daha yüksek saptanmasının, bu yöredeki bireylerinin daha önce buralarda yaşayanlar ile etkileşime bağlı olduğu düşünülebilir (5). Dinçol ve arkadaşları (71), Çukurova bölgesinde yaşayan 172 Eti-Türk'ünde Hp gen sıklığı araştırmasını gerçekleştirmişler ve bu toplumda Hp<sup>1</sup> gen sıklığını Türklerde saptanana çok benzer oranda 0.26 saptamışlardır. Bu sonuç Eti-Türklerinin Türkler gibi Asya kökenli olduğunu göstermektedir (5,71). Akar ve arkadaşları (7), 198 Kıbrıs Türkünde Hp gen sıklığını tayin etmişler ve Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklığı değerlerini 0.3465 ve 0.6525 olarak bulunmuştur. Ayrıca 9 bireyde Hp<sup>0</sup> saptanmıştır. Araştırmacılar bunu, bu toplumun geçmişte zencilerle etkileşimine bağlamışlardır. Diğer yönden Kıbrıs Türk toplumunda sporadik de olsa thalassemi ile kombine orak hücre olgularının da saptanması yukarıdaki varsayımı pekiştiren bir bulgu olarak öne sürülmüştür (5,7).

Gökçeada Rumlarında gerçekleştirilen Hp araştırması Hp<sup>1</sup> gen sıklığını 0.287 olduğunu göstermiştir. Bu sonuç Yunanistan'da yaşayan Yunanlılarda elde olunan değerlerden düşüktür. Bunun nedeni araştırmanın düşük sayıda bireyde yapılması kadar, Gökçeada Rumlarının orada yaşayan Türk ve benzeri toplumlarla karışması olabilir (5).

Bu araştırmada; son yüz yılda Batı Trakya ve Balkanlar'dan çok sayıda göç almış, tarih boyunca geçiş bölgesi olan ve yurdumuzun Avrupa'ya en yakın bölgesinde, daha önce yurtiçinde aynı konuda yapılmış çalışmaları da tamamlar nitelikte bölge halkının Hp genetik sistemi açısından taramasını yapmayı amaçladık.

Çalışmamızda agarose jel yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde kullanılan boyaların karsinogenik etkisinin daha düşük olması, kolay uygulanabilirliği, maliyetin düşüklüğü ve Hemataloji Laboratuvarı şartlarına uygunluğu nedeni ile bu yöntem seçilmiştir (72).

Araştırmamızda beklenen değerler olarak Edirne ili merkezinde yaşayan Doğu-Batı Trakya ve diğer Balkan ülkelerinde doğan ya da aile kökenli olanlar için Aksoy M. ve arkadaşlarının (8), 1984 yılında çoğunluğu Gümilcine, Selanik ve İskeçe bölgesinden olan İstanbul'da çeşitli fakültelerdeki öğrenciler ve bir kısmı da İstanbul'a akrabalarını ziyarete gelmiş 102 sağlıklı Batı Trakya Türk'ünde yapmış olduğu çalışmanın verileri kullanıldı. Edirne ili'nde yaşayan yakın zamanda Anadolu'dan göç edenler için beklenen değer olarak yine Aksoy M. ve arkadaşlarının (9), 1980 yılında Manavgat, Serik ve Boztepe-Antalya'da 135 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmanın verileri kullanıldı.

Edirne ili merkezinde yaşayan 496 kişide;  $Hp^1$  ve  $Hp^2$  gen sıklığı, 0.3034 ve 0.6966 saptandı. Bu oran daha önce Anadolu'nun değişik bölgelerinde yapılan çalışmalar sonucu saptanmış olan  $Hp^1:0.265$  ve  $Hp^2:0.735$  oranı ile karşılaştırıldığında  $Hp^1$  gen sıklığı yüksektir (5,69). Bununla birlikte Asya toplumlarına ( $Hp^1:0.21-0.31$ ) benzemektedir (5,9).

