

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**FARKLI KAN GRUBUNA SAHİP OLAN SAĞLIKLI KİŞİLERDE
OKSİDAN, ANTIOKSİDAN VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İbrahim Halil KAPLAN

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurten AKSOY**

ŞANLIURFA

2014

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**FARKLI KAN GRUBUNA SAHİP OLAN SAĞLIKLI KİŞİLERDE
OKSİDAN,ANTIOKSİDAN VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İbrahim Halil KAPLAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurten AKSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından **13157** proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İbrahim Halil KAPLAN'ın hazırladığı "Farklı Kan Gruplarına Sahip Sağlıklı Kişilerde Oksidan, Antioksidan ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma 29/08/2014 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nurten AKSOY
Harran Üniversitesi
Anabilim Dalı Başkanı (Danışman)

Yrd. Doç. Dr. Emin ŞAVİK
Harran Üniversitesi
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN
Harran Üniversitesi
Üye

29/08/2014
ONAY
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı'nda sürdürdüğüm Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım başta tez danışman hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY' a ve değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN, Yrd. Doç. Dr.Emin ŞAVİK' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın başından sonuna kadar gerçekleştirmesinde yardımlarını esirgemeyen, tüm konularda desteğini, sabrını, engin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek bana yol gösterip tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan çok değerli hocamız Dr. Bülent ADAR'a çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN' a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim süresince bütün sıkıntılara yorgunluğuma ortak olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim İlknur KAPLAN' a teşekkür ederim.

Çalışmamda kullandığım kanların temininde büyük emeği geçen ve bu süreçte desteklerini benden esirgemeyen Harran Üniversitesi Kan Transfüzyon Merkezindeki bütün Arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İbrahim Halil KAPLAN

2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİDEKİLER.....	II
ÇİZELGELER ve TABLOLAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞVE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kan Grubu Antijenleri.....	2
2.1.1. Kan Grubu Tarihçesi.....	2
2.1.2 Kan Grubu Sistemleri	3
2.1.2.1. ABO Kan Grubu Sistemi.....	3
2.1.2.2. Rh Sistemi	7
2.1.2.3 . I Sistemi	10
2.1.2.4. P Sistemi	10
2.1.2.5. Lewis Sistemi	10
2.1.2.6. Kell Kan Grup Sistemi	11
2.1.2.7. Duffy Sistemi	12
2.1.2.8. Kidd Sistemi	12
2.1.2.9. Lutheran Sistemi	13
2.1.2.10. MNSs Sistemi	13
2.1.2.11. Diğer Kan Grup Antijenleri.....	14
2.2. Oksidatif-Antioksidatif Denge ve Serbest Oksijen Radikalleri	14
2.2.1. Süperoksit ($O_2^{\bullet -}$).....	15
2.2.2. Singlet Oksijen (O_2) **.....	17
2.2.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	16
2.2.4. Hidroksil (OH^{\bullet})	17
2.2.5. Hipokloröz Asit ($HOCl$)	18
2.2.6. Peroksil (ROO^{\bullet})	18

2.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Makromoleküllere Etkileri.....	19
2.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkisi.....	19
2.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkisi.....	20
2.3.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkisi.....	21
2.3.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi.....	23
2.4. Serbest Radikallere Karşı Savunma Mekanizmaları.....	23
2.4.1. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	24
2.4.2. Enzimatik Antioksidanlar.....	24
2.4.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	25
2.4.2.2. Katalaz (CAT).....	26
2.5. Oksidatif Stres.....	26
2.5.1. Toksikolojide Oksidatif Stres	27
2.5.2. İnsan Vucudunda Oksidatif/Antioksidatif Durum.....	27
2.5.3. Oksidatif Stres, Ölçüm ve Değerlendirme.....	28
2.5.4. Diyet ve Destek Besinlerle Serbest Radikalleri Azaltıp, Antioksidanları Arttırmak.....	30
2.6. Hemogram Parametreleri.....	31
2.6.1. WBC (White Blood Cell) Lökosit Sayısı	31
2.6.2. RBC (Red Blood Cell) Eritrosit Sayısı	32
2.6.3. Hemoglobin (Hgb).....	33
2.6.4. Hematokrit (Hct).....	33
2.6.5. MCH (Mean Cell Hemoglobin) Ortalama Hücre Hemoglobini	33
2.6.6. MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration) Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu	34
2.6.7. MCV (Mean Cell Volume) Ortalama Hücre Hacmi	34
2.6.8. RDW (Red Cell Distribution of Width) Eritrosit Dağılım Genişliği	34
2.6.9. PLT (Platelet) Trombosit Sayısı	34
3.MATERYAL ve METOD.....	36
3.1. Hasta seçimi.....	36
3.2. Örneklerin Hazırlanması ve Çalışılması.....	36

3.3.Kullanılan Cihaz ve Aletler.....	36
3.4.Total Antioksidan Seviye (TAS)	37
3.5.Total Oksidant Seviye (TOS)	37
3.6.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	37
3.7. Kan gruplarının belirlenmesi	37
3.8. Hemogram parametrelerinin ölçümü	37
3.7.İstatistiksel Analiz.....	39
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	40
4.1. Araştırma Bulguları.....	42
5. TARTIŞMA	54
6.ŞONUÇ.....	57
7.KAYNAKLAR.....	59
8.EKLER.....	68

ÇİZELGE ve TABLOLAR

	Sayfa No
Çizelge 1. Hücrede bulunan bazı endojen antioksidanlar	23
Tablo 1. ABH Sistemi İle İlişkili Enzimler	4
Tablo 2. A1 ve A2 Eritrositleri Arasındaki Temel Farklılıklar	5
Tablo 3. ABO Sistemine Ait Antikorlar	6
Tablo 4. Bazı Rh Antijenlerinin Popülasyonda Görülme Sıklığı	7
Tablo 5. Sık Rastlanan Rh Fenotip ve Genotipleri	8
Tablo 6. Lewis Fenotipleri	11
Tablo 7. Kell Sistemine Ait Antijen ve Fenotiplerin Sıklığı	11
Tablo 8. Duffy Sistemine Ait Antijen ve Fenotiplerin Sıklığı	12
Tablo 9. Sık Rastlanan Lutheran Fenotipleri	13
Tablo 10. MNSs Sisteminin Fenotipleri	13
Tablo 11. Diğer Kan Grup Antijenleri	14
Tablo 12. Kan gruplarına ait oksidatif stres ve hemogram parametreleri	40
Tablo 13. Kan Gruplarının Rh(-) ve Rh (+) Faktörlerinin Oksidatif Stres ve Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 14. Rh Faktörüne göre Grupların Karşılaştırılması	45
Tablo 15. A Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu	46
Tablo 16. B Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu	47
Tablo 17. AB Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu	48
Tablo 18. 0 Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda hidroksil radikali (OH [•]) oluşumu.	18
Şekil 2. Lipit peroksidasyonun zincirleme reaksiyonu.	19
Şekil 3. Protein karbonil oluşum reaksiyonları.	21
Şekil 4. Serbest radikal aracılı oksidatif DNA hasarı.	22
Şekil 5. Serbest radikallerin neden olduğu bazı hastalıklar.	30
Şekil 6. Kan gruplarının içerdiği Total Antioksidan Status Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	50
Şekil 7. Kan gruplarının içerdiği Total Oksidan Status Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	50
Şekil 8. Kan gruplarının içerdiği Oksidatif Stres İndeksi Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	51
Şekil 9. Kan gruplarının içerdiği WBC Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	51
Şekil 10. Kan gruplarının içerdiği HGB Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	52
Şekil 11. Kan gruplarının içerdiği HCT Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	52
Şekil 12. Kan gruplarının içerdiği PLT Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	53
Şekil 13. Kan gruplarının içerdiği MPV Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve kısaltmalar	Açıklamalar
ABO	Landsteiner'in keşfettiği en yaygın kullanılan kan gruplama sistemi
K	Kell kan gruplama sistemi
Le	Lewis kan gruplama sistemi
MNSs	MN kan gruplama sistemi
PGM 1	Fosfoglukomutaz 1 enzimi
Rh	ABO sistemiyle kullanılan yaygın kan gruplama sistemi
Se	Sekretör gruplama sistemi
SPSS	İstatistik analiz yapan hazır bilgisayar programı
vWF	Von Willebrand Faktör
TAS	Toplam Antioksidan Seviye
TOS	Toplam Oksidan Seviye
OSI	Oksidatif Stres indeksi
BSCT	Kan kök hücre nakli
ELİSA	Enzim bağlı immün çözelti analizi
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSCT	Hematopoetik kök hücre nakli
IHPS	İnfanıl hipertrofik pilor stenozu
TIBC	Total demir bağlama kapasitesi
WBC	Lökosit Sayısı
RBC	Eritrosit Sayısı
HGB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
MCH	Ortalama Hücre Hemoglobini
MCHC	Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Hücre Hacmi
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
PLT	Trombosit Sayısı
MPV	Ortalama trombosit hacmi

ÖZET

FARKLI KAN GRUBUNA SAHİP OLAN SAĞLIKLI KİŞİLERDE OKSİDAN, ANTİOKSİDAN VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Halil KAPLAN

Tıbbi Biyokimya, Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışmamızda farklı kan gruplarına sahip kişilerde Toplam Oksidatif Seviye (TOS), Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ve Hemogram parametreleri ile kan grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

ABO kan antijenleri kullanılarak farklı kan gruplarına sahip her biri 20 sağlıklı kişiden oluşan demografik ve karakteristik bilgileri yaş, cinsiyet, ağırlık ve BMI değerleri birbirine yakın 8 grup oluşturuldu. TOS, TAS ve OSİ kolorimetrik yöntemle biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. Hemogram parametreleri olarak Hemoglobin (HGB), Hematokrit (HCT), lökosit sayımı (WBC), Platelet (PLT) ve ortalama platelet volüm (MPV) testleri hemogram otoanalizöründe çalışıldı. Farklı kan grupları ile TOS, TAS, OSİ ve diğer parametreler arasındaki ilişki SPSS programı kullanılarak Pearson korelasyon testi ile analiz edildi.

AB kan gruplarının TAS, HGB ve HCT değeri diğer kan gruplarına göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı grupta MPV ve OSİ değeri düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır p değerleri. Ayrıca bütün kan grupları arasında TOS, PLT ve WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Rh Faktörüne göre gruplar karşılaştırıldığında Rh (-) faktörüne sahip kan gruplarında TOS, HGB ve HCT Rh (+) faktöre sahip kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır p değerleri. Ayrıca bu kişilerde MPV değeri daha düşük ve istatistiksel olarak daha anlamlıdır p değeri.

AB kan gruplarına sahip kişilerin TAS seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olması bu kişilerin oksidatif stresi yükselten diyabet, kanser ve inflamasyon gibi pek çok hastalık durumlarında oksidan-antioksidan dengelyi antioksidanlar lehine artırarak bu durumlara karşı dirençli veya daha dayanıklı olabilme gibi bir avantaja sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Toplam antioksidan seviye, Toplam oksidan seviye, Oksidatif stres indeksi, Hemogram, Kan grupları.

ABSTRACT

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ,OXIDANT AND HEMOGRAM PARAMETERS IN HEALTHY SUBJECTS HAVING DIFFERENT BLOOD GROUPS

İbrahim Halil KAPLAN

Medical Biochemistry, Master Thesis

We aimed to evaluate in this study total oxidative level (TOS) total antioxidant level (TAS) oxidative stress index (OSI) and relationship between hemogram parameters and blood groups in healthy people with different blood groups.

We formed 8 groups including 20 healthy people in each with different ABO blood antigens. They had similar demographic and characteristic data, age, gender, body weight and BMI values. TOS, TAS and OSI levels were measured with colorimetric method in a biochemistry autoanalyser. For hemogram parameters hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), leukocyte count (WBC), platelet (PLT), mean platelet volume (MPV) tests were studied in a hemogram autoanalyser. Relationship between different blood groups and TOS, TAS, OSI and the other parameters were evaluated using SPSS programme. with a Pearson correlation test.

According to our study AB blood groups' TAS, HGB and HCT values were higher and MPV, OSI lower significantly than the other blood groups' (p values). There was no statistically significant differences between the other blood groups in terms of TOS, PLT, HCT values ($p > 0.05$). In the comparison of the groups regarding to Rh factor, in Rh(-) blood groups TOS, HGB, HCT values were statically significantly higher than those in Rh(+) group. MPV values of Rh (-) group were statically significantly lower than those of Rh (+) group.

As a conclusion, AB blood group people having the highest TAS levels among the groups may appear to be more resistant to diabetes, cancer, inflammation in which oxidative stress increases by changing oxidative-antioxidative balance in the favor of antioxidants.

Key Words: Total antioxidant status, total oxidative status, oxidative stress index, , hemogram, blood groups,

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan hücrelerinin membranlarında çok fazla sayıda antijen bulunmaktadır. Bu antijenler, proteinler, karbonhidratlar veya bunların kombinasyonları gibi çeşitli yapılardan oluşurlar ve farklı fonksiyonlar üstlenirler. Mevcut durumda, 250'den fazla kan grubu bilinmektedir ve bunların büyük bir kısmı 30 kan grubu sistemi içinde yer alırlar. Günümüz kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbi uygulamalarında en önemli ve en sık kullanılanlar; ABO ve Rhesus (Rh) kan grup sistemleridir (1). ABO kan grup sisteminde daima plazmada antikor bulunur, bu özellik diğer sistemlerde görülmez. Eğer ABO kan grup sistemi dikkate alınmaz veya herhangi bir nedenle hata olursa, çok ciddi transfüzyon reaksiyonlarına yol açabilir. ABO sisteminde en önemli antijenler A ve B'dir, bu antijenleri kodlayan genin A, B ve O olmak üzere üç alleli vardır. "O" allel sessiz olanıdır ve herhangi bir antijenin yapımından sorumlu değildir. Her insanın ABO sistemine ait iki allel'i olabilir, bunlardan biri anneden diğeri babadan gelir, buna göre altı kombinasyon; AA, AO, BB, BO, AB, OO ve dört kan grubu A, B, AB, O ortaya çıkar (2). Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Çoğu olayda serbest radikal üretimi, patolojik mekanizmanın bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi, serbest radikal üretimi ile ilgilidir. Kadmiyum ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilere uzun süre mesleki maruz kalmalar, oksidatif strese neden olabilir ki bu, biyolojik sistemlerdeki istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır (3, 4, 5). Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna (O_2) bazı demir, kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir (6, 7, 8). Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (9). Bu çalışmada ABO ve Rh kan antijenlerini kullanarak farklı kan gruplarına sahip kişilerde Toplam Oksidatif Seviye (TOS), Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ile Hemogram Parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek ve bu alanda literatüre yeni bilgiler sunmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Grup Antijenleri

ABO kan grup antijenlerinin tanımlaması güvenli transfüzyon konusunda atılan en önemli adımlardan birisidir. Yapılan çalışmalar, kan hücrelerinde antikor yanıtı oluşturabilecek pek çok membran ilişkili antijenik yapı bulunduğunu göstermiştir. Şu ana kadar serolojik olarak tanımlanmış kan grup antijenlerinin sayısı 600'den fazladır. Bu antijenlerin büyük bir bölümü birbirleri ile ilişkilidir ve kan grup sistemlerini oluştururlar.

Günümüzde birçok kan grup sisteminin biyokimyasal yapısı da belirlenmiştir. ABH, Lewis, P ve I kan grup antijenleri karbonhidrat yapısındadır. Bu gruplara ait oligosakkarit antijenler, lipid moleküllerine bağlanarak glikosfingolipidler veya polipeptidlere bağlanarak da glikoproteinler şeklinde çeşitli hücre membranlarında veya çözünmüş olarak vücut sıvılarında bulunabilirler. Karbonhidrat yapısındaki bu kan grubu antijenlerine karşı gelişen immün yanıt timus bağımsızdır ve B lenfositlerinden antikor sentezine neden olurlar. Timus bağımsız immün yanıtın klasik sonucu olarak IgM tipi antikor oluşumuna neden olurlar. Bu antikorlara izohemaglutininin adı verilir. Karbonhidrat kan grup antijenlerine karşı nadiren yüksek titrede IgG tipi antikorlar da oluşabilir.

Protein yapısındaki Rh, MNS, Kell, Lutheran, Kidd, Duffy, Xg kan grup antijenlerinin kimyasal yapıları ile ilgili bilinenler karbonhidrat yapısındakilerle kıyaslanınca göreceli olarak daha azdır. En tipik özellikleri timus bağımlı immün yanıt oluşturmalarıdır. Antijen spesifik helper T lenfositler aracılığı ile uyarılan B lenfositler IgG yapısında antikor oluştururlar. Bu antikorlar ekstravasküler hemolize neden olur. Diego, Colton, Er gibi kan grup sistemlerinin ise biyokimyasal yapısı halen bilinmemektedir (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.1. Kan Grubu Tarihçesi

Kan transfüzyonlarının, kan grupları hakkında hiçbir bilgi olmadığı halde önceleri başarıyla sürdürülmesi dikkat çekicidir. Landois 1875'de köpek kanının başka bir cinsin kanı ile karıştırıldığında 2 dk. içerisinde lizise (hücre parçalanması) neden olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmadan haberdar olan Karl Landsteiner 22 kişide yaptığı çalışmada eritrosit ve serum arasındaki reaksiyonları tarif ederek 1901'de sonuçlarını yayınlamıştır. Landsteiner önceleri A, B, C olmak üzere üç kan grubu tanımladı. Sonraki yıl öğrencileri olan DeCastello ve Sturli

155 kişiyi kapsayan daha geniş bir çalışma ile kan grup sistemini A, B, O, AB olarak tanımladılar (1902). (19. yy'ın ikinci yarısında Alman bir doktorun şu sözleri şaşırtıcı değildi. Koyun kanı nakletmek için üç tane koyuna ihtiyaç vardır; ilki kanı alınan, ikincisi kanın nakledilmesine müsaade eden, üçüncüsü ise nakli gerçekleştiren olarak). 1922'de Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden Landsteiner 1930 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür. Diğer kan grup sistemleri tanımlanmadan neredeyse yarım yüzyıllık bir zaman geçmiş ve 1939'da Phillip Levine tarafından sunulan bir olgu ile Rhesus (Rh faktörünün bulunduğu maymunun adı) faktörünün varlığına dikkat çekilmiştir. Sonraki birkaç yıl içerisinde yapılan benzer çalışmalarla yeni antijen sistemleri tanımlanmıştır (14).

