

İNCELEME YAZILARI

TÜRKİYE'DE HEMOGLOBİNOPATİ SORUNU

THE HEMOGLOBINOPATHY PROBLEM IN TURKEY

Çiğdem ALTAY

SUMMARY

There are mainly 3 types of hemoglobinopathies that create a health problem in Turkey. These are β -Thalassemia Major, sickle cell anemia and HbH disease. Molecular studies at DNA level indicated that frequent β -thalassemia mutations are as follows: IVS I-110 (%39.9)-IVS I-6 (%13.8), IVS II-1 (%12.1) and FSC 8 (%5.9). More than 30 different mutations are found to be associated with β -thalassemia. Distribution of these mutations show no geographic pattern. Several different mutations and combination of some of the mutations were found to be in β -thalassemia Intermedia.

The most common combinations in HbH disease are 20.5 kb deletion and nondeletional (3.7 kb) type. Sickle cell anemia is common in southern part of Turkey. Molecular studies indicate that the majority of our patients have severe African type of HbS disease. Bone marrow transplantation seems to cure these diseases. Hydroxyurea, Azacytidine, erythropoietin and arginine butyrate were shown to increase HbF level in some of the patients.

Eradication of these disease can only be accomplished by prenatal diagnosis using DNA Technology. Prenatal diagnosis has been made in several centers in Turkey.

(Key Words: Anemia Prenatal Diagnosis, Treatment, Thalassemia)

ÖZET

β -Talasemi Major (β -TM), orak hücreli anemi ve HbH hastalığı Türkiye'de problem oluşturan üç önemli hemoglobinopati gurubudur. β -Talasemili olgularda DNA düzeyinde yapılan moleküler çalışmalarda en sık görülen mutasyonların IVS I-110 (%39.9), IVS I-6 (%13.8), IVS II-I

(%12.1), FSC8 %(5.9) olduğu saptanmıştır. Ülkemizde 30 kadar değişik mutasyon tanımlanmıştır ve bu mutasyonlar ülke çapında belli bir coğrafik dağılım göstermemektedir. Farklı bazı mutasyonlar ve bu mutasyonların farklı kombinasyonları β -Talasemi Intermedyaya yol açmaktadır. Ülkemizde HbH hastalığına neden olan en sık moleküler defektin 20.5 kb lık delesyonun nondelesyonel veya 3.7 kb lık delesyonla birlikteliği olduğu saptanmıştır. Orak hücreli anemili hastalarımızda yapılan moleküler çalışmalarda hastalarımızın çoğunda ağır Afrika tipi Orak hücreli anemi olduğu görülmüştür. Bu hastalıklarda kemik iliği transplantasyonu uygulamaları ümit vericidir. Hidroksiüre, azasitidin, eritropoetin ve arginin bitirat gibi ilaçlar bazı hastalarda HbF düzeyini artırarak yarar sağlamaktadır. Hemoglobinoopatilerin eradikasyonunda prenatal tanı uygulanması önemli yer tutmaktadır. DNA teknolojileri kullanılarak prenatal tanı uygulaması ülkemizde birkaç merkezde yapılmaktadır.

(Anahtar sözcükler: Anami Prenatal Tanı, Talasemi Tedavi)

Türkiye'de hemoglobinopati sorunu denilince üç önemli hastalık gurubu düşünülmelidir. Bunlar β -Talasemi Major (β -TM), orak hücreli anemi ve HbH hastalığıdır. Bilimdeki ve teknolojideki ilerlemelere paralel olarak hemoglobinin globin parçasının strüktürel yapısı, hastalıklarının genetik geçişi, globin zincirlerinin sentez hızı ve genlerinin bulunduğu kromozomlar ve kromozom üzerindeki dizilim ve nihayet gen parçası üzerinde yapılan çalışmalar bu hastalıkların moleküler patolojisi, tanı ve tedavisinde büyük değişiklikler yapmıştır. Aşağıda hemoglobinopati sorunu bu bilgiler ışığında yeniden gözden geçirilerek sunulmuştur.