Anadolu'dan yakın zamanda göç etmiş bireylerden oluşan 75 kişilik grupta  $Hp^1$  gen sıklığı 0.2667 bulundu. Bu oran Anadolu'da Aksoy M. ve arkadaşlarının (9), Antalya'da yaptığı çalışma ( $Hp^1:0.26$ ) ve Türkiye ortalaması ile uyumludur (5,8,69). Asya toplumlarına ( $Hp^1:0.21-0.31$ ) benzemektedir (5,8,9).

Ana gruptan Anadolu'dan yakın zamanda göç etmiş 75 kişi çıkarıldığında, kalan Trakya doğumlu 421 kişilik grupta  $Hp^1$  gen sıklığı 0.31'e çıkmaktadır. Trakya bölgesi doğumlular ile yakın zamanda Anadolu'dan göç etmiş grup arasında fenotip dağılımı arasında istatistiksel fark yoktur.

Edirne ili doğumlu ve Trakya bölgesi doğumlu, aile kökeni yurt içi olan gruplarda,  $Hp^1$  gen sıklığı sırasıyla 0.2955 ve 0.2935 bulundu. Bu sonuçlar Aksoy M. ve arkadaşlarının (8), Batı Trakya Türkleri'nde yaptığı çalışma sonuçlarına ( $Hp^1:0.325$ ) oranla daha düşüktür. Edirne ili doğumlu ve Trakya bölgesi doğumlu, aile kökeni yurt dışı olan gruplarda  $Hp^1$  gen sıklığı sırasıyla 0.3184 ve 0.325 bulundu. Bu sonuçlar Aksoy M. ve arkadaşlarının (9), Batı Trakya Türkleri'nde yaptığı çalışma sonuçları ile oldukça benzer ve çalışmamızdaki Edirne ve Edirne ile birlikte Doğu Trakya bölgesi'nde doğan, aile kökenleri yurt içi olan gruplardan yüksektir. Bu gruplarda Hp fenotiplerinin dağılımı arasında istatistiksel olarak fark yoktur ve ayrıca Trakya bölgesi doğumlular ile yakın zamanda Anadolu'dan göç etmiş grup arasında fenotip dağılımı arasında istatistiksel fark yoktur.

Hp<sup>1</sup> gen sıklığının, Edirne ili ve Trakya bölgesi doğumlu yurttaşlarımızda yüksek saptanması, bu bölgede daha önce yaşamış ve çevremizdeki başka toplumlarla etkileşime bağlı olabilir. Yurt dışı kökenli yurttaşlarımızda, Hp<sup>1</sup> gen sıklığının yurt içi kökenli yurttaşlarımıza göre daha yüksek bulunması, daha önce yaşadıkları bölgelerdeki toplumlarla etkileşime bağlanabilir. Ayrıca; 1912 Balkan Savaşı, 1923 Kurtuluş Savaşı ve daha sonraki yıllarda olan göçlerde, Balkanlar ve Batı Trakya'dan gelen yurttaşlarımız arasındaki yerel nüfus ile henüz etkileşime uğramamış kuşağın, Hp<sup>1</sup> gen sıklığının yüksekliğinin devamına katkısı olabilir. Yurt içi kökenli yurttaşlarımızda Hp<sup>1</sup> gen sıklığının yurt dışı kökenli yurttaşlarımızdan daha düşük saptanması, yurt içi kökenli yurttaşlarımızın Doğu Trakya sınırını aşmamış ve diğer toplumlarla daha az etkileşime uğramış olması olasılığını düşündürmektedir. Yurt içi kökenli yurttaşlarımızın mevcut orana yükselmesinde Batı Trakya ve Balkanlardan gelen yurttaşlarımızın etkisi olabileceği de olasıdır