2.1.2. Kan Grubu Sistemleri

İnsan hücrelerinin membranlarında çok fazla sayıda antijen bulunmaktadır. Bu antijenler, proteinler, karbonhidratlar veya bunların kombinasyonları gibi çeşitli yapılardan oluşurlar ve farklı fonksiyonlar üstlenirler. Mevcut durumda, 250'den fazla kan grubu bilinmektedir ve bunların büyük bir kısmı 23 kan grubu sistemi içinde yer alırlar. Günümüz kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbi uygulamalarında en önemli ve en sık kullanılanlar; ABO ve Rh kan grup sistemleridir (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.1.ABO Kan Grubu Sistemi

ABO sistemine ait antijenler, membran antijenleri olarak eritrosit ve trombositlerin yüzeyinde, vasküler epitel hücreleri, intestinal, servikal ve meme bezi epitel hücrelerinde bulunur. Plazma, tükürük, süt, idrar ve feçesde ise çözülmüş haldedirler. Bu gruba ait ikinci bir özellik ise eritrosit yüzeyinde bulunmayan antijenlere karşı serumda kuvvetli reaktif antikorların varlığıdır. Bu iki karakter ABO sistemini transfüzyon ve doku naklinin en önemli antijeni yapmaktadır. Diğer taraftan serumdaki antikorların gösterilmesi prensibine dayanan karşıt gruplamanın (reverse) yapıldığı tek kan grup sistemidir.

ABO sisteminde A, B, H olmak üzere üç antijen vardır. H antijeni normalde hem A, B hem de O kan gruplarının tümünde bulunur ve A ile B antijenleri için taşıyıcı bir moleküldür. Oligosakkarid yapısındaki öncü yapıya glikozil transferaz enzimlerinin özgün monosakkaridlerin taşınması ile son antijenik yapı oluşturulur. Bu öncü madde H anti-jenidir. H antijeni olmazsa kişide A veya B kan grubunu yapacak gen olsa bile kan grubu

oluşturulamaz. Bu nedenle kişinin ebeveynlerinden en az birinden H geni alması gerekir. Hh veya HH olan kişiler ABO kan grubunu sentezleyebilirler.

ABO sistemine ait antijenler en az üç gen bölgesi tarafından kontrol edilmektedir (H ve h; A1, A2, B ve O; Se ve se). Her bir gen bölgesi birbirinden bağımsızdır. Gen bölgeleri ve ilişkili enzimler Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. ABH Sistemi İle İlişkili Enzimler

GEN	ENZİM	SUBSTRAT	ÜRÜN
H	α 2-L-fukosil transferaz (H transferaz)	Prekürsör madde (PS)	H maddesi
A	α 3-N-asetil galaktozamil transferaz (A transferaz)	H maddesi	A maddesi
B	α 3-D-galaktozil transferaz (B transferaz)	H maddesi	B maddesi

ABH antijenlerinin sekresyonlarda bulunması sekretör gen tarafından kontrol edilir. Çözünabilir ABH antijenleri popülasyondaki bireylerin % 80’inde gösterilebilir ve bu bireylere sekretör denir. Bu geni se/se şeklinde bulunduran bireylerin (popülasyonun% 20’si) sekresyonlarında ABH antijenleri yoktur ve bu bireylere nonsekretör denir (1, 2, 10, 11, 12).

ABH Sisteminin Antijenik Varyantları:

En dikkat çekici varyant Bombay fenotipidir. Genotipik olarak hh dırlar. Fenotipik olarak O grubu, nonsekretör bireylere benzerler. Ancak eritrositlerinin yüzeylerinde H antijeni yoktur (ne anne ne babadan H antijeni almamışlardır) ve serumlarında yüksek titrede anti-H antikorları bulunur. Bazı bireylerde aktif A ve B geni olmasına rağmen taşıyıcı molekül (H antijeni) tamamlanmamış olduğundan A ve B antijenleri sentezlenemez. Bu bireylerde mevcut olan A ve- ya B genleri bir sonraki jenerasyona aktarılabilir. Böylece O grubu Bombay fenotipi ebeveynlerden A veya B grubu çocuklar meydana gelebilir. Bazı bireylerde ise eritrosit yüzeyinde ABH antijenleri olmamasına rağmen sekresyonlarda ABH antijenleri saptanabilir. Bu bireyler fonksiyonel H tip 1 glikozil transferaz sentezlerken tip 2 transferaz sentezleyemeyenlerdir ve Para Bombay fenotipi olarak adlandırılırlar.

ABH sisteminde A ve B antijenlerinin zayıf antijenik varyantları da vardır. Bu varyantlar içerisinde en önemlisi A2 subgrubudur. Moleküler farklılıkları tam aydınlatılmamış olmakla birlikte hem kalitatif hem de kantitatif antijenik farklılıklar içerdikleri düşünülmektedir. A1 kan grubu kişilerin eritrositlerinde A2’lere göre daha fazla A antijeni eksprese edilir.

Serumlarında anti-A1 bulunan bireylerde bu yanıtı neden olan kalitatif farklılıktır. A1 transferaz enzimi olanlar daha çok H antijenini A antijenine çevirirler. Daha fazla A epitopu oluştururlar. Hem A1 hem A2 hücreleri Anti-A ile reaksiyona girer fakat A1 hücreleri daha kuvvetli reaksiyon verir. Anti-A1 lektin olarak bilinen Dolichos biflorus bitkisinden elde edilen madde A1 ve A1B hücrelerini aglutine ederken A2 ve A2B hücrelerini aglutine edemez. Rutin kan grubu işlemi sırasında ileri ve karşıt kan gruplama işlemi sırasında A olan kişinin eritrositleri lektinle aglutinasyon gösteriyorsa kan grubu A1 dir. Aglutinasyon yoksa A2 kabul edilebilir. A1 ve A2 arasındaki en temel serolojik farklılık ise anti-A1 ile reaksiyon gösterebilme yetenekleridir. A1 ve A2 arasındaki temel farklılıklar Tablo-2’de gösterilmiştir (1, 2, 10, 11, 12).

Tablo 2. A1 ve A2 Eritrositleri Arasında Temel Farklılıklar.

FARKLILIK		A1	A2
KANTİTATİF	Anti-A (Zayıf, dilue)	+4	+2
	Antijenik bölge adult	1.000.000	250.000
	yenidoğan	310.000	14.000
KALİTATİF	Anti-A1	Pozitif	Negatif
	Serumda anti-A1 varlığı	Yok	Bulunabilir
	Antijenik determinant	Tip 1 ve 2 zincirleri Aa, Ab, Ac, Ad	Tip 2 zincirleri Sadece Aa, Ab
	N-asetil galaktozamil transferaz aktivitesi	Max pH 6 Daha aktif	Max pH 7 Aktivite düşük

ABO Sistemine Ait Antikorlar:

ABO antikorları doğal ve immun olmak üzere iki grupta incelenirler. Doğal anti-A ve anti-B genellikle IgM özelliğindedir. İmmün anti-A ve anti-B ise IgG yapısında olup sıklıkla fetal maternal hemoraji sonucunda oluşur. Doğal antikorlarda immünojen muhtemelen bakteriyel orjinlidir. Doğal florada bulunan bakterilerle kan grup antijenleri arasında benzerlik vardır. Bu bakterilere karşı gelişen IgM yapısındaki antikorların izohemaglutinin denen doğal antikorları oluşturdukları tahmin edilmektedir.

O grubundaki bireylerin serumlarında bulunan anti-A,B hem A, hem de B tipi eritrositlerle aglutinasyon verir ve adsorbsiyon teknikleri ile A ve B olarak ayırt edilemez. A hücreleri ile reaksiyona sokulan serumlardan elde edilen eluatlar ile yeniden test yapıldığında sadece A hücreleri ile reaksiyon vermesi beklenirken, yeniden hem A hem de B hücreleri ile reaksiyon verdiği görülür. A veya B grubu sekretorların tükürükleri bu antikorun hem A hemde B aktivitesini inhibe eder. Anti-A1, A1 hücreleri ile reaksiyona girer. B, O, A2 (%1-8), A2B (%22-35) ve Ax (bir çoğunda) kan gruplarındaki kişilerin serumlarında bulunabilir. Anti-H, O hücreleri ile çok kuvvetli aglutinasyon oluştururken, A2 ve A3 hücreleri ile daha zayıf aglutinasyon oluşturur. En zayıf aglutinasyon ise A1 ve A1B hücreleri ile oluşur. Anti-H bombay tipi (Oh) kan grubu olan kişilerin serumlarında da bulunur. ABO sistemine ait antikorların temel özellikleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. ABO Sistemine Ait Antikorlar

ANTİKOR	SERUM			DİĞER KAYNAKLAR
	GRUP	İNSİDANS	ÖZELLİK	
Anti-B	A	%100	Sıklıkla IgM Titre 1:8-512	Colostrum IgA Tükürük IgA
Anti-A,B	O, Oh	%100	Sıklıkla IgG Ax, A3 ile reak.	
Anti-A	B	%100	Sıklıkla IgM Titre 1:32-2048	
Anti-A1	A2B A2 Ax	%22-35 %1-8 Çoğunlukla	Az sayıda transfüzyon reaksiyonu	A2 ile absorbe O ve B serumu
Anti-H	Oh A1, A1B, B	%100 Bazen	H maddesi ile inhibe olur	

2.1.2.2. Rh Sistemi

Macacus Rhesus maymunlarından alınan eritrositlerin tavşanlara verilmesi ile elde edilen antiserumun insanların %85'inin eritrositlerini aglutine ettiğini ilk gösteren Landsteiner ve Wiener'dır. Bu antijene Rhesus maymunlarına ithafen Rh antijeni denilmiştir. Daha sonra bu antijenin A ve B antijenlerinden sonra en yüksek antijeniteye sahip, D antijeni olduğu anlaşılmıştır. (1, 2, 10, 11, 12)

Rh antijenleri

Rh sistemi en kompleks eritrosit antijen sistemlerinden birisidir. Kırkın üzerinde allel ve varyant tanımlanmıştır. Antijenlerin isimlendirilmesi için Fisher-Race, Wiener ve Rosenfield adı verilen üç farklı sistem kullanılmaktadır. Bazı Rh antijenleri ve popülasyonda görülme sıklıkları Tablo-4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Bazı Rh Antijenlerinin Popülasyonda Görülme Sıklığı.

Fisher-Race	Wiener	Sayısal	Sıklık(%)
D	Rho	Rh1	85
C	Rh'	Rh2	70
E	Rh''	Rh3	30
c	hr'	Rh4	80
e	hr''	Rh5	97
f(ce)	hr	Rh6	64
Ce	rhi	Rh7	69
Cw	rhwl	Rh8	2

Daha kolay kullanılabilir ve anlaşılır olduğu için yaygın olarak Fisher-Race isimlendirilmesi kullanılmaktadır. Bu grubun üç allel geni veya izoantijenleri Cc, Dd, Ee olarak isimlendirilmektedir. Bu genlerin değişik birliktelikleri ile sekiz farklı haplotip (gen kompleksi) oluşur.

C, c, E, e ve D antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar serumda gösterilmiştir. Sadece "d antijeni"ne karşı antikor gösterilememiştir. Ancak "D antijeni" nin gösterilemediği durumlarda "d antijeni"nin var olduğu kabul edilir. Beyaz ırkın %82-88, siyahların %95'i, sarı ırkın %100'e yakını D antijeni taşır. En sık rastlanan 11 fenotip ve her fenotipte en sık rastlanan genotipler Tablo-5’de gösterilmiştir (1, 2, 10, 11, 12).

Tablo 5. Sık Rastlanan Rh Fenotip ve Genotipleri.

Antiserumlarla reaksiyon					Fenotip	Genotip
D	C	c	E	e		
+	+	+	+	+	DCcEe	DCe/DcE DCe/dcE dCe/DcE dce/DCE
+	+	+	-	+	DCce	DCe/Dce DCe/dce
+	-	+	+	+	DcEe	DcE/Dce DcE/dce
+	+	-	-	+	DCEe	DCE/DCE DCE/dCE
+	+	-	+	+	DCEe	DCE/DCE
+	-	+	+	-	DcE	DcE/DcE DcE/dcE
+	+	+	+	-	DCcE	DcE/DCE
+	-	+	-	+	Dce	Dce/Dce Dce/dce
-	-	+	-	+	dce	dce/dce
-	+	+	-	+	dCce	dce/dCe
-	-	+	+	+	dcEe	dce/dcE

Rh sisteminde en güçlü antijen D olduğu için, anti-D ile aglutine olan eritrositlere "Rh pozitif ", aglutine olmayanlara ise "Rh negatif " denir. Rh negatif kişilerin %70'inde bir ünite Rh pozitif kan verilmesinden sonra anti-D antikorları oluşur. D antijeni her zaman güçlü reaksiyon vermeyebilir. Stratton 1946 yılında zayıf D antijeni taşıyan eritrositleri göstermiş ve bu antijenik yapıyı Du olarak tanımlamıştır.

Argall 1953 yılında Rh pozitif bir kişide Anti-D varlığını göstermiş ve bu antijenik yapıyı da D-varyant antijeni denilmiştir. 1953 yılında ise Moore'un önerisi doğrultusunda Du antijeni yerine zayıf-D antijeni tanımı kabul edilmiştir (1, 2, 10, 11, 12).

Zayıf-D ve Varyant-D ile ilgili temel sorular:

- 1- Zayıf veya varyant D antijeni, Rh negatif bir kişide antikor yanıtı oluşturabilir mi?
- 2- Zayıf veya varyant D antijeni taşıyan fetus Rh negatif anneyi immünize edebilir mi?
- 3- Zayıf veya varyant D antijeni taşıyan bir alıcıya Rh pozitif kan verilirse antikor yanıtı oluşur mu?
- 4- Zayıf veya varyant D antijeni taşıyan anneyi Rh pozitif fetus immünize edebilir mi?

Bu soruların yanıtları ve klinik önemleri halen tartışmalıdır. Ancak varyant D antijeninde eksik antijenik epitopların varlığı, olasılık düşük de olsa antikor yanıtı için gerekli zemini oluşturmaktadır. Bu bireylere kan bankacılığı yönünden yaklaşım önemlidir. Hem bağışçı hem de alıcılarda iki yüksek aviditeli monoklonal anti-D ile (örneğin RUM-1 ve BS226) gruplama yapılması, bağışçılarda D-VI varyantının gösterilebilmesi için poliklonal IgG tipi antiserum kullanılması önerilmektedir.

Rh antikorları:

Rh antikorları bazı istisnalar dışında (anti-Cw ve anti-E) immün orijinli IgG yapısında antikorlardır IgM ve IgA tipi Rh antikorları nadirdir. İntravasküler hemoliz oluşturmazlar. En iyi albumin, enzim ve coombs testleri ile gösterilirler. Sıklıkla fetal-maternal hemoraji sonucu oluşurlar. D antijeni dozaj göstermezken anti-C, anti-c, anti-E ve anti-e sıklıkla dozaj gösterir. Yani homozigot hücrelerle heterozigot hücrelere göre daha kuvvetli aglutinasyon oluştururlar (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.3. I Sistemi

I antijeni oligosakkarit yapısındadır. I ve i antijenleri arasında en belirgin fark I dallanma gösterirken i antijeninin dallanma göstermemesidir. Fetal ve kord eritrositleri fazla miktarda i ve az miktarda I bulundururken doğum ile ilk 18 ay arasında geçen sürede durum hızla değişir. Yetişkinlerde I antijeni hakim antijendir. I antijeninde dallanmayı sağla- yan gen Zz genleridir. I antijeni sadece eritrositlerin yüzeyinde bulunmaz. Aynı zamanda tükürük, süt ve vücut sıvıla-

rında da bulunur. Anti-I dallanmış, anti-i ise dallanmamış oligosakkarite karşı gelişmiş antikorlardır. Anti-I nadiren alloantikör sıklıkla da otoantikör olarak bulunur. Mycoplasma pneumoniae infeksiyonlarından sonra da yüksek titrede Anti-I antikorları oluşabilir (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.4. P Sistemi

Biyokimyasal olarak P sistemi ABH ve Ii sistemleri ile ilişkilidir ve glikosfingolipit üzerinde sunulur. Anti-P1 sıklıkla (tümünde değil) P2 fenotipindeki kişilerde bulunur. Genellikle soğukta reaksiyon veren IgM yapısında antikorlardır. Farklı teknik ve farklı ısılarda reaksiyon verebilir. Geniş ısı aralıklarında reaksiyon verebilen bazı anti-P1 antikorları hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilirler. IgM yapısında olduklarından yenidoğan hemolitik hastalığına yol açmazlar. Otolog anti-P paroksizmal soğuk hemoglobinüri hastalarda bulunur. Genellikle IgG yapısındadırlar. Bu yapıdaki anti-P antikorları 4 °C'de komplemanı bağlar ve 37 °C'de ise eritrosit lizisine neden olur. Bu olay bifazik hemoliz olarak bilinmektedir. Anti-PP1Pk (Tja) daima hemolize neden olan bir antikör olup hem hemolitik transfüzyon reaksiyonuna hem de yenidoğan hemolitik hastalığına neden olabilir (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.5. Lewis Sistemi

Lewis antijenleri diğer dokularda, muhtemelen intestinal epitelde sentez edilir. Daha sonra eritrosit yüzeyinde absorbe edilir. Lewis ve ABH antijenleri yakın ilişkilidir, Le geni (α 1-4) fukosiltransferazı kodlar.