β -TM ve orak hücreli anemide mortalite ve morbidite oranı çok yüksek olduğu halde, HbH oldukça hafif seyreden bir hastalıktır. β -Talasemi Türkiye de yaygın olarak görüldüğü halde orak hücreli anemi genellikle en sık olarak Çukurova bölgesinde, daha az sıklıkla Antalya, Trakya ve Ege bölgesinde görülür (1-8).

β -Talasemiler otozomal resesif geçiş gösteren genetik hastalıklar arasında dünyada en sık görülenidir. Orak hücreli anemi ve eritrosit G6PD enzim eksikliğinde olduğu gibi talasemiler de moloryanın bir zamanlar endemik olduğu bölgelerde yaygın olarak görülmektedirler. Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları ile β -talasemi taşıyıcılık insidansının Türkiye genelinde %2.1 olduğu ve yöresel farklılıklar gösterdiği (%0.6-%10.7) bildirilmiştir. (3).

İki beta geninden yalnızca birisi beta talasemi geni taşıyorsa bu duruma β Talasemi Taşıyıcılığı (B-TT), (Talasemi Trait, Talasemi Minör) denilir. β -TT da hematolojik olarak periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target cell ve bazofilik stipling ve bazılarında anemi olabilir. OEV, OEH gibi eritrosit indekslerinde azalma olurken eritrosit sayısında artış gözlenir. β -TT da erişkin minör hemoglobini olan HbA2 nin yüksek olması tanı koydurucu bir bulgudur. HbF düzeyi de bir miktar yükselebilir ve β -talasemi taşıyıcılarının yarısında %1-5 kadar bir artış vardır. a/ β globin zincir sentez oranı ise 1.5-2 arasındadır. (2,3,6-8).

İki beta geni de talasemik olan bireyler betatalasemi majordur . Hacettepe Çocuk Hastanesinde yılda ortalama 30 yeni hastaya β -TM tanısı konulmaktadır. Son 10 yıl içinde bölümümüzde tanı konulan β - TM sayısı 300 civarındadır. β -TM lu çocuklar doğumda normal olup genellikle 3 aylıktan sonra anemi belirir ve hemoglobin düzeyleri çoğunda ilk altı ay ile bir yıl arasında transfüzyon gerektirecek düzeylere iner. Beta talasemi majorde ağır anemi yanında periferik yaymada eritrositlerde: hipokromi mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma, fragmentasyon vardır ve genellikle aneminin ağırlığı ile ters orantılı olarak normoblastlar görülür. TM lu hastalar elektroforezde HbA yapımının varlığı ya da yokluğuna göre

β - β 0 olarak adlandırılmaktadırlar. Klinikte sıklıkla saptanan bulgular anemi ve hepatosplanomegalidir. Hatalığın klinik seyri hastanın uygun transfüzyon ve demir (Fe) selasyon tedavisi alıp almamasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Belirli aralıklarla yapılan kan trasfüzyonları ile Hb düzeyi normal seviyelerde tutulan ve iyi selasyon alan hastaların büyüme ve gelişmeleri normaldir. Ancak uygun trasfüzyon yapılmayan hastalarda Cooley anemisinin tipik bulguları ortaya çıkar (2,3,6-8).

ETYOLOJİ:

Beta globin zincirinin yapımından sorumlu olan beta gen kümesi 11 nolu kromozomun kısa kolu üzerindedir. Beta gen kümesi; genin 5' bölgesinden yani proksimalden distale doğru emrionik epsilon geni, G γ ve A γ fetal genleri, psödobeta, delta ve beta genlerini içerir. Alfa gen kümesi ise 16 nolu kromozom üzerinde olup 5' bölgesinden itibaren 2 zeta, 2 psödoalfa ve 2 alfa geninden meydana gelmektedir. Alfa ve Beta globin geninde 3 ekson (exon) ve 2 intron (intervening sequence, IVS) bulunmaktadır. Talasemilerdeki moleküler defektleri, globin genlerinin ekspresyonundaki basamaklar olan transkripsiyon, prosesing, translasyon defektleri ile gen delesyonu olmak üzere dört gurup altında incelemek mümkündür (Tablo 1) (3,6,7).