Akar ve arkadaşlarının (7), 1987'de Kıbrıs Türk Toplumunda 198 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada 9 bireyde (%4.5); Aksoy M. ve arkadaşlarının (8,9), Batı Trakya Türkleri ve Antalya'da yaptıkları çalışmada ve Aksoy H. ve arkadaşların (10), Van İli köylerinde yaptığı çalışmalarda %1 oranında gözlenen Hp<sup>0</sup> bizim çalışmamızda saptanmamıştır. Hp<sup>0</sup> zencilerde daha sık oranda bulunmakta, Kıbrıs Türklerinde diğer çalışma yapılan gruplara göre yüksek bulunması orak hücreli aneminin de aynı popülasyonda sık görülmesi nedeni ile zenciler ile etkileşime bağlı olduğu tezi öne sürülmüştür (5,7). Çalışmamızda saptanmaması Anadolu'dan göç eden grupta sayı azlığına, diğer gruplarda ise güney-zenci toplumlarına uzak ya da kapalı olması olarak açıklanabilir. Bölgemizde daha önce yapılan çalışmalarda toplam 3961 kişide sadece 1 tane HbS saptanmıştır (73,74). Siyah ırkta sıkça görülen orak hücreli aneminin bölgemizde saptanmaması da bu varsayımı desteklemektedir. Hp<sup>0</sup> görülme oranı beyaz ırkta %0,1'dir (6,17).

Diğer Trakya illeri doğumlu bireyler sayıları az olması nedeni ile alt gruplara ayrılmadı. 61 kişilik grupta Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3305 bulundu. Bu oran Edirne iline göre belirgin yüksektir. Bu durum sayı azlığına ve aile kökeni yurt dışı olanların yüksek oranda (%64) olmasına bağlandı.

Aile kökenleri Bulgaristan ve Yunanistan olanlar ayrı gruplar halinde kendi aralarında değerlendirilmiş Hp<sup>1</sup> gen sıklığı sırasıyla 0.3320 ve 0.3291 saptanmıştır.

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı Avrupa'da genel olarak 0.35-0.43 arasındadır (5). Asya toplumlarında Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.21-0.31 arasındadır (10). Daha önce yapılmış çalışmalarda

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı; Akar ve arkadaşları (7), Kıbrıs Türk toplumunda 0.3465; Aksoy ve arkadaşları (9) Antalya ilçelerinde 0.26; Aksoy ve arkadaşları (71), Çukurova'da Eti Türklerinde 0.26; Aksoy M ve arkadaşları (8), Batı Trakya Türkleri'nde 0.325 Aksoy H. ve arkadaşları (10), Van köylerinde 0.204 bulmuştur. Kıbrıs Türk Toplumunu ve Batı Trakya Türkleri'nde saptanan oranlar Asya toplumlarından yüksek, Avrupa toplumlarına göre düşüktür. Kıbrıs Türklerinde saptanan değerler Avrupa toplumlarına, Batı Trakya Türklerinde saptanan değerler Asya toplumlarına daha yakındır. Her ikisi de Anadolu'da yapılmış çalışmaların verilerinden yüksektir.

Çalışmamızda, yakın zamanda Anadolu'dan göç eden grubun değerleri daha önce Anadolu'nun değişik bölgelerinde yapılan çalışmalar ile uyumludur ve Asya toplumlarına benzemektedir. Edirne ve genel olarak Doğu Trakya doğumlu, aile kökenini yurt içi olanların oluşturdukları grupların değerleri Asya toplumlarına uymaktadır. Aile kökenini yurtdışı beyan eden, Edirne ve genel olarak Doğu Trakya doğumlu vatandaşların Hp<sup>1</sup> gen sıklığı (sırasıyla 0.3184 ve 0.325) 0.21-0.31 oranlarının üzerinde olmakla birlikte Avrupa toplumlarının (0.35-0.43) altındadır. Asya toplumlarına daha yakındır (5,8-10).

## SONUÇ

Çalışmamızda son yüz yılda Batı Trakya ve Balkanlar'dan çok sayıda göç almış, tarih boyunca geçiş bölgesi olan ve yurdumuzun Avrupa'ya en yakın bölgesinde, daha önce yurtiçinde aynı konuda yapılmış çalışmaları da tamamlar nitelikte bölge halkının haptoglobulin genetik sistemi açısından taraması yapılmıştır.

Edirne ili merkezinde yaşayan 496 kişide Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.3034 ve 0.6966'dır. yakın zamanda Anadolu'dan göç eden yurttaşlarımız çıkarıldığında kalan 421 kişide Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları, 0.31 ve 0.69'dur.