Tablo 6. Lewis Fenotipleri.

FENOTİP	SIKLİK (%)	GEN DURUMU
Le(a+b-)	22	Le,H,sese/Le,hh,sese Le,hh,Se
Le(a-b+)	72	Le,H,Se
Le(a-b-)	6*	lele,H,Se/lele,H,sese, lele,hh,Se/lele,hh,sese
Le(a+b+)	**	

* Siyah ırkta % 22
** Bazen infant ve küçük çocuklarda karşılaşılabılır, sonradan Le(a-b+) olur.

Lewis sisteminin antikorları, anti-Lea ve anti-Leb olup doğal antikorlardır, IgM yapısındadırlar. Anti-Lea'ya bağlı hemolitik transfüzyon reaksiyonu gözlenmiştir ancak plasentayı geçemedikleri için yenidoğan hemolitik hastalığına neden olmazlar. Serumdaki Lewis maddeleri invitro olarak tiplendirmede kullanılırken, invivo olarak transfüzyon sırasında antikorları nötralize ederler (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.6. Kell Kan Grup Sistemi

Kompleks bir kan grup sistemi olup bu sisteme ait antijenlerin biyokimyası yeteri kadar anlaşılammıştır. Kell sistemine ait antijenler ve fenotiplerin sıklığı Tablo-7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Kell Sistemine Ait Antijen ve Fenotiplerin Sıklığı.

ANTİJEN	Sıklığı (%)	FENOTİP	Sıklığı (%)
K	9.0	K+k-	0.2
k	99.8	K+k+	8.8
		K-k+	91.0
Kpa	2.0	Kp(a+b-)	<0.1
Kpb	>99.9	Kp(a+b+)	2.0
		Kp(a-b+)	98.0
Jsa	<0.1	Js(a+b-)	<0.1
Jsb	>99.9	Js(a+b+)	<0.1
		Js(a-b+)	>99.9

Kell antikorları invitro olarak Coombs testi ile gösterilirler. Hemoliz oluşturmazlar ve enzimlerle reaksiyon şiddeti artmaz. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve yenidoğan hemolitik hastalığı oluştururlar. Kell sistemine ait antijenler, A ve B antijeni hariç tutulduğunda, D antijeninden sonra antijenitesi en kuvvetli yapılardır (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.7. Duffy Sistemi

Duffy sistemine ait antijenlerin sıklığı beyaz ve siyah ırklarda belirgin farklılık gösterir. Beyazlarda iki allelik gen vardır(Fya ve Fyb).

Tablo 8. Duffy Sistemine Ait Antijen ve Fenotiplerin Sıklığı.

FENOTİP	SIKLIĞI(%)		ANTİJEN	SIKLIĞI(%)	
	Beyazlar	Siyahlar		Beyazlar	Siyahlar
Fy(a+b-)	17	9	Fya	66	10
Fy(a+b+)	49	1			
Fy(a-b+)	34	22	Fyb	83	23
Fy(a-b-)	-	68			

Fenotipik olarak Fy(a-b-) olan kişilerin eritrositleri sıtma etkenlerinden Plasmodium vivax enfeksiyonuna karşı dirençlidir.

Kan bankalarında en çok karşılaşılan Duffy sistemine ait antikorlar Anti-Fya ve Anti-Fyb'dir. İmmün orijinli olan bu antikorlar IgG sınıfındadırlar. Hem hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında hem de yenidoğan hemolitik hastalığında gösterilebilirler (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.8. Kidd Sistemi

Diğer kan gruplarında olduğu gibi çok sayıda antijeni olmayan bir sistemdir. Jka ve Jkb olmak üzere iki allelik gen vardır. Üçüncü, gen ise Jk genidir. Kidd sisteminin antijenleri Jka, Jkb ve JkaJkb'dir. Lökosit ve trombositlerde bulunmazlar. Jk(a-b-) fenotipi çok nadir olarak görülür ve her iki ebeveynden alınan Jk geni ile ilişkilidir (silent allele).

Anti-Jka ve anti-Jkb, IgG yapısında ve Coombs testi ile gösterilebilen antikorlardır. Sıklıkla dozaj gösterirler ve gösterilebilmeleri için enzim ile muamele edilmeleri gerekebilir. Kidd antikorlarına bağlı transfüzyon reaksiyonları ve yeni doğan hemolitik hastalığı çok sık olarak görülmez (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.9. Lutheran Sistemi

Lutheran antijenlerinin tam yapısı yeteri kadar bilinmemektedir. En az 17 Lutheran antijeni vardır. Lutheran antikorları çok az sayıda olguda transfüzyon reaksiyonu ve yenidoğan hemolitik hastalığına neden olurlar (1, 2, 10, 11, 12).

Tablo 9. Sık Rastlanan Lutheran Fenotipleri.

FENOTİP	SIKLIK(%)
Lu(a+b-)	0.1
Lu(a+b+)	6.7
Lu(a-b+)	93.2
Lu(a-b-)	çok nadir

2.1.2.10. MNSs Sistemi

MN antijenleri eritrosit membranında glycophorin A üzerinde bulunmuşlardır. Glycophorin A,131 aminoasit ve 16 oligosakkaridden oluşur.

Tablo 10. MNSs Sisteminin Fenotipleri.

ANTİSERUMLARLA REAKSİYON					FENOTİP	OLASI GENOTİP
M	N	S	s	U		
+	-				M	MM
+	+				MN	MN
+	-	+			SU	SSU,SSuU
+	+	+			SsU	SsU
		-	+	+	sU	ssU,sSuU
		-	-	-	S-s-U-	SuSuU-
		-	-	+	S-s-U	SuSuU+

Anti-M ve Anti-N doğal olarak görülen IgM yapısında antikorlardır. Anti-S ve anti-s sıklıkla, anti-U ise daima IgG yapısındadır. Anti-M ve anti-N asit pH'da daha iyi reaksiyon verir. Anti-M,anti-N ve anti-S 'in enzimle muamele edilmiş eritrositlerle aglutinasyon güçleri azalır. Anti-s ve anti-U IgG yapısında olduğu için optimal reaksiyon ısıları 37°C'dir. Anti-M ve anti-N ise 37°C'nin altında aglutinasyon oluşturur. Nadiren IgG olup

yenidoğan hemolitik hastalığına neden olur. Bu vakalarda hastalık çok ağır seyreder. Anti-S, anti-s ve anti-U'ya bağılı transfüzyon reaksiyonları ve yenidoğan hemolitik hastalığı bildirilmiştir (1, 2, 10, 11, 12).

2.1.2.11 Diğer Kan Grup Antijenleri

Tablo 11. Diğer Kan Grup Antijenleri.

DİĞER KAN GRUP ANTİJENLERİ			
MİNOR ANTİJENLER	YÜKSEK SIKLIKTAKİ ANTİJENLER	DÜŞÜK SIKLIKTAKİ ANTİJENLER	YÜKSEK TİTRE DÜŞÜK AVİDİTE
Auberger (Au)	Augustine (Ata)	Batty (By)	Chido (Ch)
Diego (Di)	Gerbich (Ge)	Box (Bxa)	Cost-Sterling (Csa)
Sd	Jra	Webb (Wb)	John Milton Hagen (JMH)
Cartwright (Yt)	Vel (Vel)	Berrens (Bea)	Rodgers (Rg)
Dombrock (Do)	Cromer (Cra)	Radin (Rd)	Knops-Helgeson (Kna)
Xg	Gregory (Gya)	Wright (Wra)	Holley (Hya)
Colton (Co)	Langereis (Lan)	Bishop (Bpa)	York (Yka)
Scianna (Sc)	Ena	Swann (Swa)	McCoy (McCa)
Cad	Joseph (Joa)		Gregory (Gya)
	Oka		

2.2. Oksidatif-Antioksidatif Denge ve Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller, hem vücutta metabolik aktiviteler neticesinde hem de dışarıdan gelen etkilerle (sigara, alkol, radyasyon, su ve hava kirliliği, ağır metaller, tütsülenmiş et, kullanılmış yağ) meydana gelebilir (15). Pek çok hastalıkta miktarları değisikliğe uğramaktadır. Örneğin Behçet hastalığında artmış serbest oksijen radikali üretimi ve oksidatif stres sonucunda antioksidanların azaldığı görülmüştür (16-17). Oksidan-antioksidan dengesinin bozulması Behçet hastalığındaki doku hasarından sorumlu kabul edilmiştir(18).

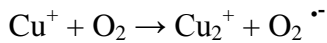
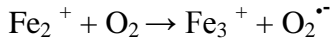
Oksidatif stresin neden olduğu en önemli hastalıklardan biri de kalp yetersizliğidir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda SOD, CAT, GSH-Px ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı görülmüştür (19).

Singh ve ark. diabet süresi ve metabolik kontrol ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu görmüşlerdir (20). Başka bir çalışmada tip I ve tip II diabetik hastalarda metabolik kontrolün düzeltilmesi ile oksidatif stresin bulunmuştur (21).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, moleküler ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak adlandırılır. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir ve aerobik organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak oluşmaktadır. Oldukça reaktif olan bu bileşikler reaktif oksijen türleri (ROT) olarak isimlendirilir. Başta mitokondriyal elektron transportu olmak üzere ksenobiyotik metabolizması, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROT meydana gelmektedir (22). Oksijenden oluşan başlıca reaktif türler şunlardır.

2.2.1. Süperoksit ($O_2^{\bullet -}$)

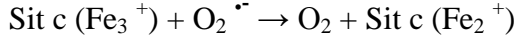
Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet -}$) hemen hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu da süperoksit radikali meydana getirebilir.



Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir. Süperoksit radikali ile perhidroksi radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda O_2 ve H_2O_2 meydana gelir.



Süperoksit radikali hem oksitleyici hem indirgeyici özelliğe sahiptir. Örneğin; ferrisitokrom c ya da nitroblue tetrazolium ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve moleküler oksijene okside olur.



Ayrıca süperoksit radikali epinefrinin oksidasyonunda oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H₂O₂ indirgenir (23).

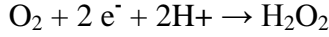
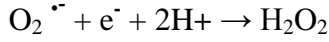
Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Azalmış süperoksit düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlara artmış bir yatkınlığa yol açabilir. Artmış süperoksit düzeyleri ise süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H₂O₂ ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücrel süper oksit düzeyleri sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur (24,25).

2.2.2. Singlet Oksijen (¹O₂)

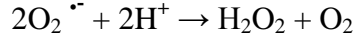
Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmaması nedeniyle serbest radikal olmadığı halde ROT'leri arasında yer alan singlet oksijen, serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına neden olması açısından önem taşımaktadır. Delta ve sigma olmak üzere iki tipi mevcuttur. Sigma tipi daha reaktif olduğu için hızla delta tipine dönüşür. Singlet oksijen, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süper oksit radikallerinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir. Singlet oksijen, nötrofillerin aktivitesi sırasında ve O₂^{••}'in dismutasyonu sırasında da oluşmaktadır (26).

2.2.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton (H⁺) ile birleşmesi sonucu meydana gelir.



Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksidin ($O_2^{\cdot -}$) dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak H_2O_2 ve O_2 oluştururlar.

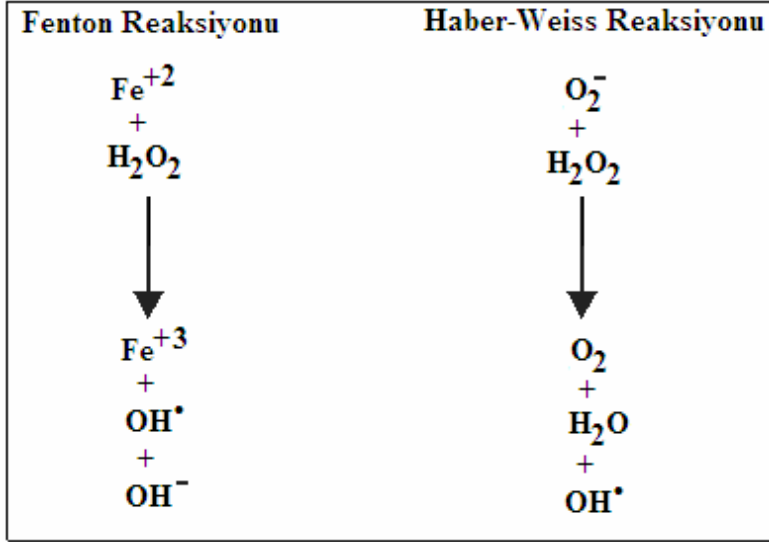


Bu reaksiyon, radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir, ya spontan gerçekleşir ya da SOD enzimi tarafından katalizlenir. Spontan dismutasyon pH 4,8'de en hızlıdır, enzimatik dismutasyon ise spontan dismutasyonun nispeten yavaş olduğu nötral ya da alkali pH'ta daha belirgindir. H_2O_2 bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROT) kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü Fe_2^+ veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot -}$) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) oluşturur. Süperoksit radikalinin lipit çözünürlüğü sınırlı olduğu halde H_2O_2 lipitte çözünürdür. Bu nedenle H_2O_2 kendisinin olduğu yerden uzakta olan Fe_2^+ içeren membranlarda hasara sebep olabilir (26). Bu reaktif oksijen türü de bakterilere karşı lökositler savunmasının diğer önemli bir unsurudur (25).

2.2.4. Hidroksil (OH^{\cdot})

Hidroksil radikali (OH^{\cdot}), Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize radyasyona maruz kalması sonucunda da oluşur. Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipitler ve şekerler gibi biyomoleküllerin birçoğuyla reaksiyona girebilir. Hidroksil radikali ROT'nin en güçlüsüdür. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyol radikalleri (RS^{\cdot}), karbon merkezli organik radikaller (R^{\cdot}), organik peroksitler ($RCOO^{\cdot}$) gibi yeni radikallerin oluşmasına neden olarak büyük hasarların meydana gelmesine sebep olurlar (26).

Şekil 1. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda hidroksil radikali (OH^\bullet) oluşumu(18).



2.2.5. Hipokloröz Asit (HOCl)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde ROT arasında yer almaktadır. Fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, monositler ve makrofajlar, eozinofiller O_2^- üretirler. Özellikle nötrofiller içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla O_2^- 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksidi klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl çevirir (26).

2.2.6. Peroksil (ROO^\bullet)

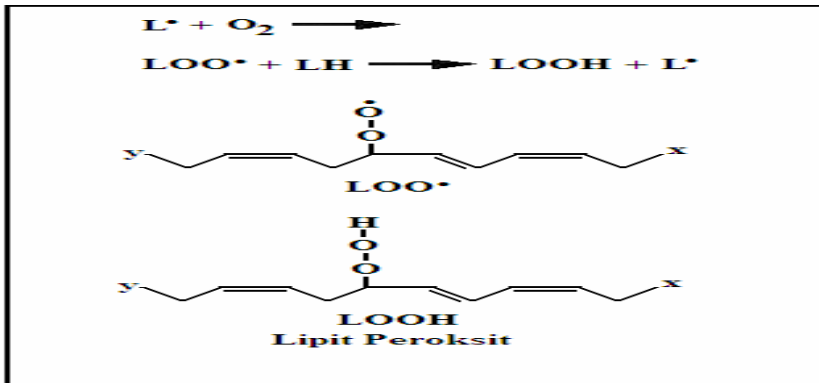
Karbon merkezli radikaller hızlı bir şekilde oksijenle reaksiyona girerek peroksil radikallerini meydana getirirler. Bu peroksil radikali lipid peroksidasyonunu başlatan radikal olup uzun ömürlüdür (26).

2.3.Serbest Oksijen Radikallerinin Makromoleküllere Etkileri

2.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkisi

Lipit peroksidasyonu, membranda bulunan doymamış yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehitler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler ya da başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Lipit peroksidasyonu, biyolojik zararın özelliklerinde ciddi hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparlar (35,36). Lipit peroksidasyonu çok iyi tanımlanmış bir hücresel hasar mekanizması olup doku ve hücrelerde oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılır (23). Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipit serbest radikalleri (L[•]) ve lipit peroksit radikallerinin (LOO[•]) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipit peroksidasyonuna "nonenzimatik lipit peroksidasyonu" denir (29).

Şekil 2. Lipit peroksidasyonun zincirleme reaksiyonu(20).



Biyolojik sistemlerde; lipitlerin peroksidasyonu başlama, yayılma ve sonlanma olmak üzere üç evreden meydana gelmektedir (27). Lipit peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipit radikali niteliği kazanmasıyla başlar. Lipit radikali (L[•]) dayanıksız bir bileşiktir bir dizi değişikliğe uğrar. L[•]'nin moleküler oksijenle (O₂) etkileşmesi sonucu lipit peroksit radikalleri (LOO[•]) oluşur. LOO[•], membran yapısındaki diğer doymamış

yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileride açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit peroksitlerine (LOOH) dönüştürler. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. Lipit peroksidasyonu; plazma membranı ve subsellüler organellerin membranlarında serbest radikallerle uyarılabilir ve geçiş metallerinin varlığında artar (28).

