



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**2008-2012 YILLARI ARASINDA ÇUKUROVA
ÜNİVERSİTESİNE PRENATAL TANI AMACIYLA
BAŞVURAN HEMOGLOBİNOPATİ OLGULARINA YAPILAN
KORYON VİLLÜS ÖRNEKLEMESİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serdar AYKUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen ve tezimin danışmalığıny yapan Sayın hocam Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, hayatım boyunca desteklerini eksik etmeyen annem, babam ve kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serdar AYKUT

ADANA, 2014



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEr	VI
ABSTRACT and KEY WORDS	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prenatal Tanı	3
2.2. Doğum Öncesi Tanı Endikasyonları	3
2.3. Fetal Genetik Bozukluklar İçin Kullanılan Tarama Testleri.....	4
2.4. Antenatal Kromozomal Anomali Taraması Tarama Testi Olarak Anne Yaşı	4
2.5. Trimester Serum Marker Taraması	5
2.6. Birinci Trimester Serum Biyokimyasal Tarama Testi	5
2.7. Nukal Translusensi Kalınlığı.....	5
2.8. Nazal Kemik.....	6
2.9. Doğum Öncesi Tanı Teknikleri.....	6
2.9.1. Non-İnvaziv Diagnostik Testler.....	7
2.9.1.1. Maternal Serumda AFP Tayini	7
2.9.1.2. Kromozomal Bozuklukların Tanısında Ultrasonografi	7
2.9.2. İnvaziv Diagnostik Testler	8
2.10. Hemoglobinin Yapısı	16
2.10.1. Hemoglobinin Moleküler Yapısı	16
2.10.2. Hemin Yapısı	17
2.11. Globin Zincir Gen Yapısı.....	18
2.12. Normal Hemoglobinler	19
2.13. Hemoglobin Dönüşümleri.....	20
2.14. Hemoglobinopatiler.....	21
2.14.1. Anormal Hemoglobinler	22
2.14.2. Anormal Hemoglobin Sendromları.....	22
2.15. Türkiye’de Görülen Anormal Hemoglobinlerin Dağılımı	27
2.15.1. Çukurova Bölgesinde Görülen Anormal Hemoglobinlerin Dağılımı	30
2.16. Talasemiler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	75

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Sık Görülen Kromozomal Defektlere Ait Sonografik Anomaliler	8
Tablo 2. Moleküler Genetik Tanısı Mevcut Sık Görülen Hastalıklar	9
Tablo 3. Embriyonik, Fetal ve Erişkin Dönemde Sentezlenen İnsan Hemoglobinleri	20
Tablo 4. Türkiye’de Gözlenen Anormal Hemoglobin Varyantları	28
Tablo 5. Türkiye’de Gözlenen Unstabil Hemoglobinler	29
Tablo 6. Türkiye’de Saptanan Talesemik Anormal Hemoglobinler	29
Tablo 7. β Talasemi/Anormal Hemoglobin Varyantları Birlikteliği	30
Tablo 8. Türkiye’de Gözlenen Beta Talasemi Mutasyonları	37
Tablo 9. Çukurova’da Gözlenen Beta Talasemi Mutasyonlarının Sıklığı	39
Tablo 10. CVS Planlanan Olguların Kliniğimize Başvurduğu Gebelik Haftaları	45
Tablo 11. CVS Yapılan Olguların Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı	45
Tablo 12. CVS Sonuçlanma Süresi	46
Tablo 13. CVS Yapılan Olguların Eğitim Durumlarına Göre Dağılımları	46
Tablo 14. CVS Yapılan Olguların Doğum Yerlerine Göre Dağılımları	46
Tablo 15. Kliniğimize Başvuran Gebelerin Genotip Özellikleri	47
Tablo 16. Kliniğimize Başvuran Gebe Eşlerinin Genotip Özellikleri	47
Tablo 17. CVS Sonucunda Fetusun Genotip Özellikleri	48
Tablo 18. CVS Genotip Sonuçlarının Anne Doğum Yerlerine Göre Karşılaştırılması	48
Tablo 19. CVS Yapılan Olguların Fetal Genotip Özellikleri	49
Tablo 20. Kliniğimize Başvuran Gebelerin Gebelik Sonuçları	49
Tablo 21. Gebelik Sonuçları İle Anne Eğitim Durumlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 22. CVS Yapılan Olgularda Yeterli Materyal Elde Etmek İçin Uygulanan İnersiyon Sayıları	50
Tablo 23. CVS İnersiyon Sayısı Ve İşlem Tekrarı Nedenleri Arasındaki İlişki	51
Tablo 24. İşlem Tekrarı Yapılan Olgulardaki Genotipik Özellikler	52
Tablo 25. Koryon Villüs Örnekleme Sonucu Gerçekleşen Komplikasyonlar	52
Tablo 26. Komplikasyon Gerçekleşen Olgulardaki Plasenta Yerleşim Yeri	53
Tablo 27. CVS İnersiyon Sayısı İle Komplikasyon Arasındaki İlişki	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Hemoglobin molekülünün yapısı.....	17
Şekil 2. Hemin yapısı	17
Şekil 3. α -Benzer globin genler	18
Şekil 4. β -Benzer globin genler	18
Şekil 5. Embriyonik ve fetal gelişimin farklı evrelerinde globin zincir sentezi.....	21
Şekil 6. HbS'in oraklaşması	23
Şekil 7. Hb S taşıyıcısı olma durumunda doğacak çocukların Hb genotipleri ve oranlar	24



KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta
ϵ	: Epsilon
γ	: Gama
ζ	: Zeta
θ	: Teta
ψ	: Psi
IVS	: İntron dizileri
Fsc	: Frameshift
Cd	: Kodon
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ARMS	: Amplification Refractory Mutation System
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
AFP	: Alfa-Fetoprotein
AK	: Asetil-kolinesteraz
CVS	: Koryonik Villus Örneklemesi
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
E3	: Östriol
FISH	: Flourescence In Situ Hibridization
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HPLC	:Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
İUGR	: İntrauterin Büyüme Geriliği
MoM	: Multiples of Median
NTD	: Nöral Tüp Defekti
NT	: Nuchal Translusensi
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PAPP-A	: Gebeliğe Bağlı Plazma Protein-A
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

2008-2012 Yılları Arasında Çukurova Üniversitesine Prenatal Tanı Amacıyla Başvuran Hemoglobinopati Olgularına Yapılan Koryon Villüs Örnekleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: İnsan popülasyonlarında en yaygın görülen kalıtsal hastalıklardan birisi de hemoglobinopatidir. Bölgemizde hastalık yoğun ve taşıyıcı aile oranı yüksek olduğu için hasta çocuk doğumunu önlemek amacıyla Koryonik Villüs Örnekleme yaptığımız 1330 olgunun sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran hemoglobinopatiye sahip 1330 olguyu değerlendirmeye aldık. Anamnez ve giriş kayıtlarında; yaş, girişimin yapıldığı gebelik haftası, CVS endikasyonu, plasentanın yeri, girişim sayısı ve olası komplikasyonlar işlendi. 1330 olguya gebeliklerinin 10-21. haftalarında transabdominal yolla koryon villüs örnekleme uygulandı.

Bulgular: CVS yapılan gebelerin kliniğimize başvurduğu gebelik haftası ortalama 10 hafta ve CVS yapıldığındaki gebelik yaşı ortalaması 12 hafta 4 gün olarak bulunmuştur. Hastaların %8,8'i 14 hafta ve üzerinde kliniğimize başvurmuşlardır. Olguların %88,3'ünden tek insersiyon ile fetal doku elde edildi. Koryonik villüs örnekleme sonrası fetal kayıp oranımız %1,8 olarak bulunmuştur. İşlem sırasında uygulanan insersiyon sayısının artmasıyla komplikasyon görülme riskinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü (p:0,036). Koryonik villüs örnekleme sonrası koryoamniyonit gelişme riski % 0,07 olarak bulunmuştur. Plasentası posterior duvarda yerleşmiş olan olgularda komplikasyon görülme riski, plasentası posterior duvar dışında yerleşmiş olan olgulardaki komplikasyon görülme riskinden 2.21(%95 GA:1,11-4,38) kat fazla bulunmuştur (p:0,033). CVS yapılan olgularda fetus genotip sonuçlarına göre; olguların %50,2 taşıyıcı, %25,4 sağlam, %21 hasta olarak bulunmuştur. 266 hasta genotipe sahip fetusa terminasyon uygulanmıştır. 11 hasta genotipli çocuk doğmuştur. CVS genotip sonuçlarına göre sırasıyla HbS(%31), HbD(%0,7), HbE(%0,6) olduğu izlenmiştir. CVS sonucunda en sık gözlenen β -talasemi mutasyonunun IVS I-110 (% 7,9) olduğu bulunmuştur. CVS sonucunda en sık gözlenen α -talasemi mutasyonunun α 3,7 Kb Del (% 2) mutasyonu olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Prenatal tanı yapılacak hastaların ön tetkikleri gebelik öncesinde yapılmalıdır. Hastanemizde 'Prenatal Tanı' çalışmalarının tek elden ve daha pratik bir şekilde yapılması sağlanmalıdır. Her düzeyde eğitim çalışmalarına ağırlık verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Koryon Villüs Örnekleme, Prenatal Tanı, Hemoglobinopati

ABSTRACT

EVALUATION OF RESULTS OF CHORION VILLUS SAMPLES OF HEMOGLOBINOPATHIES CONSULTED FOR PRENATAL DIAGNOSIS AT CUKUROVA UNIVERSITY BETWEEN 2008-2012

Aim: Hemoglobinopathy is one of the most common hereditary disease in humans. We aimed to evaluate chorion villus samples of 1330 cases to prevent affected fetus delivery because of the high prevalence of disease and carrier family rate in our area.

Material and Method: We evaluated 1330 cases with hemoglobinopathy attended to our university between 1 January 2008 to 31 December 2012. From medical histories and entrance records of patients, we recorded age, CVS indications, placental location, attempt number, gestational age at sampling time and possible complications. We performed chorion villus sampling to 1330 cases by transabdominal approach between 10-21 weeks of pregnancy.

Findings: We find out that the week of pregnant attended to our clinic to have sampling was 10 weeks and their sampling week of pregnancy was 12 weeks and 4 days. %8,8 of patients attended to our clinic at 14 week or more. We took placental tissue at the first insertion in %88,3 of cases. Fetal loss after chorion villus sampling was % 1,8. Complication rate was statistically higher with increasing insertion numbers (p:0.036). Chorioamnionitis risk was found to be %0,07 after the procedure. Patients who have placenta at the posterior location, complication rate was 2.21 times higher than the other locations (%95 GA:1,11-4,38)(p: 0,033). Results of genotypes of CVS was; %50,2 carrier, %25.4 disease free, %21 was mutant. We made termination to 266 affected fetuses. 11 affected fetuses were born. HbS(%31), HbD(%0,7),HbE(%0,6) was found according to CVS results. The most common Beta thalassemia mutation was IVS I-110 (%7,9). The most common alpha thalassemia mutation was alpha 3,7 Kb Del (%2).

Results: People who need prenatal diagnosis, evaluation should be initiated before the pregnancy .In our clinic, prenatal diagnosis should be studied more practically and at one hand. We must concentrate on education at every level.

Key Words: Chorionic Villus Sampling, Prenatal Diagnosis, Hemoglobinopathy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan popülasyonlarında en yaygın görülen kalıtsal hastalıklardan birisi de hemoglobinopatidir. Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün polipeptid zincirlerindeki yapısal değişiklikler veya sentez bozukluklarından kaynaklanan bir kan hastalığıdır. Bu kalıtsal hastalık yoğun olarak Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde görülmekle birlikte göçlerle Avrupa, Amerika ve Avustralya'ya yayılmıştır⁽³⁹⁾.

Anormal hemoglobinler hemoglobin molekülünün yapısında yer alan globin zincirleri üzerindeki aminoasit değişikliği sonucu meydana gelmektedir. Milyonlarca insanın etkilendiği anormal hemoglobinlerin en yaygın olanları Hb S, Hb D, Hb E ve Hb C' dir. Türk popülasyonunda bugüne kadar 42 anormal hemoglobin tanımlanmıştır⁽³⁹⁾.

Bu 42 anormal hemoglobinin 13 tanesi α zincir varyantı, 24 tanesi β zincir varyantı, 1 tanesi gama zincir varyantı, 2 tanesi hibrid hemoglobin; 1 uzamış α zinciri ve 1 delesyon/insersiyon sonucunda uzamış β zincir varyantıdır. Dünyada birinci sıklıkta gözlenen ve ilk belirlenen hemoglobin varyantı olan HbS geninin Çukurova bölgesinde taşıyıcı sıklığının % 8,2 olduğu, sıklığın % 3'ten % 44'e kadar değiştiği saptanmıştır⁽³⁹⁾.

Ülkemizde 2. anormal hemoglobin Hb D Los Angeles olup görülme sıklığı % 0,2 olarak saptanmıştır. Ülkemizde üçüncü sıklıkta gözlenmekte olan Hb E özellikle Çukurova bölgesinde bulunmaktadır ve taşıyıcı sıklığı % 0,6- 2,4 olarak belirlenmiştir⁽³⁸⁾.

Talasemiler hemoglobin molekülünün yapısında yer alan globin zincirlerinden birisinin veya birden fazlasının sentezindeki azalma veya tamamen yokluğu ile karakterize olan genetik bir hastalıktır. Otozomal mutant genler sonucu oluşur. Dünyada en sık görülen genetik hastalıktır. Özellikle Akdeniz, Orta Asya, Afrika'nın bazı bölümleri Hindistan ve Asya'yı içine alan kuşakta yüksek sıklıkla gözlenmektedir. α -Talasemi; α globin üretimindeki genetik bozukluğa bağlı olarak α - globin zincir sentezinin azalması ya da yokluğuyla seyreden genetik bir hastalıktır. β -Talasemiler, en yaygın görülen talasemi tipi olup hemoglobin molekülünün β - globin zincirinin hiç sentezlenmemesinden (β^0 talasemi) veya az miktarda sentezlenmesinden (β^+ talasemi) kaynaklanmaktadır⁽⁴³⁾.

Türkiye’de taşıyıcı sıklığı % 2 oranındadır. Bu oran bazı bölgelerde artmaktadır, Çukurova bölgesinde ise % 3,7 oranındadır. β –Talasemiyi moleküler düzeyde araştıran çalışmalarda; Türkiye’de 43’ün üzerinde farklı mutasyonun olduğu ve β –Talaseminin moleküler düzeyde çok heterojen bir yapı gösterdiği saptanmıştır. Bu mutasyonlardan 20 tanesi Çukurova bölgesinde görülmüştür. IVS-1-110 Türkiye’de en sık rastlanılan mutasyondur⁽⁴⁸⁾.

Dünya Sağlık Örgütü, dünyada hemoglobinopati taşıyıcı sıklığının % 5,1 olduğunu ve 266 milyon kişinin etkilendiğini bildirmiştir. Her yıl yaklaşık 300.000 hasta çocuğun dünyaya geldiği tahmin edilmektedir. Günümüzde bu hastalıkların henüz etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Orak hücre ve talasemili hasta doğumlarını önlemek ve hastalığı eradike etmek preimplantasyon tanısı ile mümkündür.

Bölgemizde hastalık yoğun ve taşıyıcı aile oranı yüksek olduğu için hasta çocuk doğumunu önlemenin yanında kalıtsal kan hastalıklarında ileri tetkik, tedavi ve araştırmalar yapmak amacıyla 1994 yılında Ç.Ü Rektörlüğüne bağlı “Ç.Ü. Kalıtsal Kan Hastalıkları Tanı ve Tedavi Merkezi” (KAMER) kurulmuştur. Merkez, 2007 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü onayıyla “Hemoglobinopati Tanı, İleri Tetkik ve Tedavi Merkezi” olarak ruhsat almıştır. Merkez çalışmalarına katılan birimler:

1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
2. Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
3. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalına bağlı Gen ve Moleküler Biyoloji Laboratuvarıdır.

Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında hemoglobinopati olgularına doğum öncesi tanı amacıyla Koryonik Villüs Örnekleme yapılmaya 1992 yılında başlanmıştır. Başlangıçta servikal yol ve servikal kataterler kullanılarak yapılmaya başlanmıştır. Daha sonra transabdominal yol tercih edilmiş. Bir dönem çift iğne tekniği kullanılmış ancak bundan da vazgeçilerek daha pratik olması nedeniyle transabdominal yol ve tek iğne tekniğiyle yapılmasına devam edilmektedir.

CVS yapılmasına başlanan 1992 yılından günümüze 5000’e yakın vakada prenatal tanı yapılmıştır. Olguların çok fazla olması ve arşiv problemleri nedeniyle çalışmamızda bu olgulardan 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2012 tarihleri arasında herhangi bir hemoglobinopatiye sahip 1330 olguyu değerlendirmeye aldık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prenatal Tanı

Prenatal tanı önceleri invaziv fetal testler ve fetal karyotipleme ile sinonim olarak kullanılan bir kavram iken, günümüzde genetik soy analizi, prenatal tarama testleri, ultrasonografi, fetal risk değerlendirmesi, genetik danışma ve fetal diagnostik testleri kapsayan daha geniş kapsamlı bir kavramdır. Bugün için genetik hastalıklarda erken prenatal tanının amacı, genetik hastalıkları ve sakatlıkları gebeliğin erken evresinde tanımak, uygun olanlarda tedavi olanaklarını aramak ve gerekiyorsa yasal süre içerisinde gebeliği sonlandırabilmektir. Ancak prenatal tanı sadece gebeliğin sonlandırılması olarak ele alınmamalıdır. Aksine genetik hastalıklı bir çocuğa sahip olma riski yüksek olan ailelere sağlıklı çocuğa sahip olma olanağının sunulmasıdır. Buna bağlı olarak prenatal tanının temel felsefesi tedavi olanaksız, yaşam süresi kısıtlı ve ağır zihinsel, bedensel özürlere yol açan hastalıklar için yüksek riski olan ailelere sağlıklı bir çocuk için elverdiği oranda güvence vermektir.

2.2. Doğum Öncesi Tanı Endikasyonları

Gebeliklerinin riskli olduğunu ve prenatal tanı tekniklerinden birinin uygulanmasının gerekliliğini belirten prenatal tanı endikasyonları iki ana grup içerisinde toplanabilir: Gebelik öncesi ve Gebelik sırasındaki endikasyonlar.