Edirne ili merkezinde yaşayan, Edirne doğumlu aile kökeni yurtiçi olan yurttaşlarımızda Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.2955 ve 0.7045, genel olarak Doğu Trakya doğumlu, aile kökeni yurtiçi olan yurttaşlarımızda Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.2935 ve 0.7065 saptandı. Edirne doğumlu, aile kökeni yurtdışı olan yurttaşlarımızda Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.3194 ve 0.6806, genel olarak Doğu Trakya doğumlu, aile kökeni yurtdışı olan yurttaşlarımızda Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.325 ve 0.675 saptandı.

Anadolu'dan yakın zamanda göç eden yurttaşlarımızda Hp<sup>1</sup> ve Hp<sup>2</sup> gen sıklıkları sırasıyla 0.2667 ve 0.7333 bulundu.

Hp<sup>0</sup> alt tipi gözlenmedi.

Edirne ili merkezinde yaşayan yakın zamanda Anadolu'dan göç eden yurttaşlarımız çıkarıldığında kalan 420 kişide Hp<sup>1</sup> gen sıklığı (0.31) Asya toplumlarına (0.21-31) benzemekle birlikte Anadolu'da daha önce yapılan çalışmaların ortalamasından (0.26) yüksektir. Aksoy M ve arkadaşlarının Batı Trakya Türklerinde yaptığı çalışma sonuçlarına (0.325) benzerlik göstermektedir.

Vaka sayısı açısından ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışma olmuştur.

## ÖZET

Hp, serum protein elektroforezinde alfa-2 bandında yer alan ve güçlü hemoglobin bağlama kapasitesi olan bir siyaloglikoproteindir. 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  zinciri içerir. Hp'nin  $\alpha$  zincirindeki polimorfizmin sonucu Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2 olmak üzere sık rastlanılan üç farklı fenotipi vardır.

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı farklı çalışmalarda; Doğu Anadolu:0.204; Güney Anadolu:0.26; Batı Trakya Türklerinde:0.325 saptanmıştır. 1912 Balkan Harbi'nden bu zamana yoğun nüfus değişimine uğrayan Edirne ili'nde Hp alt tiplerinin dağılımını çalışmayı amaçladık.

Sağlıklı, akraba olmayan, gönüllü, rastgele seçilen 496 kişide agarose jel yöntemi ile Hp alt tiplerinin dağılımı araştırıldı. 75 kişi yakın zamanda Anadolu'dan göç etmişti, 220 kişi yurt dışı kökenli (aile kökeni Batı Trakya ve Balkanlar), 201 kişi yurt içi kökenli (aile kökeni Anadolu) idi.  $\chi^2$  test ile Hp alt tiplerinin dağılımları değerlendirildi çeşitli gruplar arasında dağılımların karşılaştırması yapıldı. Gen sıklıkları H-W kuralına göre hesaplandı ve değerlendirildi.

Edirne ili merkezinde yaşayan 496 kişide, Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.3034 saptandı. Yurt dışı kökenli grupta Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.325; yurt içi kökenli grupta Hp<sup>1</sup> gen sıklığı 0.294 bulundu. Yurt dışı kökenli ve yurt içi kökenli gruplar arasında fenotip dağılımları arasında fark saptanmadı. Sonuçlar H-W kuralına uygun idi.

Hp<sup>1</sup> gen sıklığı Türk toplumunda daha önce ortalama 0.26 saptanmıştır ve Asya toplumları ile uyumludur. Hp<sup>1</sup> gen sıklığı Edirne'de yaşayan insanlar arasında 0.3034'tür. Bununla birlikte Hp<sup>1</sup> gen sıklığı yurt dışı kökenli grupta 0.325'tir ve Asya toplumlarından yüksek Avrupa toplumlarından düşüktür. Hp<sup>1</sup> gen sıklığı yurt iç kökenli grupta 0.294'tür ve Asya toplumlarına benzemektedir. Bu sonuçlar Anadolu'da daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarından yüksektir.



Anadolu'dan yakın zamanda göç eden grupta Hp<sup>1</sup> gen sıklığı:0.2667, Asya toplumlarına benzemektedir. Daha önce Anadolu'da yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur.