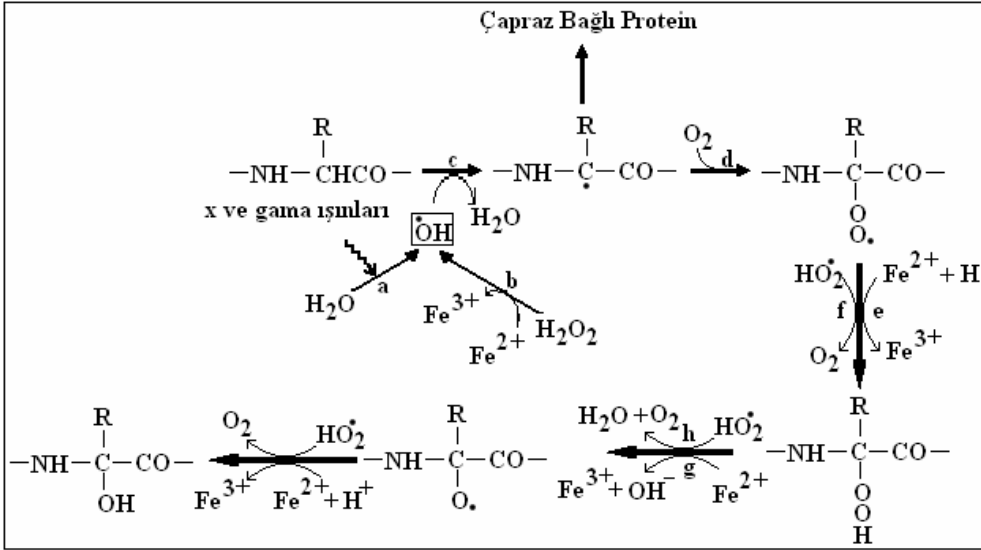
Aerobik organizmalarda lipit peroksidasyon ürünleri DNA hasarına ve glutamat taşıyıcıları gibi proteinlerin inhibisyonuna neden olurlar (30). Artan lipit peroksidasyonu ve azalan antioksidan korumalar sonucu epoksitler oluşur. Bunlar hücre içinde nükleofilik merkezler ile spontan olarak reaksiyona girerek DNA, RNA ve proteinlere kovalent olarak bağlanırlar (31). Böylece bu reaksiyonlar sitotoksositeye, alerjiye, mutajeniteye ve karsinogeneze neden olurlar (32).

2.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkisi

Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağlar ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip olan proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (29).

Proteinlerin reaktif oksijen türleri veya oksidatif stres ürünleriyle kovalent modifikasyonu sonucu protein oksidasyonu meydana gelir (33). Protein oksidasyonu esas olarak hidroksil radikali ile başlar. Diğer taraftan oksidasyon sürecinde moleküler oksijenle birlikte süperoksit anyon radikali ve süperoksitin protonlanmış formu olan hidroperoksil (HO_2^-)'in varlığı da gereklidir. Adı geçen bu reaktif oksijen türleri aminoasitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyonu yolu ile protein fragmentasyonuna neden olurlar (34, 35). Protein moleküllerinde, tiyolasyon, metilasyon ve karbonilasyonu içeren çok farklı şekillerde oksidatif hasar meydana gelebilir. Bunlardan tiyolasyon ile metilasyon dönüşümlüdür ve bu moleküller bazı antioksidan fonksiyonlarda rol oynar (36). Diğer taraftan protein karbonilasyonu oluşumu dönüşümsüzdür ve proteinlerin enzimatik parçalanmasına yol açar. Ayrıca protein karbonillerin oluşumu, serbest radikallerin yağlar, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi diğer hücresel bileşenlerle etkileşmesi sonucunda oluşan ikincil tepkimelerle de gerçekleşir (37).

Şekil 3. Protein karbonil oluşum reaksiyonları(23).

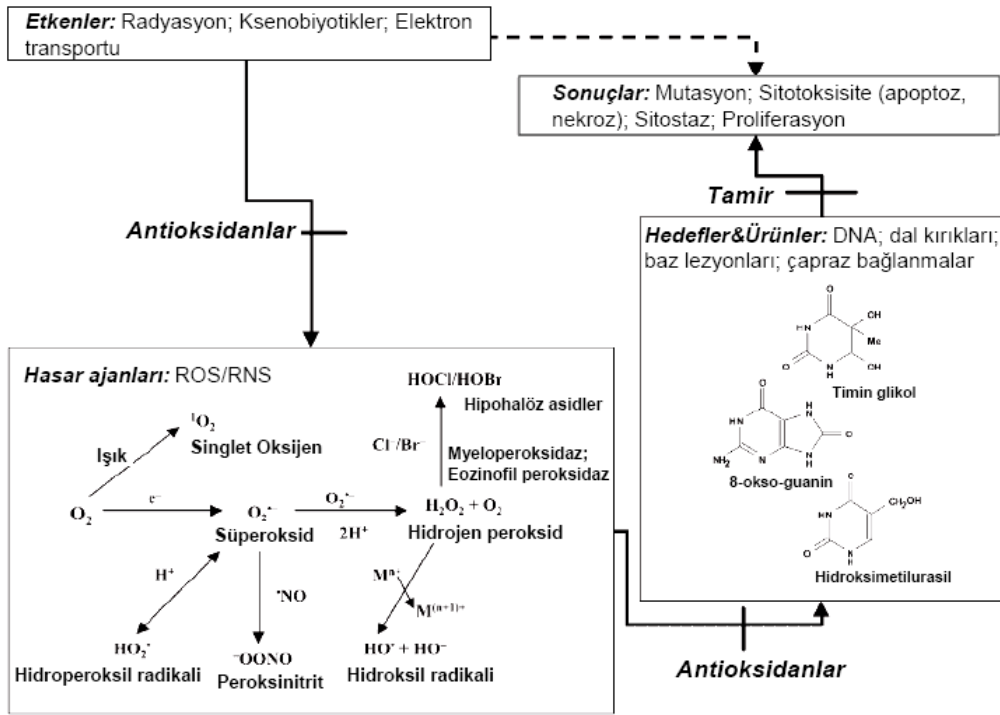


Protein oksidasyonun biyokimyasal sonuçları; enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (38, 39).

2.3.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkisi

ROT oluşumundaki artma, antioksidan enzim düzeylerindeki azalma ve DNA onarım enzimlerinde defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da tek ve çift zincir kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile proteinler arasında çapraz bağlanma olabilir (40, 41).

Şekil 4. Serbest radikal aracılı oksidatif DNA hasarı(29).



İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali (OH^\cdot) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit (H_2O_2) membranlardan kolayca geçer, hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve antiDNA antikoru oluşmaktadır. Süperoksit (O_2^\cdot) maruz kalan DNA molekülleri hayvanlara enjekte edildiklerinde daha fazla antijenik özellik gösterirler ki bu oldukça önemli bir etkidir (29).

Mitokondriyal DNA (mtDNA) da oksidatif hasar ve bu hasara bağlı mutasyonların gerçekleşmesi yaşlanma sürecinde önemli rol oynar. ROT'lerin artmasına bağlı olarak mitokondride membran potansiyeli azalır, ATP sentezinde azalma olur, potansiyel toksisitesi olan Ca^{+2} iyonlarının tutulumu azalır. Oksidatif strese bağlı olarak, mutasyonel yük artarken koruyucu ve onarıcı proteinlerin azalması veya zarar görmesi mitokondriyal hasar ve mutasyonunu artırır. Bunun sonucunda da hücre yaşlanma hızlanır (32).

2.3.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerinde de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda hidrojen peroksit, peroksitler ve oksoaldehitler meydana gelir, bunlar çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Diyabet ya da diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatit artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (29).

2.4. Serbest Radikallere Karşı Savunma Mekanizmaları

Canlılarda ROT oluşumunu ve ROT'nin meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizması vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler.

Endojen antioksidanlar, enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (29). Endojen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar hem ROT'nin zararsız metabolitlere dönüştürülmesi hem de normal hücrel metabolizmanın ve fonksiyonların korunması ve devamlılığında önemlidirler (42).

Çizelge 1. Hücrede bulunan bazı endojen antioksidanlar.

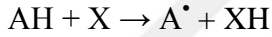
Endojen Antioksidanlar		
Enzimatik antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz	Melatonin	
Glutasyon peroksidaz	Seruloplazmin	
Glutasyon S-Transferazlar	Transferin	Miyogloblin
Katalaz	Hemoglobin	Ferritin
Mitokondriyal sitokromoksidazlar	Bilirubin	Glutasyon
Hidroperoksidazlar	Sistein	Metiyonin
	Ürat	Laktoferrin
	Albümin	Vitaminler

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler;

1. Toplayıcı Etki; Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirmez. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
2. Bastırıcı Etki; Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürmez. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
3. Zincir Kırıcı Etki; Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
4. Onarıcı Etki; Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılmasıdır.

2.4.1. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanların etkisi aşağıdaki reaksiyonda olduğu gibi antioksidan (X) moleküle bir elektron veya hidrojen transferi şeklinde özetlenebilir.



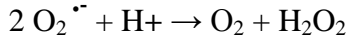
Oluşan antioksidan türevli radikal, bir redüksiyon potansiyeline sahip olmakla beraber kimyasal reaktivitesi çok düşüktür. Böylece yüksek reaktiviteye sahip oksidanın zararlı etkisi azaltılmış olur (29). Enzimatik olmayan antioksidantlardan en önemlileri; E vitamini (α - tokoferol), C vitamini (askorbik asit), glutatyon (GSH), melatonin, seruloplazmin, transferin, miyogloblin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, sistein, metiyonin, laktoferrin, albümindir (43).

2.4.2. Enzimatik Antioksidanlar

Bir diğer antioksidan savunma sistemi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S transferaz (GST) gibi antioksidan enzimlerle olan savunmadır. Bu enzimler dioksijen redüksiyonu ara bileşiklerini veya oksidan zararına uğramış bileşiklerini doğrudan uzaklaştırabilirler.

2.4.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD (EC 1.15.1.1) $O_2^{\cdot -}$ radikalinin O_2 ve H_2O_2 dismutasyonunu katalizleyerek oksidatif zarara karşı koruma sağlar(34).



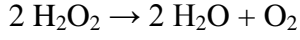
Bu dismutasyon reaksiyonu süperoksit radikalinin anyon ve katyon formlarının eşit oranlarda bulunduğu pH 4,8'de kendiliğinden meydana gelir. Ancak fizyolojik şartlarda yani pH 7,35–7,45 arasında bu reaksiyon çok daha yavaş olur. SOD enzimi varlığında ve pH'ın 7,4 olduğu koşullarda bu reaksiyon dört kat daha hızlı gerçekleşir (44).

SOD enzimi, aktif merkezinde bulunan metale göre bakır-çinko (CuZnSOD), mangan (MnSOD) ve demir (FeSOD) olmak üzere üç çeşittir. MnSOD ve CuZnSOD hayvanlarda baskın olan formlardır. FeSOD ise bazı alg ve yüksek yapılı bitkilerde bulunmasına karşın genellikle prokaryotlarda bulunan formdur. SOD aktivitesi omurgasızlarda büyük ölçüde değişkenlik gösterir, fakat omurgalılara göre aktivitesi genellikle daha düşüktür. Omurgasız CuZnSOD formu memelilerdekine benzer özellik gösterir, amfibilerdeki SOD beyinde en yüksek aktivite ve akciğerde en düşük aktiviteyi gösterirken yüksek omurgalılarda karaciğerde aktivite genellikle en yüksektir. CuZnSOD 32 kDa ortalama ağırlığa sahip dimerik bir proteindir. Birçok izoenzimi olduğu rapor edilmiştir. MnSOD 86 kDa ortalama moleküler ağırlığa sahip tetramerik bir proteindir. FeSOD 41 kDa moleküler ağırlıklı dimerik bir proteindir. Metal kofaktörleri olmaksızın bütün SOD formları $O_2^{\cdot -}$ dismutasyonunda benzer mekanizma ve hızı paylaşırlar (43).

SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit radikalinin lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku parsiyel oksijen basıncı (pO_2) artışıyla artar. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi yoktur (29).

2.4.2.2. Katalaz (CAT)

CAT (EC 1.11.1.6) hücrel metabolizma sonucu oluşan H_2O_2 'in moleküler oksijene ve suya dönüşmesini katalizler (29).



Enzim genellikle bir birinin aynısı olan dört alt ünitelerden oluşan yaklaşık 240 kDa ağırlığında tetramerik bir moleküldür. Aerobik hücrelerin çoğunda bulunur. CAT genellikle H_2O_2 üreten enzimlerin lokalize olduğu peroksizomlarda bulunmaktadır. Balıklarda, amfibilerde ve memelilerde karaciğer, böbrek, kalp ve beyinde yüksekten en düşüğe doğru aktivite dağılımı göstermektedir. CAT kan plazması, dokular arası sıvı, sinoviyal sıvı gibi hemen hiçbir ekstrasellüler sıvıda bulunmaz (43).

CAT hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Hücrede oluşan H_2O_2 'i hidroksil (OH^*) serbest radikali oluşumunu önlemek için ortamdan kaldırır (29).

2.5. Oksidatif Stres

Hücrede oluşan ROT'i antioksidan savunma sistemleri olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda vücutta oluşabilen ROT (süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit vb.) ve antioksidan özellikteki enzimler denge halinde çalışmakta ve herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkmamaktadır. Yaşamın devamı için her iki sisteme de ihtiyaç vardır. Ancak endojen ya da eksojen nedenlerle bu dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stresin oluşumuna yol açmaktadır (26). Oksidatif strese neden olan tehlikeli reaktif oksijen türleri çeşitli biyolojik moleküllerle kolaylıkla etkileşebilmektedir. Bu etkileşimin şiddetli olması, hücre ya da dokularda hasara neden olmaktadır (41, 57).

2.5.1. Toksikolojide Oksidatif Stres

Birçok kirlenici hücre içi ROT miktarını arttırarak, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve enzim inhibisyonu gibi toksisitede önemli rol oynayan oksidatif stres biyomarkerlarının oluşmasına neden olur. Deney hayvanlarında serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif stresi ölçmek için çeşitli biyomarkerler kullanılır. Kullanılan biyomarkerler, radikaller tarafından oluşturulan birincil ya da ikincil ürünler olabildiği gibi, radikallere karşı koyan antioksidan savunma sistemi elemanları olabilir(58). Pek çok çevresel kirlenicinin toksisite mekanizmasında serbest radikallerin rol oynadığı tespit edilmiş, bu nedenle oksidatif stres ekotoksikolojik çalışmalarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (45).

2.5.2. İnsan Vucudunda Oksidatif/Antioksidatif Durum

Oksidatif stres; prooksidan/antioksidan balansın oksidanların lehine artması olarak tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türleri oldukça güçlü prooksidanlardır. Malarya enfeksiyonunda reaktif oksijen türleri iki ayrı mekanizma ile oluşur. Bunlardan birincisi intrasellüler parazit ile hemoglobinin yıkımı sonucu reaktif oksijen türü oluşumudur. Burada demir globinden ayrıldıktan sonra Fe²⁺ formundan Fe³⁺ formuna okside olarak elektron açığa çıkarırlar. Açığa çıkan bu elektronlar oksijen molekülleri ile reaksiyona girerek reaktif oksijen türlerini oluştururlar. İkinci mekanizma ise immün cevabın aktivasyonu sonucunda fagositler üzerinde respiratory burst (büyük patlama) ve reaktif oksijen türlerini artıran TNF- α ve İNF- γ sitokinleri oluşturmasıdır (46).

Malarya parazitinin geliştiği eritrositlerde bazı metabolik değişiklikler meydana geldiğinden başta hidrojen peroksit ve süperoksit anyonları olmak üzere oldukça yüksek oranlarda serbest radikal oluşturma potansiyeline sahiptir (47). İntrasellüler ve ekstrasellüler parazitler fagositlerle öldürülürler (48). Kan monositleri, doku makrofajları (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granüositler immunojenik veya özel bir uyarı ile uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosite edilmiş, sıtma parazitleri oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz

sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır.

Oksidatif hasarı önlemek için dokular glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi çok sayıda antioksidan enzim içerirler (49). Bunun yanı sıra meydana gelebilecek muhtemel peroksidasyonun önlenmesi için oto katalitik zincir reaksiyonlarında yer alan lipit serbest radikallerini tutan maddelerde bulunmaktadır. Transferrin ve seruloplazmin majör koruyucu antioksidanlar olarak islev görürken, askorbat, urat, protein sülfhidril, α -tokoferol ve karotenler oksidanların zincirlerini kıran antioksidanlar şeklinde işlev görürler (50).

Reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu Plazmodyum paraziti ile enfekte eritrositler için bir tehdittir. Parazitin hızla büyümesi ve çoğalması sonucunda büyük miktarlarda oksidan maddeler meydana gelmektedir. Oksidatif stresin meydana gelmesinin temelinde hemoglobinin parazit tarafından dejenerasyonu yatmaktadır.

Hemoglobin plazmodyum paraziti için en önemli amino asit kaynağıdır. Bu amino asitlerin yıkılması ile ortamın asitliği artmakta, toksik serbest demir (ferri/ferroprotoporfirin IX: Fp) ve reaktif oksijen türleri meydana gelmektedir (51). Fp'nin büyük çoğunluğu hemozin veya malarya pigmenti olarak bilinen kristal bir forma dönüşür (52). Alternatif detoksifikasyon yolları Fp dejenerasyonu, glutatyon ile reaksiyon ve Fp-bağlı proteinleri ile Fp detoksifikasyonuna neden olabilmektedir (53). Çok az miktarlardaki Fp bile nötralize duruma geçerken protein ve membranlarda redoks hasarlar, hücrelerde enzim inhibisyonu ve eritrositlerin parçalanmalarına neden olmaktadır (54). Bu metabolik oksidatif stres ürünlerinin haricinde bağışıklık sistemi tarafından da bu parazitlere karşı oksidatif stres ürünleri oluşturulmaktadır.