1. Gebelik Öncesi Endikasyonlar

- a) İleri maternal yaş
- b) Önceki çocukta kromozom anomalisi bulunması
- c) Eşlerinden birinin kromozom anomalisi için taşıyıcı olması
- d) Aile öyküsünde nöral tüp defektinin (NTD) bulunması
- e) Hemoglobinopatiler için riskli gebelikler (Talasemi, Orak hücre anemisi)
- f) Kalıtsal metabolik hastalık öyküsünün bulunması
- g) DNA yöntemi ile tanısı konabilen diğer gen hastalıkları

2. Gebelik Sırasındaki Endikasyonlar

- a) Ultrasonografide patolojik bir bulgu saptanmasında

- b) 1. veya 2. trimestır tarama testinde risk saptanması
- c) Polihidramniyoz ya da oligohidramniyoz saptanmasında

2.3. Fetal Genetik Bozukluklar İçin Kullanılan Tarama Testleri

Prenatal tarama testlerinin amacı toplumdaki asemptomatik düşük riskli bireylerde genetik hastalık riskini saptamaktır. Tarama testi tanı testlerinin aksine toplumda belli bir hastalıktan etkilenmiş kişileri ortaya koymaz. Tarama testleri, toplumda diagnostik testlerin yapılması gereken genetik hastalık için yüksek risk taşıyan bireyleri ortaya çıkarır.

İdeal prenatal tarama testinin başlıca sahip olması gereken kriterler:

- Toplumda sık rastlanan ve önemli bir bozukluğu tanımalı.
- Kabul edilebilir maliyeti olmalı, uygulanabilir olmalı.
- Güvenilir, tekrar edilebilir olmalı.
- Yeterince erken gebelik haftalarında sonuç vermeli. İstenildiğinde güvenli bir şekilde ve yasal olarak uygun gebelik haftalarında gebelik terminasyonuna olanak sağlamalı.
- Testin yapıldığı genetik bozukluğu tanımak için kesin tanı sağlayan diagnostik test mevcut olmalıdır.

2.4. Antenatal Kromozomal Anomali Taraması Tarama Testi Olarak Anne Yaşı

Kromozomal defekt olasılığı anne yaşına paralel olarak artar. Kromozomal defekli olan bebeklerin intrauterin ölme olasılığı normal bebeklere göre daha fazladır. Bu nedenle kromozomal defekli fetus riski gebelik haftası ilerledikçe azalır⁽¹⁾.

Trizomi 21'in taraması ilk olarak 1970'li yılların başında ileri anne yaşının tarama testi olarak kullanılması ile başladı. Amniyosentezin düşük yapma riski taşıması ve işlemin maliyetinin yüksek olması prenatal tanının tüm topluma sunulmasını sınırladı. Başlangıçta amniyosentez 40 yaş üzeri anne adaylarına önerildi. Yavaş yavaş amniyosentezin yaygınlaşması güvenilir bir tetkik olduğunun anlaşılması ile yüksek riskli gurup yeniden tanımlanıp 35 yaş ve üstü olarak belirlendi. Yüksek riskli olarak tanımlanan bu gebeler tüm gebelerin yaklaşık % 5'ini oluşturuyordu⁽³⁾. Son yıllarda ise gebelik eğilimlerinde belirgin değişiklikler meydana gelmiştir. 35 yaş ve üzerindeki

kadınlar daha fazla doğum yapmaktadırlar. 1974'te 35-39 yaş arasındaki kadınlar canlı doğumların sadece % 4,7'sini oluştururken, 1997'de bu oran % 12,6 olmuştur⁽²⁾.

2.5. Trimester Serum Marker Taraması

2. trimester serum tarama testi 1984 yılında, maternal serum alfa-fetoprotein düzeyinin Down Sendromlu gebeliklerde daha düşük olduğunun anlaşılması sonrasında geliştirildi. Trizomi 21 gebelerde ortalama maternal serum alfa-fetoprotein düzeyi 0,75 MoM dur^(4,5).

Daha sonraları yüksek hCG (ortalama değer 2,3 MoM) ve düşük unkonjuge östriol (ortalama 0,7 MoM) düzeylerinin de trizomi riskinde artışla beraber olduğu görüldü. Her bir markır tek başına tarama testi olarak kullanıldığında trizomi 21 saptama oranı % 20 ila % 30'larda kalmaktaydı^(6,8,9).

Her üç belirteç bir arada kullanıldığında 35 yaşın altındaki kadınlarda % 5'lik yanlış pozitiflikle Trizomi 21 saptama oranı % 57 -% 67 olmaktadır⁽⁵⁾. 35 yaşın üzerinde ise maternal yaşın risk analizine etkisiyle sensitivite % 87 'ye çıkarken yalancı pozitiflik kabul edilemez bir şekilde % 25'e yükselmektedir⁽¹⁰⁾.

2.6. Birinci Trimester Serum Biyokimyasal Tarama Testi

PAPP-A (Pregnancy asociated plazma protein- A) ve serbest B-hCG birinci trimester trizomi 21 taramasında kullanılan markırlardır. Gebeliğin ilerlemesiyle anne kanındaki serbest B-hCG giderek azalırken Trizomi 21'li gebeliklerde artar. Down Sendrom'lu gebeliklerde ortalama serum serbest B-hCG düzeyi 1,8 MoM'dur. Anne kanındaki PAPP-A düzeyi gebelik haftasına paralel olarak artar, ancak trizomi 21'li gebeliklerde azalır. Down sendromlu gebeliklerde ortalama PAPP-A düzeyi 0,4 MoM'dur⁽¹¹⁾.

2.7. Nukal Translusensi Kalınlığı

Birinci trimesterde, ensenin arka tarafında biriken sıvı; septalı olup olmamasına, sadece ensede bulunmasına, ya da tüm vücudu zar gibi sarmasına bakılmaksızın nukal translusensi (NT) olarak tanımlanır. İkinci trimesterde NT genelde kaybolur. Daha nadir olarak, ense ödemi veya tüm vücudu saran hidropslu ya da hidropsuz kistik higroma

şekline dönecek kadar artabilir. Ultrasonografi bulgusu ile ne kromozomal bozukluğu ne de prognozu belirlemek mümkün değildir^(3,12,13).

Ense kalınlığındaki artış pek çok nedene bağlı gelişebilir. Başlıca nedenler; kromozomal bozukluklar, fetal kardiyovasküler ve pulmoner defektler, iskelet displazileri, diafragmatik herni, konjenital enfeksiyonlar, metabolik ve hematolojik hastalıklardır^(3,12).

2.8. Nazal Kemik

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 11-14 haftalar arasında yapılan ultrasonografide kromozomal olarak normal fetüslerin % 3'ünde, trizomi 21'li fetüslerin % 60 kadarında nazal kemiğin görülmebileceği bildirilmektedir⁽¹⁴⁾.

Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada nazal kemiğin anne yaşı, NT ve birinci trimester serum markırları ile beraber değerlendirilmesi durumunda; Trizomi 21 saptanmasında duyarlılığın (% 5'lik yanlış pozitiflik oranı ile) % 95'e çıktığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Nazal kemik yokluğu için 11-14. haftalarda genel popülasyonda taramanın asıl değeri henüz net olarak belirlenememiştir. Birinci trimester tarama testinde yöntemle ilgili problemlerden ötürü yüksek yanlış pozitiflik oranı görülebilmektedir. Ayrıca operatörler arası ve kişinin kendi ölçümleri arasındaki değişkenlik nedeniyle yanlış pozitiflik oranı daha da artabilmektedir⁽¹⁶⁾.

2.9. Doğum Öncesi Tanı Teknikleri

Genetik hastalıkların ve konjenital malformasyonların doğum öncesi dönemde tanısında kullanılan yöntemler iki ana grup altında toplanmaktadır: İnvaziv yöntemler ve Non-invaziv yöntemler.

Fetusun incelenmesi ya onun ultrasonografide görüntülenmesi ya anne kanında yapılan incelemeler gibi non-invaziv ya da fetusa ait hücrelerin direkt olarak incelemesinden oluşan invaziv yöntemlerle olmaktadır. Non-invaziv yöntemler her gebelikte uygulanabilirken invaziv yöntemler endikasyon konan riskli gebeliklerde uygulanmaktadır.

2.9.1. Non-İnvaziv Diagnostik Testler

2.9.1.1. Maternal Serumda AFP Tayini

Maternal serumdaki AFP ve asetilkolin esteraz değerlerinin normal değere göre yüksek saptanması NTD'nin göstergesidir. Gebelik haftasına göre maternal serumdaki AFP ve asetilkolin esteraz değerleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle gebelik yaşı ultrasonografi ile kesin olarak belirlenmelidir.

Down sendromlu fetuslarda karaciğerde AFP sentezi yetersiz olmaktadır ve buna bağlı olarak fetal serumdaki AFP, amniyotik sıvıdaki AFP ve maternal serumdaki AFP düzeyleri normalden düşüktür.

Down sendromunun yanısıra AFP, Trizomi 13 ve 18'de de normalden düşüktür. Ancak günümüzde tek başına AFP değerlerinin kullanımı kısıtlıdır.

2.9.1.2. Kromozomal Bozuklukların Tanısında Ultrasonografi

İdeal olarak genetik sonografi 18-20. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Fetal biyometrik ölçümleri takiben majör yapısal anomaliler ve minor belirteçler aranır⁽¹⁷⁾. Trizomili fetüslerin yaklaşık % 25'inde ikinci trimester ultrasonografisinde saptanabilecek major yapısal anomali mevcuttur⁽¹⁸⁾. Bu nedenle, değerlendirme duyarlılığını arttırmak için diğer ultrasonografik bulgular tanımlanmıştır. Minor anomali ya da soft markır olarak tanımlanan bu bulgular, beraberinde kromozomal defekt yokluğunda genellikle sakatlık nedeni değildir.

Kromozom anomalilerine ait ultrasonografi bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir⁽³⁾. Diğer tarama modelitelerinde olduğu gibi ultrasonografi kullanılarak önceki risk yeniden hesaplanabilir^(18,19,20).

Tablo 1. Sık Görülen Kromozomal Defektlere Ait Sonografik Anomaliler

	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	Triploidi	Turner sendromu
Ventrikülomegali	+	+	+	+	-
Holoproensafali	-	-	+	-	-
Koroid pleksus kisti	-	+	-	-	-
Dandy Walker kompleksi	-	+	+	-	-
Fasyal yarık	-	+	+	-	-
Mikrognati	-	+	-	+	-
Nazal hipoplazi	+	-	-	-	-
Ense ödemi	+	+	+	-	-
Kistik higroma	-	-	-	-	+
Diafragmatik herni	-	+	+	-	-
Kardiak defekt	+	+	+	+	+
Eksomfolos	-	+	+	-	-
Duodenal atrezi	+	-	-	-	-
Özafagial atrezi	+	+	-	-	-
Renal defekt	+	+	+	+	+
Kısa ekstremitte	+	+	-	+	+
Klinodaktili	+	-	-	-	-
Polidaktili	-	-	+	-	-
Sindaktili	-	-	-	+	-
Fetal büyüme geriliği	-	+	-	+	+

2.9.2. İnvaziv Diagnostik Testler

İnvaziv diagnostik test için en sık endikasyonlar: ileri anne yaşı (35 yaş ve üzeri) ve pozitif tarama testidir (tarama testlerinde 1/270 ve üzerinde risk varlığı) ⁽¹⁾.

Fetal strüktürel bozuklukların ultrasonografi ile tespiti kromozomal bozukluk riskini arttırmaktadır. Bu durumda da invaziv diagnostik girişim endikedir. Her bir yapısal malformasyonun kromozomal bozukluğu olan ve olmayan fetüslerde görülme sıklığı ile ilişkili bir olasılık oranı vardır. Ultrasonografide bu malformasyonların saptanması durumunda bu olasılık oranı, anne yaşı ve birinci veya ikinci trimester taramasında saptanmış olan önceki risk ile çarpılarak yeni bir risk hesaplanabilmektedir. Sonuçta ultrasonografide saptanan major ve minor markırlarla önceki risk modifiye edilebilmektedir. Ultrasonografide saptanan major yapısal defekt invaziv tanı için endikasyondur ^(3,18).

Prenatal invaziv tanı metotları çeşitli biyokimyasal ve DNA çalışmaları için materyal sağlamak için kullanılabilir. Bu moleküler bozukluklar birçok hastalığın patogenezinin sorumludur. Günümüzde birçok genetik bozukluk DNA çalışmalarıyla tanınabilmektedir. Prenatal genetik tanısı mümkün olan sık görülen çeşitli bozuklukların bir kısmı Tablo 2’de gösterilmiştir⁽²¹⁾.

Tablo 2. Moleküler Genetik Tanısı Mevcut Sık Görülen Hastalıklar

BOZUKLUK	KALITIM	TANI
ALFA TALASEMİ	OR	Alfa hemoglobin gen mutasyonu
BETA TALASEMİ	OR	Beta hemoglobin gen mutasyonu
ORAK HÜCRELİ ANEMİ	OR	Beta hemoglobin gen mutasyonu
KİSTİK FİBROZİS	OR	CF Transmembran protein gen mutasyonu
FRAJİL X SENDROMU	XR	CCG Trinukloit serisinin tekrarlamaya sayısının belirlenmesi(FMR-1 proteinini kodlayan gen loküsündeki CCG tekrarlamaya sayısının genişlemesi bu protein sentezinden sorumlu bölgenin metilasyonuna ve sonuçta inaktivasyonuna neden olur)
DUCHENE-BECKER MUSKULER DİSTROFİ	XR	Distrofin gen mutasyonu
ERİŞKİN POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI	OD	PKD-1, PKD-2 gen mutasyonu

XR: X Kromozumuna Bağlı resesif, **OR:** Otozomal resesif, **OD:** Otozomal dominant Maternal-Fetal medicine Robert K. Creasy, MD Robert Resnik, MD Fifth edition'dan uyarlanmıştır.

İnvaziv tanı teknikleri;

- A) Amniyosentez
- B) CVS (Chorionic Villus Sampling)
- C) Fetal kan örnekleme (Kordosentez)
- D) Fetal Deri, Karaciğer, Kas, Böbrek Biyopsisi,
- E) Preimplantasyon Genetik Tanı

A. Amniyosentez

Amniyosentez ilk olarak polihidramniosun dekompresyonu için kullanılmaya başlandı. Daha sonra Rh izoimmunizasyonunda amniyotik sıvı bilirubin değerlerini saptamada kullanıldı⁽²²⁾. Günümüzde fetal kromozomal ve genetik bozuklukların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Amniyosentez Tekniği: Genetik bozuklukların tanısında midtrimester amniyosentez 16 ila 18. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Bu haftalarda amniyon sıvı miktarı, viabl non viabl hücre oranı prosedür için uygundur.

İşlem öncesinde ultrasonografi ile fetüs sayısı, gestasyonel hafta, plasenta ve kord insersyon yerleri tespit edilmeli, fetal viabiliteden emin olunmalıdır. Örnekleme yeri belirlendikten sonra maternal abdomen antiseptik solusyonla temizlenir. Ultrasonografi rehberliğinde 20-22 gauge iğne ile amniyotik sıvı cebine girilir. Amniyon zarı bombeleşerek sıvı akışını engelleyebileceği için amniyon cebi iğnenin içeride güvenli bir şekilde hareket ettirilmesine izin verecek kadar geniş olmalıdır. İlk 2 ml sıvı maternal hücre kontaminasyonunu önlemek için dışarı alınır. Sonra 20 ml amniyon sıvısı örnekleme için alınır. İşlem sonrası fetal kalp hızı ve kardiyak aktivite kaydedilir ⁽²³⁾.

İğnenin plasentadan geçişinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Eğer plasental geçiş olmadan işlemi gerçekleştirmek mümkün olamıyorsa; plasentanın köşesinden ve umbilikal kordun plasentaya insersiyon yerinden kaçınılmalı, plasentanın mümkün olan en ince kısımdan geçilerek amniyotik kaviteye girilmelidir. Renkli Doppler USG ile büyük fetal damarların görüntülenmesi ve yaralanmasının önlenmesi için kullanılabilir. Doğru teknikle yapılan transplasental örnekleme deneyimli ellerde fetal kayıp oranını arttırmamaktadır ⁽²³⁾.

Eğer ilk denemede sıvı almakta başarısız olunursa, fetüs ve plasentanın ultrasonografi ile tekrar değerlendirilmesinden sonra başka bir lokalizasyondan ikinci kez örnekleme yapılmaya çalışılır. Sıvı alınamamasının en sık sebebi amniyon zarının sıvı geçişine engel olacak şekilde bombeleşmesi ve iğne ile uyarılan uterusun kontraksiyonlarıdır.

İkinci denemede de başarısız olunursa aynı seansta daha fazla deneme yapılmamalıdır. Hastaya birkaç gün içerisinde tekrar randevu verilmelidir. Fetal kayıp oranı girişim sayısı arttıkça artmaktadır ⁽²³⁾.

B. Koryonik Villüs Örneklemesi

Fetus ile aynı genetik yapıda olan plasentanın incelenmesi ile fetus hakkında karara varılması esasına dayanan bu yöntem ilk defa Mohr tarafından 1968 yılında amniyosenteze alternatif olarak önerilmiştir. Kültür koşullarının yeterli ve kaliteli düzeye

getirilmesi ve ayrıca 1983 yılında Simoni ve arkadaşlarının koryonik villusların sitotrofoblast hücrelerinde direkt kromozom analizi yöntemini geliştirmesiyle CVS rutinde uygulanan bir yöntem durumuna gelmiştir.

Koryonik villüs örnekleme 11. gestasyonal haftadan sonra yapılır. Kromozomal ve genetik bozuklukların tanısında kullanılır. Transabdominal ve transservikal olarak uygulanabilir. Birçok klinisyen transabdominal tekniği tercih etmektedir.

Fetal trofoblastik hücreler (özellikle villüslerin iç kısımlarındaki hücreler) hızlı bölünür. Birinci trimester koryonik villüs örneklemesinin avantajı; gebeliğin erken döneminde hızlı tanı olanağı sağlamasıdır. Anomali saptanması durumunda daha erken gebelik haftalarında terminasyon olanağı sağlamaktadır. Kromozomal bozuklukların tanısında birinci trimester tarama testlerinin geliştirilmesi ve kullanımının yaygınlaşması ile bu tekniğin önemi artmıştır ⁽²⁴⁾. Biyopsi, ultrasonoğrafik inceleme altında transabdominal ya da transservikal yolla elde edilir. Her biyopside 5-30 mg doku elde edilmektedir ve bu örnekten fetal cinsiyet, fetal karyotipleme, biyokimyasal tetkikler ile DNA analizlerinde kullanılmaktadır.

Transabdominal Teknik: İşlem öncesinde ultrasonografi ile fetal kardiyak aktivite, plasentanın lokalizasyonu belirlenir. Daha sonra ultrasonografi rehberliğinde 19-20 gauge spinal iğne plasentanın uzun aksına doğru yerleştirilir. Villüsler 20 ml'lik doku kültürü içeren enjektörle aspire edilir.

14. gestasyonal haftadan önce yapılabilen transservikal örnekleme tekniğinin aksine, bu teknikte tüm gebelik süresince örnekleme yapılabilmektedir. Bu nedenle oligohidramniyos varlığında midtrimesterde amniyosenteze alternatif olabilmektedir ⁽²⁴⁾.