## DISTRIBUTION OF HAPTOGLOBIN SUBTYPES IN EDIRNE

### SUMMARY

Haptoglobin is a  $\alpha_2$ -glycoprotein and it has high Hb-binding capacity. Hp consists of two  $\alpha$  chain and two  $\beta$  chain. Hp, as a result of the polymorphism in the  $\alpha$  chain of Hp, there are 3 phenotypes which are Hp 1-1, Hp 2-1 and Hp 2-2.

The Hp<sup>1</sup> gene frequencies in different studies were; 0.204 in East Anatolia; 0.26 in South Anatolia and 0.325 in Turks from Western Thrace:0.325. We studied the distribution of Hp subtypes in Edirne in which there has been a major change in the population after Balkan War in 1912.

Hp subtypes were determined by agarose gel electrophoresis in serum sample collected from 496 randomly chosen unrelated healthy subjects. 75 subjects have had emigrated from Anatolia. The ancestors of 220 subjects had moved to Edirne from the Balkans and West Thrace and the ancestors of 201 subjects had come from Anatolia.  $\chi^2$  test was used to evaluate the subtypes of Hp and to compare the distribution between the groups. The gene frequencies were calculated and assessed according to the H-W law.

In 496 people residing in Edirne, Hp<sup>1</sup> gene frequency was 0.3034. In the group whose ancestors were immigrants of Balkans and West Thrace, the frequency of Hp<sup>1</sup> gene was 0.325. In the other group, the frequency of Hp<sup>1</sup> gene was 0.294. No difference could be detected between the two groups in their distribution of Hp phenotypes. In subjects who have moved from Anatolia recently Hp<sup>1</sup> gene frequency was 0.2667.

The frequency of Hp<sup>1</sup> gene was previously detected to be approximately 0.26 in the general Turkish population and this was compatible with the frequency of the gene in Asian populations. Among people living in Edirne, the frequency of Hp<sup>1</sup>

gene is 0.3034. However, its frequency was found to be in the group whose ancestors came from abroad although this was higher than the frequency in Assian populations, its was low than its frequency in European populations. The frequency of Hp<sup>1</sup> gene was 0.294 in the group whose ancestors move from Anatolia and this was similar to Assian population. Both of the frequencies that we detected in the two different populations in this study were higher than the frequencies found in studies previously conducted in Anatolia.

The frequency of Hp<sup>1</sup> gene was 0.2667 in the group who emigrated from Anatolia recently and this result was similar to that in Assian populations. It was also compatible with the result of the studies previously conducted in Anatolia.



## KAYNAKLAR

1. Passarge E (Çeviri: Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö): Renkli Genetik Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000:156-161
2. Alper CA: The plasma proteins. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Erslev AJ, TJ (Eds.). Hematology. 4 th ed. New York: Mcgraw-Hill Publ., 1991; 1616- 1627
3. Bozcuk AN: Populasyon genetiği. Bozcuk AN. Genetik. Ankara: Palme Yayıncılık, 2000:345-360
4. Erslev AJ: Haptoglobin assay. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Erslev AJ, TJ (Eds.). Hematology. 4 th ed. New York: Mcgraw-Hill Publ., 1991; 1737-1738
5. Aksoy M: Türkiye'nin Bazı bölgelerinde haptoglobin fenotipleri dağılımının incelenmesi. Klinik Gelişim 1991;(4):1440-1441
6. Langlois MR, Delanghe JR: Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in human. Clin Chem 1996;42(10):1589-1700
7. Akar N, Cin Ş, Çavdar AO, Aksoy M, Baştesbihçi Ş: Kıbrıs Türk Toplumunda haptoglobin fenotipleri. Doğa TU Tıp ve Ecz. 1988;12(2):109-110
8. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, Dinçol G, Erdem Ş, Baştesbihçi S: Batı Trakya Türklerinde hemoglobin varyantları  $\beta$ -thalassemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve haptoglobin fenotipleri. Doğa Bilim Dergisi 1985;9(1):45-49
9. Aksoy M, Dinçol G, Erdem S: Survey on hemoglobin variants, beta-thalassaemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya). Hum Hered. 1980;30(1):3-6.
10. Aksoy H, Bayraktar Y, Yüzbaşıoğlu T, Kutlar F, Kutlar A, Diçol G ve ark: Van ve ilçeleri Türklerinde hemoglobin varyantları ve A<sub>2</sub>'si yüksek  $\beta$ -thalassemi ve haptoglobin fenotipleri üzerine bir çalışma. Doğa Bilim Dergisi 1986;10(1):5-7