2.5.3. Oksidatif Stres, Ölçüm ve Değerlendirme

Serbest radikaller vücudumuzda besinlerin oksijen kullanarak enerjiye çevrilmesi sırasında oluşan metabolik yan ürünlerdir. Serbest radikaller (reaktif oksijen türleri) kararsız bir yapıdadırlar ve kararlı hale gelmek için hücrelere saldırarak hasar oluştururlar. Antioksidanlar ise serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücreleri bu hasarlardan korurlar. Serbest radikaller ve antioksidanlar vücutta dengede olmalıdır ki, antioksidanlar serbest radikalleri etkisiz hale getirebilsin. Eğer serbest radikal seviyesi, antioksidan seviyesine göre

artar ise serbest radikaller hücrelerde oksidatif hasarlara yol açar ve bu duruma oksidatif stres denir (55).

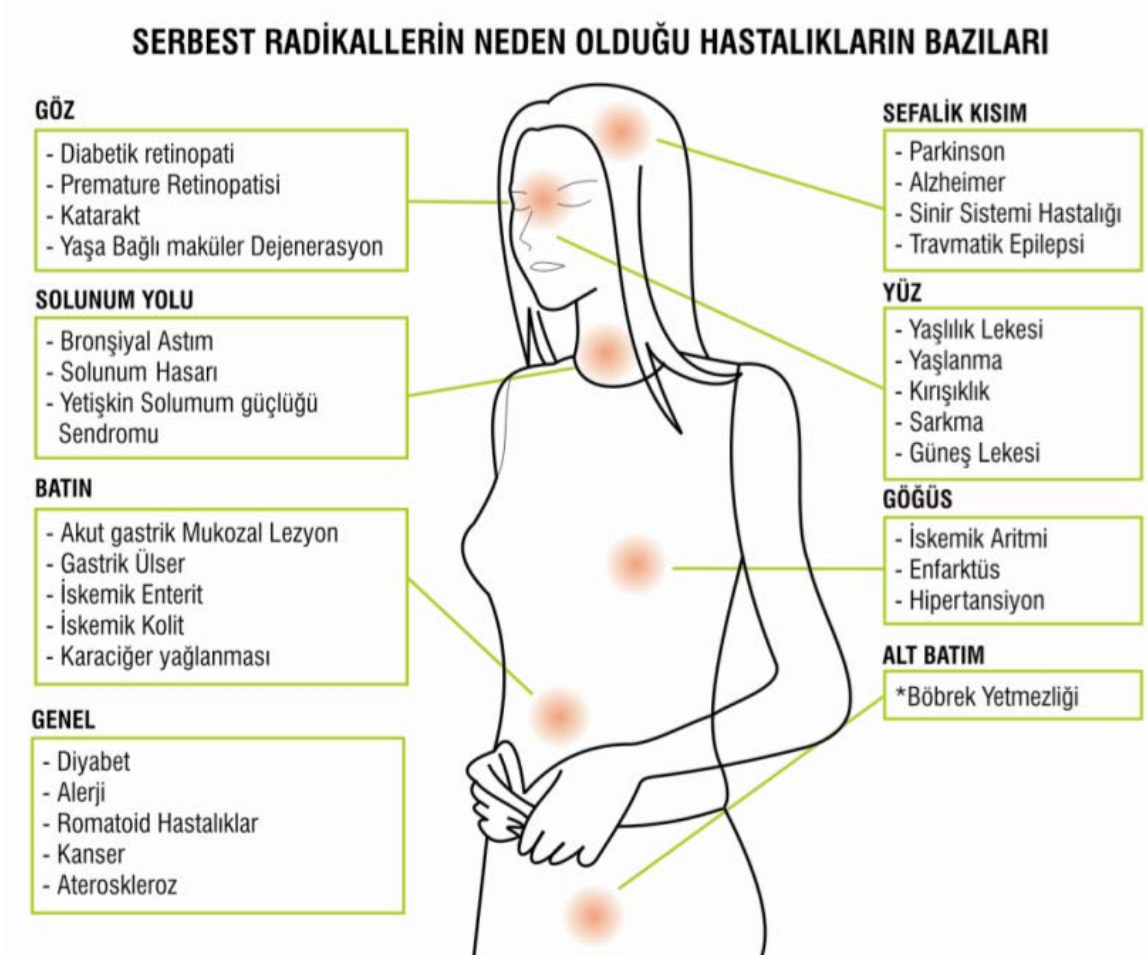
Oksidatif stres bir hastalık değildir, ancak hastalığa yol açabilecek ya da hızlandıracak bir etkidir. Genellikle koruyucu sağlık önlemleri için önemli bir uyarandır. Fakat tehlikeli olan oksidatif stresin herhangi bir semptomunun olmamasıdır. Bu durum tespit edilmez ve düzeltilmezse ciddi sağlık sorunlarına ve hastalıklara neden olabilir. Toksin ya da patojenlere maruz kalmak, zayıf antioksidan savunma sistemi, düzensiz yaşam şekli, aşırı yoğun egzersiz ve günlük metabolik ürünler, oksidatif strese neden olur. Bazı durumlarda oksidatif stres seviyesini normale göre daha fazla artırır (55).

Örneğin;

- Gebelik
- Hormon replasman tedavisi
- Doğum kontrol hapları
- Ağır egzersizler sonrasında
- Güneş ışınlarına fazla maruz kalınması
- Aşırı alkol tüketiminde
- Elektromanyetik radyasyon

- Sigara kullanımı
- Hava Kirliliği
- Kötü Beslenme
- Kronik inflamasyonlar

Şekil 5. Serbest radikallerin neden olduğu bazı hastalıklar.



2.5.4. Diyet ve Destek Besinlerle Serbest Radikalleri Azaltıp, Antioksidanları Arttırmak

Vücutta antioksidan defans sistemini etkileyen birçok faktör vardır: Bireysel genetik yapı ve vücudun maruz kaldığı çevresel etmenler. Maalesef modern yaşam şekli, çevre kirliliği, stres, düşük kaliteli besinler, dengesiz beslenme, daha çok serbest radikale maruz kalmamıza neden oluyor. Fizyolojik olarak üretilen antioksidanlar bu kadar serbest radikali nötralize etmek için yeterli olmayabiliyor. Antioksidanlardan zengin besin seçimleriyle beslenme düzenlenerek vücudun serbest radikallere karşı savunması artırılabilir. Meyve, sebze ve yağlı tohumları içeren bir beslenme düzeni; vitamin, antioksidan ve diğer antioksidan karakterindeki mikro besin öğeleri için iyi bir egzozen kaynak oluşturur ve oksidatif strese karşı hücrel cevabı artırır. Örneğin C vitamini gibi esansiyel vitaminler birçok farklı reaktif oksijen türleri üzerinde azaltıcı ve baskılayıcı etkisi vardır ve insan vücudunda sentezlenemez. Epidemiyolojik çalışmalar, antioksidanlardan zengin beslenen

insanların, sağlıklarının daha iyi olduğunu desteklemektedir. Dñnya sağlık örgñtü (WHO) epidemiyolojik çalışmaların sonucu, gñnlük en az 400 gr meyve ve sebze tüketimini önermektedir (55).

Hücresinin her parçası farklı bir antioksidan tarafından korunur. Bu nedenle çeşitli beslenmek önemlidir. Örneğin; serbest radikallere karşı, bazı besin öğeleri hücrenin içinde, bazıları hücre duvarının dışında, bazıları hücreyi çevreleyen kanda ve bazıları da hücre membranlarında savunma yapar. Bu nedenle hem egzogen hem de endojen antioksidanlara ihtiyacımız vardır.

2.6. HEMOGRAM PARAMETRELERİ

Tam kandaki hücreleri saymak için kullanılan testtir. Genel olarak WBC (lökositler), RBC (eritrositler), PLT (trombositler)'in sayıları ve diğer hesaplamaları içerir. Anemi, enfeksiyonlar, lösemi ve bazı kanama bozuklukları için yararlı bir testtir. Genel olarak bir hemogram testinin parametreleri ve bunların anlamları aşağıda özetlenmiştir (56).

2.6.1. WBC (White Blood Cell) Lökosit Sayısı

Enfeksiyon ve hastalıklara karşı vücudun primer savunma hücreleridir. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda attıkları viral enfeksiyonlarda azaldıkları söylenebilir.

Lösemiler, lökemoid reaksiyon, enfeksiyon, akut hemoliz, akut hemorajileri takiben, splenektomi sonrası erken dönemde, polisitemia vera, egzersiz, menstruasyon, soğuğa maruz kalma, anestezi, doğum, paroksizmal taşikardi, güneş ışığına maruz kalma, UV radyasyon, epilepsi, kusma, bulantı, elektrik şoku, kabakulak, su çiçeği, kronik enfeksiyonlar, lenfomalar, doku nekrozları, kemik iliğini tutan bazı tümörler, ilaç ya da metabolic intoksikasyon, hipersensitivite reaksiyonlarında kan düzeyinde artar. Tifo, paratifo, tularemi, bruselloz, influenza, kızamık, enfeksiyöz hepatitler, psittakoz, tifüs, kala azar, malarya, milier tüberküloz, septisemi, çok uzun süren bakteriyel enfeksiyonların sonunda, pernisiyöz anemi, aplastik anemi, hipersplenizm, Gaucher's hastalığı, Felty's sendromu, Chediak-Higashi sendromu, paroksizmal nocturnal hemoglobinüri, iyonize radyasyon nedeniyle, anaflaktik çok ve SLE neticesinde kan düzeyinde azalır.1-15 yaşlar arasında lökosit sayısı 20'li yaşlara oranla daha düşük saptanır. 30 yaşından sonra ise erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek seviyelerde gözlenir. Lökositleri, yani beyaz küreleri tiplerine göre ayıran hemogram cihazları piyasada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu cihazlar hem alt tiplerin sayısını, hem de

yüzdelerini vererek anormal dağılımların tespitine ve periferik yayma hazırlanmasına olanak sunmaktadırlar. Genel olarak lökosit alt tiplerini hatırlayacak olursak; (56).

- **Nötrofiller (GRAN, granüositler):** Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarla savaşta görevlidirler.
- **Lenfositler (LYMP):** Özellikle viral enfeksiyonlarda bağışıklık için yararlı hücrelerdir.
- **Monositler (MID):** Enfeksiyonlarla savaşta yararlıdır.
- **Eozinofiller (EO):** Allerjik ve parazitik enfeksiyonlarda ve deri hastalıklarında artarlar.
- **Bazofiller (BASO):** İltihabın kontrolünde etkilidirler.

2.6.2. RBC (Red Blood Cell) Eritrosit Sayısı:

Tam kanda oksijeni dokulara, karbondioksiti ise akciğerlere taşımada görevli kırmızı kürelerin sayımıdır ve genelde anemilerin değerlendirilmesinde kullanılır.

Polisitemi, şiddetli egzersiz, hemokonsantrasyon, yüksek irtifada bulunmak kan düzeyinde artırır. Anemiler, aplastik anemiye yol açan ilaç kullanımları, G6PDH eksikliği, immun mekanizma veya radyasyonla oluşan anemiler ise kan düzeyinde HCT nin azalma sebeplerindedir.

Eritrosit sayısı saat 17 ile 07 arasında ve yemeklerden sonra düşük saptanır. Uzun süreli venöz staz, yani kan alımında uzun süreli turnike uygulaması yanlış yüksek sonuçlara neden olur (56).

2.6.3. Hemoglobin (HGB)

Eritrositlerin dokulara oksijen taşımakla görevli kimyasal parçasıdır.

Polisitemi, şiddetli egzersiz, hemokonsantrasyon (dehidrasyon, yanıklar, şiddetli kusma, intestinal obstrüksiyon) kan düzeyinde HGB nin artmasına neden olur. Anemiler,

aplastik anemiye yol açan ilaç kullanımları, G6PDH eksikliği, immun mekanizma veya radyasyonla oluşan anemiler ise HGB nin kan düzeyinde azalmasına neden olur.

Hemoglobin düzeyi saat 17 ile 07 arasında ve yemeklerden sonra düşük saptanır. Uzun süreli venöz staz, yani kan alımında uzun süreli turnike uygulaması yanlış yüksek sonuçlara neden olur. 64-75 yaş arasındaki erkeklerde değerlerde düşme gözlenir (56).

2.6.4. Hematokrit (HCT)

Kanın hücresel kısmının sıvı kısmına oranla yüzdesel ifadesidir ve genelde anemilerin değerlendirilmesinde kullanılır.

Polisitemi, şiddetli egzersiz, hemokonsantrasyon, yüksek irtifada bulunmak kan düzeyinde HCT nin artmasına neden olur. Anemilerde ise HCT değeri düşer

Hematokrit düzeyi saat 17 ile 07 arasında ve yemeklerden sonra düşük saptanır. Uzun süreli venöz staz, yani kan alımında uzun süreli turnike uygulaması yanlış yüksek sonuçlara neden olur. 64-75 yaş arasındaki erkeklerde değerlerde düşme gözlenir. Sağlıklı hamile kadınlarda hamile olmayanlara oranla daha düşük bulunur (56).

2.6.5.MCH (Mean Cell Hemoglobin) Ortalama Hücre Hemoglobini:

Her bir eritrositteki ortalama hemoglobin ağırlığıdır ve şu formülle hesaplanır:
 $MCH(pg)=Hb(g/L)/litredeki_eritrosit_sayısı$.

Megaloblastik anemiler, nonmegaloblastik makrositoz, sigara içimi, alkol tüketimi, menapoz sonrası kadınlar, oral kontraseptif kullanımı, artmış yaş gibi durumlarda kan düzeyinde artar. Hipokrom mikrositer anemiler, demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi, talassemi, bazı hemoglobinopatiler, bazen hipertiroidizm de kan düzeyinde azaldığı görülür (56).

2.6.6.MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration) Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu:

Eritrositlerdeki ortalama hemoglobin konsantrasyonudur ve şu formülle hesaplanır:
 $MCHC(gHb/dL\ erit)=Hb(g/L)/Htc$.

Hereditör sferositoz, diğer sferositik anemiler de kan düzeyinde artar. Demir eksikliği anemisi, talassemi, bazı hemoglobinoatiler de ise kan düzeyinde azaldığı görölür (56).

2.6.7.MCV (Mean Cell Volume) Ortalama Hücre Hacmi:

Eritrositlerin ortalama hacmidir ve şu förmülle hesaplanır:
 $MCV(fL)=Htc/litredeki_eritrosit_sayısı$.

Megaloblastik anemiler, nonmegaloblastik makrositoz, sigara içimi, alkol tüketimi, menapoz sonrası kadınlar, oral kontraseptif kullanımı, artmış yaş gibi durumlarda kan düzeyinde artar.Hipokrom mikrositer anemiler, demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi, talassemi, bazı hemoglobinoatiler, bazen hipertiroidizm de kan düzeyinde azaldığı görölür (56).

2.6.8. RDW (Red Cell Distribution of Width) Eritrosit Dağılım Genişliği:

Test edilen tüm eritrositlerin çaplarının değişkenliğidir ve şu formülle hesaplanır:
 $RDW,\% = eritrosit_volümünün_standart_deviasyonu(fL)/MCV(fL) \times 100$.

Eritrosit hücre çapını değiştiren genellikle nutrisyonel anemiler; myelodisplastik, megaloblastik, myelofitizik, sideroblastik anemiler; homozigot talassemiler; bazı hemoglobinoatiler ve artmış retikülositoz gibi durumlarda kan düzeyinde artar. Homojen eritrositlerle karakterli kronik hastalık anemisi, akut kan kaybı, aplastik anemi, talassemi trait, hereditör sferosiroz, HbE hastalığı ve taşıyıcılığında ise normal aralıkta bulunur (56).

2.6.9. PLT (Platelet) Trombosit Sayısı:

Pıhtılaşmaya ve kanamanın durmasına yardımcı olan hücrelerdir. Değişik pıhtılaşma ve kanama bozukluklarında kullanılır. Bazı araştırmacılar MPV (mean platelet volume), yani ortalama trombosit hacmi parametresini trombositoz ve trombositopeni tanısında oldukça yardımcı olarak belirtmektedirler.

Myeloproliferatif hastalıklar, esansiyel trombositemi, polisitemi vera, KML, myeloid metaplazili myelofibrozis, enflamatuvar hastalıklar, anemiler, malign hastalıklar, operasyon sonrası, egzersiz sonrası ve trombositopeni iyileşmesinde kan düzeyinde artar. Hereditör olarak: Wiscott-Aldrich sendromu, izole trombositopeni, May-Hegglin anomalisi, Hb Köln,

Bernard-Soulier sendromu. Edinilmiş olarak: immun trombositopenik purpura, immunolojik hastalıklar, idiopatik aplastik anemi, myelofitizik proses, megaloblastik anemiler, şiddetli demir eksikliği anemisi, mikroanjiopatik hemolitik anemi, splenomegali, dalağın neoplastik hastalıkları, enfeksiyonlar, DIC, izoimmunizasyon, karaciğer hastalıkları, üremi, masif kan transfüzyonları, eklampsi de ise kan düzeyinde azaldığı görülür (56).



3.MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezine, hastaları için kan vermeye gelen, herhangi bir sağlık problemi bulunmayan 8 farklı kan grubuna sahip her biri 20 sağlıklı kişiden oluşan toplam 160 gönüllü kişiden oluşturuldu. Kan Merkezimize gönüllü olarak başvuran 18-55 yaş aralığında olan sağlıklı donörlerden kan grubu analizi için 3 ml tam kan örneği ve oksidatif stres parametrelerinin ölçümü için 5 ml kan alınarak santrifüj edildi ve serumlar yeterli sayıya ulaştığında çalışılmak üzere -80 derecede depolandı.

3.2. Örneklerin Hazırlanması ve Çalışılması

Kan alma işlemi başlamadan önce donörlerden 5 cc jelli biyokimya tüpüne ve 3 ml hemogram tüpüne antekubital venöz kanları alındı. Hemogram tüpüne alınan kanların hemen tam kan sayımlarına bakıldı ve kan gruplarını belirlemek için kan gruplama cihazına yüklendi. Biyokimya tüpüne alınan örnekler 10 dk dinlendikten sonra 4000 rpm de santrifüj edildi. Serumları ayrılan kanların serumları ependorflara alınarak daha sonra oksidan-antioksidan değerleri çalışılmak üzere -80 °C de derin dondurucuda saklandı.