Transservikal Teknik: İşlem öncesinde ultrasonografi ile fetal kardiyak aktivite, plasentanın lokalizasyonu, uterus ve serviksin pozisyonu belirlenir. Hasta litotomi pozisyonunda iken işlem gerçekleştirilir. Vulva ve vajina povidon iyot solüsyonu ile temizlenir. Spekulum yerleştirilir.

Kateter nazikçe ultrasonografi rehberliğinde endoservikal kanal içinde ilerletilir. Endoservikal kanal geçilir ve kateter ucu ultrasonografide görülerek koryonik membranlara paralel olarak plasentanın distal ucuna dek ilerletilir. Doku kültürü içeren enjektörle villüsler aspire edilir.

Örnekleme yapıldıktan sonra materyal mikroskop altına incelenerek yeterli koryonik villüs elde edilip edilmediği kontrol edilmelidir. Eğer yeteri kadar villüs elde edilememişse ikinci deneme yapılabilir.

Transabdominal ve transservikal tekniklerin ikisinin de güvenli oldukları gösterilmiştir ⁽²⁵⁾. Çoğu olguda seçim operatör ve hastanın tercihinine bağlıdır. Bazı durumlarda özellikle seçilmesi gereken teknik daha nettir. Posterior yerleşimli plasenta, örnekleme yapılacağı hat boyunca bağırsak mevcudiyeti gibi durumlarda transabdominal örnekleme yerine transservikal yaklaşım tercih edilmelidir. Aktif herpetik lezyon, servikal nekrotik polip gibi durumlarda ise transabdominal örnekleme tercih edilmelidir ⁽²⁵⁾.

Koryonik Villüs Örneklemesinde Sitogenetik Sonuçlar: Koryonik villüs örnekleme güvenilir bir teknik olarak kabul edilmektedir ⁽²⁵⁾.

Yanlış sonuçlar ise sıklıkla maternal hücre kontaminasyonu ve plasental mosaisizm yanlış değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Koryonik villüs örnekleme % 99,7 oranında doğrulukla genetik tanı olanağı sunmaktadır. Fakat nadir durumlarda amniyosentez veya fetal kan örnekleme gibi ikinci bir diagnostik tanı testine ihtiyaç duyulabilmektedir. Ek diagnostik teste gereksinim duyulan durumların başında ise mosaisizm gelmektedir. Diğer nedenler ise laboratuvar hataları ve maternal hücre kontaminasyonudur ⁽²⁶⁾.

Maternal Hücre Kontaminasyonu: Koryonik villüs örneklerinde plasental villüs ve maternal desidual hücreler bulunur. Materyalin yıkanması ve mikroskop altında incelenmesine rağmen maternal hücreler kültürde üreyebilmektedir. Sonuçta anne ve fetüse ait iki hücre dizisi görülür. Maternal hücrelerin kültürde üremesi diagnostik hatalara neden olabilir.

Materyalin belirgin maternal hücre kontaminasyonu sıklıkla örnek miktarının az olmasından kaynaklanır ⁽²⁶⁾.

Plasental Mosaisizm: Mosaisizm aynı bireyde iki ya da daha fazla sitogenetik olarak farklı hücre serisinin birlikte bulunması olarak tanımlanır. Mozaik sonuçların önemli bölümü in vitro görülmektedir. Bu durum gerçek mosaisizmden ayırt edilmesi gereken bir hücre kültür artefaktıdır. Bu durum tek bir hücre kültüründe, tek bir hücre dizisinde izlenir. Ancak aynı mozaik bulgunun birden çok kültürde, birden fazla hücre

dizisinde veya tüm hücre dizilerinde izlenmesi sadece plasentada ya da hem placentada hem de fetüste oluşmuş gerçek mosaisizm olasılığını arttırır.

Mozaik sonuçlar koryonik villüs örneklerinin % 1'inde görülebilmektedir. Bu olguların % 10 ila 40'ında fetüste mosaisizm konfirme edilmektedir ^(27,28). Çoğu olguda ise mosaisizm plasentada sınırlıdır. Fetal gelişim ve fenotip normaldir. Sınırlı plasental mosaisizm olasılıkla placentada oluşumuna yönelmiş bir veya daha fazla hücredeki erken mitotik bölünmeler sırasındaki kromozom ayrılma kusuru nedeniyle oluşur. Eğer fetus mozaik hücre dizileri içermekte ise etkilenme olasıdır. Sık görülen trizomilerde (Trizomi 21,18,13) mozaik sonuçlar % 19 oranında fetüste konfirme edilir. Plasentada seks kromozomu mosaisizmi saptandığında fetüste mozaik patern % 16 oranında görülür ⁽²⁹⁾.

Mosaisizm saptanması durumunda amniyon sıvısı veya fetal kan gibi başka bir fetal doku ile tanı teyid edilmelidir.

Amniyosentez bu durumlarda % 94 olguda doğru fetal karyotipin belirlenmesini sağlar ⁽²⁹⁾.

Mosaisizm varlığında gebelik terminasyonu asla sadece koryonik villüs örneklemesindeki sonuca göre önerilmemelidir

Eğer amniyosentez sonucu normal, ultrasonografi normale hastaya güven verilmekle beraber bu testlerin de yanlış negatif sonuçlarının olabileceği söylenmelidir.

Koryonik Villüs Örneklemesi Komplikasyonları: Koryonik villüs örneklemesi sonrası en sık karşılaşılan semptom vaginal kanamadır.

Transservikal örnekleme sonrası % 7-10, transabdominal örnekleme sonrasında % 1 oranında görülebilmektedir ⁽³⁰⁾. Örnekleme sonrasında küçük subkoryonik hematoma görülebilmektedir ⁽³⁰⁾. Genellikle birkaç hafta içinde kendiliğinden gerilemekte, kötü gebelik sonuçlarına neden olmamaktadır.

Koryoamniyonit gelişimi de oldukça nadirdir. Transabdominal ve transservikal örnekleme sonrasında benzer oranlarda görülmektedir. Gebelik kaybı ile sonuçlanabilecek enfeksiyon % 0,3 oranında görülebilmektedir ⁽³⁰⁾. Erken membran rüptürü, oligohidramniyos nadir görülen komplikasyonlardır. Oligohidramniyosa neden olan sıvı kaçağı prosedür sonrası günler, haftalar içinde görülebilir ^(29,30). Oligohidramniyos, daha çok prosedür sonrası gelişen hematoma sonucu sekonder olarak gelişmektedir.

Maternal serumda AFP yüksekliği işlem sonrasında görülmektedir. Fetomaternal kanama sonucu gerçekleşir. Aspire edilen dokunun miktarı ile ilişkilidir. 16-18 haftalarda normal düzeylere iner. Rutin AFP taramasına engel teşkil etmez ⁽²⁹⁾.

Birinci trimesterde erken dönemlerde yapılan koryonik villüs örneklemesinin ciddi ekstremite bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir ⁽³¹⁾. Fakat onbirinci haftadan sonra yapılan örneklemelerde böyle bir risk saptanmamıştır. Dünya Sağlık rgt'nün Kol Bacak Bozuklukları Kayıt Dairesi (International registry of limb defekts) koryonik villüs rneklemesi yapılan gebeliklerde kol bacak bozukluklarının prevalansının daha yüksek olmadığını belirtmiştir ⁽³²⁾. Bu nedenle işlem öncesi danışmanlık sırasında böyle bir risk olmadığının belirtilmesi standart bir uygulamadır.

Koryonik villus rneklemesi sonrasında gebelik kayıp oranlarının amniyosentezle karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı olmadığı Amerika, Danimarka ve Kanada'da yapılan çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu alışmalar amniyosentez ve koryonik villus rneklemesi için % 1 kayıp oranı bildirilmiştir ⁽³³⁾.

C. Perkutan Umblikal Kord Kanı rneklemesi (Kordosentez)

Günümüzde amniyosentez ve koryonik villus rneklemesi sonrası materyalden hızlı ve güvenilir tanı olanağı sağlayan laboratuvar tekniklerinin gelişmesi nedeniyle kord kanı rneklemesi endikasyonları değişmiştir. Eskiden hızlı karyotip ve hızlı tanı gerektiren durumlarda tercih edilirdi. Bugün için en sık genetik endikasyon amniyosentez ve koryonik villus rneklemesi sonrasında mozaik sonuçların değerlendirilmesidir. Prenatal genetik tanı dışında ise; fetal anemi, trombositopeni, intrauterin enfeksiyon, fetal hidrops, ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi belirli durumlarda uygulanmaktadır.

Umblikal vene ultrasonografi eşliğinde plasental orjininden ya da buraya yakın bir noktadan girilir ve kan alınır.

Başlıca komplikasyon fetal kayıptır. Fetal kayba neden olan başlıca sebepler; iğne giriş yerinde kanama, hematoma, ciddi bradikardi, erken membran rüptürüdür. Kayıp oranları % 1 ila % 6,7 arasında bildirilmiştir. Bu farklılığın başlıca sebebi işlemin yapıldığı merkezlerde operatörlerin deneyimi ve hasta seçimindeki farklılıklardır ⁽³⁰⁾.

D. Diğer İnvaziv Diagnostik Prosedürler

Çok nadir bazı durumlarda fetal doku analizi gerekebilmektedir. Fetal cilt biopsisi fetal genetik cilt bozukluklarının (konjenital bülloz epidermolizis, epidermolizis bülloza letalis) tanısında moleküler genetik tanının mümkün olmadığı durumlarda yapılır. Bazı kromozomlara ait mosaisizmin değerlendirilmesinde (22. kromozom gibi) fetal kan örnekleme ile sonuç alınmamaktadır. Bu durumların açığa çıkarılmasında deri biopsisi gerekebilmektedir⁽³⁴⁾.

Fetal kas biyopsisi konjenital muskuler distrofi tanısında DNA analizi bilgi verici olmadığında kas hücresinde distrofin analizi için yapılır.

Fetal böbrek biyopsisi konjenital nefrosis'in prenatal tanısına olanak sağlayabilir⁽³⁵⁾. Bu girişimlere çok nadir olarak gerek duyulduğu için sadece birkaç refere merkezde yapılmaktadır.

E. Preimplantasyon Genetik Tanı

Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) henüz gebelik oluşmadan, implantasyon öncesi embriyolarda genetik hastalıkların tanımlanmasını sağlayan bir yöntemdir. Hasta embriyolar gebelik öncesi elimine edildiklerinden ilerleyen haftalarda gebelik terminasyonu engellenmiş olmaktadır. PGT bu yönü ile hastalığın eliminasyonunda etkindir. Ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için in-vitro fertilizasyon (IVF) tekniklerinin kullanılması gereklidir. Böylece elde edilen embriyolar arasından sağlıklı olanlar seçilerek transfer edilip gebelik oluşması amaçlanmaktadır⁽¹⁴⁷⁾.

Hemoglobinopatiler ülkemizde en sık görülen genetik hastalıklardandır. PGT ile talasemi dahil tüm hemoglobinopatiler ve moleküler tanısı yapılmış birçok genetik hastalık tanımlanabilmektedir. Kalıtsal hastalık taşıyıcısı olan çiftlerin tüp bebek yöntemi ile elde edilen embriyolarından alınan blastomerlerin DNA'sı "tek hücreden PCR" yöntemi ile çoğaltılmakta ve taranan hastalığa ait gen bölgesi dizi analizi yöntemi ile tanımlanabilmektedir. Sonuçta, kalıtsal hastalığı taşıyan embriyolar elenirken sağlıklı embriyoların transferi ile etkilenmemiş çocukların dünyaya gelmesi sağlanabilmektedir⁽¹⁴⁷⁾.

Talasemi ve lösemi gibi hastalıklarda, dizi analizi yöntemi ile sağlıklı embriyoların saptanmasının yanı sıra doku tiplmesi (HLA-typing) işlemi de aynı anda uygulanabilmekte ve embriyoların doku tipi belirlenebilmektedir. Talasemi hastalığı

saptanmış çocuklara sahip ailelerde, anne, baba ve çocuğa ait doku tiplerinin belirlenmesinden sonra, hastalığı taşımayan embriyolar arasından doku tipi hasta çocuk ile uygun olanlar seçilebilmektedir. Bu yöntemle sağlanan gebeliklerde, sağlıklı doğan çocukların kordon kanı ve/veya kemik iliğinin kullanılabilmesi sayesinde hasta çocuklar tedavi edilebilmektedir. Aile bu şekilde prenatal tanı işlemi sonrasında uygulanabilecek gebelik sonlandırılmasına bağlı tıbbi ve psikolojik travmalardan da korunmaktadır. Ayrıca gebelik öncesi tanı, hasta kişilerin yaşam boyu karşılaştıkları sağlık problemleri, hastalıkların tedavisindeki güçlükler ve yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olmalarını sağlaması ve hasta kişiler için tedavi şansı sunması nedeniyle çok önemli bir tekniktir ⁽¹⁴⁸⁾.

2.10. Hemoglobinin Yapısı

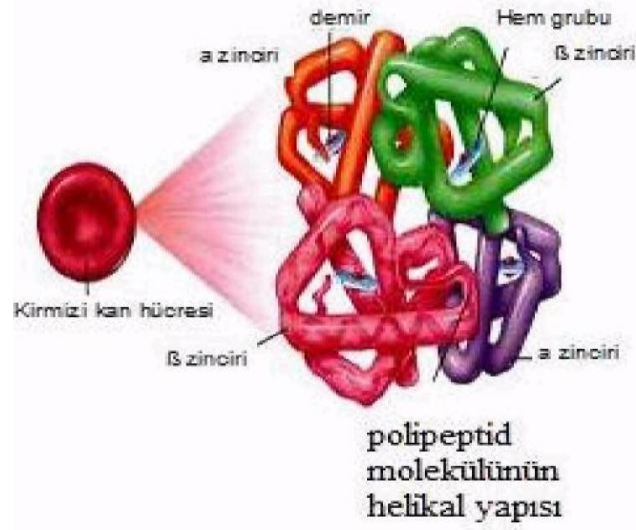
Eritrositlerin yapısında yer alan ve oksijen bağlama kapasitesi yüksek olan hemoglobin, oksijeni akciğerden dokulara, CO₂ ve protonları dokulardan akciğere taşır. Hemoglobinin bu özelliği organ ve dokuların işlevlerini yapabilmeleri için hayati öneme sahiptir ⁽⁵⁴⁾.

Omurgalı eritrositlerinde bulunan hemoglobin molekülünün moleküler ağırlığı 64.500 dalton, maksimum çapı ise 6,4 nm'dir ⁽⁵⁵⁾. Hemoglobin molekülü, hücre kuru ağırlığının % 60'ını, kan proteinlerinin 2/3'nü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, kadınlarda ise 13 gr hemoglobin bulunmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu değer yaklaşık 20 gr'dır ⁽⁵⁹⁾.

2.10.1. Hemoglobinin Moleküler Yapısı

Tetramer yapıda olan hemoglobin molekülünün "globin" adı verilen protein parçası ile "hem" halkasından oluşmaktadır. Hemoglobin molekülünde bulunan hem halkası bütün hemoglobinlerde aynıdır. Buna karşılık globin zincirleri, aminoasitlerin cins, sıra ve sayısı açısından farklılık gösterir ⁽⁵⁵⁾.

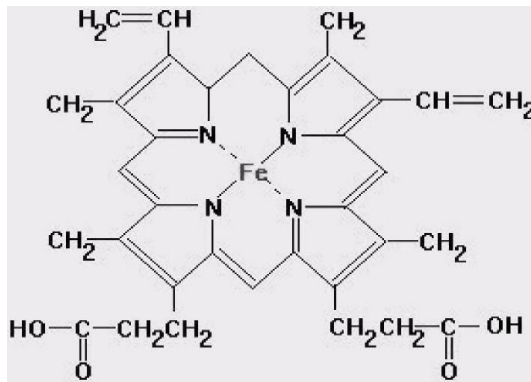
Molekülün globin kısmında 4 adet polipeptid zinciri bulunur, bu polipeptidlerin her biri, bir hem grubuna bağlıdır ⁽⁵⁵⁾ (Şekil 1).



Şekil 1. Hemoglobin molekülünün yapısı.

2.10.2. Hemin Yapısı

Hem grubu, 4 pirol halkasından meydana gelen protoporfirin IX halka sistemi ile bir demir atomundan oluşmaktadır. Metinil köprüleriyle birbirine bağlanan dört pirol halkasından meydana gelen tetrapirrol halkasına yan zincir olarak iki vinil, iki propiyonat ve dört metil bağlanmıştır ⁽⁵⁸⁾. Fe atomu porfirin halkasının dört N'i ile bağlanarak hem halkasının ortasında tutunur. Hemin Fe^{+2} 'i her biri düzlemsel porfirin halkasının ayrı tarafında olan iki bağ daha yapar. Bunlardan biri globin molekülünün bir histidin kalıntısının yan zincirine bağlanırken diğeri ise oksijen bağlamaya uygundur. Böylelikle hemoglobin oksijen taşıma pozisyonuna sahip olur ⁽⁵⁹⁾ (Şekil 2).



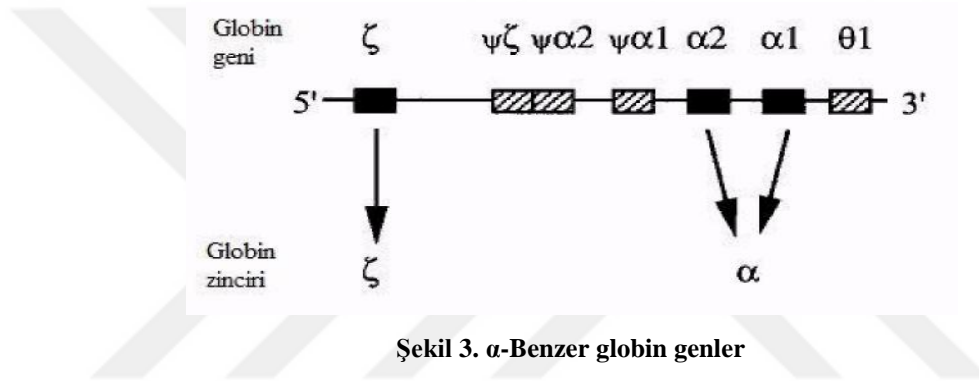
Şekil 2. Hemin yapısı

2.11. Globin Zincir Gen Yapısı

Globin zincirlerinin aminoasit bilgileri iki farklı gen ailesinden oluşur. Her polipeptid zinciri bir Yunan alfabesi tarafından adlandırılır.