11. Başaran N: Populasyon genetiği. Başaran N. Tıbbi genetik. Ankara: Güneş&Nobel tıp Kitap Evi, 1999:120-131
12. Dessypris EN: The Life Span of the Erythrocyte. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Araskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. 10 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 1999; 280-286
13. Langlois MR, Martin ME, Boelaert JR, Beaumont C, Taes YE, De Buyzere ML et al: The haptoglobin phenotype affects serum markers of iron status in healthy males. Clin Chem 2000;46(10):1619-1625
14. Teige B, Olaisen B, Teisberg P: Haptoglobin subtypes in Norway and a review of Hp subtypes in various populations. Hum Hered 1992;42(2):93-106
15. Asakawa J, Kodaira M, Nakamura N, Satoh C, Fujita M: Chimerism in humans after intragenic recombination at the haptoglobin locus during early embryogenesis. Proc Natl Acad Sci 1999;96(18):10314-10319
16. Koda Y, Watanabe Y, Soejima M, Shimida E, Nishimura M, Morishta K et al: Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anhaploglobinemic patients with anti-haptoglobin antibody that causes anaphylactic transfusion reactions. Blood 2000;95(4):1138-1143
17. Delanghe J, Langlois M, De Buyzere M: Congenital anhaploglobinemia versus Acquired hypohaptoglobinemia. Blood 1998;91(9):3524-3525.
18. Piva M, Horowitz GM, Timms KLS: Interleukin-6 Differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: A model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis J Clin Endocrinol Metab 2001;86(6): 2553-2561
19. Yang F, Ghio AJ, Herbert DC, Weaker FJ, Walter CA, Coalson JJ: Pulmonary expression of the haptoglobin gene. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;23(3):277-282
20. Kim PK, Detschman CS: Inflammatory responses and mediators. Surg Clin North Am 2000;80(3):885-894
21. Poll TVD, Deventer SJH: Cytokines and anticytokines in pathogenesis of sepsis. Infect Dis Clin North Am 1999;13(2): 413-416
22. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C: Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit Care Med 2001;29(7): 42-47
23. Leonard WJ, Lin JX: Cytokine receptor signaling pathway. J Allergy Clin Immunol 2000;105(5):877-888