TABLO1: BETA TALASEMİDE MOLEKÜLER PATOLOJİ

BETA TALASEMİYE YOL AÇAN MUTASYONLAR

1. Transkripsiyon (Promotor) Defektleri	β -
2. Translokasyon Defektleri	
Anlamsız Kodon Oluşması (Non-Sense)	β 0
Çerçeve Kayması (Frame Shift)	β 0
3. Kırılma ve Yapışma Defektleri (Processing)	
İntrondaki Mutasyonlar	β 0 β -
4. Poliadenilasyon Sinyal Defektleri	β -
5. Büyük Delesyolar	β 0, d β Tal, HPFL
6. Talasemik Anormal Hemoglobinler	β -
Hiperanstable Globinler	β 0 β -

Delta beta talasemi, herediter kalıcı fetal hemoglobin (HPFH) gende büyük delesyonla giden başlıca talasemilerdir (6).

Şimdiye kadar beta talasemiye yol açan 130 dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Türkiyedeki β -talasemi mutasyonları 1985 yılından itibaren önce Amerika Birleşik Devletlerinden bir merkezle bağlantılı çalışmalar şeklinde, daha sonra Boğaziçi Üniversitesi Biyoloji Bölümünde ve Hacettepe Pediatrik Hematoloji Ünitesinde oldukça çok sayıda olguda incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda Türkiyede 30 dan fazla β talasemi mutasyonu olduğu anlaşılmıştır. Bu mutasyonlardan en sık görülen beş tanesi Tablo 2 de gösterilmiştir (6,9,10,11).

TABLO 2: Beta talasemiler ile birlikte olan mutasyonların sıklığı.

MUTASYON	%
IVS I-110 (G-A)	39.9
IVS I-6 (T-C)	13.8
IVS II-I	12.1
FSC8	5.9
C 39 (C-T)	3.4
Diğerleri	24.9

Bu mutasyonların Türkiyedeki dağılımı bölgesel veya etnik bir özellik göstermediği dikkat çekmiştir (9).

β -Talasemi Intermedia:

Homozigot β -talasemilerin yaklaşık % 10 kadarında klinik beta talasemi majorden daha hafiftir ve talasemi taşıyıcılardan daha ağırdır. Talasemi Intermedia (TI) olarak adlandırılan bu gurup farklı mutasyonlar sonucu çok değişik klinik ve hematolojik bulgular gösterir. Bölümümüzde son 10 yıl içinde β -TI tanısı konulan yeni hasta sayısı ise 100 civarındadır. Periferik kan bulguları ve eritrosit indeksleri β -TM de olduğu gibidir (6). β -TI ya neden olan moleküler patolojiler Tablo 3 de özetlenmiştir (Tablo3).

TABLO 3: Beta talasemi intermedyaya yol açan moleküler defektler

		Mutasyon
1.	β	FSC8 IVS II-I
2.	β	
	IVS Defektleri	IVS I-110 IVS I-5 (G-C) IVS I-5 (G-A) IVS I-6 (T-C)
	Promotor	-101 -30 -28
	Missens Ekson Mutasyonları	Anormal Hb ler: Cd24 (T-A) Cd26 (G-A) Hb E Cd27 (G-T) Hb Knossos
3. Alfa gen triplikasyonu + Beta talasemi Taşıyıcılığı		
4. İki beta talasemi mutasyonu + alfa talasemi		