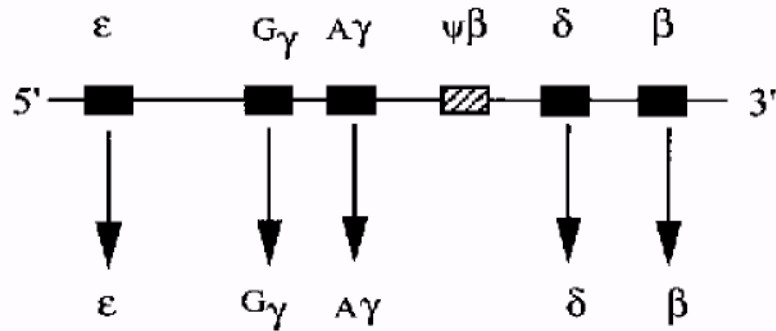
α -Benzer Globin Genler

16. kromozomun kısa kolunun p 13,3 bölgesinde bulunmaktadır ve genomda yaklaşık 30 kb'lık bir yer tutar. 5' uçtan başlayarak 3' ucuna doğru ζ , $\psi\zeta$, $\psi\alpha_2$, $\psi\alpha_1$, α_2 , α_1 ve θ şeklinde sıralanmaktadır⁽⁶⁰⁾ (Şekil 3).



β -Benzer Globin Genler

11. kromozomun kısa kolu üzerinde p 14 bölgesinde bulunur. Genomda yaklaşık 50 kb'lık yer tutar. 5' uçtan başlayarak 3' ucuna doğru ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, $\psi\beta$, δ ve β şeklinde sıralanmıştır⁽⁶⁰⁾ (Şekil 4).



β lokusu üzerinde bulunan $G\gamma$ ile $A\gamma$ genleri de yapısal olarak benzer protein ürünü vermektedir. Gama globin zincirlerinin bu iki geni 136.pozisyondaki aminoasit açısından farklılık gösterir. $G\gamma$ -globin zincirinde 136. aminoasit Glisin, $A\gamma$ globin zincirinde ise aynı pozisyonda Alanin bulunur. $A\gamma$ globin zincirinin ayrıca iki varyantı vardır. Bu varyantlardan 75.aminoasitte Treonin içeren $A\gamma T$, îzolösin içeren $A\gamma I$ olarak adlandırılır. $A\gamma T$ varyantı özellikle bazı ırksal gruplarda sık gözlenir. Fetal yaşamda total gama zincirlerinin % 75'ini $G\gamma$, % 25'ini ise $A\gamma$ oluşturur. Doğum sonrası bu oran değişir ve erişkinde $A\gamma$ oranı % 60'a yükselirken, $G\gamma$ oranı ise % 40 civarına düşer. Epsilon, gama, delta ve beta zincirleri 146, alfa zincirleri ise 141 aminoasitten oluşurlar. Bu globinleri kodlayan genler ise 3 ekson ve 2 introndan meydana gelmektedir ^(60,61).

Globin zincirini şifreleyen dizilerin olduğu gen bölgelerine ekson, proteine dönüşmeyen dizileri içeren bölgelere ise intron denilmektedir. Translasyona uğramamasına rağmen 5' ve 3' bölgelerindeki diziler oldukça önemli olup gen ekspresyonunda rol oynarlar ^(60,61).

β -globin geni, β -globin zincirindeki 146 aminoasidi kodlamak için gerekli bilgiyi, 3 ekson, 2 intronda içerirken 5' ve 3' düzenleyici bölgeleri de kapsayan yaklaşık 1,8 kb uzunluğunda gen bölgesine sahiptir.

β -benzer genlerinde ekson 1' ilk 30 aminoasiti, ekson 2 ise 74 (31-104) ve ekson 3 de 42 aminoasidi (105-146) kodlamaktadır, α geni de ekson 1 de ilk 31 aminoasiti, ekson 2 (32-99) 67 aminoasit ve ekson 3 ise (100-141) 41 aminoasidi kodlamaktadır ^(60,61).

β -globin geninde oluşan mutasyonlar β -talasemiye, orak hücreli anemiye ya da diğer anormal hemoglobinelere neden olmaktadır ^(60,61).

2.12. Normal Hemoglobinler

Normal hemoglobinde 4 hem halkası 2 farklı globin zincirinden oluşur. Erişkinde normalde üç tip hemoglobin bulunur. Bu hemoglobinlerde hem halkası aynı olup, globin yapısı farklıdır ⁽⁶²⁾.

Hb A: Normal bir erişkinde hemoglobin molekülünün yaklaşık % 97'si Hb A'dır. Hb A, iki α ve iki β globin zincirinden oluşur. $\alpha_2\beta_2$ şeklinde gösterilir, α zincirleri 141 β zincirleri ise 146 aminoasitten oluşur. Erişkinlerde Hb A dışında iki minör hemoglobin grubu daha bulunur ⁽⁶²⁾.

Hb A₂: 2 α ve 2 δ globin zincirinden oluşur ve $\alpha_2\delta_2$ şeklinde gösterilir. Normal erişkinde % 2-3 oranında bulunur. Hb A₂ oranı β talasemi taşıyıcılarında yükselir.

Unstable hemoglobinopatilerde ve megaloblastik anemilerde de bazen yükselir. Buna karşın demir eksikliği anemisinde ve sideroblastik anemilerde azalır ⁽⁶²⁾.

Hb F: Fetus ve yeni doğanın temel hemoglobini olan Hb F ise ikinci minör hemoglobin olup 2 α ve 2 γ zincirinden oluşur, $\alpha_2\gamma_2$ şeklinde gösterilir. Erişkinde ortalama Hb F düzeyi % 1'in altındadır ⁽⁶²⁾. Yeni doğan çocuklarda hemoglobinin % 70-90 'nını oluşturur. Doğumdan sonra hızla azalarak 6. ayda % 5' e düşer. Hb F'in başlıca yükseldiği hastalıklar, hemoglobinopatiler ve talasemik sendromlardır. Bununla beraber ara sıra diğer hastalıklarda da Hb F düzeyinde artma olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklar arasında, konjenital ve akkiz aplastik anemiler, bazı lösemi çeşitleri, sideroblastik anemiler, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, megaloblastik anemiler sayılabilir. Embriyonik dönemde ise Portland I ve II, Gower I ve II hemoglobinleri sentezlenir. Portland I'nın (embriyonik) moleküler yapısında $\zeta_2\gamma_2$, Portland II'nin moleküler yapısında $\zeta_2\beta_2$, Gower I'nın (embriyonik) moleküler yapısında $\zeta_2\varepsilon_2$ ve Gower II (embriyonik)' nin moleküler yapısında $\alpha_2\varepsilon_2$ globin zincirleri bulunur ^(136,137) (Tablo 3).

Tablo 3. Embriyonik, Fetal ve Erişkin Dönemde Sentezlenen İnsan Hemoglobinleri

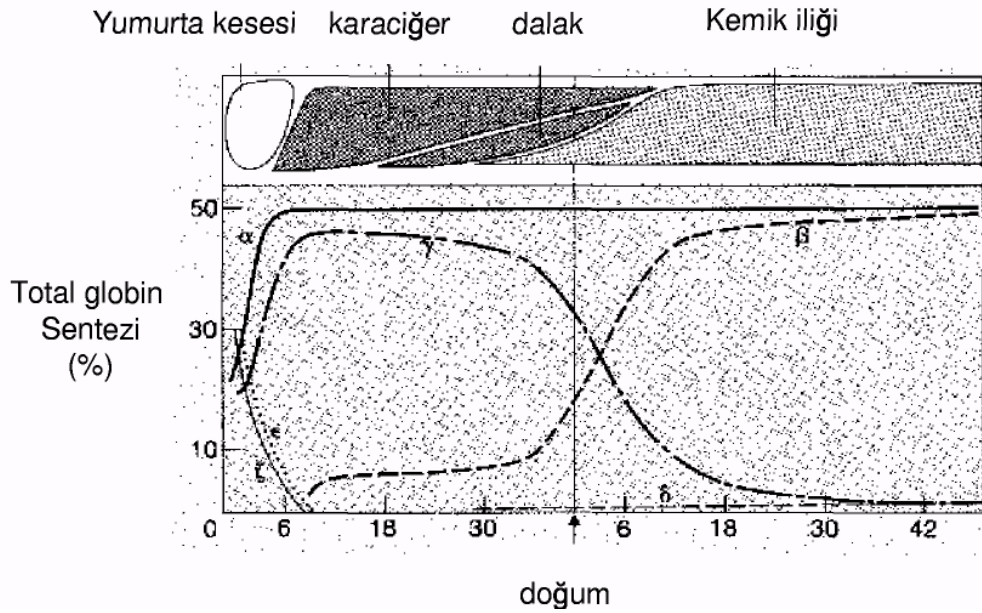
İsim	Formül	Erişkin Değeri
Embriyonik Hemoglobin		
Hemoglobin Gower 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	
Hemoglobin Portland I	$\zeta_2\gamma_2$	
Hemoglobin Portland II	$\zeta_2\beta_2$	
Hemoglobin Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	
Fetal Hemoglobin		
Hemoglobin F	$\alpha_2^G\gamma_2$	% 1'den az
	$\alpha_2^A\gamma_2$	
Erişkin Hemoglobin		
Hemoglobin A	$\alpha_2\beta_2$	% 96
Hemoglobin A ₂	$\alpha_2\delta_2$	% 2,5-3,5

2.13. Hemoglobin Dönüşümleri

Hemoglobin sentezi prenatal ve postnatal yaşam süresince belirgin gelişimsel değişim gösterir. Tüm evrelerde değişmeyen α ve β globin zincirler arasındaki dengedir, α ve β globin genlerinin her ikisi de gelişim evrelerinin farklı dönemlerinde (embriyo,

fetüs, yeni doğan ve erişkin) aktive olurlar. Bu genlerin ardışık aktivasyonu sonucu farklı gelişim evrelerinde farklı hemoglobinler üretilir ^(55,65).

Eritropoezin mezoblastik döneminde ilk sentezlenen hemoglobin Hb Gower I'dir. 2 zeta (ζ_2) ve 2 epsilon (ϵ_2) zincirinden oluşur. Bundan kısa bir süre sonra α ve β zincir sentezi başlar. Bu sırada diğer üç embriyonik hemoglobin; Hb Portland I ($\xi_2\gamma_2$), Portland II ($\xi_2\beta_2$) ve Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) gözlenir. Gebeliğin 6.cı haftasından sonra γ zincir sentezi başlar, ardından gebeliğin 13. haftasında embriyonik hemoglobinler kaybolur ve fetüsta sadece Hb F bulunur. Gebeliğin ilerlemesiyle γ zincirlerindeki dereceli azalmaya paralel olarak β -zincir sentezinde artma gözlenir. Gebeliğin 35.ci haftasında % 85'e düşen Hb F düzeyleri, haftada % 3 - 4 oranında azalmaya devam ederken bu sırada Hb A sentezi artmaya başlar ⁽⁶⁶⁾ (Şekil5).



Şekil 5. Embriyonik ve fetal gelişimin farklı evrelerinde globin zincir sentezi

2.14. Hemoglobinopatiler

Dünyada en yaygın görülen kalıtsal hastalıklardan birisi de hemoglobinopatidir. Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün polipeptid zincirlerindeki yapısal değişiklikler veya sentez bozukluklarından kaynaklanan bir kan hastalığıdır. Talasemi ve anormal hemoglobinler olmak üzere iki kısımda incelenir ⁽³⁶⁾.

Dünya Sağlık Örgütü, dünyada hemoglobinopati taşıyıcı sıklığını % 5,1 olarak ve etkilenen kişi sayısını 266 milyon olarak açıklamıştır. Her yıl yaklaşık 300.000 hasta çocuğun dünyaya geldiği bildirilmiştir ⁽⁵²⁾. Bu kalıtsal hastalık yoğun olarak Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde görülmekle birlikte göçlerle Avrupa, Amerika ve Avustralya'ya da yayılmıştır ⁽³⁶⁾.

2.14.1. Anormal Hemoglobinler

Anormal hemoglobinler hemoglobin molekülün yapısında yer alan globin zincirleri üzerindeki aminoasit değişikliği sonucu meydana gelmektedir. Bu genlerin ekzon bölgesindeki veya bu bölge dışındaki nokta mutasyonlar, insersiyonlar ve delesyonlar çeşitli hemoglobin varyantlarının oluşumuna yol açmaktadır ⁽⁶⁷⁾.

Mutasyonların büyük bir kısmını nokta mutasyonlar oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar bazen polipeptid zincirinde tek bir aminoasit değişimine neden olmaktadır. Delesyonlar polipeptid zincirinin kısalmasına, insersiyonlar ise uzamasına yol açmaktadır. Homolog olmayan crossing-over sonucu oluşan bazı varyantlar ise normal uzunlukta hibrid polipeptid zincirleri içermektedirler ⁽⁶⁷⁾.

2.14.2. Anormal Hemoglobin Sendromları

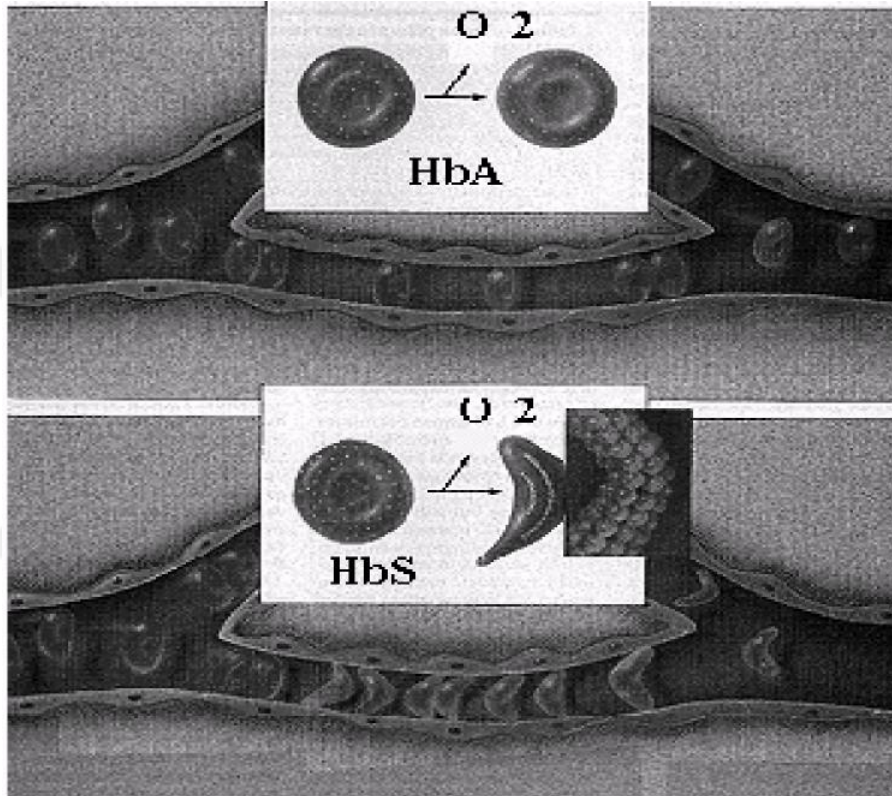
Hb S ($\beta 6$ (A3) Glu→ Val: GAG-GTG)

Dünyada birinci sıklıkta gözlenen ve ilk belirlenen hemoglobin varyantıdır. Özellikle Afrika'da (ekvator) ve bu bölgeden göç eden siyahların yaşadığı ülkelerde, daha az sıklıkta Akdeniz ülkeleri, Suudi Arabistan ve Hindistan'ın bazı bölgelerinde gözlenir ^(37,68).

Hb S molekülü, Hb A' nın β globin zincirindeki 6.aminoasidi olan glutamik asit yerine valinin geçmesi yani glutamik asiti kodlayan GAG nükleotid dizisinde adenin yerine timinin (GTG) geçmesine neden olan nokta mutasyonu sonucu oluşmaktadır ^(54,60).

Hb S içeren eritrositler O₂ azlığı sonucunda polimerleşerek kırmızı hücrelerin orak şeklini almasına neden olmaktadır. Oluşan bu hücreler kısa ömürlüdürler ve kapiller damarları tıkayarak normal kan akımında bozulma ve lokal hipoksiye neden olurlar ^(54,60) (Şekil 6).

Bu varyant Orta Afrika'daki siyah popülasyonda yaygındır. Bu bölgelerde yüksek oranda sıtma görülmektedir. Hb S heterozigot bireylerin Plasmodium Falciparum paraziti karşısında, Hb A taşıyanlardan daha dirençli olduğu ve bu bireylerde hastalığın daha hafif seyrettiği saptanmıştır. Bu durum biyolojik direnç ve çevre arasındaki ilişkiye bir örnek olup dengelenmiş polimorfizm olarak bilinmektedir ^(36,59).



Şekil 6. HbS'in oraklaşması

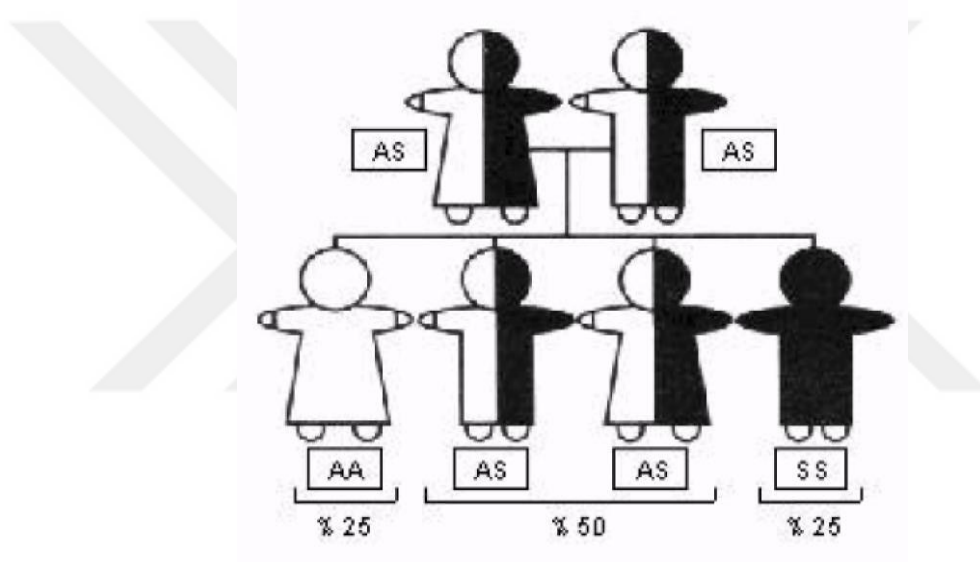
Hb S genini heterozigot taşıyan (HbA/S genotipli) bireyler, orak hücre taşıyıcısıdır. Eritrositlerde Hb A ve Hb S birlikte bulunur. Bu bireylerde dolaşımdaki hemoglobin S konsantrasyonu % 50'den azdır. Orak hücre taşıyıcılarının kan morfolojileri, fiziksel gelişimleri, aktiviteleri ve yaşam süreleri normaldir ^(36,38).

Hb S/S genotipli bireylerde otozomal resesif kalıtsal hastalık olan "orak hücre anemisi" (Sickle cell anemia) görülür. Anemi, bazı enfeksiyonların şiddetinde artış, organ hasarına yol açabilecek doku enfarktüsleri ve tekrarlayan ağrılar bu sendromun klinik belirtileri arasında yer almaktadır. Hastalar genellikle ilk yaşlarda

kaybedilmektedir. Bu bireylerin eritrositlerinde, Hb S ve Hb F bulunmaktadır ^(38,57).