3.3.Kullanılan Cihaz ve Aletler:

- Kan gruplama cihazı (Ortho Autovue Innova®)
- Kan grubu Antijenleri (Diagast®)
- Kan Grubu Kartları (Ortho Biovue System)
- Kan Sayım Cihazı (Abbott celldyn® 3700)
- Otoanalizör (Abbott Aeroset®)
- Santrifüj (Universal® 30 RF)
- Otomatik pipetler (Gilson®)
- Hassas terazi (Sartorius®)
- Derin dondurucu (-80 °C) (Uğur®)
- pH metre (Hanna®)

3.4.Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi. Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

3.5.Total Oksidant Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi.

3.6.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

3.7. Kan gruplarının belirlenmesi

Hemogram tüpüne alınan kanlar kan gruplarına bakmak için Ortho AutoVue İnnova® marka kan gruplama cihazına yüklendikten sonra ABO Rh sistemine göre sonuçları belirlenip kaydedildi.

3.8. Hemogram parametrelerinin ölçümü

Hemogram tüpündeki kanlar Abbott Cell-dyn 3700 tam kan sayım cihazında çalışıldıktan sonra bütün sonuçlar gruplara ayrılarak kaydedilmiştir.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS® Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasındaki dağılımın normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's *t* testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Araştırma Bulguları

Çalışmamızda ABO ve Rh kan antijenleri kullanılarak farklı kan gruplarına sahip her biri 20 sağlıklı kişiden oluşan demografik ve karakteristik bilgileri (yaş, cinsiyet, ağırlık ve BMI değerleri) birbirine yakın 8 grup oluşturuldu. Toplam 160 sağlıklı bireyden oluşturulan farklı kan grupları ile TOS, TAS, OSİ ile hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Tablo1 12. Kan gruplarına ait oksidatif stres ve hemogram parametreleri

	A Grubu (N=40)	B Grubu (N=40)	AB Grubu (N=40)	0 Grubu (N=40)	<i>p</i>
TAS, $\mu\text{mol trolox Eq./L}$	0,99±0,12 ^{***}	1,02±0,19 ^{b**}	1,14±0,12 ^{c**}	1,05±0,16	<0,001
TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Eq./L}$	24,57±7,22	23,69±6,40	21,85±6,18	24,26±8,05	0,310
OSİ, Arbitrary Unit	2,51±0,81 ^{a**}	2,39±0,82 ^{b**}	1,93±0,61 ^{c*}	2,28±0,62	0,004
WBC, $10^3/\mu\text{L}$	7,85±1,43	8,26±1,69	8,26±1,92	8,37±1,81	0,548
HGB, g/dL	13,83±1,44 ^{***}	13,91±1,80 ^{b***}	15,26±1,40 ^{c*}	14,43±1,73	<0,001
HCT, %	42,01±4,34 ^{***}	42,41±5,11 ^{b***}	46,74±4,20 ^{c**}	43,40±4,73	<0,001
PLT, $10^3/\mu\text{L}$	250,95±82,92	252,37±59,02	261,02±53,68	271,02±61,17	0,491
MPV, fL	9,17±1,59 ^{***}	9,38±1,54 ^{b***}	7,81±1,78 ^{c***}	9,20±1,61	<0,001

*: $p < 0,050$

** : $p < 0,010$

***: $p < 0,001$

a. A kan grubu ile AB kan grubu arasında anlamlı fark vardır.

b. B Kan grubu ile AB kan grubu arasında anlamlı fark vardır.

c. AB Kan grubu ile 0 kan grubu arasında anlamlı fark vardır.

Tablo 12’de kan gruplarına ait oksidatif stres ve hemogram parametreleri görülmektedir.

A Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS değeri B Rh (+)/(-) ve O Rh (+)/(-) kan gruplarına göre daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AB

Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS değeri A Rh (+)/(-) kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$). Yine O Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$).

A Rh (+)/(-) kan gruplarının OSİ değeri B Rh (+)/(-) ve O Rh (+)/(-) kan gruplarına göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AB Rh (+)/(-) kan gruplarının OSİ değeri A Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.010$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarının OSİ değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$). Yine O Rh (+)/(-) kan gruplarının OSİ değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$).

A Rh (+)/(-) kan gruplarının HGB değeri B Rh (+)/(-) ve O Rh (+)/(-) kan gruplarına göre daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AB Rh (+)/(-) kan gruplarının HGB değeri A Rh (+)/(-) kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarının HGB değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Yine O Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$).

A Rh (+)/(-) kan gruplarının HCT değeri B Rh (+)/(-) ve O Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AB Rh (+)/(-) kan gruplarının HCT değeri A Rh (+)/(-) kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarının HCT değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Yine O Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$).

A Rh (+)/(-) kan gruplarının MPV değeri B Rh (+)/(-) ve O Rh (+)/(-) kan gruplarına göre düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AB Rh (+)/(-) kan gruplarının MPV değeri A Rh (+)/(-) kan gruplarına göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarının MPV değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Yine O Rh (+)/(-) kan gruplarının MPV

değeri AB Rh (+)/(-) kan gruplarına göre daha yüksek ve istatiksl olarak anlamlıdır ($p<0,001$).



Tablo 13. Kan Gruplarının Rh(-) ve Rh (+) Faktörlerinin Oksidatif Stres ve Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	AB Rh(-)	0 Rh(-)	A Rh(-)	B Rh(-)	AB Rh(+)	0 Rh(+)	A Rh(+)	B Rh(+)	<i>p</i>
TAS	1,11±,10	1,12±0,13 ^{b**}	0,98±0,14	1,02±0,18	1,18±0,14	0,97±0,16	0,99±0,10	1,02±0,20	<0,001
TOS	25,15±6,45 ^{a**}	28,35±7,91 ^{b***}	22,01±5,84 ^{c*}	23,23±7,62	18,55±3,72	20,16±5,95	27,12±7,69	24,14±5,06	<0,001
OSİ	2,27±0,60 ^{a**}	2,52±0,69 ^{b*}	2,24±0,52 ^{c*}	2,31±0,90	1,59±0,41	2,04±0,45	2,78±0,97	2,46±0,75	<0,001
WBC	8,69±1,79	8,37±1,77	8,04±1,51	7,69±1,66 ^{d*}	7,84±1,99	8,38±1,89	7,67±1,37	8,84±1,37	0,215
HGB	15,60±1,26	15,61±1,24 ^{b***}	14,06±1,48	13,46±1,77	14,93±1,49	13,25±1,50	13,60±1,39	14,37±1,75	<0,001
HCT	48,37±3,82 ^{a*}	46,75±2,80 ^{b***}	42,64±4,45	41,94±4,77	45,11±4,00	40,04±3,80	41,38±4,24	42,88±5,51	<0,001
PLT	280,50±51,34	267,00±48,05	264,00±79,86	244,40±61,24	241,55±49,80	275,05±73,06	237,90±85,89	260,35±57,15	0,301
MPV	7,54±1,82	8,05±1,31 ^{b***}	8,31±1,57 ^{c***}	9,20±1,48	8,09±1,73	10,34±0,94	10,03±1,07	9,57±1,62	<0,001

*: $p < 0,050$

** : $p < 0,010$

***: $p < 0,001$

- AB Rh(-) kan grubu ile AB Rh(+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- 0 Rh(-) kan grubu ile 0 Rh(+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- A Rh(-) kan grubu ile A Rh(+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- B Rh(-) kan grubu ile B Rh(+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.

Tablo:13 de kan gruplarının Rh(-) ve Rh(+) faktörlerine ait oksidatif stres ve hemogram parametreleri görülmektedir.

O Rh (-) kan grubunun TAS değeri O Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$). Ancak diğer kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

AB Rh (-) kan grubunun TOS değeri AB Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$). O Rh (-) kan grubunun TOS değeri O Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). A Rh (-) kan grubunun TOS değeri A Rh (+) kan grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$). Ancak B Rh (-) ve B Rh (+) kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

AB Rh (-) kan grubunun OSİ değeri AB Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,010$). O Rh (-) kan grubunun OSİ değeri O Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$). A Rh (-) kan grubunun OSİ değeri A Rh (+) kan grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$). Ancak B Rh (-) ve B Rh (+) kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

B Rh (-) kan grubunun WBC değeri B Rh (+) kan grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$). Ancak diğer kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

O Rh (-) kan grubunun HGB değeri O Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ancak diğer kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

AB Rh (-) kan grubunun HCT değeri AB Rh (+) kan grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,050$). O Rh (-) kan grubunun HCT değeri O Rh (+) kan grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ancak diğer kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

Kan Grupları arasında PLT değerlerine bakıldığında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

O Rh (-) kan grubunun MPV değeri O Rh (+) kan grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). A Rh (-) kan grubunun MPV değeri A Rh (+) kan grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ancak diğer kan grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

Tablo 14. Rh Faktörüne göre Grupların Karşılaştırılması

	Rh(-)	Rh(+)	P
TAS, mmol trolox Eq./L	1,06±0,15	1,04±0,17	0,460
TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Eq./L}$	24,69±7,28	22,49±6,61	0,048
OSİ, Arbitrary Unit	2,34±0,69	2,22±0,80	0,329
WBC, $10^3 /\mu\text{L}$	8,19±1,70	8,18±1,75	0,955
HGB, g/dL	14,68±1,67	14,03±1,65	0,015
HCT, %	44,92±4,80	42,35±4,75	0,001
PLT, $10^3 /\mu\text{L}$	263,97±61,59	253,71±68,32	0,320
MPV, fL	8,28±1,64	9,50±1,61	<0,001

Tablo:14 de kan gruplarının Rh(-) ve Rh(+) faktörlerine Rh Gruplarının karşılaştırılması görülmektedir.

Rh Faktörlerine göre gruplar karşılaştırıldığında Rh (-) faktörüne sahip olan grupların TOS değerinin Rh (+) içeren gruplara göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,048$).

Rh Faktörlerine göre gruplar karşılaştırıldığında Rh (-) faktörüne sahip olan grupların HGB değerinin Rh (+) içeren gruplara göre yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,015$).

Rh Faktörlerine göre gruplar karşılaştırıldığında Rh (-) faktörüne sahip olan grupların HCT değerinin Rh (+) içeren gruplara göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,001$).

Rh Faktörlerine göre gruplar karşılaştırıldığında Rh (-) faktörüne sahip olan grupların MPV değerinin Rh (+) içeren gruplara göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 15. A Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu

		TOS	OSI	WBC	HGB	HCT	PLT	MPV
TAS	<i>r</i>	,152	-,295	-,218	,562	,573	-,216	-,004
	<i>p</i>	,349	,064	,176	,000	,000	,181	,979
TOS	<i>r</i>		,886	-,098	,144	,098	-,063	,122
	<i>p</i>		,000	,545	,375	,546	,699	,452
OSI	<i>r</i>			,033	-,106	-,155	,008	,130
	<i>p</i>			,842	,513	,338	,961	,424
WBC	<i>r</i>				-,075	-,132	,316	-,101
	<i>p</i>				,646	,417	,047	,536
HGB	<i>r</i>					,951	,047	-,205
	<i>p</i>					,000	,772	,205
HCT	<i>r</i>						,021	-,282
	<i>p</i>						,899	,078
PLT	<i>r</i>							-,415
	<i>p</i>							,008

Tablo 15 de A Rh(-) ve Rh(+) kan gruplarına ait korelasyon tablosu görülmektedir.

A Rh (+)/(-) kan gruplarında TAS değeri ile HGB ve HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,562$, $p<0,001$, $r=0,573$, $p<0,001$).

A Rh (+)/(-) kan gruplarında TOS değeri ile OSİ değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0,886$, $p<0,001$).

A Rh (+)/(-) kan gruplarında HGB değeri ile HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0,951$, $p<0,001$).

Tablo 16. B Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu

		TOS	OSI	WBC	HGB	HCT	PLT	MPV
TAS	<i>r</i>	,142	-,536	,007	,588	,704	-,166	-,332
	<i>p</i>	,381	,000	,964	,000	,000	,307	,036
TOS	<i>r</i>		,731	,199	-,028	-,099	,171	,142
	<i>p</i>		,000	,219	,864	,543	,290	,382
OSI	<i>r</i>			,171	-,428	-,549	,247	,335
	<i>p</i>			,291	,006	,000	,125	,034
WBC	<i>r</i>				,157	,089	,012	,017
	<i>p</i>				,332	,587	,944	,916
HGB	<i>r</i>					,918	,126	-,367
	<i>p</i>					,000	,439	,020
HCT	<i>r</i>						,039	-,431
	<i>p</i>						,811	,005
PLT	<i>r</i>							-,224
	<i>p</i>							,165

Tablo 16' da B Rh(-) ve Rh(+) kan gruplarına ait korelasyon tablosu görülmektedir.

B Rh (+)/(-) kan gruplarında TAS değeri ile OSI değeri arasında negatif korelasyon TAS değeri ile HGB ve HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r= -0,536$, $p<0,001$, $r=0,588$, $p<0,001$, $r=0,704$, $p<0,001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarında TOS değeri ile OSI değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0,731$, $p<0,001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarında OSI değeri ile HCT değeri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,549$, $p<0,001$).

B Rh (+)/(-) kan gruplarında HGB değeri ile HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,918$, $p<0,001$).

Tablo 17. AB Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu

		TOS	OSI	WBC	HGB	HCT	PLT	MPV
TAS	<i>r</i>	-,188	-,515	-,067	,256	,194	-,276	,018
	<i>p</i>	,244	,001	,681	,111	,231	,085	,912
TOS	<i>r</i>		,933	,458	,181	,267	,247	-,087
	<i>p</i>		,000	,003	,263	,095	,124	,595
OSI	<i>r</i>			,402	,069	,164	,291	-,083
	<i>p</i>			,010	,671	,311	,068	,612
WBC	<i>r</i>				,085	,038	,327	-,167
	<i>p</i>				,603	,815	,040	,303
HGB	<i>r</i>					,915	-,267	,100
	<i>p</i>					,000	,096	,540
HCT	<i>r</i>						-,145	,080
	<i>p</i>						,372	,624
PLT	<i>r</i>							-,558
	<i>p</i>							,000

Tablo 17 de AB Rh(-) ve Rh(+) kan gruplarına ait korelasyon tablosu görülmektedir.

AB Rh (+)/(-) kan gruplarında TAS değeri ile OSI değeri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r= -0,515$, $p<0,001$).

AB Rh (+)/(-) kan gruplarında TOS değeri ile OSI ve WBC değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,933$, $p<0,001$, $r=0,458$, $p=0,003$).

AB Rh (+)/(-) kan gruplarında OSI değeri ile WBC değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,402$, $p=0,010$).

AB Rh (+)/(-) kan gruplarında HGB değeri ile HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,915$, $p<0,001$).

AB Rh (+)/(-) kan gruplarında PLT değeri ile MPV değeri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,558$, $p<0,001$).

Tablo 18. 0 Rh (+)/(-) Kan Grubuna ait Korelasyon Tablosu

		TOS	OSI	WBC	HGB	HCT	PLT	MPV
TAS	<i>r</i>	,544	,119	,040	,510	,508	-,274	-,302
	<i>p</i>	,000	,463	,807	,001	,001	,087	,059
TOS	<i>r</i>		,892	,013	,338	,333	-,090	-,346
	<i>p</i>		,000	,935	,033	,036	,581	,029
OSI	<i>r</i>			,027	,144	,145	,056	-,279
	<i>p</i>			,870	,374	,373	,732	,082
WBC	<i>r</i>				,085	,011	,109	,008
	<i>p</i>				,603	,948	,504	,962
HGB	<i>r</i>					,970	-,158	-,537
	<i>p</i>					,000	,331	,000
HCT	<i>r</i>						-,240	-,490
	<i>p</i>						,135	,001
PLT	<i>r</i>							-,207
	<i>p</i>							,200

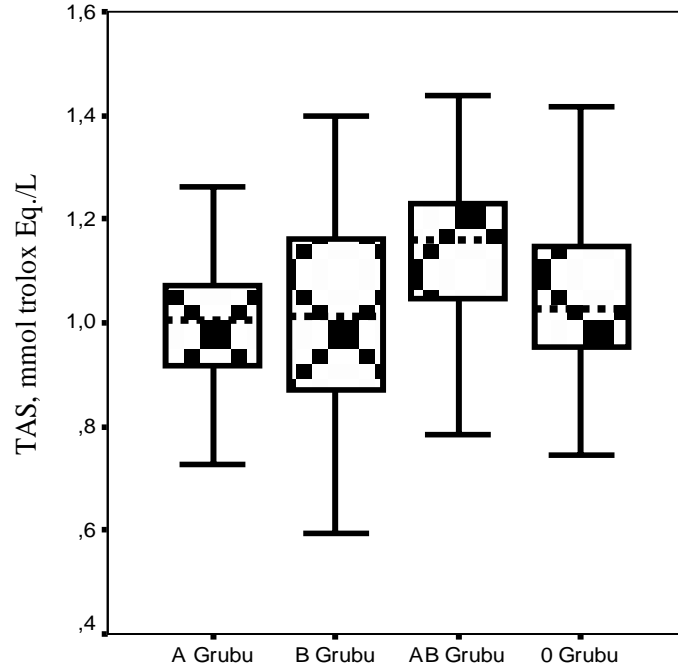
Tablo 18 de O Rh(-) ve Rh(+) kan gruplarına ait korelasyon tablosu görülmektedir.

O Rh (+)/(-) kan gruplarında TAS değeri ile TOS, HGB ve HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r= 0,544, p<0,001, r=0,510, p=0,001, r=0,508, p=0,001$).