Tİ lı hastaların bazıları normal büyüme, gelişme ve seksüel maturasyon gösterek erişkin yaşa kadar ulaştıkları halde bazı Tİ lı hastalarda kardiyomegali, osteoporoz, kırıklar, artrit, splenomegali ve hipersplenizm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Toksik, kafa içi, spina kord, pelvis gibi yerlerden kaynaklanan ekstremitelerden hematopoiez komplikasyonu gelişebilmekte ve buna bağlı spinal kord basısı, tümör yada abseye ait bulgular ortaya çıkabilmektedir. Yüz değişikliklerine bağlı çene deformiteleri, ısırma ve çiğneme problemleri gelişebilmektedir. Safra taşları da yaşamın ikinci on yılında daha sık ortaya çıkmaktadır. Geç adolesans ve daha sonraki devrelerde transfüzyon almayan hastalarda bacak ülserleri gözlenebilmektedir. Parvovirus veya diğer enfeksiyonlara bağlı ağır aplastik krizler olabilmektedir. Tİ li hastalarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar β -TM deki gibi endojen eritropoezi suprese edecek şekilde transfüzyon programları ile önlenmektedir. Transfüzyonlar sonucu gelişen progresif hemosiderozis TM de olduğu gibi ayrı bir klinik problem oluşturmaktadır. Trans-

füzyon β -TI da rutin değildir. Her hasta için aneminin ağırlığı ve komplikasyonların derecesine göre transfüzyona karar verilmelidir (6-8).

ORAK HÜCRELİ ANEMİ:

Patogenez

Beta globin genindeki nokta mutasyonu sonucu normal de glutami asidi şifreleyen 6 nolu kodon Gag iken glutamik asit yerine valini şifreleyen GTG kodonu gelmiştir. Orak hücreli anemili tüm hastalarda tek defektin β globin zincirindeki bir amino asit değişikliği olduğu gösterilmesine rağmen hastalığın klinik bulguları çok değişikdir. Çok ağır klinik bulgular gösteren hastalar yanısıra asemptomatik olgular olabilmektedir (2,4). Klinik bulguların değişkenliği DNA mutasyonların meydana geldiği kromozom üzerinde mutasyona yakın bölgelerdeki bazı özellikler (DNA polimorfizmi) ve α talasemi ile birliktelikle açıklanmaktadır. Beta globin gen bölgesinin çeşitli restriksiyon enzimleri ile kırılmasına göre farklı haplotipler tanımlanmıştır. Bu haplotipler arasında en sık görülen 19 veya Benign haplotipidir. Haplotip 19 da hastalığın klinik seyri genellikle ağırdır. HbF düzeyi haplotip 19 da genellikle düşük düzeylerde (%5-10) dir. Yüksek HbF ile birlikte olan vakalarda HbF HbS in polimerizasyonunu etkilediği için klinik seyir daha hafif olmaktadır. Bazı ırklarda özellikle Arabistan, Hindistan ve Afrika'da bazı bölgelerde HbF'in daha yüksek olması nedeniyle diğer hastalardan daha az şiddette olduğu ileri sürülmüştür (12). Ancak haplotip 19 homozigotu olan ve kliniği çok hafif seyreden bir hastamızda HbF %20 olarak bulunmuş ve moleküler çalışmayla τ -globin geninin 5' bölgesinde haplotip 3 le bir çaprazlaşma olduğu gösterilmiştir (13).

Ülkemizde Orak Hücre Taşıyıcılığı:

Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları ile orak hücre anemisine bazı bölgelerde daha sık rastlanıldığını göstermektedir. En sık Çukurova yöresinde rastlanılmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ünitesinin Ülkemizde değişik yörelerdeki ta-

lasemi ve OHA taşıyıcılığı insidansını belirlemek amacıyla yaptığı değişik tarama, çalışmaları ile bu insidansın Mersin de etnik bir grupta (1922 vaka) %15.3, oranında tespit edilmiştir (1). Hacettepe Çocuk Hastanesinde son 10 yıl içinde tanı konulan yeni OHA li hasta sayısı 120 civarındadır. Beta talasemi ve HbS in birarada olduğu S β talasemiler de ise klinik OHA ye benzemektedir. Son 15 yıl içinde bölümümüzde tanı konulan S β talasemili hasta sayısı ise 70 civarındadır (2-4).