Bir ebeveynden Hb S diğer ebeveynden β talasemi kalıtımı söz konusu ise birey Hb S/ β talasemi olarak tanımlanır. Hb S ile β talasemi kombinasyonunu taşıyan hastaların klinik tabloları da değişkendir. Hb S mutasyonunun 9 farklı β talasemi mutasyonu ile kombinasyonu gözlenmiştir. Bunlar IVS I-110/S, IVSI-1/S, IVS II-745/S, IVS II-1/S, IVS I-6/S, Cd39/S, Cd44/S, -30/S ve FSC8/S'dir ⁽⁷⁴⁾.

Her iki ebeveynin de Hb S taşıyıcısı olduğu durumlarda, doğacak çocuğun Hb S taşıyıcısı olma oranı % 50, orak hücre sendromlu doğma riski % 25, normal hemoglobinli doğma oranı ise % 25'dir. Bu oranlar her gebelik için aynıdır ⁽⁷⁵⁾ (Şekil 7).



Şekil 7. Hb S taşıyıcısı olma durumunda doğacak çocukların Hb genotipleri ve oranlar

Hb D Los Angeles (β 121(GH4) Glu→Gln: GAA→CAA)

β globin zincirinin 121.pozisyonundaki glutamik asit yerine glutamin geçmiştir. Hb D Los Angeles, D-Punjab, D-North Carolina, D-Portugal, Oak Ridge ve D-Chicago olarak adlandırılmaktadır. Hindistan'da Punjab Şili'lerinde % 2-3 oranında görülürken İran, Amerikalı siyahlar ve beyaz ırkta da nadiren gözlenmiştir. Ülkemizde 2.en yaygın anormal hemoglobin Hb D Los Angeles olup görülme sıklığı % 0,2 olarak saptanmıştır. Çukurova yöresinde ise Hb D- β talasemi birlikteliği bulunmuştur. Hb D- β talasemi taşıyıcıların hematolojik verileri homozigot Hb D taşıyıcılarından farklıdır ^(37,40).

Atalay ve arkadaşları Denizli ilinde en sık gözlenen hemoglobinopatinin HbD-

Los Angeles (% 57,8) olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁷²⁾.

Taşıyıcılarda klinik, hematolojik ya da fizyolojik herhangi bir anomali gözlenmemiştir. Homozigot olgularda ise orta derecede hemolitik anemi ve dalak büyümesi görülmüştür. Hb F ve HbA₂ düzeyleri ise normaldir ⁽⁵⁵⁾.

Hb A/D heterezigot genotipli bireylerde herhangi bir semptom görülmemektedir. HbS/D genotipine sahip bireyler klinik ve hematolojik olarak homozigot HbS/S'li bireylerden ayırt edilememektedir dolayısıyla hastalık ağır seyretmektedir ^(37,55).

HbD'nin pH 8,6'da elektroforetik mobilitesi HbS ile aynıdır. Hb S'den ayırımı solübilitesinin normal oluşu ve asit pH'daki farklı göçüdür. Tam ayırımı HPLC(Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) ve mutasyon analizleri ile yapılır, oraklaşma testi negatiftir ^(44,55).

Hb O-Arab (β 121(GH4) Glu→Lys: GAA→AAA)

β globin zincirinin 121. aminoasidi olan glutamik asit yerine lizin geçmektedir. Homozigot olgularda anemi görülmez. Amerikan zencilerinde, Suudi Araplarında, Sudanlılarda, Bulgarlarda, Türk halkı ve Kıbrıs Türklerinde gözlenmiştir. Elektroforetik mobilitesi Hb A₂ ile aynıdır ⁽³⁸⁾.

Hb E (β 26 (B8) Glu→Lys: GAG→AAA)

β Globin zincirindeki 26. aminoasit olan glutamik asitin yerine lizinin geçmesi yani GAG →AAG baz değişimi sonucu oluşur. Bu değişim, pre-mRNA'nın fonksiyonel mRNA'ya dönüşüm işleminde anormalliğe neden olduğundan Hb E, olması gerektiğinden daha az miktarda sentezlenmektedir ^(55,67).

Dünyada ikinci sıklıkla görülen hemoglobin varyantıdır. Yaklaşık 1 milyon homozigot ve 30 milyon heterozigot olgu olduğu bildirilmiştir ve bu olguların % 80'ni Güneydoğu Asya'da yaşamaktadır. Tayland, Kamboçya ve Laos'un bazı bölgelerinde görülme sıklığı % 30-40'a ulaşmaktadır ⁽⁷⁴⁾.

Ülkemizde üçüncü sıklıkta gözlenmektedir (HbS, HbD, HbE), özellikle Çukurova bölgesinde bulunmaktadır ve taşıyıcı sıklığı % 0,16- 2,4 olarak belirlenmiştir ⁽³⁸⁾.

Hb A/E heterezigotlarda herhangi bir semptom görülmemektedir. Eritrositlerdeki Hb E oranı yaklaşık % 27 civarındadır. Hb E/E homozigot bireylerinde,

orta derecede anemi görülmekte olup eritrositlerin ömrü biraz kısalmıştır ⁽³⁷⁾.

Hb E talasemik fenotip içerdiğinden diğer hemoglobin varyantlarından farklı olarak kırmızı kan hücrelerinde mikrositoz ve hipokromi gözlenir. Bazı hastalar asemptomatiktir. Hafif sarılık olduğu gibi, karaciğer ve dalak da hafifçe büyümüştür. Periferik yaymada şiddetli hipokromi ile beraber target hücreleri bulunur ^(77,78).

HbE'nin pH 8,6'da elektroforetik mobilitesi HbC'ye çok benzese de kesin ayırım asit pH'da ağırlık jel elektroforezi, HPLC ve mutasyon analizleri ile yapılmaktadır ⁽⁷⁹⁾.

Hb E Saskatoon (β 22(B4) Glu→Lys: GAA→AAA)

β globin zincirinde 22.aminoasit olan glutamik asit yerine lizin geçmektedir. Çukurova, Kayseri, Aksaray ve Antalya'da saptanmıştır. Hb E' li olgularda Hb yüzdesi Hb E Saskatoon olgularından daha az olarak tespit edilmektedir. Ayrıca Hb E' li olgular mikrositer ve hipokrom özelliği göstermektedir. Bu iki varyant birbirinden HPLC ve moleküler analizle ayırt edilebilmektedir ⁽⁸⁰⁾.

Hb G- Cousatto (β 22(B4) Glu→Ala: GAA→GCA)

G-Saskatoon, G-Hsin Chu, G-Taegu olarakta adlandırılır. Bölgemizde görülen diğer nadir hemoglobin varyantı da Hb G- Cousatta'dır. Oraklaşma özelliği göstermeyen Hb G-Coushatta selüloz asetat elektroforezinde elektroforetik mobilitesi HbS ve HbD'ye benzer özellik gösterir. Homozigot ve heterozigot hali normaldir. Çinlilerde, Türklere, Japonlarda, Korelilerde, Hindistanda gözlenmiştir ⁽³⁶⁾.

Hb D-İran (β 22 (B4) Glu→Gln: GAA→CAA)

Hb D-İran ilk kez 1973'de tanımlanan β zincir varyantıdır. Hb S ve β talasemiyle kombinasyon oluşturmaktadır. Selüloz asetat elektroforezinde HbS ve HbD gibi hareket eder. Heterozigot hali hematolojik olarak normaldir. İranlılarda, Pakistanlılarda, İtalyanlarda ve Türklere gözlenmiştir ⁽³⁶⁾.

Hb C (β 6(A3) Glu→ Lys: GAG→AAG)

B globin zincirinin 6.aminoasidi olan glutamik asit yerine lizin geçmektedir. Bu değişiklik eritrositin dikdörtgen şeklinde deforme olmasına ve kristalleşerek çökmesine

neden olmaktadır. Batı Afrika kıyılarında taşıyıcılık oranı % 25 civarındadır. Amerika birleşik devletleri'ndeki siyah ırkta ise % 3 oranında gözlenmiştir. Bu hemoglobin varyantının da malyaya karşı direnç sağladığı saptanmıştır ^(37,55).

Hb C, elektroforetik tekniklerle ayrılamaz. Tam olarak ayırım kolon kromatografisi, HPLC ve mutasyon analizleriyle yapılabilmektedir ⁽⁸¹⁾.

Hb C taşıyıcısı olan heterezigot bireylerde önemli bir klinik belirti görülmez genel olarak asemptomatiklerdir. Periferik yaymada fazla miktarda target hücrelerinin bulunması ile şüphe edilebilir. Ancak bazı vakalarda target hücrelerindeki artış belirgin olmayabilir ^(60,61).

Hb C/C homozigot bireylerde kronik hemolitik anemi ve splenomegali görülmektedir. Periferik yaymada target hücrelerinin belirgin olduğu gözlenir. Kırmızı kürelerin % 30 ila % 100' ü target hücreleridir. Splenomegali hemen her vakada gözlenir. Bazı vakalarda sarılık bulunabilir ⁽⁵⁷⁾.

Hb S/C heterezigot bireylerinde ise "Hemoglobin SC Hastalığı" görülür. Bu hastalar orak hücre sendromundaki klinik tabloyu gösterirler ⁽³⁷⁾.

2.15. Türkiye'de Görülen Anormal Hemoglobinlerin Dağılımı

Anormal hemoglobinlerin dağılımı coğrafik lokalizasyon ve ırksal gruplara göre oldukça farklılık göstermektedir. Milyonlarca insanın etkilendiği anormal hemoglobinlerin en yaygın olanları Hb S, Hb D, Hb E ve Hb C' dir ⁽³⁷⁾.

Türk populasyonunda bugüne kadar 42 anormal hemoglobin tanımlanmıştır. Bu 42 anormal hemoglobinin 13 tanesi α zincir varyantı, 24 tanesi β zincir varyantı, 1 tanesi gama zincir varyantı, 2 tanesi hibrid hemoglobin; 1 uzamış α zinciri ve 1 delesyon/insersiyon sonucunda uzamış β zincir varyantıdır ⁽³⁸⁾ (Tablo 4).

Bu anormal hemoglobinlerden bazıları ilk defa Türk populasyonunda tanımlanmıştır ⁽³⁸⁾. β zincir varyantlarından, Hb Ankara, Hb Hakkâri, Hb J- Antakya ve Hb istanbul ilk kez Türklerde tanımlanmıştır ⁽⁸²⁾. A gama varyantı olan Hb F- Başkent (128 Ala \rightarrow Thr) ilk kez Ülkemizde tanımlanmıştır ⁽³⁸⁾, α Zincir varyantlarından, Hb Adana; 59 Gln \rightarrow Asp α^0 talasemi ile birlikte tespit edilmiştir ve bu hastada Hb Barts'ın, Hb A'dan sonra ikinci majör hemoglobin olduğu gösterilmiştir ⁽⁸⁴⁾.

Tablo 4. Türkiye’de Gözlenen Anormal Hemoglobin Varyantları

No	Hemoglobin adı	Aminoasit değişimi	Mutasyon
Tek baz değişimli alfa zincir varyantları			
1	O-Padova	30 Glu→Lys	GAG→AAG
2	Hasharon	47 Asp→His	GAC→CAC
3	Montgomery	48 Leu→Arg	CTG→CGG
4	Adana	59 Giy→Asp	GGC→GAC
5	J-Anatolia	61 Lys→Thr	AAG→ACG
6	Ube-2	68 Asn→Asp	AAC→GAC
7	Q- Iran	75 Asp→His	GAC→CAC
8	Moabit	86 Leu→Arg	CTG→CGG
9	M-Iwate	87His→Tyr	CAC→TAC
10	Çapa	94 Asp→Giy	GAC→GGC
11	G-Georgia	95Pro→Leu	CCG→CTG
12	Strumica	112His→Arg	CAC→CGC
13	J-Meerut(J Birming ham)	120 Ala→Glu	GCG→GAG
Tek baz değişimli beta zincir varyantları			
14	S	6Glu→Val	GAT→GTG
15	C	6 Glu→Lys	GAG→ AAG
16	Ankara	10 Ala→Asp	GCC→GAC
17	E-Saskatoon	22 Glu→Lys	GAA→AAA
18	G-Coushatta	22 Glu→Ala	GAA→GCA
19	D- Iran	22 Glu→Gln	GAA→CAA
20	E	26 Glu→Lys	GAG→AAG
21	Knossos	27 Ala→Ser	GCC→TCC
22	Hakkâri	31Leu→Arg	CTG→CGG
23	G-Copenhagen	47 Asp→Asn	GAT→AAT
24	SummerHill	52 Asp→His	GAT→ AAT
25	Mamadan	56 Gly→Arg	GGC→CGC
26	J-Antakya	65 Lys→Met	AAG→ATG
27	City of Hope	69 Gly→Ser	GGT→AGT
28	J-Iran	77 His→Asp	CAC→GAC
29	G-Szuhu	80 Asn→Lys	AAC→AAA veya AAG
30	istanbul Saint Etienne	92 His→Gln	CAC→CAA veya CAĞ
31	N-Batimore	95 Lys→Glu	AAG→GAG
32	Köln	98 Val→Met	GTG→ATG
33	Los Angeles (D-Punjab)	121 Glu→Gln	GAA→CAA
34	O-Arab	121 Glu→Lys	GAA→AAA
35	Beograd	121 Glu→Val	GAA→GTA
36	Sarrebouurg	131Gln→Arg	CAG→CGG
37	Bronckton	138 Gln→Arg	GCT→CCT
Tek baz değişimli gama zincir varyantları			
38	F-Başkent	128 Ala→Thr	GCT→ACT
39	Lepore-Boston- Washington		
40	P- Nilotic		
41	Constant Spring	Alfa 142	
42	Antalya Unstable	P zincirinde delesyon	

Türkiye’de gözlenen 42 anormal hemoglobin varyantlarından 8 tanesi de unstabil hemoglobinlerdendir (Tablo 5). Bunlardan Hb istanbul, Aksoy tarafından genç

bir Türk hastada bulunan unstabil bir hemoglobindir. Daha sonra Hb istanbul, Fransız araştırmacılar tarafından başka bir hastada Hb Saint Etienne olarak rapor edilmiştir (38,82).

Tablo 5. Türkiye’de Gözlenen Unstabil Hemoglobinler

No	Hemoglobin adı	Aminoasit değişimi	Mutasyon
1	Hasharon	47 Asp→His	GAC→CAC
2	Adana	59 Giy→Asp	GGC→GAC
3	Moabit	86 Leu→Arg	CTG→CGG
4	Çapa	94 Asp→Giy	GAC→GGC
5	Hakkâri	31Leu→Arg	CTG→CGG
6	İstanbul Saint Etienne	92 His→Gln	CAC→CAA veya CAĞ
7	Köln	98 Val→Met	GTG→ATG
8	Constant Spring	Alfa 142	
9	Antalya	P Zincirinde delesyon	

Türkiye’de 3 tür talasemik anormal hemoglobin saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Türkiye’de Saptanan Talesemik Anormal Hemoglobinler

No	Hemoglobin adı	Aminoasit değişimi	Mutasyon
1	E	P 26 Glu→Lys	GAG→AAG
2	Knossos	P 27 Ala→Ser	GCC→TCC
3	City of Hope	P Giy→Ser	GGT→AGT

Hb Knossos basit bir elektroforetik incelemeyle belirlenememektedir. Türkiye’de sadece iki vakada gözlenmiştir ve iki farklı β talasemi mutasyonu ile heterozigot olarak tespit edilmiştir⁽³⁸⁾.

Hb E ise en yaygın gözlenen talasemik hemoglobinopatilerden birisidir. Türkiye’de ise özellikle Çukurova bölgesinde Eti -Türkleri arasında % 0,16-2,4 oranında saptanmıştır. Türkiye’de β talasemi ile beraber heterozigot olarak gözlenen anormal hemoglobin varyantları da saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. β Talasemi/Anormal Hemoglobin Varyantları Birlikteliği

Anormal hemoglobinler	Bölge	Sıklığı
HbS	Türkiye'nin güneyi	Yaygın
HbD/IVSI-110	K.Maraş, Eskişehir	2 ailede
HbOArab/IVSI-110		
HbOArab/IVSII-1		1 ailede
HbE	Çukurova	
Hb E Saskatoon/ IVS 1-6		1 ailede
HbC/IVSn-745	Antalya	1 ailede
HbKnossos/FSC 8	Antalya	1 ailede
HbKnossos/IVSI-1	İzmir	1 ailede
Hb City of Hope/βtalasemi		
Hb Strumica/β talasemi	Bursa	1 ailede
Hb Beograd+ BTT		1 ailede

2.15.1. Çukurova Bölgesinde Görülen Anormal Hemoglobinlerin Dağılımı

Yüreğir ve arkadaşları Çukurova'da HbS ve G6PD enzim eksikliği ve aralarındaki ilişki adlı çalışmalarında HbS geninin ortalama % 8,2 oranında olduğunu, bu genin Eti Türklerine özgü olduğunu, sıklığın yöresel olarak % 3'ten % 44'e kadar değiştiğini, gen sıklığının Antakya, Adana, Mersin ve Tarsus'da yüksek; klinik seyrin Antakya'da hafif diğer bölgelerde ise ağır olduğunu saptamışlardır ⁽⁸³⁾.

Yüreğir ve arkadaşları Çukurova'da orak hücre anemili hastalarda haplotipler adlı çalışmada Çukurova Bölgesinde rastlanan HbSS'li olguların incelenmesinde Amerikan zenci HbSS'li olgular ile benzerlik gösterdiğini, Çukurova'da rastlanan HbSS'lilerin Benin-Cezayir tipi olduğunu, Amerikan zencilerinde ise Benin-Cezayir ile birlikte Merkezi Afrika tipi olduğunu saptamışlardır ⁽³⁹⁾.

Kılınç ve arkadaşları Adana bölgesinde hemoglobin S sıklığını % 7,8 olarak rapor etmiştir. Bir vakada hemoglobin Q-İran, diğer bir vakada anormal bir alfa zincir varyantı olan hemoglobin O-Padova, iki vakada ise hemoglobin D bulmuşlardır ⁽⁸⁴⁾.

Yüreğir ve arkadaşları Çukurova'daki risk altındaki hemoglobinopatilerin populasyon çalışmasında orak hücre anemisi taşıyıcı sıklığını % 8,2 olarak rapor etmiştir ayrıca bölgede talasemik özelliğe sahip olan HbE taşıyıcılık oranında % 1 olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁸⁵⁾.

Kılınç ve arkadaşları İçel ilinde Orak hücre anemi taşıyıcı oranını % 6,4 olarak saptamışlardır ⁽⁸⁶⁾.

Kılınç Türkiye'deki hemoglobinopatiler adlı çalışmasında HbS taşıyıcı sıklığının Çukurova bölgesinde % 3-47 arasında değiştiğini göstermiştir ⁽⁸⁷⁾.