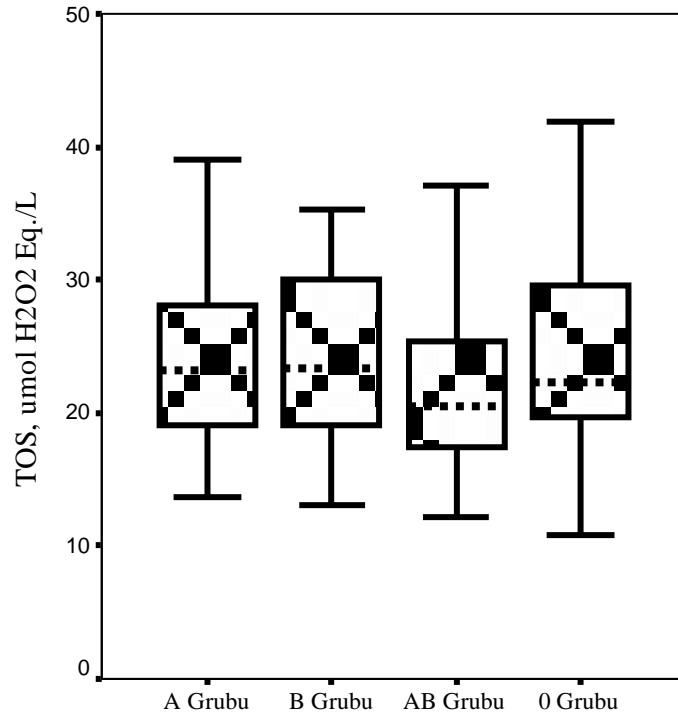
O Rh (+)/(-) kan gruplarında TOS değeri ile OSİ, HGB ve HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r= 0,892, p<0,001, r=0,338, p=0,033, r=0,333, p=0,036$).

O Rh (+)/(-) kan gruplarında HGB değeri ile HCT değeri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,970, p<0,001$).

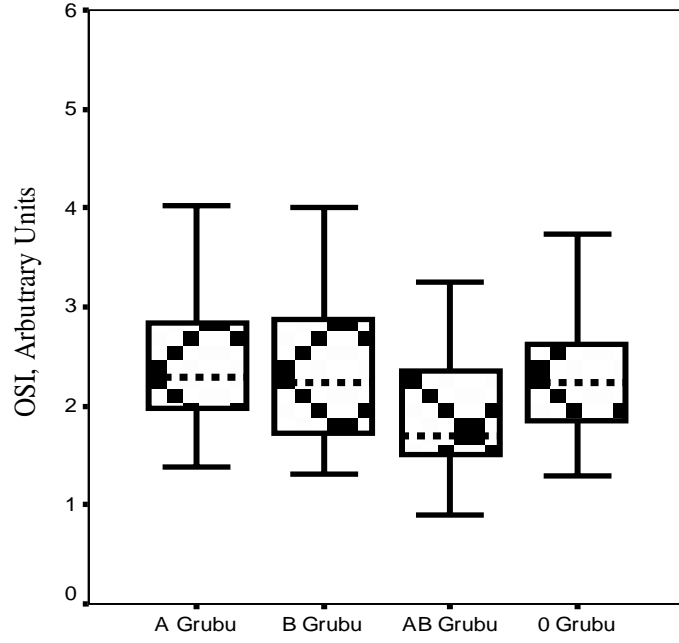
Şekil 6. Kan gruplarının içerdiği Total Antioksidan Status Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



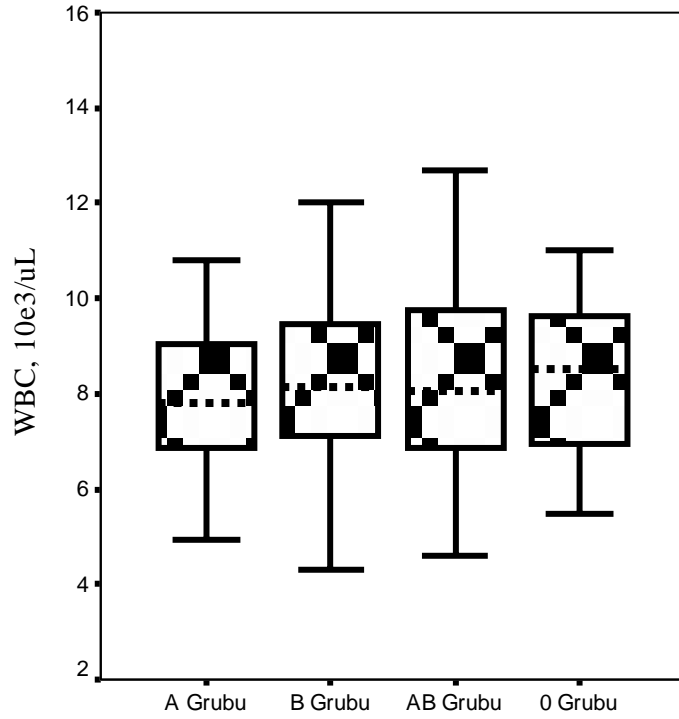
Şekil 7. Kan gruplarının içerdiği Total Oksidan Status Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



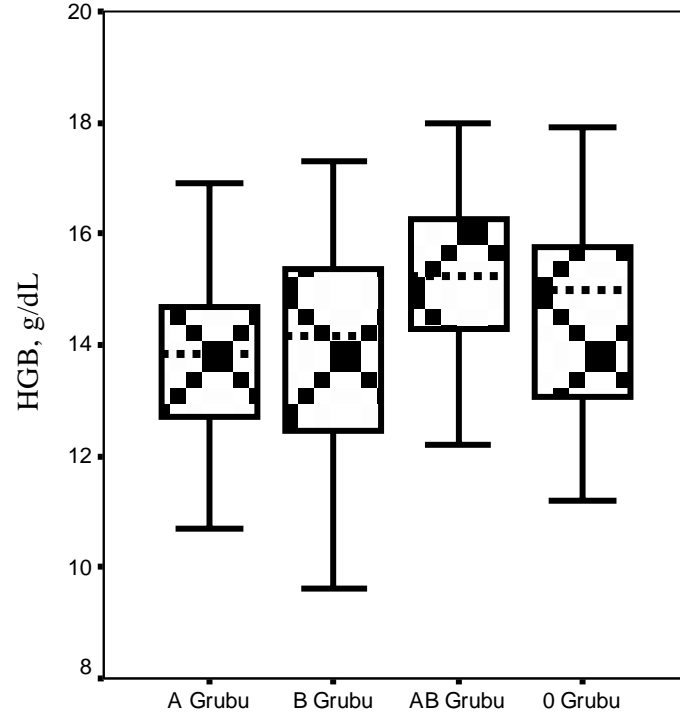
Şekil 8. Kan gruplarının içerdiği Oksidatif Stres İndeksi Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



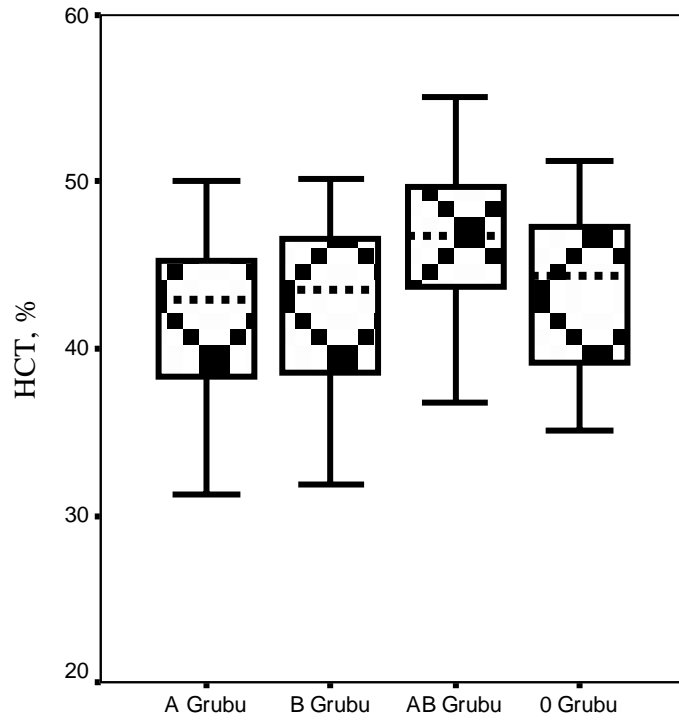
Şekil 9. Kan gruplarının içerdiği WBC Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



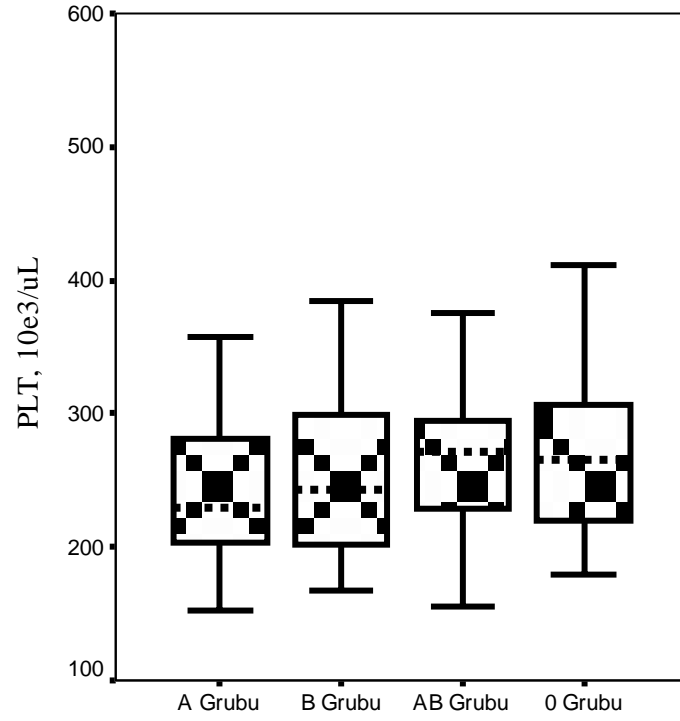
Şekil 10. Kan gruplarının içerdiği HGB Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



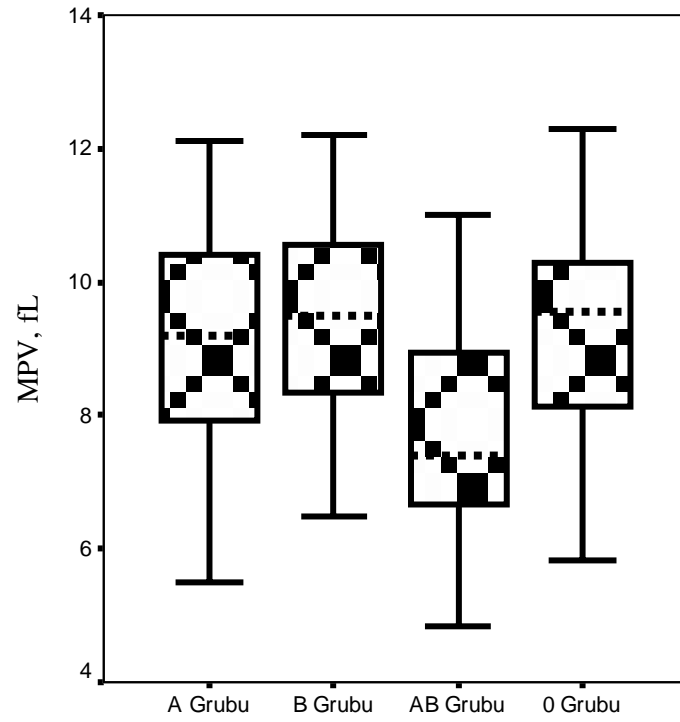
Şekil 11. Kan gruplarının içerdiği HCT Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



Şekil 12. Kan gruplarının içerdiği PLT Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



Şekil 13. Kan gruplarının içerdiği MPV Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



5. TARTIŞMA

Kan grupları hakkında yapılan çalışmalar ve literatür taraması sonuçlarında bu konunun sürekli güncel ve üzerinde durulması gereken bir konu olduğu izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda genel olarak ABO kan grubu sistemi ele alınmıştır (61- 65). Az sayıda çalışmada P sistemi, MN sistemi, Lewis antijeni gibi farklı kan grubu sistemlerini konu alan araştırmalarda görülmüştür.(66, 67). Bizde yaptığımız bu çalışmada ABO ve Rh Sistemlerini kullanarak sonuçlarımızı buna göre değerlendirdik.

Araştırmaya katılan kişilerin büyük çoğunluğunun şehirde yaşayan ve genellikle Şanlıurfa doğumlu olan kişiler olmasına dikkat edildi. Araştırmanın belli bir bölgeyi yansıtmaması bakımından bu veriler oldukça önemli bulunmuştur. Daha öncede buna benzer çalışmaların yapıldığı, farklı bölgelere özgü verilerin elde edilmesine yönelik spesifik konuların ele alınıp araştırıldığı gözlenmiştir (68- 73).

Kan gruplarıyla ilişkisi araştırılmış belli başlı hastalık grupları olarak; bulaşıcı hastalıklar, hepatit, şeker hastalığı, kemik ve eklem rahatsızlıkları, romatizmal hastalıklar, psikolojik rahatsızlıklar, alerjik hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları, böbrek hastalıkları gibi çeşitli hastalık grupları oluşturmuştur. Yapılan araştırmalar sonucunda belirtilen hastalık ve hastalık gruplarıyla bilinen kan grubu genetikleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır (59). Çalışmamızda ise AB Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS, HGB ve HCT değeri diğer kan gruplarına göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. MPV ve OSI değeri düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Antioksidanlar vücudumuzun savunma sistemleri olarak oldukça önemli fonksiyonlar görmektedirler. Gerek enfeksiyöz akut hastalıklar gerekse inflamatuvar durumlar ve diyabet gibi kronik hastalıklar ve gerekse de osteoartrit ve kanser gibi dejeneratif hastalıklarda hem koruyucu hem de tedavi edici etkinlikleriyle etiyopatogenetik ve fizyolojik iyileşmelerde büyük roller oynamaktadırlar. AB kan grubuna sahip kişilerde toplam antioksidan kapasitenin diğer kan gruplarına göre yüksek olması ve oksidatif stres indeksinin de düşük olması bu kişilerin pek çok patolojik duruma karşı vücut mücadelesi bakımından daha şanslı olabileceklerini göstermektedir. Yapılan son yayınlar incelendiğinde kan grupları ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bağ olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada

Duke Üniversitesi Tıp Merkezi araştırmacılarının 15.000'den fazla hasta üzerinde yaptıkları araştırmada AB kan grubuna sahip hastalarda kalp by-pass ameliyatı sonrası ölüm diğer kan gruplarına (O, A ve B Kan gruplarına) göre % 20 daha az olduğu görölmüştür (60). Bizim Yaptığımız çalışmada AB kan gruplarına sahip kişilerin TAS değerinin diğer kan gruplarına göre daha yüksek olmasında bu calismayi teyit etmekte TAS değerini yüksek olan bu kişilerin kalp by-pass ameliyatı sonrası sağkalım ve iyileşme oranının daha yüksek olma ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Ayrıca kan grupları ile kanser arasında birçok çalışma yapılmıştır. Kan grubu ve kanser vakaları arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. (70-72, 74-79). Perim ve arkadaşları (74), akciğer kanseri tipleri ile kan grupları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, O kan grubunda daha çok küçük hücreli karsinom, A grubunda adenokarsinom, B grubunda küçük hücreli karsinom, AB grubunda ise büyük hücreli karsinomun daha sık göröldüğü; B grubunda büyük hücreli karsinom, AB grubunda ise adenokarsinomun hiç görölmediği saptanmıştır.

Wang W. ve ark. (70) Özafogus karsinomu ile ABO kan grubu arasında ilişkiyi belirlemek için yaptıkları çalışmada B kan grubuna sahip kişilerin özafogus karsinomuna yakalanma riski diğer kan gruplarına (A, O ve AB kan gruplarına) göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlenmişlerdir. Kumar N. ve ark. (76). ABO kan grupları ile özafogus kanserine yakalanma sıklığını belirlemek için yaptıkları çalışmada ABO genotip ve özafogus skuamoz hücreli karsinom arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. B kan grubuna sahip kişilerde özafogus kanser riskinin daha yüksek olduğu görölmüştür.

Zhang BL. ve ark. (77). ABO kan grupları ve kanser riski arasındaki ilişkiyi sistemik bir inceleme ve meta analiz yöntemiyle yaptıkları araştırmada, A kan grubuna sahip kişilerde mide, pankreas, yumurtalık ve nazofarenks (üst yutak) kanseri riskinin arttığı görölmüştür. O kan grubuna sahip kişilerde ise mide kanseri riskinin azaldığı görölmüştür. Bu çalışmada A kan grubuna sahip kişilerde artış görölürken O kan grubuna sahip kişilerde azalma olduğu görölmüştür.

Singh K. ve ark. (78) farklı kan grupları arasındaki çeşitli baş ve boyun kanserleri arasındaki ilişkiyi inceleyen analitik çalışmalarında, O kan gruplarında ağız kanserinde B, A ve AB kan gruplarına oranla yüksek sayıda göröldüğü ayrıca A ve B kan gruplarının ağız kanserleri, yemek borusu kanseri ve tükürük bezi kanserinin gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olarak

bulunmuştur. Cao X. ve ark. (79) kolon kanseri hastalarda ABO kan grubu ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, yapılan ölçümlerde AB kan grubuna sahip kişilerde A, B ve O kan grubuna göre daha fazla sağkalım gözlemlenmiştir ve AB kan grubu kolon kanseri olan hastalar için bir prognostik faktör olduğunu söylemek mümkündür şeklinde sonuç çıkarmışlardır. Bu çalışma da yine bizim sonuçlarımızla uyumakta AB gruplu kişilerde patolojik durumlara karşı direnç ve düzeme oranlarının daha yüksek olduklarını göstermektedir. Mortazavi H. ve ark. (71) İranlı hastalarda ağız kanseri ve ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi inceledikleri vaka kontrol çalışmasında. Kan grubu B olan hastalarda ağız kanseri B grubu kontrollere göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur.