Orak hücreli anemi vazooklüzyona bağlı ağırlı krizler, hematolojik kriz ve komplikasyonlarla giden bir hastalıktır.

ALFA TALASEMİ

Alfa gen kümesi 16 no lu kromozom üzerinde olup 5' bölgesinden itibaren 2 beta, 2 psödoalfa ve 2 alfa geninden meydana gelmektedir. Alfa ve Beta globin geninde 3 ekson (exon) ve 2 intron (intervening sequence, IVS) bulunmaktadır.

Dört alfa geninden birinde delesyon olmasına sessiz (hafif) alfa talasemi taşıyıcılığı (- $\alpha/\alpha\alpha$) veya alfa talasemi-2 denir. İki alfa geninin olması alfa talasemi taşıyıcılığına yol açar (- α/α , —/ $\alpha\alpha$). Nokta mutasyonlarına bağlı olarak da α talasemi meydana gelebilir (nondelesyon). Yalnızca bir alfa geninin olması (--/ α) HbH hastalığına, alfa genlerinin hiç olmaması ise --/-- hidrops fötalise yol açar (3,6). Alfa talasemi-2 de klinik ve hematolojik bulgular genellikle normaldir. Yenidoğan döneminde %2-5 oranında HbBarts bulunur ilk üç aydan sonra HbBarts tespit edilemez ve tanı ancak invitro hemoglobin zincir sentezi veya DNA çalışması ile konur (6-7). Ağır Alfa talasemi-1 taşıyıcıları ise beta talasemi taşıyıcılığına benzer hematolojik bulgular vardır. Eritrositlerde hipokromi, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve bazofilik stiplig vardır, MCV düşüktür. Yenidoğan döneminde %5-10 oranında HbBarts'a rastlanır. Ancak HbA₂ düzeyi normal veya normalden düşüktür. Ağır alfa talasemi taşıyıcılığı tanısı da invitro hemoglobiun zincir sentezi ve alfa globin gen haritalaması teknikleri ile daha sağlıklı bir şekilde tespit edilebilir. Kordon kanı ile ya-

pılan tarama çalışmaları ile α talasemi taşıyıcılığının %0.2-3.3 oranında olduğu gösterilmiştir.

HbH hastalığı bir hafif ve bir ağır talasemi geninin birlikte olduğunda görülür. Orta ve hafif bir anemi eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz vardır. HbH li hastaların periferik kanı retikülosit için kullanılan Krezil mavisini ile boyandığında HbH inklüzyonları görülür. Eritrosit morfolojisi ve eritrosit indeksleri demir eksikliği ve beta talasemi taşıyıcılığı ile sıklıkla karışır. HbA₂ düzeyinin düşük olması ile α talasemi taşıyıcılığından ayırılır. HbH li hastaların klinik ve hematolojik bulguları α talasemiye neden olan patolojiye bağlı olarak bazı farklılıklar gösterebilir. Örneğin HbH de delesyon yerine nondelesyon tipi α -talasemi-2 varsa klinik daha ağır seyredir (3,6,7). HbH hastalığı oldukça hafif bir hastalık olduğu için tanı konması erişkin yaşa kadar uzayabilir. Hafif anemi ve splenomegali olan hastalarda ileri başka etyolojileri araştırma-dan önce hatanın HbH yönünden araştırılması yerinde olur. Bölümümüzde izlenen üç hastanın daha önce gastroenteroloji kliniklerinde incelenmiş olması buna bir örnektir. Bölümümüzde son 20 yıl içinde tanı konulan hasta sayısı toplam 60 dır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ile ülkemizde hafif talasemi taşıyıcılığından çoğunlukla 5nukleotidlik (rightward, 3.7 kb delesyon) delesyonun sorumlu olduğu, ağır alfa talasemi taşıyıcılığından ise çoğunlukla Akdeniz tipi delesyonun (20.5 kb delesyon) sorumlu olduğu görülmektedir (3). Şimdiye kadar hastalarımızda bulunan alfa talasemilerdeki moleküler defektler tabloda özetlenmiştir.