2.16. Talasemiler

Hemoglobin molekülünün yapısında yer alan globin zincirlerinden birisinin veya birden fazlasının sentezindeki azalma veya tamamen yokluğu ile karakterize olan genetik bir hastalıktır^(41,44).

Talasemi ilk defa 1925'de hayatlarının ilk yıllarında derin anemi ve splenomegali gelişen bebekleri tanımlayan pediatrişi Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu herediter hemolitik anemiye Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis ve Akdeniz anemisi gibi adlar verilmiştir. George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anlamına gelen "Thalassemia" adını vermişlerdir. Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı, diğer toplumlarda da bulunduğu saptanmıştır⁽⁸⁸⁾.

Talasemiler otozomal mutant genler sonucu oluşur. Dünyada en sık görülen genetik hastalıktır. Özellikle Akdeniz, Orta Asya, Afrika'nın bazı bölümleri Hindistan ve Asya'yı içine alan kuşakta yüksek sıklıkla gözlenmektedir. Azalmış veya sentezlenemeyen globin zinciri veya zincirlerine göre sınıflandırılır. En iyi tanımlanan tipleri α , β , δ , $\delta\beta$ ve $\gamma\delta\beta$ talasemilerdir^(41,44).

α - Talasemiler: α talasemi, α globin gen sentezindeki bir yetersizlik sonucu oluşur. α talasemi en çok delesyonlarla oluşmaktadır^(93,94).

α talaseminin iki formu tanımlanmıştır. Bunlardan biri α talasemi 1, diğeri klinik ve hematolojik bulguları belli olmayan α talasemi 2'dir. α talasemi 1'de α globulin tamamen yoktur, α talasemi 2 de ise azalma vardır⁽⁹⁵⁾.

α Talasemi 1: α globin genlerinin her ikisinde tam ya da kısmi delesyon bulunmaktadır. α talasemi 1 olgularında fonksiyonel α globin genlerinin her ikisi delesyona uğramakta ve etkilenen kromozomdan α zincir üretimi ortadan kalkmaktadır. Homozigot durumunda Hb Barts hidrops fetalis sendromuna neden olmaktadır^(93,96).

Akdeniz popülasyonunda en sık gözlenen α talasemi delesyonları (-MEDI), (-MEDII), (α -20,5), (-SPAN),(-CANT) ve (-5,2) dir (97,98).

α Talasemi 2: Alfa talasemilerin iki globin geninden birini içeren delesyon nedeniyle oluşan tipi dünyada oldukça sık gözlenmektedir. En yaygın görülen tipi 3,7 kb delesyon ve daha az oranda görülen 4,2 kb delesyonudur^(94,96,99,100).

α Talasemi Klinik Formları: α geninin 30'dan çok haplotipi bilinmekte ve bu yüzden 465'in üzerinde etkileşim ortaya çıkmaktadır. Fenotipik olarak dört kategoride incelenebilir. Bunlar, sessiz taşıyıcılık, α talasemi taşıyıcısı, hemoglobin H hastalığı ve hemoglobin Barts Hidrops fetalis olarak sınıflandırılabilir⁽¹⁰¹⁾.

Sessiz Taşıyıcılık: Tek bir α -globin geninin delesyonu, fenotipik olarak sessizdir. MCV 78-80 fL arasında olup diğer hematolojik parametreler referans aralığı içinde olmaktadır⁽¹⁰²⁾. 3,7 kb delesyonu dünyadaki en yaygın tek gen bozukluğudur^(99,101,103).

α Talasemi Taşıyıcılığı: α talasemi taşıyıcılığı iki α -globin geninin kaybı ve fonksiyonel iki α -globin geninin korunması ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. α talasemi taşıyıcılığının en sık gözlenen formu 3,7 kb delesyonunun homozigotluğudur (- α 3,7/- α 3,7). İkinci olarak daha az sıklıkta - / $\alpha\alpha$ genotipi de bu fenotip altında yer almaktadır. Bu genotip, genellikle anlamlı bir mikrositoz ve artmış kırmızı hücre sayısı ile karakterizedir⁽¹⁰²⁾.

Hemoglobin H Hastalığı: Hemoglobin H hastalığı, yaşarla bağdaşabilen α talasemi tiplerinin en ciddisidir.

Hemoglobin H hastalığına yol açan en sık genotip, bir tek fonksiyonel α -globin genini içeren - /- α durumudur^(100,102,104,105).

Hemoglobin H hastalığı fenotip, mikrositoz, 9-12 g/dL arasında hemoglobin düzeyine sahip hafiften orta şiddete değişen anemi ve splenomegaliyi kapsamaktadır.

Eritrosit morfolojisi genellikle bazofilik noktalanma, target hücreleri ve gözyaşı damlası şekilleri ile anormaldir. Eritrositlerde hipokromi ve anizopoikilositoz gözlenmektedir⁽¹⁰²⁾.

Hemoglobin H (β 4) unstabildir, çökelir ve eritrositler brilliant cresyl blue veya methylene blue gibi bazik boyalarla inkübe edildiğinde eritrosit içi inklüzyon cisimcikleri gözlenir⁽¹⁰⁶⁾.

Hemoglobin Barts Hidrops Fetalis: Dört alfa globin geninin tamamının kaybı yaşarla bağdaşmamakta, orta ya da geç gestasyonel dönemde hidropik fetusun ölü doğumu ile sonuçlanmaktadır. Bu sendrom daima delesyonel kökenlidir (- /- /-)⁽¹⁰⁰⁾.

Etkilenen infantlarda yaygın ödem, karında asit, büyük genişlemiş karaciğer, normal veya büyümüş dalak ve büyük kızarıklık plasenta vardır. Periferik kan incelemesinde retikülositoz, target hücreleri, fragmantasyonlu hipokromi ve azalmış

ozmotik frajiliteye eşlik eden ciddi eritroblastoz gözlenmektedir. MCV değeri dolaşan çok sayıdaki çekirdekli eritrositler nedeniyle daima yüksektir. Hemogloblin elektroforezinde yüksek düzeyde hemogloblin Barts ($\gamma 4$) gözlenmektedir⁽¹⁰⁷⁾.

α -Talaseminin Coğrafik Dağılımı ve Sıklığı: Dünya popülasyonundaki α talasemi dağılımı falsiparum malaryasının yaygınlığına uymaktadır. Eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, orak hücre anemi taşıyıcılığı, β talasemi taşıyıcılığı gibi α talasemi taşıyıcılığı da eritrositlerde malaryal parazitlerin barınmasını engellemektedir⁽⁶¹⁾.

Dünyada α -Talasemi Sıklığı: α talasemi, Güneydoğu Asya, Güney Çin, Okyanus Adaları, Afrika, Akdenizi çevreleyen ülkelerde ve Ortadoğuda baskın bulunmaktadır^(101,103).

α talasemi-1 sıklıkla Akdeniz ülkeleri ve Asya popülasyonlarında bulunmakta, Afrika ve Ortadoğuda nadirdir. α talasemi-2 delesyon formları ise büyük sıklıkla Batı Afrika, Akdeniz, Ortadoğu ve Güneydoğu Asya'da görülmektedir^(101,103).

Türkiye'de α -Talasemi: Türkiye'de HbSS ve α talasemi bileşik kalıtımı bildiren yayınlanmış olgular vardır⁽¹⁰⁸⁾.

Eti Türklerinde yapılan bir çalışmada orak hücre anemi hastalarında α talasemi sıklığı % 17 olarak bulunmuş, α 3,7 daha sıklıkta olmak üzere α 4,2 ile birlikte α talasemi-2 olguları bildirilmiştir⁽¹⁰⁸⁾.

Aksoy ve arkadaşları HbH'li olgularda α 3,7 ye bağlı α talasemi-2 ve 25 kb'lık α talasemi-1'in birlikteliğini göstermişlerdir⁽¹⁰⁹⁾.

Öner ve arkadaşları 25 HbH hastasında 10 farklı genotip saptamışlar ve en sık α talasemi-2 mutasyon tipinin 3,7 kb delesyonu olduğunu ve bunu non delesyonel α talasemi mutasyonun takip ettiğini göstermişlerdir⁽¹¹⁰⁾.

Canatan ve arkadaşları Antalya'da HbH hastalarının moleküler temelinde α 3,7, α 4,2, MED I ve α 20,5 mutasyonlarını bulmuşlar ve Antalya'da α talasemi taşıyıcılık insidansının düşük olduğunu bildirmişlerdir⁽¹¹¹⁾.

Çukurova Bölgesinde α -Talasemi: Kılınç ve arkadaşları Adana bölgesinde yeni doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile α talasemi sıklığını % 3,3 olarak bildirmişlerdir⁽⁸¹⁾.

Yüreğir ve arkadaşları, Adana Karataş bölgesinde α talasemi-2 ($\alpha 3,7$) ve α gen olgular bildirmişlerdir⁽¹¹²⁾. Yine Yüreğir ve arkadaşları α talasemi-1 ve α talasemi-2

mutasyonunun yanında α 2-globin geninin poliadenilasyon kuyruğunda nokta mutasyonu (AATAAA→AATGAA) olduğunu göstermişlerdir ⁽¹¹³⁾.

Çürük ve arkadaşları 2 Türk hastada unstabil α globin varyantı olan Hb Adana ile kombine taşıyıcı alfa talasemi-1 olgularının varlığını göstermişlerdir ⁽⁷⁸⁾.

Çürük ve arkadaşları Çukurova'da α talesemi taşıyıcı insidansını % 3 olarak bildirmişlerdir. 5 değişik α gen delesyonu ve 4 nondelesyonel mutasyon tanımlamışlardır ⁽¹¹⁴⁾.

Çürük ve arkadaşları Çukurova'da HbH hastalığı olan 32 olgunun altısında -- MEDI (-17,4)/- α 3,7, iki olguda --MED II(-26,5)/ α 5 nt α , bir olguda --MED I(-17,4)/- α 3,7 +HbAS, bir olguda -- MED I(-17,4)/ α 5 nt α , dokuz olguda -- 20,5/- α 3,7, bir olguda --MED I(-17,4)/ α PA1 α , bir olguda --20,5/- α 4,2, iki olguda -- 20,5/ $\alpha\alpha$ codon 59, üç olguda --MED II(-26,5)/- α 3,7, dört olguda -- MED II(-26,5)/ α PA 2 α , bir olguda α PA 1 α / α PA 1 α ve bir olguda -- MED II(-26,5)/ α PA 2 α + HbAS varlığını göstermişlerdir ⁽¹¹⁵⁾.

β -Talasemi: β - Talasemiler, en yaygın görülen talasemi tipi olup hemoglobin molekülünün β -globin zincirinin hiç sentezlenmemesinden (β^0 talasemi) veya az miktarda sentezlenmesinden (β^+ talasemi) kaynaklanmaktadır ^(45,65).

β^0 talasemilerin moleküler düzeyde üç tipi tarif edilmiştir; β -globin mRNA'sının hiç sentezlenemediği durumlar, fonksiyon görmeyen mRNA'nın sentezlendiği durumlar, fonksiyonel β -globin mRNA'sının translasyon mekanizmasındaki bozukluktan dolayı kullanılmadığı durumlar ^(45,67).

β^+ talasemilerde, β -globin mRNA yapımının azalmasından dolayı β -globin zincir sentezi de değişik derecelerde olmak üzere azalmıştır ^(45,67).

β Talasemilerde Tanımlanan Mutasyon Tipleri: β - Talaseminin en yaygın moleküler patolojisi nokta mutasyonu veya β globin genindeki birkaç baz çiftlik delesyon veya insersiyonu kapsayan mutasyonlardır. Bu mutasyonların ilk 40'ı β -globin geninin klonlanmasını takiben, DNA dizi analizi ile tanımlanmıştır. PCR yöntemi ve direkt DNA dizi analizi ile son 20 yılda, β -talasemiye yol açtığı bilinen mutasyonların sayısı büyük bir hızla artmış ve 200'ü geçmiştir. Bu mutasyonların belirlenmesi risk altındaki fetusların prenatal tanısını kolaylaştırmıştır ⁽⁸⁹⁾.

Nokta mutasyonları değişik yollarla RNA globin sentezini önler. Buna karşın frameshift veya zincir mutasyonları translasyonu bloke ederler ⁽⁹⁰⁾.

β Talasemi Sendromları

β Talasemi Minör: Bir β talasemi alleleline sahip olan erişkin klinik olarak sağlıklıdır. β talasemi geninin heterozigot (Hb A/ β tal) taşınması durumuna β Talasemi Minör denilmektedir. β talasemi heterozigotun önemli bir özelliği Hb A₂ seviyesinin normale göre artmıştır. Düşük MCV (80 fi) ve yüksek Hb A₂ (> % 3,7) β talasemiye düşündürmektedir. Hb F oranı artabilir (% 1-5). Bu bireylerde hipokrom mikrositer anemi görülmektedir^(36,37,45).

β Talasemi Majör: İki β° allelini taşıyan homozigot veya çift heterozigot vakalarda β globin zinciri hiç sentezlenemez. β talasemi majorlu bebek doğduğunda normaldir, fakat 6 aydan sonra 1 yıla kadar derin anemi gelişmektedir. Kalıtsal olan talasemi majör, hamilelik süresince fetusu etkilemez. Her iki β globin geninde görülen talasemik mutasyon ağır anemi, büyüme geriliği, hipokromik, mikrositer anemi, hemoliz ve rejenerasyon bulgularına neden olmaktadır, β talasemi majorlu hasta yaşamın erken evresinden itibaren transfüzyona bağımlıdır.

β globin mRNA'sının yokluğu veya çok az miktarda sentezlenmesi sonucu bu bireylerde yeterli oranda β globin sentezlenemediğinden bunun yerine α globin zincir sentezi artmaktadır. Bu bireylerde fonksiyonel hemoglobin oluşturmak için γ zincirleri aşırı miktardaki α globin zincirlerinin bir kısmı ile birleşerek Hb F'i oluştururlar. Bireylerdeki hemoglobinin % 60-85'i HbF şeklindedir^(36,37,45).

β Talasemi İntermedia: Talasemi taşıyıcıları ile talasemi majör arasındaki spektrumu içine almakta olup hastaların çoğu transfüzyona bağımlı değildir. Zencilerde beta talasemi intermedianın en sık nedeni -88(C-T), -29 (A-G) gibi promotor bölge mutasyonlarıdır. Buna karşın Akdeniz ülkelerinde ise homozigot IVSI-6 (T-C) bozukluğu sıklıkla beta talasemi intermediaya neden olmaktadır^(36,37,45).

Dünyada β -Talasemi Dağılımı: Yüksek oranda talasemi geni taşıyan toplamları içine alan dünya talasemi kuşağı; Akdeniz'den başlayıp Ortadoğu üzerinden Güneydoğu Asya ülkelerine kadar uzanmaktadır. Dünya nüfusunun % 3'ü (250 milyon) β talasemi geni taşımaktadır. En sık olarak Akdeniz ülkelerinde (0,5-14); Kıbrıs (14,7), Sardunya (% 12,6), Sicilya (% 5,9) ve Yunan adalarında (% 5-20) insidansın yüksek olması kapalı toplum olmalarından kaynaklanmaktadır. Afrika ve Amerikalı siyahlarda (% 1,5) Güneydoğu Asya ülkelerinde(% 5) Türkiye, Lübnan, İsrail, Malta, Cezayir, Fas, Korsika (% 2-3), Yugoslavya (% 1,4) ve Fransa'da (% 0,1) talasemi taşıyıcılığı oldukça

yüksek oranda gözlenmektedir ^(36,91).

Türkiye’de β -Talasemi Dağılımı: Talasemilerin Türkiye’de en sık görülen tipi β -Talasemidir. Akraba evliliklerinin sıklığı ve doğum hızının yüksekliği, Türkiye’de beklenenin de üzerinde β -talasemili çocuk doğmasına neden olmaktadır. Hastalık, hafif klinikli β -talasemi intermedia ile, tranfüzyona bağımlı β -talasemi majör arasında seyreden çok geniş bir yelpazede görülmektedir, Türkiye’de β - talasemi majör olguları daha fazladır ⁽⁹¹⁾.

Türkiye’de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı olduğu ve 4000 hasta birey bulunduğu bildirilmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı erken yaşta kaybedilmektedir. Bu hastalığın tedavisinde genel olarak kan transfüzyonları ve demir şelasyonu kullanılmaktadır ⁽⁸⁹⁾.

Türkiye’ de talasemi ile ilgili ilk çalışmalar Aksoy tarafından yapılmıştır. Talasemi sıklığını göstermeye yönelik ilk çalışmada Çavdar ve Arcasoy tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda β -talasemi sıklığına yönelik çalışmalar Türkiye’nin birçok bölgesinde yapılmış olup yoğunluğun güney illerinde daha yüksek olmak üzere değişik bölgelerde % 0,6-12 arasında değiştiği saptanmıştır, β -talasemi taşıyıcılığı oranı Türkiye genelinde % 2,1 olmakla birlikte, bu sayı Türkiye’nin bazı yörelerinde % 10’a kadar çıkmaktadır ^(46,47).

β -Talasemiye moleküler düzeyde araştıran çalışmalarda; Türkiye’de 43’ün üzerinde farklı mutasyon bulunduğu ve β -Talaseminin moleküler düzeyde çok heterojen bir yapı gösterdiği saptanmıştır ^(49,51) (Tablo 8).

Tadmori ve arkadaşları Türkiye’de 31 farklı mutasyon tipi saptamışlardır. Bu çalışmada IVS I-110’nün Türkiye’de en sık görülen mutasyon olduğunu, bunu azalan oranlarda IVS-1-6(T→C), Cd 8(-AA), IVS 2-745(C→G), IVS1-1(G→A), IVS H-1(G→A), Codon 39 (C→T), -30 (T→A), Cd 5(-CT) ve -28 mutasyonunun izlediğini rapor etmişlerdir ⁽⁵¹⁾.

Başak’ın raporunda; IVS-I-110’nun Türkiye’de en sıklıkla rastlanan β -talasemi mutasyonu olduğu bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonlarının takip ettiği bildirilmiştir ⁽⁸⁶⁾. IVS-I-110’nun Türkiye genelinde % 40 olan sıklığı, Orta Anadolu’da % 50’yi bulmakta, Doğu ve Güney Doğu Anadolu’da % 25’lere düşmektedir. Türkiye’nin coğrafi bölgeleri, mutasyon sıklığı ve çeşitliliği açısından kıyaslandığında, ülke nüfusunun % 50’sini barındıran Batı Anadolu

ve Akdeniz bölgelerinin, Türkiye genelindeki dağılımıyla uyumlu olduğu Kuzey, Güney ve Doğu Anadolu bölgelerinin daha az heterojen olduğu ve kendilerine özgü mutasyonlar (-30, -87, FSC8/9, IVS 11-745 gibi) içerdiği görülmüştür⁽⁸⁶⁾.