24. Kim H, Baumann H: The carboxyl-terminal region of STAT3 controls gene induction by the mouse haptoglobin promoter. *J Biol Chem* 1997;272(23):14571-14579
25. Mosley B, Imus C, Friend D, Boiani N, Thoma B, Park L, et al: Dual oncostatin M receptors. *J Biol Chem* 1996;271(50):32635-32643
26. Bauman H, Richards C, Gaulde J: Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin 1, and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells. *J Immunol* 1987;139(12):4122-4128
27. Marc G, David N, Robert E, Barrow RE: Insulinlike growth factor I in combination with insulinlike growth factor binding protein 3 affect hepatic acute phase response and hepatic morphology in terminally injured rats. *Ann Surg* 2000;231(3): 408-417
28. Marc G, David N, Steven E, Meelie A, Jyoti R, James C et al: Hepatocyte growth factor modulates the hepatic acute phase response in terminally injured rats. *Crit Care Med* 2000;28(2):504-510
29. Hanley JM, Haugen TH, Heath EC: Biosynthesis and processing of rat haptoglobin. *J Biol Chem* 1983;258(12):7858-7869
30. Manoharan A: Congenital haptoglobin deficiency. *Blood* 1997;90(4):1709a-1709.
31. Robinson SH: Degradation of hemoglobin. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (Eds.). *Hematology*. 5 th ed. New York: Mcgraw-Hill Publ., 1995;425- 438
32. Lustbader J, Arceleo J, Birken S, Greer J: Hemoglobin-binding site on haptoglobin probed by selective proteolysis. *J Biol Chem* 1983;258(2):1227-1234
33. Oshiro S, Nakajima H: Intracellular site of the catabolism of hem and globin Moiety of hemoglobin-haptoglobin after intravenous administration to rats. *J Biol Chem* 1985;263(31):17032-17038
34. Erslev AJ: Clinical manifestation and classification of erythrocyte disorders . In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ(Eds.). 5 th ed. *Hematology*. New York: Mcgraw-Hill Publ., 1995;441-447
35. Özcebe Oİ: Hemolitik bozukluklara giriş. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (Editörler). *Temel İç Hatalıkları 1'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 1996:1198-1207
36. Sadrzadeh SMH, Graf E, Panter SS, Hallaway PE, Eaton J W: A biologic fenton reagent. *J Biol Chem* 1984;259(23):14354-14356.
37. Richard Ravel: *Clinical laboratory medicine*. 6 th ed. Boston: Mosby, 1995;40-42
38. Lim SK, Kim H, Lim SK, bin Ali A, Lim YK, Wang Y et al: Increased susceptibility in Hp knockout mice during acute hemolysis. *Blood* 1998;92(6 ):1870-1877

39. Powers SK, Hamilton K: Antioxidans and exercise. *Clin Sport M* 1999;18(3):525-536
40. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (Çeviri: Çevikbaş U): *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel&Yüce, 1995:1-24
41. Lim YK, Jenner A, Ali AB, Wang Y, Hsu SI, Chong SM et al: Haptoglobin reduces renal oxidative DNA and tissue damage during phenylhydrazine-induced hemolysis. *Kidney Int* 2000 Sep;58(3):1033-44
42. Frank MM, Lache O, Enav BI, Šzafranek T, Levy NS, Ricklis RM et al: Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood* 2001;98(13):3693-3698
43. Ghmati SM, Hoeyveld EM, Strijip AG, Ceuppens JL, Stevens EM: Identification of haptoglobin as an alternative ligand for CD11b/CD18. *J Immunol* 1996;156(7):2542-2552
44. Ceupnes JL, Baroja ML, Lorre K, Damme JV, Billiau A: Human T: Human T cell activation with phytohemagglutinin. *J Immunol* 1988;141(11):2868-3874
45. Glad C, Borrebaeck CA: Affinity of phytohemagglutinin isolectins for serum proteins and regulation of the lectin induced lymphocyte transformation. *J Immunol* 1984;133(4):2126-2132
46. Hanasaki K, Powell LD, Varki A: Binding of human plasma sialoglycoproteins by the B cell-specific CD22. *J Biol Chem* 1985;270(13):7543-7550
47. Oh SK, Pavlotsky N, Tauber AI: Specific binding of haptoglobin to human neutrophils and its functional consequences. *J Leukoc Biol* 1990;47(2):142-148
48. Wagner L, Gesl A, Parzer SB, Base W, Waldhausl W, Pasternack M: Haptoglobin phenotype by newly developed monoclonal antibodies. 1996;156 (5):1989-1996
49. Berkova N, Gilbert C, Goupil S, Yan J, Korobko V, Naccache H: TNF-Induced haptoglobin release from human neutrophils: pivotal role of the TNF p55 receptor. *J Immunol* 1999;172(10):6226-6232
50. Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK: Identification of haptoglobin as an Angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest*. 1993 Mar;91 (3):977-985.
51. Sayed SA, Mahmood F, Shah BH, Gilani AH: The inhibition of prostaglandin biosynthesis by human haptoglobin and its relationship with haemoglobin binding. *Biochem Soc Trans*. 1997;25(4):618
52. Rantapaa DS: Genetic markers in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*.1986;58:1-29