TABLO 4:Alfa talasemiler ile birlikte bulunan defektler

α -Talasemi-1	α -Talasemi-2
26.5 kb Delesyon	3.7 kb delesyon
20.5 kb delesyon	4.2 kb delesyon
17 kb delesyon	Non delesyonel (5 nukleotid delesyonu)
Nondelesyonel (Hb Adana Codon 59 (CCG-CAG)	Pol A defekti

BETA TALASEMİLERDE TEDAVİ:**I. Güncel tedavi:**

-Kan Transfüzyonu (Hb 10-13 g/dl arasında tutulur.)

-Desfer ioksamin Tedavisi (40 mg / kg / haftada 5 gün ömür boyu)

-C Vitamini (250 mg/gün)

-Hepatit B Aylaması

-Splenektomi (Transfüzyon gereksinimi 200 ml/Kg/yılı aştığında)

-Splenektomi öncesinde Pnömonokok aşısı ve daha sonra penisilin profilaksisi

-Splenektomiden sonra tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için Aspirin profilaksisidir (75 mg/gün).

II- Hipertransfüzyon tedavisi: Endojen eritropoezi tamamen suprese etmek için Hb düzeyi 14-15 g/dl arasında tutulur.

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE TEDAVİ

Koruyucu ve semptomatik olmak üzere iki bölümde incelenmelidir.

I- Koruyucu tedavi

Orak Hücreli Anemide koruyucu tedavi olarak polivalan Pnömonokok aşısı, H. Influenza aşısının verilmesi ve pnömonokok aşısı yapılın veya yapılmasın penisilin profilaksisi ve folik asit verilmesi uygundur (3,4,6,7).

II-Semptomların tedavisi

Semptomlar	Tedavi
Yüksek ateş	Seftriakson
Osteomyelit	IV uygun antibiyotik
Ağrı	Analjezikler 4-6 saat ara (2-3 gün) (Parasetamol, Aspirin, Koproksamol Noproksen, Ibuprofen, Kodein, Morfin)
Şiddetli ağrı	Parsiyel kan değişimi
SSSkomplikasyonu	Parsiyel kan değişimi + hipetansfüzyon (5 yıl HbS % 20 <)
Aplastik Anemi	Kan transfüzyonu
Hipersekestrasyon	Splenektomi

Orak hücreli anemi ve talasemilerde moleküler defektin düzeltilmesini amaçlayan yeni tedavi yaklaşımları:

1-Kemik iliği transplantasyonu

2-Gen Transferi

3-İntra uterin stem hücre transferi

4-HbF sentesini artıran maddelerin kullanılması

.Hidroksiüre

.Azositidin

.Eritropoetin

.Arginin bütirat

İlk kez 1982 yılında talasemide kemik iliği transplantasyonu başarı ile yapılmış ve bu hatalıkda kemik iliği transplantasyonu yolu açılmıştır. Genetik mühendisliğinde son zamanlarda yapılan ilerlemeler talasemide de gen transferinin olasılığını gündeme getirmiştir. (4). Hemoglobopatilerde bazı maddeler kullanarak fatal hayatta aktif ancak daha sonra suprese olmuş τ geninin desuprese edildiği ve böylece aktif τ zincir yapımının artırılarak hastalığın tedavi edilebileceği gösterilmiştir (15). HbF düzeyini arttıran hidroksiüre (HU) orak hücreli anemide yaygın olarak kullanıldı halde çok kısıtlı sayıda Tİ ve TM lu hastalara uygulanmış ancak toksik etkileri ve Hb düzeylerini çok fazla arttırmamaları ve minimal olan artışın kısa süreli devam etmesi gibi nedenlerden dolayı geniş kullanma alanı bulunmamıştır (16). Kanser tedavisinde kullanılan 5-azacytidin HbF yapımını artırması nedeniyle β -TM de ve orak hücreli anemide kullanılmışsa da ilacın karsinojenik etkileri ve HbF artımını uzun süreli sağlanmaması nedeniyle bu tedavide bırakılmıştır (17). Tİ da serum Eritropoetin (Epo) düzeyi yüksek olmasına rağmen hayvan deneyleri ile HbF stimülasyonu yaptığı öne sürülen epo nun çok kısıtlı sayıda hataya verilmesi ile Hb ve eritrosit indekslerinde artma olmasına rağmen HbF, F%Si ve Fretikulositleri ile β/α oranında değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca bu tür tedavinin talasemi majorde hastalığın komplikasyonları üzerinde etkisi iyi araştırılmamıştır. Son yıllarda orak hücreli anemi ve β -talasemili hastada intravöz olarak verilen arginin bütiratın HbF sentesini artırdığı bildirilmiştir (15, 18).

HEMOGLOBİNOPATİLERDE ERADİKASYON VE PRENATAL TANI

Gerek β -talasemi major ve gerekse orak hücreli amelili hastalarda morbidite ve mortalite çok yüksektir. Bu hastalıklarda güncel tedavi ise hasta ve çevresi için manevi açıdan çok yıpratıcıdır ve çok fazla masraflıdır. β -TM lu bir hasta için ilk 10 yılda yapılan toplam harcanan masraf 500 milyon TL civarındadır. β -Talasemiler ve Orak Hücreli Anemi eradikasyonu için hemoglobininopati için riskli bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin taramaları gereklidir. Mersin ilinde halen devam etmekte olan çalışmada evlenecek olan çiftlerde hemoglobininopati taraması yapılmakta ve genetik danışma verilmektedir. Bu çalışmada evlenmek için başvuran çiftlere (Toplam 2760 vakada Eylül 1991 -Aralık 1993 tarihleri arasında) %2.1 oranında talasemi taşıyıcılığı, % 4.2 oranında da Orak Hücreli Anemi taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Beta talasemili ve Orak Hücreli Anemi 'li çocuk doğumları; β -TT in ve Orak Hücreli anemi taşıyıcıların bulunması ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde Prenatal tanı Merkezlerine başvurularını sağlamak ile önlenebilir (19).

İlk kez 1970 yılında gebeliğin 18-22 haftaları arasında fetal kan örneği alınarak in vitro hemoglobin zincir sentezi ile τ/β oranı barılarak prenatal tanı konulmuştur. 1970 li yılların ortalarına doğru DNA düzeyinde çalışmalar başlamış, ilk kez 1978 yılında delta beta talasemi için riskli olan Hacettepe Çocuk Hastanesinde takip edilen bir hamilede amnios mayii kültüründen elde edilen DNA materyali Southern Blot yöntemi ile incelenerek prenatal tanı konmuştur. Son yıllarda fetal koryon villusu örneklerinden DNA izole edilerek β -talasemi mutasyonları çok kısa bir süre içinde belirlenebilmektedir (19,20). Boğaziçi Üniversitesi Biyoloji Bölümü, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Ünitesi ve Çukurova Üniversitesinde DNA yöntemi ile prenatal tanı uygulanmaktadır. Türkiye genelinde β -TT oranı %2 olarak hesaplandığında her yıl 200-300 çocuğun hemoglobininopati hastası olarak doğması beklenmektedir. Bu sayıya Orak

Hücreli Anemi için riskli hamileler de eklendiğinde her yıl hemoglobininopati yönünden 1000-1200 hamileliğe prenatal tanı konması gerekliliğini göstermektedir. Ancak yapılan prenatal tanı sayısı bunun çok altındadır. Hacettepe Çocuk Hastanesinde prenatal tanı çalışmaları 1984 yılından beri yapılmaktadır. Şimdiye kadar prenatal tanı uygulanan fetus sayısı toplam 220 civarındadır. Amacımız önümüzdeki yıllarda prenatal tanıyı bütün riskli hamilelerde uygulayabilmek ve Türkiyede hemoglobininopatileri eradike etmektir.