Altay'ın raporunda IVS I-110, IVS-I-6, IVS II-1, IVS II-745 ve IVS1-1 mutasyonlarının tüm β -talasemi mutasyonlarının % 71'ini oluşturduğunu, IVS I-110'nün bütün bölgelerde en yaygın mutasyon olduğu Akdeniz Bölgesinde % 47 ve Marmara Bölgesinde % 27.5 oranında gözleendiği bildirilmiştir. Türkiye'de 2. en sık görülen mutasyon IVS-I-6'dır. IVS1-1 mutasyonunun en sık Ege Bölgesinde, onu takiben Marmara, Karadeniz, iç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu'da görüldüğünü, IVS II-745 mutasyonunun en sık Akdeniz Bölgesinde gözleendiğini saptanmıştır. Bu iki mutasyonun aksine Cd 8(-AA), IVS II-1 ve -30 (T→A) mutasyonları en sık Doğu Anadolu'da bunu takibinde GüneyDoğu Anadolu'da, Akdeniz Bölgesinde ve Ege'de görülmektedir, β -talaseminin en yüksek oranda görüldüğü yer % 10 oranıyla Antalya olup, en az oranında görüldüğü yerde % 0.2 oranıyla Doğu Anadolu'dur⁽⁷⁰⁾.

Tablo 8. Türkiye'de Gözlenen Beta Talasemi Mutasyonları

No	Mutasyonun yeri	Mutasyonun türü
1	-101	(C→T)
2	-87	(C→G)
3	-30	(T→A)
4	-28	(G→Q)
5	+22	(G→A)
6	Fsc5	(-CT)
7	Fscö	(-A)
8	Fsc8	(-AA)
9	Fsc 8/9	(+G)
10	Cd15	(TGG→TAG)
11	Cd15	(TGG→TGA)
12	Fsc 22/23/24	(-AAGTTGG)
13	Cd27	(G→T)
14	Cd30	(G→C)
15	IVS1-1	(G→A)
16	IVS1-1	(G→C)
17	IVS1-1	(G→T)
18	IVS1-5	(G→A)
19	IVS1-5	(G→C)
20	IVS1-5	(G→T)
21	IVS1-6	(1WC)
22	IVS1-110	(G→A)
23	IVS1-116	(T→G)

Tablo 8'in devamı

24	IVS1-130	(G→A)
25	IVS1-130	(G→C)
26	Fsc 36/37	(-T)
27	Cd37	(G→A)
28	Cd39	(C→T)
29	Fsc 44	(-C)
30	Fsc 74/75	(-C)
31	Fsc 82/83	(-G)
32	IVS 2-1	(G→A)
33	IVS 2-654	(C→T)
34	IVS 2-745	(C→G)
35	IVS 2-848	(C→A)
36	3'UTR	(-13 bp)
37	PolyA	(TAAA→TAAG)
38	PolyA	(TAA→TGA)
39	-290 bp del	

Çukurova Bölgesinde β -Talasemi Dağılımı: Yüreğir ve arkadaşları Çukurova'daki beta talasemi taşıyıcı oranlarını Hatay'da % 5,7, Mersin'de % 1,8 ve Adana'da % 3,0 olarak rapor etmişlerdir ⁽⁸²⁾.

Yüreğir ve arkadaşları Türkiye'nin güney bölgesinde beta talasemi sıklığı ve mutasyon tiplerini çalışmışlar, A₂'si yüksek beta talasemi sıklığını % 3,9 olarak saptamışlar ve en yüksek oranda IVSI-110 mutasyonu görüldüğü ve haplotip 1 özellik gösterdiği rapor edilmiştir ⁽⁸⁹⁻¹¹³⁾.

Arpacı ve arkadaşlarının çalışmasında; HbF değeri yüksek 2 olguda hemoglobin tipi HbAA ve IVSI-110 mutasyonu, 2 olguda hemoglobin tipi HbAS ve IVSI-110 mutasyonu ve bir olguda hemoglobin tipi HbSF ve IVSI-110 mutasyonu bulunmuştur ⁽⁹¹⁾.

Tadmouri ve arkadaşları Adana'lı ama istanbul'da yaşayan bir ailede nadir olarak gözlenen FSC 36/37 (-T) mutasyonu saptamışlardır ⁽⁵¹⁾.

Çürük ve arkadaşları Çukurova'daki β talaseminin genetik heterojenitesini vurgulamışlar ve bu çalışmada mutasyonların IVS-1-110 (G→A) % 57,3, IVSI-1(G→A) % 8,3, Codon 39 (C→T) % 6,4, IVS-1-6(T→C) % 5,7, Fsc 8 % 5,5 oranında olduğunu bildirmişler, ayrıca bu çalışmada Çukurova'da ilk defa gözlenen Codon 15 ve Fsc 82/83(-G) mutasyonu varlığı bildirmiştir ⁽⁴⁸⁾ (Tablo 9).

Tablo 9. Çukurova’da Gözlenen Beta Talasemi Mutasyonlarının Sıklığı

Mutasyon yeri	Mutasyon türü	%
IVS1-110	(G→A)	57,3
IVS1-1	(G→A)	8,3
Cd39	(C→T)	6,4
IVS1-6	(T→Q)	5,7
Fsc8	(-AA)	5,5
-30	(T→A)	5,1
IVS 2-1	(G→A)	2,1
IVS 2-745	(C→G)	4,2
Fsc5	(-CT)	5,1
Fsc44	(-C)	3,4
Fsc 74/75	(-C)	2,1
IVS 1-5	(G→C)	0,4
Fsc 8/9	(+G)	0,8
Fsc 36/37	(-T)	0,8
Fsc 22/23/24	(-AAGTTGG)	0,8
IVS 1-130	(G→C)	0,8
IVS 1-5	(G→A)	0,4
-28	(G→C)	0,2
Cd 15	(TGG→TGA)	0,2
Fsc 82/83	(-G)	0,2

Atilla ve arkadaşları Çukurova’daki hemoglobinopatilerin prenatal tanısıyla ilgili çalışmalarında en sık gözlenen olguların β talasemi majör, HbSS ve HbS / β -talasemi olguları olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁹²⁾.

Hemoglobinopati Eğitim Programı: ABD ve Kanada’da 1960 yılına kadar Yunan ve İtalyan kökenli hastalar yoğunlukta iken son elli yılda her iki ülkede Asya kökenli hastalar ön plana çıkmıştır. İngiltere’de son yıllarda Kıbrıs kökenli hastaların yerini Pakistan kökenli hastalar almıştır. Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde de göçler nedeni ile talasemi ve hemoglobinopati sorun olmaya başlamıştır.

Gelişmiş ülkelerde önleme ve tedavi programları ulusal sağlık politikasında yerini almıştır. Akdeniz ülkelerinde 1970’li yıllarda başlayan hemoglobinopati kontrol programları başarılı olmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde ise, bebek ölüm hızının azalması ile hemoglobinopatili hasta sayısı artmıştır ve önlem programları son yıllarda önem kazanmıştır ^(116,117).

Hemoglobinopati Kontrol Programları: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hemoglobinopati kontrol programlarını, 1970’li yıllarda Akdeniz bölgesinde uygulamaya başlamıştır. Akdeniz’de ilk kurulan “Talasemi Kontrol Programı”

Sicilya'da uygulanmış ve başarılı olunmuştur. Sicilya'da beta talasemi sıklığı % 5-9 ve HbS % 2 oranında görülmektedir. Sicilya bölgesi sağlık yönetimi doktor, hemşire, teknisyen ve sosyal çalışmacıların görev aldığı 14 merkezde ve Palermo'da bir prenatal tanı merkezi oluşturularak korunma programını başlatmışlardır. 1984 yılında bölgesel kayıt sistemi oluşturulmuştur. 1982-1989 yılları arasında hasta doğumunun % 55 oranında azaldığı bildirilmiştir. 1990'larda hasta doğumu sıfırlanarak aile ve hastalara finans desteği ve iş bulma sorunları ön plana çıkmıştır. 2000'li yıllarda bu sorunların da çözüldüğü bildirilmiştir. İtalya'da Ferrara'da, Sardinya'da, Yunanistan, İngiltere ve Kıbrıs'ta 1970'li yıllarda başlayan çalışmalar ile 10 yılda başarılı sonuçlar alınmıştır (122,123).

Dünya Sağlık Örgütü'nün hemoglobinopatilerin kontrol programına alınması için önerdiği planlamalar;

1. Hastalığın epidemiyolojisi ve görülme sıklığının saptanması
2. Toplumun demografik yapısı; nüfusu, doğum hızı, bebek ölüm hızı
3. Akraba evlilik sıklığı
4. Doğum öncesi tanı altyapısı
5. Ulusal kayıt sisteminin oluşturulması (124).

Dünya Sağlık Örgütünün verileri: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Herediter Hastalıklar Program başkanı Bernadette Model ve ekibi tarafından 1980 yıllarından beri veriler toplanmaya başlanmıştır. Afrika, Amerika, Avrupa, Ortadoğu Asya Bölgesi, Güneydoğu Asya Bölgesi ve Batı Pasifik bölgesi olarak 6 bölgeden veriler toplanmıştır. Afrika'da HbS+ HbC+ β -talasemi olmak üzere % 15, Uzak Doğuda HbE+ Alfa Talasemi olmak üzere % 6,5, Ortadoğuda HbS+ β talasemi olmak üzere % 5,5, Batı Pasifik bölgesinde alfa talasemi+ beta talasemi+ HbE olmak üzere % 3, Amerika'da HbS+ β talasemi olmak üzere % 3 ve Avrupa'da β - talaseminin % 1,5 sıklıkta olduğu bildirilmiştir.

Dünyada 229 ülkenin % 60'ında hemoglobin bozukluklarının endemik olduğu bildirilmiştir. Dünya nüfusunun % 5,2'si, gebe kadınların % 7'si hemoglobin bozukluklarından etkilenmektedir. Her yıl 332.000 bebeğin % 83'ü orak hücre bozuklukları ve % 17'si talasemi olarak doğmaktadır (118).

Dünyada 269 milyon taşıyıcı, Uzakdoğu'da 90 milyon, Afrika'da 88 milyon, Batı Pasifik'te 48 milyon, Ortadoğu'da 20 milyon, Amerika'da 15 milyon ve Avrupa'da

8 milyon taşıyıcı olduğu bildirilmiştir ⁽¹¹⁸⁾.

Dünyada yıllık 9,2 milyon gebe taşıyıcının 4 milyonu Afrika'da, 2,7 milyonu Uzakdoğu'da, 1,2 milyonu Batı Pasifik'te, 700 bini Ortadoğu'da, 400 bini Amerika'da ve 200 bini Avrupa'da bulunuyor. Dünyada yıllık 1,47 milyon riskli gebenin 900 bini Afrika'da, 280 bini Uzakdoğu'da, 140 bini Batı Pasifik'te, 90 bini Ortadoğu'da, 40 bini Amerika'da ve 20 bini Avrupa'da bulunmaktadır ⁽¹¹⁸⁾.

Dünyada yıllık hasta doğan çocuk sayısı 332.000'dir. Afrika'da 200.000, Uzakdoğu'da 60.000, Batı Pasifik'te 37.000, Ortadoğu'da 20.000, Amerika'da 10.000 ve Avrupa'da 5000 bebek hasta doğmaktadır. Dünyadaki çiftlerin % 1,1'i hemoglobin bozukluğuna sahip çocuk yapma riski var ve her 1000 konsepsiyonun 2,7'si etkileniyor, etkilenmiş doğum sayısı ise her 1000 doğumda 2,55'dir. Etkilenmiş çocukların çoğunluğu gelişmiş ülkelerde kronik hastalıkla yaşamını sürdürür iken gelişmekte olan ülkelerde çoğunluğu 5 yaş altında kaybediliyor. Mortalite hızı dünya genelinde % 3,4 iken Afrika'da % 6,4 olduğu bildirilmektedir ⁽¹¹⁸⁾.

Hemoglobinopatili yıllık hasta sayısı 332.000 olup, bunların 275.000'i orak hücre anemili ve 56.000 talasemili doğmakta, 30.000'i düzenli transfüzyon alır iken, 55.000'i alfa talasemiye bağlı perinatal dönemde kaybedilmektedir. Doğumların % 75'i endemik bölgelerde, % 13'ü ise göçlerden dolayı diğer bölgelerdedir ⁽¹¹⁸⁾.

Hemoglobinopati kontrol programlarına rağmen, başta ABD olmak üzere tüm dünyada hemoglobinopatilerin profili değişmektedir. Özellikle Uzakdoğu ülkelerindeki göçler ve hızlı nüfus artışı en önemli faktördür. Nüfusun hızla arttığı Uzakdoğu ülkelerinde α talasemi ve HbE artışı ile tüm dünyada α talasemi ve HbE ön plana geçmiştir ⁽¹¹⁹⁾.

Modell ve arkadaşları global göç hareketlerinden dolayı, tüm Avrupa ülkelerindeki hemoglobin bozukluklarını yeniden gözden geçirmişler, yerli ve göçmen nüfusun demografik yapıdaki etkilerini, ayrıca hasta bakımı, taşıyıcı tanısı, genetik danışma ve prenatal tanı açısından, 1988 ve 2006 tarihleri arasındaki verileri karşılaştırmışlar ve Güney Avrupa ülkelerinde taşıyıcı sıklığının ve etkilenen doğum sayısının anlamlı olarak azaldığını, fakat Kuzeybatı Avrupa ülkelerine göçler nedeni ile taşıyıcı sıklığının ve etkilenen doğum sayısının anlamlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir ⁽¹²⁰⁾.

Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da yeterince araştırma merkezi olmadığından bu yörelerdeki kesin sayı bilinmemektedir. Sağlıklı Türk popülasyonunda beta talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1'dir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4000 civarında hasta olduğu Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilmiştir ⁽¹²¹⁾.

Türkiye'de çok sayıda hemoglobin varyantının görülmesi, Anadolu'da yıllar boyunca çok çeşitli ırk ve kültürlerin yaşamasından ve akraba evliliklerinden kaynaklanmaktadır. Türkiye'de yapılan her 5 evlilikten biri akraba evliliğidir. Akraba evlilikleri en çok (% 70) ikinci dereceden akrabalar arasında gerçekleşmektedir ⁽¹²¹⁾.

Ülkemizde 30.12.1993 tarihinde 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkmıştır. 23.06.2001 tarihinde, ülkemizde talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan tüm merkezler, vakıflar ve dernekler Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı-Aile Planlaması ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü koordinatörlüğünde Ulusal Hemoglobinopati Konseyini kurmuşlardır. Program kapsamında, anormal hemoglobinlerin koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında önlenmesi ve mücadele edilmesine yönelik tedbirlerin ve bu hastalıkların tanı ve tedavilerine yönelik faaliyetlerin usul ve esaslarını düzenlemek amacıyla 2002 yılında "Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği" yürürlüğe konmuştur.

Bu yönetmelik; kalıtsal kan hastalıklarından hemoglobinopatilere yönelik;

1. Eğitim,
2. Tarama,
3. Genetik danışma,
4. Doğum öncesi ve sonrası tanı,
5. Hastaların tedavilerine ilişkin her türlü faaliyetler,
6. Tanı ve tedavi merkezleri,
7. Kayıt, bildirim, sevk ve izin işlemlerine ait kuralları kapsamaktadır ⁽¹²¹⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde CVS yapılmasına başlanan 1992 yılından günümüze 5000'e yakın vakada prenatal tanı yapılmıştır. Olguların çok fazla olması ve arşiv problemleri nedeniyle çalışmamızda bu olgulardan 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2012 tarihleri arasında herhangi bir hemoglobinopatiye sahip 1330 olguyu değerlendirmeye aldık.

Prenatal tanı amacıyla koryon villüs örnekleme yapılacak olan her gebeye önceden genetik danışma verildi. Taşıdıkları genetik hastalık riski, toplum riski ile karşılaştırıldı. Koryon villüs örneklemesinin yapılış tekniği ve komplikasyonları hakkında bilgi verildi.

Girişimi kabul eden gebelerin kan gruplarına ve diğer rutin kan tetkiklerine bakıldı. Anamnez ve giriş kayıtlarında; yaş, gebelik haftası, CVS endikasyonu, plasentanın yeri kaydedildi.

Girişimi kabul eden 1330 olguya gebeliklerinin 10-21. haftalarında koryon villüs örnekleme uygulandı.

Koryon villüs örneklemesine başlamadan önce steril setler hazırlandı. Bu setler içerisinde tampon spanch, eldiven, delikli örtü, 2-5-10 ml enjektörler, 15 cm'lik 20 gauge amniyosentez iğneleri bulunmaktaydı.

Ultrasonografide 3,5 MHz RAP konveks başlıklı VOLUSON 730 PRO renkli Doppler USG kullanıldı. Girişim alanı klorheksidin ile yıkandıktan sonra amniyosentez iğneleri kullanılarak transabdominal yolla koryon villüs örnekleme yapıldı.

Girişim sırasında rutin analjezik uygulanmadı ancak girişim sonrası rutin antibiyotik uygulandı. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara profilaktik anti-D immünglobulin yapıldı.

Koryon villüs örnekleme sırasında villüsler 20 gauge amniyosentez iğnesiyle içinde 5 ml heparinli serum fizyolojik bulunan 10 ml'lik enjektöre aspire edildi. Alınan örnekler, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Gen ve Moleküler Biyoloji laboratuvarında bir dizi işlemlerden geçirilerek fetal DNA elde edildi. ARMS (Amplification-refractory mutation system) veya RFLP (Restriction fragment length polymorphism) yöntemleriyle mutasyon analizi yapılarak değerlendirildi.

Mutasyon sonuçları ortalama 2 hafta içinde alındı. Mutasyon analizi sonucu normal olarak değerlendirilen gebelerin çoğu doğumlarını başka bir sağlık kuruluşunda gerçekleştirdi. Anne ve baba mutasyonlarını beraber taşıyan fetuslarda gebelik, ailenin isteği ve kadın doğum kliniğimizin terminasyon komisyonu onayıyla sonlandırıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı.

Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. İkili gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Koryon villüs örnekleme yapılan olgularımızın yaş ortalaması 27.1 ± 5.2 (16-43, medyan: 27) idi.

CVS planlanan olguların kliniğimize başvurduğu gebelik haftası Tablo 10'da gösterilmektedir.

Gebelerin gebelik yaşı en erken 4 hafta 2 gün, en geç ise 19 hafta idi. Ortalama gebelik yaşı $10,5 \pm 1,5$ hafta, gebelik yaşı ortancası 9 hafta 6 gün idi.