Klatte T.ve ark. (72) radikal sistektomi ile tedavi edilen mesane ürotelyal kanserli hastalarda mortalite üzerine ABO kan tipinin etkisini araştırdıkları çalışmada kan grubu B olan hastalarda lenfovasküler invazyonu ($p= 0.010$) ve pozitif yumuşak doku marjı ($p= 0.008$) daha büyük bir olasılık ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bu çalışmalardan da anlaşıldığı üzere kan grubu ile kanser arasındaki ilişkiyi görmek mümkündür. Bu çalışmalara göre kan grupları arasında kansere yakalanma riski en düşük olan kan grubu AB kan grubudur. Yapmış olduğumuz çalışmada bunu kanıtlar niteliktedir. TAS değeri yüksek olan kişiler kansere karşı diğer kişilere göre daha dayanıklıdır. Çalışmamızda AB kan gruplarına ait TAS değerlerinin diğer gruplara göre yüksek, OSI değerlerinin de düşük olması da bunu kanıtlamaktadır.

Rh Faktörüne göre gruplar karşılaştırıldığında Rh (-) faktörüne sahip kan gruplarında TOS, HGB ve HCT, Rh (+) faktöre sahip kan gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca MPV değeri daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rh (-) kişilerde toplam oksidatif durumun daha yüksek olması Rh faktörünün de vücudun direnç durumunun belirlenmesi bakımından önemli olduğunu, pozitif olan kişilerde patolojik durumlara karşı dayanıklılığın daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Fakat bu konuda çalışmamızı teyit edecek fazla bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Tursen ve ark. (75). ABO kan grupları ve deri kanserleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri araştırmada; kontroller içinde kan grubu A hastaların daha yüksek kan grubu O'ın daha düşük olmasına rağmen, farklılıklar anlamlı değildi. Vakalar ve kontroller arasında kan grubu B ve AB, Rh faktörün dağılımları da anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Kan grubu ve sıtma arasındaki bağlantı ya da çeşitli kan hastalıklarıyla kan grubu bilgilerinin karşılaştırılması gibi konularda da pekçok çalışmaya rastlanmıştır. Cserti ve Dzik (80)

ABO kan grupları ve *Plasmodium falciparum* sıtması arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; ABO kan grubu dağılımlarını, O kan grubuna sahip kişilerdeki *Plasmodium falciparum* enfeksiyonunun doğal seçim baskılarının tutarlı olduğunu bildirmişlerdir. Uneke (81) yaptığı araştırmasında aynı şekilde ABO kan grubu sistemiyle *Plasmodium falciparum* sıtması arasında bir ilişki olup olmadığını, bu konuda eski çalışma ve kanıtları göz önünde bulundurarak yapmıştır. O Kan grubuna sahip kişilerin *P.falciparum* malaria nın sebep olduğu bu hastalığa dirençli olduğunu gözlemlemiştir.

Ayrıca TAS ile sistain C arasında bir ilişki olduğunu tespit eden bir çalışma da Demircan N ve ark tarafından Metabolik sendromlu hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada serum sistatin C, malondialdehit ve total antioksidan durum değerlendirilmiş, sistatin C ve malondialdehit düzeylerinin arttığı ancak TAS düzeylerinin azaldığını tespit ederek, sistain C'nin metabolik sendromun patogenezinde önemli bir gösterge olabileceğini söylemişlerdir (82). Ayrıca TAS ve TOS değerlerinin diğer sitokinlerle ilişkilerinin araştırıldığı pek çok çalışmada hastalıkların patogenezi ve tedavilerinin aydınlatılmasına ışık tutmaktadır .Bu hususta yapılan çalışmaları kan gruplarını da göz önüne alınarak planlamak literatüre çok daha anlamlı katkılar sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; kan grubu ve TOS, TAS, OSİ ile hemogram parametreleri arasındaki ilişkileri değerlendirdik. AB Rh (+)/(-) kan gruplarının TAS, HGB ve HCT değerleri diğer kan gruplarına göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. MPV ve OSI değeri düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatürle birlikte bizim çalışmamızı da dikkate alarak bulgularımız ışığında sonuç olarak şunları söyleyebiliriz:

- 1) Kan grupları ve Rh faktörünün pozitif veya negatif olması vücudumuzun patolojik durumlara karşı doğal mukavemetinin sağlanması ve muhafaza edilmesinde büyük önem taşımaktadır.
- 2) Farklı kan gruplarına sahip kişilerin değişik hastalıklara karşı gösterdikleri yanıtta birbirinden farklı olmaktadır.
- 3) AB kan grubuna sahip kişiler diğer kan gruplarına sahip kişilere göre pek çok hastalığa karşı daha dirençli, tedavilerinin etkinliği ve sağkalım ihtimalleri bakımından daha şanslı görülmektedir.

Sonuç olarak, literatürde ilk olarak ele aldığımız bu konunun kan gruplarındaki numune sayılarının arttırılarak daha farklı parametrelerle ilişkilerinin detaylı bir şekilde daha derin bir şekilde ileri çalışmalarla incelenmesi hem sonuçlarımızın teyit edilmesi hem de literatüre bilimsel katkı sağlaması bakımından büyük önem taşımaktadır. Buradan elde edilecek sonuçlarla kan gruplarına göre kişilerin daha sağlıklı yaşam standartlarına ulaşması anlamında yönlendirilmesi de yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011.
2. Engelfriet CP, Meulenbroek AJ., Immunohaematology. Sanquin reagents; Amsterdam, 2003.
3. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarlet K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 2003;135: 331-336.
4. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress : a review. *Med. Sci. Monit.*2004;10: 141-147.
5. Ufuk Mercan, Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi: YYU. Vet. Fak. Derg. 2004; 15(1-2):91-96
6. Cochran CG, Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med.*, 92: 235-305.
7. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112– 9.
8. Erel O, Kocyigit A, Avcı S, Aktepe N, Bulut V. Oxidative Stress and antioxidative status of Plasma and Erythrocytes in Patient with Vivax Malaria. *J. Clinical Biochemistry* 1997; 30(1): 632–39.
9. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry* 2005; 47(5): 119– 29.

10. Ulusal Kan Merkezleri ve Tranfüzyon Tıbbi Kursu XII Temel Kurs Kitabı. 2009.
11. Standarts for Blood Banks and Transfusion Services; 24th edition, 2006.
12. Technical Manuel. Virginia Vengelen-Tyler. 13th Ed, AABB; Bethesda, Maryland, 1999.
13. Ulusal Kan Merkezleri ve Tranfüzyon Tıbbi Kursu XIV Temel Kurs Kitabı. 2011.
14. http://tr.wikipedia.org/wiki/Kan_grubu
15. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89-96.
16. Kose K, Yazici C, Cambay N, et al: Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behcet's disease. Tohoku J Exp Med 2002;197:9-16
17. Saglam K, Serce AF, Yilmaz MI, et al: Trace elements and antioxidant enzymes in Behcet's disease. Rheumatol Int 2002;22:93-96.
18. Dogan P, Tanrikulu G, Soyuer U, et al: Oxidative enzymes of polymorphonuclear leucocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin, and copper levels in Behcet's disease. Clin Biochem 1994;27:413-418.
19. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. Am J Pathol 1996;148:291-300.
20. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Byks H, et al. Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 1995; 27: 193-197.

21. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 329-333.
22. Halliwell, B. "Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease", *Am. J. Med.* 1991; 91: 14-21.
23. Akkuş, İ. "Serbest radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri", Mimoza Yayınları. Konya, 1995.
24. Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C., Mecocci, C. "Potential markers of oxidative stress in stroke", *Free Radical Biology&Medicine*, 2005; 39: 841-852.
25. Sözmen, E.Y. "Yaşlanma biyokimyası", In Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y.(Eds) *İnsan biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara. 2002;665-674.
26. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. " Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease", An overview (Packer, L., Glazer, A.N., Eds.). *Oxygen Radicals in Biological Systems. Methods in Enzymology*, 186, Academic Pres Inc., New York, 1990;1-19,
27. Aleynik, I.S., Leo, A.M., Ma, Y., Aleynik, K.M., Lieber, S.C. "Polyenylphosphatidylcholine Prevents Carbon Tetrachloride-Induced Lipit Peroxidation while it Attenuates Liver Fibrosis", *J. Heptol.* 1997; 27: 554-561.
28. Bruce, A.F., Crapo, J.D. "Biology of Disease", *Free Radicals and Tissue Injury Lab. Invest.* 1982; 47(5): 412-426.
29. Burtis, C.A., Ashwood, E.R. "Tietz Textbook of Clinical Chemistry", W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999.

30. Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine*, 1992;13(4), 341-390.
31. Rikans, L. E., & Hornbrook, K. R. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1997; 1362(2), 116-127.
32. Oesch, F. "Metabolism of carcinogens, possibilities for modulation", *Acta. Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 1984; 55 (Suppl.)2: 15-33.
33. Shacter, E. "Protein oxidative damage", *Methods Enzymol*, 2000;319: 428-436.
34. Stadtman, E.R., Levine, R.L. "Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins", *Amino Acids*, 2003;25: 207-218.
35. Berlett, B.S., Stadman, E.R. "Recent advances in the analysis of oxidized proteins", *Amino Acids*, 2003;25: 221-226.
36. Stadman, E.R., Levine, R.L. "Protein oxidation", *Ann. NY Acad. Sci.*2000; 899: 191-208.
37. Grune, T. "Oxidative stress, aging and the proteasomal system", *Biogerontology*, 2000;1: 31-40.
38. Shacter, E. "Quantification and significance of protein oxidation in biological samples", *Drug Metab. Rew.*2000; 32: 307-326.
39. Davies, M.J., Fu, S., Wang, H., Dean, R.T. "Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease", *Free Radic. Biol. Med.* 1999;27: 1151-1163.

40. Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroğlu, M., Lunec, J. “Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation and disease”, *FASEBJ*, 2003; 17: 1195-1214.
41. Evans, M.D., Cooke, M.S. “Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids”, *BioEssays*, 2000; 26: 533-542.
42. Bebe, F.N. Panemangalore, M. “Exposure to low doses of endosulfon and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissue of rats”, *J. Environ. Sci. Health B*, 2003; 38: 349-363.
43. Ahmad, S. “Oxidative stress and antioxidant defenses in biology” Chapman and Hall Inc, London, 1995.
44. Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C., Mecocci, C. “Potential markers of oxidative stress in stroke”, *Free Radical Biology & Medicine*, 2005; 39: 841-852.
45. Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M., Scoullas, M. “Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2006; 64: 178- 189.
46. Pabón A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *J. Clinical Biochemistry* 2003; 36(5): 71–78.
47. Maguire PA, Sherman IW. Phospholipid composition, cholesterol content and cholesterol exchange in *Plasmodium falciparum* infected red cells. *J. Mol Biochem Parasitol* 1990; 38(8): 105-112.
48. Kharazmi A, Jepsen S, Andersen BJ. Generation of reactive oxygen radicals by human phagocytic cells activated by *Plasmodium Falciparum*. *J. Immunol* 1987; 25(5): 335-41.
49. Sies H. Antioxidant activity in cells and organs. *J. Am Rev Respir Dis* 1987; 136(9): 478-80.

50. Gutteridge JMC. Antioxidant properties of the proteins ceruloplasmin, albumin and transferrin: a study of their activity in serum and synovial fluid from patient with rheumatoid arthritis. *J. Biochim Biophys Acta* 1986; 869(36): 119-27.
51. Tilley L, Loria P, Foley M, Totowa RJ. Chloroquine and other quinoline antimalarials. *Antimalarial Chemotherapy*, Humana Pres. 2001; 87–122 .
52. Egan TJ, Combrinck JM, Egan J, Hearne GR, Marques HM, Ntenti S, Sewell BT, Smith PJ, Taylor D, Schalkwyk DA, Walden JC. Fate of haem iron in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J. Biochem.* 2002; 365(5): 343–347.
53. Harwaldt P, Rahlfs S, Becker K. Glutathione S-transferase of the malarial parasite *Plasmodium falciparum*: characterization of a potential drug target. *J. Biol. Chem.* 2002; 383(14): 821–830.
54. Greenwood B, Marsh K, Snow R. Why do some African children develop severe malaria. *J. Parasitol.* 1991; 7: 277–82.
55. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Third ed. Oxford: Oxford Science Publications; 2000; 617–24.
56. <http://www.dengetip.com/hemogram-tam-kan-sayimi-tam-kanda/>
57. Luft, R. “The development of mitochondrial medicine”, *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 1994; 91: 3731-3738.
58. Popovsky MA. Multicomponent apheresis blood collection in the United States: current status and future directions. *Transfus Apher Sci*, 2005; 32: 299-304.

59. Keser MA. Belirli bazı hastalıklarla bilinen kan grubu genetikleri arasındaki ilişkiler.DPU Fen Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi, Kütahya, 2009.
60. American Society of Anesthesiologists, news release, Oct. 17, 2011
61. Yip S.P, Sequence variation at the human ABO locus, Annual Human Genetics. 2002; 66(Pt 1): 1-27
62. Olsson M.L, Chester M.A. Polymorphism and recombination events at the ABO locus: a major challenge for genomic ABO blood grouping strategies, Transfus Med.2001;11(4):295-313.
63. Hosseini-Maaf B, Hellberg A, Chester M.A, Olsson M.L. An extensive polymerase chain reaction-allele-specific polymorphism strategy for clinical ABO blood group genotyping that avoids potential errors caused by null, subgroup, and hybrid alleles, Transfusion. 2007;47(11):2110-25.
64. Stöllberger C, Krugluger W, Winkler-Dworak M, Finsterer J. ABO system and D(Rh(o)) antigen frequencies in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in relation to cardiac and neuromuscular findings, International Journal of Cardiology, 2008;130(1): 84-6.
65. Su M, Lu S.M, Tian D.P, Zhao H, Li X.Y, Li D.R, Zheng Z.C. Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaoshan inhabitants of China, World journal of gastroenterology, 2001;7(5):657-61.
66. de Mattos L.C, Rodrigues Cintra J, Sanches F.E, Alves da Silva Rde C, Ruiz M.A, Moreira H.W. ABO, Lewis, secretor and non-secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the Helicobacter pylori bacillus, Sao Paulo Medical Journal, 2002;120(2):55-8.
67. Akar N, Sipahi T, Akar E. Erythrocyte P antigen in beta thalassemia major patients with human parvovirus B19 infection. Pediatr Hematol Oncol, 1996;13: 581-82.

68. Nwafia WC, Aneke JO, Okonji CU. Jun-Dec, Serum Iron and Total Iron Binding Capacity levels among the ABO blood groups in Enugu, South Eastern Nigeria, Niger. J. Physiol. Sci.2006; 21(1-2):9-14.
69. Gabr NS, Mandour AMDec, Relation of parasitic infection to blood group in El Minia Governorate, Egypt, Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 1991;21(3):679-83.
70. Wang W, Liu L, Wang Z, Lu X, Wei M, Lin T, Zhang Y, Jiang S, Wang Q, Cao Z, Shi M. Cancer Causes Control. 2014.
71. Mortazavi H, Hajian S, Fadavi E, Sabour S, Baharvand M, Bakhtiari S. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(3):1415-8.
72. Klatté T, Xylinas E, Rieken M, Rouprêt M, Fajkovic H, Seitz C, Karakiewicz PI, Lotan Y, Babjuk M, de Martino M, Shariat SF. Urol Oncol. 2014;32(5):625-30.
73. Omotade O.O, Adeyemo A.A, Kayode C.M, Falade S.L, Ikpeme S. Gene frequencies of ABO and Rh (D) blood group alleles in a healthy infant population in Ibadan, Nigeria, West African journal of medicine, 1999;18(4):294-7.
74. Perim K., Özsöz A., Karakaş Y. Akciğer Kanseri Tipleri İle Kan Grupları Arasındaki İlişki, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 1990;4 (1): 20-22
75. Tursen U, Tiftik EN, Ünal S, Gündüz O, Kaya TI, Çamdeviren H, İkizoğlu G. Relationship between ABO blood groups and skin cancers, Dermatol. Online J. 2005;11(3):44.
76. Kumar, N., Kapoor, A., Kalwar, A., Narayan, S., Singhal, M. K., Kumar, A., ... & Bardia, M.

R. Allele frequency of ABO blood group antigen and the risk of esophageal cancer. *BioMed research international*, 2014.

77. Zhang BL, He N, Huang YB, Song FJ, Chen KX. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4643-50.

78. Singh K, Kote S, Patthi B, Singla A, Singh S, Kundu H, Jain S. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):ZC25-8.

79. Cao X, Wen ZS, Sun YJ, Li Y, Zhang L, Han YJ. *Br J Cancer*. 2014;111(1):174-80.

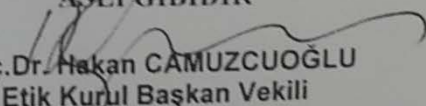
80. Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria, *Blood*. 2007;110(7):2250-8.

81. Uneke CJ. *Plasmodium falciparum* malaria and ABO blood group: is there any relationship?, *Parasitol Res*. 2007;100(4):759-65.

82. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H. *Med Sci Monit*. 2008;14(2):CR97-101.

r.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 08.10.2013
OTURUM	: 09
SAAT	: 13:30

13/09/03	<p>Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nurten AKSOY'un sorumlu araştırmacı olduğu " Farklı Kan Grubuna Sahip Olan Sağlıklı Kişilerde Oksidan Antioksidan ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine,</p> <p>Oybirliğiyle karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;">ASLI GİBİDİR  Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU Etik Kurul Başkan Vekili</p>
----------	---