KAYNAKLAR

1. Altay C, Yetgin S, Özsoylu Ş et al. Hemoglobin S and some other hemoglobininopatie in Eti Turks, *Hum Hered* 1978; 28 : 56-61
2. Altay C. Hemoglobininopatiler II: Anormal Hemoglobininler. *Katkı* 1982; 3 : 1079-84
3. Gürgey A. Talasemi ve Hemoglobininopatilerde Yeni Görüşler. Ankara TÜBİTAK Yayınları No 628 1986.
4. Serjeant GR. Sickle Cell Disease. In Serjeant GR (ed) *Sickle cell Disease*. New York, Oxford University Press, 1985.
5. Vichinsky EP. Comprehensive care in sickle cell disease : Its impact on morbidity and mortality. *Semin Hematol* 1991; 28 : 220-6.
6. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology*. New York: Mc Graw-Hill Company; 1990 : 510-39.
7. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In : Wintrobe's *Clinical Hematology*. Eds: Lee GR, Bithell TC, Forerster J, Athens JW, Lukens JN. Philadelphia Lea & Febiger 1993.
8. Weatherall DJ, Clegg JB : *The Thalassemia Syndromes*, 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1981.
9. Altay C, Gürgey A. β -Thalassemia in Turkey. *Hematol Reviews* 1992;6:77
10. Başak AN, Özçelik H, Özer A, etal. The molecular basis of Beta-Thalassemia in Turkey. *Human Genetic* 1992; 89 : 315
11. Öner R, Altay C, Gürgey A, etal, β -Thalassemia in Turkey. *Hemoglobin* 1990;14:1
12. Gilman JG, Huismann THJ. Two independent genetic factors in β -globin gene cluster are associated with high Gr levels in the HbF of SS patients. *Blood* 1984; 64 : 452.
13. Öner R, Dimovski AJ, Altay C, etal. Sequence variations in the 5' hypersensitive site-2 of the locus control region of β S chromosomes are associated with different levels of fetalglobin in hemoglobin S homozygotes. *Blood* 1992; 79 : 813-9
14. Lucarelli GL, Galimberti M, Polchi P, etal. Marrow Transplantation in patients with thalassemia responsive to

iron chelation therapy. *N Eng J Med* 1993; 329 : 840

15. Nienhuis AW, Ley TJ, Humpries RK, Young NS, Dover G. Pharmacological manipulation of fetal hemoglobin synthesis in patients with severe β -thalassaemia. *Ann NY Acad Sci.* 1985;445:198

16. Dover GJ. Pharmacologic manipulation of fetal hemoglobin. Update on Clinical trials with hydroxyurea. *Ann NY Acad Sci.* 1990;612:184

17. Lowrey CH, Nienhuis AW. Brief report: Treatment with azacitidine of patients with end-stage β -thalassaemia. *N Eng J Med* 1993; 329 : 845

18. Perrine SP, Ginder RG , Faller DV, etal. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the globin disorders. *N Eng J Med* 1993; 328 :81.

19. Gürgey A, Mesci L, Beksaç S, Önderoğlu L, Altay C, Prenatal diagnosis in hemoglobinopathies. *Tur J Med Sci* 1991; 15 : 419

20. Orkin SH, Alter BP, Altay, etal. Application of endonuclease mapping to the analysis and prenatal diagnosis of thalassemias caused by globin gene deletion. *N Eng J Med* 1978; 299 : 166

Dergimize

ABONE
OLDUNUZ MU ?

Not: Abone formu
derginin sonundadır.