53. Mitchell RJ, Carzino R, Janardhana V: Associations between the two proteins haptoglobin and transferrin and leukaemia. *Hum Hered* 1988;38:144-150
54. Okazaki T, Nagai T: Difference in haptoglobin binding ability polymers among haptoglobin phenotypes. *Clin Chem* 1997;43(10):2012-2013.
55. Quaye IK, Brandful J, Ekuban FA, Gyan B, Ankrah NA: Haptoglobin polymorphism in human immunodeficiency virus infection: Hp0 phenotype limits depletion of CD4 cell counts in HIV-1-seropositive individuals. *J Infect Dis* 2000;181(4):1483-1485
56. Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM: Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: Induction sensitization and desensitization to oxidant damage. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90(20):9285-9289
57. Langlois MR, Delanghe JR, De Buyzere ML, Bernard DR, Ouyang J: Effect of haptoglobin on the metabolism of vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3):606-610
58. Chapelle JP, Albert A, Smeets JP, Heusghem C, Kulbertus HE: Effect of the haptoglobin phenotype on size of a myocardial infarct. *N Engl J Med.* 1982;302(8):457-463
59. Heinecke JW: Mass spectrometric quantification of aminoacid oxidation product in proteins: insights into pathway that promote LDL oxidation in the human artery wall. *FASEB J* 1999;13(10):1113-1120
60. Nakhoul EM, Zoabi R, Kanter Y, Zoabi M, Skorecki K, Hochberg I et al: Haptoglobin phenotype and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44(5):602-604
61. Levy AP, Roguin A, Hochberg I, Herer BSP, Marsh S, Nakhoul FM, Skorecki K: Haptoglobin phenotype and vascular complications in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2000;343(13):969-970.
62. Prabha PS, Padma T, Ramaswamy M: Haptoglobin patterns in essential and associated conditions-Increased risk for Hp2-2. *Hum Hered* 1987;37(6):345-348
63. Delanghe JR, Duprez DA, Buyzere ML, Bergez BM, Callens BY, Roels GG et al: haptoglobin polymorphism and complications in the established arterial hypertension. *J Hypertens* 1993;11(8):861-867
64. Louagie HK, Brouwer JT, Delanghe JR, De Buyzere ML, Leroux-Roels GG: Haptoglobin polymorphism and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25(1):10-14
65. Rantapaa S, Beckman L: Serum protein markers in ankylosing spondylitis. *Hum Hered.* 1987;37(6):54-358
66. Iyengar S, Hamman RF, Marshall JA, Baxter J, Majumder PP, Ferrell RE: Genetic



- studies of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: lack of association with seven genetic markers. *Diabetologia*. 1989;32(9):690-693
67. Maes M, Delanghe J, Scharpe S, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Bosmans E: Haptoglobin phenotypes and gene frequencies in unipolar major depression. *J Psychiatry* 1994;151(1):112-116
68. Quaye IK, Ekuban FA, Brandful JA, Gyan BA, Akanmori BD, Ankrah NA: Haptoglobin phenotypes in HIV-1-seropositive patients in Ghana: decreased risk for Hp0 individuals. *Hum Hered* 2000;50(6):382-383
69. Erdem Ş, Aksoy M, Çetingil Aİ: Distribution of haptoglobin types in Turkish people. *Nature* 1966;210(33):315-316
70. Erdem S, Aksoy M: A note the distribution of haptoglobin types in Turkey. *Hum Hered* 1975;25(1):18-19
71. Dincol G, Aksoy M, Erdem S, Dincol K: Haptoglobin and transferrin types in Eti-Turks. *Hum Hered* 1985;35(2):115-116
72. Wassell J, Keevil B: A new method for haptoglobin phenotyping. *Ann Clin Biochem* 1999;36(5):609-612
73. Vural Ö, Saltık A, Demir MA, Akar N, Arcasoy A: A screening of  $\beta$  thalassemia trait and the frequency of hemoglobinopathies in Edirne-Turkey. The 26 th Congress of the International Society of Hematology;1996 Aug 25-29; Singapore ;1996
74. Demir M, Vural Ö, Yorulmaz F, Özer H: Prevalance of  $\beta$  thalassemia trait in Turkey. *Haema* 1999;2(3):135-138

TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI  
KÜTÜPHANESİ