Tablo 10. CVS Planlanan Olguların Kliniğimize Başvurduğu Gebelik Haftaları

	n	%
4 hafta	1	0,1
5 hafta	1	0,1
6 hafta	21	1,6
7 hafta	76	5,7
8 hafta	124	9,3
9 hafta	226	17
10 hafta	274	20,6
11 hafta	245	18,4
12 hafta	166	12,5
13 hafta	80	6
14 hafta	54	4,1
14 hafta üzeri	62	4,7
Toplam	1330	100

CVS yapılan olguların girişim haftası en erken 10 hafta, en geç 21 hafta 5 gün idi. Ortalama gebelik haftası $12,4 \pm 1,03$, gebelik haftası ortancası 12 hafta 2 gün idi. Girişim yapılan olguların hafta olarak analizi Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. CVS Yapılan Olguların Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı

	n	%
10 hafta	1	0,1
11 hafta	65	5
12 hafta	480	36
13 hafta	435	32,8
14 hafta	194	14,6
14 hafta üzeri	152	11,5
Total	1330	100,0

Kliniğimize başvuran olgulara yapılan CVS sonuçlanma süresi Tablo 12’te gösterilmektedir. CVS sonuçları Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından ortalama 9 günde verilmektedir.

Tablo 12. CVS Sonuçlanma Süresi

n=1330
Ortalama±SS
Medyan (min-maks)
8.92±3.71
9 (2-39)

CVS yapılan olguların eğitim durumları Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 13. CVS Yapılan Olguların Eğitim Durumlarına Göre Dağılımları

	Sayı (n)	%
Okuryazar olmayan	42	3,2
İlköğretim	806	60,6
Lise	345	25,9
Üniversite	137	10,3
Total	1330	100,0

CVS yapılan gebelerin memleketlerine göre dağılımı Tablo 14’te özetlenmiştir; gebeler kliniğimize en sık Hatay, Adana ve Mersin’den başvurular.

Tablo 14. CVS Yapılan Olguların Doğum Yerlerine Göre Dağılımları

	Sayı (n)	%
Hatay	562	42,3
Adana	359	27,0
Mersin	254	19,1
Diğer	155	11,7
Total	1330	100,0

Kliniğimize başvuran gebelerin hemoglobinopati açısından genotipik özellikleri Tablo 15'te gösterilmiştir; bunlar arasında en sık maternal genotip HbA/S (n:812), ikinci sıklıkta olan A/IVSI-110 (n:216) idi.

Tablo 15. Kliniğimize Başvuran Gebelerin Genotip Özellikleri

	n	%
HbA/S	812	61.1
A/IVSI-110	216	16.2
A/IVSI-6	31	2.3
HbA/?	30	2.3
A/3.7 Kb Del	27	2
HbA/S+A/3.7 Kb Del	24	1.8
A/Cd 39	19	1.4
HbA/D	16	1.2
HbA/E	14	1.1
A/-30	14	1.1
HbS/S	14	1.1
A/Cd 8	11	0.8
Diğer	102	2.7
Toplam	1330	100

Kliniğimize başvuran gebelerin eşlerinin hemoglobinopati açısından genotipik özellikleri Tablo 16'da özetlenmiştir; bunlardan en sık HbA/S (n:821), ikinci sıklıkta olan A/IVSI-110 (n:180) idi.

Tablo 16. Kliniğimize Başvuran Gebe Eşlerinin Genotip Özellikleri

	Sayı (n)	%
HbA/S	821	61,7
A/IVSI-110	180	13,5
A/IVSI-1	39	2,9
A/3.7 Kb Del	32	2,4
HbA/?	27	2,0
A/IVSI-6	26	2,0
A/Cd 39	22	1,7
A/Cd 8	20	1,5
HbA/S+A/3.7 Kb Del	18	1,4
HbA/E	17	1,3
A/-30	12	0,9
HbA/D	11	0,8
HbS/S	8	0,6
Diğer	97	7,3
Total	1330	100,0

CVS sonuçlarına göre fetusun genotip özellikleri Tablo 17’de gösterilmiştir. Bunlarda en sık HbA/S (n:412), ikinci olarak normal genotip HbA/A (n:337), üçüncü sıklıkta ise HbS/S saptanmıştır.

Tablo 17. CVS Sonucunda Fetusun Genotip Özellikleri

	Sayı(n)	%
HbA/S	412	31,0
HbA/A	337	25,3
HbS/S	177	13,3
A/IVSI-110	105	7,9
HbA/?	46	3,4
A/3.7 Kb Del	26	2,0
A/IVSI-1	20	1,5
HbA/S+A/3.7 Kb Del	15	1,1
A/IVSI-6	13	1,0
A/Cd 8	12	0,9
HbA/D	9	0,7
A/Cd 39	9	0,7
HbA/E	8	0,6
A/-30	7	0,5
Diğer	134	10,1
Total	1330	100,0

Elde edilen CVS sonuçlarının annenin memleketine göre dağılımı Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. CVS Genotip Sonuçlarının Anne Doğum Yerlerine Göre Karşılaştırılması

	Adana	Hatay	Mersin	Diğer	Total
HbA/S	127(% 31)	188(% 45)	90(% 22)	7(% 2)	412(% 100)
HbA/A	80(% 24)	155(% 46)	57(% 17)	45(% 13)	337(% 100)
HbS/S	49(% 28)	77(% 43)	48(% 27)	3(% 2)	177(% 100)
A/IVSI-110	25(% 24)	33(% 31)	15(% 14)	32(% 31)	105(% 100)
HbA/?	15(% 35)	23(% 53)	4(% 9)	1(% 3)	43(% 100)
A/3.7 Kb Del	3(% 11)	14(% 61)	5(% 21)	4(% 17)	26(% 100)
A/IVSI-1	3(% 15)	2(% 10)	7(% 35)	8(% 40)	20(% 100)
HbA/S+A/3.7 Kb Del	1(% 6)	12(% 80)	2(% 14)	0(% 0)	15(% 100)
A/IVSI-6	8(% 61)	2(% 15)	3(% 23)	0(% 0)	13(% 100)
A/Cd 8	3(% 25)	1(% 8)	0(% 0)	8(% 67)	12(% 100)
A/Cd 39	2(% 21)	3(% 34)	0(% 0)	4(% 45)	9(% 100)
HbA/D	4(% 45)	1(% 11)	3(% 33)	1(% 11)	9(% 100)
HbA/E	2(% 25)	4(% 50)	2(% 25)	0(% 0)	8(% 100)
A/-30	1(% 14)	3(% 43)	0(% 0)	3(% 43)	7(% 100)
Diğer	36(% 27)	44(% 32)	18(% 13)	39(% 28)	137(% 100)
Toplam	359(% 27)	562(% 42,3)	254(% 19)	155(% 11,7)	1330(% 100)

CVS yapılan olguların sonuçlarındaki genotipik özellikler Tablo 19’da gösterilmiştir. CVS sonucu hasta gelen 279 olgudan 266 tanesi terminasyon ile gebeliğini sonlandırdı, bunlardan 11 tanesi hasta olmasına rağmen çocuklarını dünyaya getirdi, iki tanesinin de gebeliği missed nedeniyle sonlandırıldı.

Ölü doğum gerçekleşen 6 olgunun taşıyıcı genotipte olduğu izlendi. Preterm eylem ile doğum yapan bir olgunun sağlıklı genotipte olduğu izlendi. Spontan abortus gerçekleşen 9 olgunun 5’inin taşıyıcı genotip özelliğinde olduğu 4’ünün sağlıklı genotipe sahip olduğu izlendi.

Tablo 19. CVS Yapılan Olguların Fetal Genotip Özellikleri

	n	%
Taşıyıcı genotip	668	50,2
Sağlıklı genotip	337	25,4
Hasta genotip	279	21,0
Belirlenemeyen genotip	46	3,4
Toplam	1330	100

CVS yapılan gebelerin gebelik sonuçları Tablo 20’de gösterilmiştir. 636 bebek (% 47,8) hemoglobinopati taşıyıcısı olarak doğmuştur. 329 bebekte (% 24,8) herhangi bir hemoglobinopatiye rastlanmamış olup sağlıklı doğmuştur. 266 bebek (% 20,2) CVS sonucunda hasta genotipe sahip olduğu için gebelikleri sonlandırılmıştır. 46 olguda (% 3,4) sonuç alınamamıştır.

Tablo 20. Kliniğimize Başvuran Gebelerin Gebelik Sonuçları

Gebelik sonucu	Sayı(n)	%
Taşıyıcı Yenidoğan	636	47,8
Sağlıklı Yenidoğan	329	24,8
Terminasyon	269	20,3
Belirlenemedi	46	3,4
Missed abortus	23	1,8
Hasta yenidoğan	11	0,8
Spontan Abortus	9	0,6
Ölü doğum	6	0,4
Preterm eylem	1	0,1
Total	1330	100,0

Gebelik sonucu ile anne eğitim durumlarının karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmektedir. Hasta olarak doğan bebeklerin annelerinin eğitim durumlarına bakacak olursak dikkati çeken özellik 11 bebeğin 10’nun (% 90.8) annesinin ilköğretim mezunu olduğu veya okur-yazar olmadığıdır.

Tablo 21. Gebelik Sonuçları İle Anne Eğitim Durumlarının Karşılaştırılması

	Eğitim durumu				Toplam
	Okur-yazar olmayan	İlköğretim	Lise	Üniversite	
Taşıyıcı yenidoğan	16(% 3)	407(% 64)	148(% 23)	65(% 10)	636(% 100)
Sağlıklı yenidoğan	15(% 3)	191(% 60)	83(% 25)	40(% 12)	329(% 100)
Terminasyon	6(% 2)	161(%60)	75(% 28)	27(% 10)	269(% 100)
Hasta yenidoğan	4(% 36.3)	6(%54.5)	1(% 9.2)	0(% 0)	11(% 100)
Diğer	85				
Toplam	1330				

Hemoglobinopati nedeniyle CVS yaptığımız gebelerin iki tanesinde gebeliğin ilerleyen haftalarında yapılan üçlü testte risk artışı nedeniyle yapılan amniosentezde sitogenetik karyotip analizinde trizomi 21 saptanmış ve bu olgular termine edilmiştir. Bir gebemizde kistik higroma tespit edildi ve gebeliğin 23.haftasında ölü doğum ile gebelik sonlandı. Diğer gebemizde ise trakeözafageal fistül tespit edilmesi üzerine gebelik terminasyonu uygulanmıştır. Karyotipi Trizomi 21 gelen gebelerimizin CVS genotip sonucu biri HbA/S diğeri A/IVSI-110, kistik higroma tespit edilen olgumuzun CVS genotipi HbA/S, trakeözafageal fistül tespit edilen olgumuzun CVS genotipi HbA/S olarak gelmiştir

CVS yapılan olgularda yeterli materyal elde etmek için uygulanan insersiyon sayıları Tablo 22’de gösterilmektedir. 1175 olguda (% 88,3) bir insersiyon ile yeterli materyal elde edilirken 134 olguda (% 10,1) yeterli materyal elde edebilmek için iki insersiyon, 19 olguda (% 1,4) ise üç insersiyona gereksinim duyulmuştur.

Tablo 22. CVS Yapılan Olgularda Yeterli Materyal Elde Etmek İçin Uygulanan İnsersiyon Sayıları

	N	%
Tek insersiyon	1175	88.3
İki insersiyon	134	10.1
Üç insersiyon	19	1.4
Dört insersiyon	1	0.1
Beş insersiyon	1	0.1
Olgu sayısı	1330	100

1330 gebeden 1284'ünden (% 96,6) yeterli materyal elde edilerek incelenmeye alındı. 46 olgudan (% 3,4) alınan örneklerden sonuç alınamadı.

Sonuç alınamayan 38 olgu Tablo 23'te incelenmektedir. 38 olgu incelendiğinde, bunların 5'inde maternal kontaminasyon, 16'sında mutasyonun belirlenememesi, 17'sinde yetersiz materyal gelmesi üzerine ek işlem olarak bu olgulara gebelik haftası da dikkate alınarak koryon villüs örnekleme tekrarı (n:17) veya kordosentez (n:21) yapılmıştır.

İşlem tekrarı yapılan 38 olgunun 32'sine tek insersiyon, 5'ine iki insersiyon, 1 olguya ise 3 ve daha fazla insersiyon uygulandığı saptanmıştır.

Yetersiz materyal ile sonuçlanan 17 olgunun 13'üne bir insersiyon (% 76,4), 3 olguya iki insersiyon (% 17,8) ve 1 olguya da 3 veya daha fazla insersiyon (% 5,8) uygulanmıştır.

Kontaminasyon ile sonuçlanan 5 olgunun 4'ne bir insersiyon (% 80), 1 olguya da iki insersiyon (% 20) uygulanmıştır.

CVS sonucu mutasyonu belirlenemeyen 16 olgunun 15'ne bir insersiyon (% 93,7), 1 olguya da iki insersiyon (% 6,3) uygulanmıştır.

Tablo 23. CVS İnsersiyon Sayısı Ve İşlem Tekrarı Nedenleri Arasındaki İlişki

CVC İnsersiyon Sayısı	İşlem Tekrarı Nedeni			Total
	Mutasyonun Belirlenememesi	Kontaminasyon	Yetersiz Materyal	
1	15(% 46,9)	4(% 12,5)	13(% 40,6)	32
2	1(% 20,0)	1(% 20,0)	3(% 60,0)	5
3 ve üzeri	0(% 0,0)	0(% 0,0)	1(% 100,0)	1
TOPLAM	16(% 42,1)	5(% 13,2)	17(% 44,7)	38

CVS sonrası sonuç alınamayan 38 olgunun gebelik haftasına göre yapılan CVS tekrarı veya kordosentez sonrası genotipik özellikleri Tablo 24'te gösterilmiştir. Ek işlem sonrası 28 olgunun genotipi belirlendi ancak toplam 10 olgunun genotipi belirlenemedi. Aileleriyle yapılan telefon görüşmelerinde çocuklarından herhangi bir sağlık probleminin olmadığı tarafımıza bildirilmiştir.

Tablo 24. İşlem Tekrarı Yapılan Olgulardaki Genotipik Özellikler

	Yetersiz materyal (n:17)		Maternal Kontaminasyon (n:5)		Belirlenememe (n:16)		n(38)
	CVS	Kordosentez	CVS	Kordosentez	CVS	Kordosentez	
HbA/S	3	2	1	0	0	1	7
HbA/?	0	0	0	0	0	8	8
HbA/A	2	2	2	0	1	0	7
A/IVSI-110	1	0	1	0	0	2	4
A/3.7 Kb Del	1	0	1	0	0	1	3
HbS/S	2	0	0	0	0	0	2
IVSI-1/?	0	0	0	0	0	1	1
A/IVSI-1	0	1	0	0	0	0	1
Cap+22/IVSI-848		1	0	0	0	0	1
A/Fsc 44	0	0	0	0	0	1	1
3.7 Kb Del/3.7 Kb Del	1	0	0	0	0	0	1
HbA/S+A/3.7 Kb Del	1	0	0	0	0	0	1
HbS/?	0	0	0	0	0	1	1
Toplam							38

Koryonik villüs örnekleme sonucu gerçekleşen komplikasyonlar Tablo 25'te gösterilmiştir. CVS yapılan 1330 olgunun 34'ünde ilk 2 hafta içinde komplikasyon gerçekleşti. İşlem sonrası toplam 20 olguda missed (% 1.5), 6 olguda su gelişi (% 0.5), 4 olguda kanama (% 0.3), 3 olguda abortus (% 0.2), 1 olguda sepsis (% 0.1) görüldü. Toplam komplikasyon gelişme oranı % 2,6 bulundu.

Tablo 25. Koryon Villüs Örnekleme Sonucu Gerçekleşen Komplasyonlar

	n	%
Komplikasyon (-)	1296	97.4
Komplikasyon (+)	34	2.6
• Missed	20	1.5
• Su gelişi	6	0.5
• Kanama	4	0.3
• Abortus	3	0.2
• Sepsis	1	0.1
• Total	1330	100

Plasenta yerleşim yeri ile komplikasyon gelişme riski arasındaki ilişki Tablo 26'da gösterilmektedir.

Plasentası posterior duvarda yerleşmiş olgularda komplikasyon gelişme riski, plasentası posterior duvar dışında yerleşmiş olan olgulardaki komplikasyon görülme riskinden 2.21 (% 95 GA:1.11-4.38) kat fazla olduğu bulundu.

Tablo 26. Komplikasyon Gerçekleşen Olgulardaki Plasenta Yerleşim Yeri

Plasantanın yeri	Komplikasyon		Total	p	Odds ratio
	Var	Yok			
Posterior	16(% 4,1)	372(% 95,9)	388 (% 29,2)	0.033	2.21
Diğer	18(% 1,9)	924(% 98,1)	942 (% 70,8)		
Total	34(% 2,6)	1296(% 97,4)	1330(% 100)		

Olgulardaki CVS insersiyon sayısı ile komplikasyon arasındaki ilişki Tablo 27’de verilmiştir. İnsersiyon sayısı artıka komplikasyon görülme riskinin istatistiksel anlamlı olarak artığı görülmüştür (p:0,036).

Tablo 27. CVS İnsersiyon Sayısı İle Komplikasyon Arasındaki İlişki

İnsersiyon sayısı	Komplikasyon		Total	p
	Var	Yok		
1	26(% 2.2)	1149(% 97,8)	1175(% 100)	0.036
Multipl insersiyon(>1)	8(% 5.2)	147(% 94.8)	155(% 100)	
Total	34(% 2,6)	1296(% 97,4)	1330(% 100)	

5. TARTIŞMA

Bugün için, çoğunlukla tedavisi mümkün olmayan genetik hastalıklardan korunmanın tek yolu gebelik ve doğum öncesi dönemde riskli ailelerin saptanarak söz konusu hastalığa yönelik testlerin belirlenmesi, fetal dokularda bu testlerin uygulanması ve fetusta herhangi bir hastalık saptanması durumunda aileye, gebeliği sonlandırabilme olanağının sunulması ile mümkündür.

Genetik hastalıkların büyük bir kısmı için doğum öncesi tanı olanağı yoktur, ancak tanısı DNA analizi ile konulabilen genetik hastalıklar içinde bir bölümünü oluşturan hemoglobinopatiler, amniyosentez, koryon villus örnekleme ya da kordosentez gibi invaziv girişimlerden elde edilen fetal dokularda belirlenebilmektedir. Ancak yöntemler, % 0,5 ile 2 arasında değişen fetal kayıp riskini beraberinde getirmektedir. Bu nedenle invaziv girişimler, hasta çocuk doğurma riski, bu girişimlerin getireceği riskten daha yüksek olan gebeliklerle sınırlı kalmaktadır.

Hemoglobinopati açısından risk taşıyan 1330 gebeye prenatal tanı amacıyla koryon villüs örnekleme yapıp incelenmeye alınmıştır. Bu hastaların tamamı evlilik öncesi kalıtsal kan hastalığı tarama programıyla taşıyıcılık testleri yapılan ve her iki eşin taşıyıcı olduğu saptanmış olan çiftlerdir.

Kendi serimizde CVS yapılan 1330 gebenin yaş ortalaması $27,1 \pm 5,2$ olarak tespit edildi. CVS yapılan gebelerin kliniğimize başvurduğu gebelik haftası ortalama 10 hafta ve CVS yapılan gebelik yaşı ortalaması ise 12 hafta 4 gün olarak bulunmuştur.

Hastalarımızdan 116 tanesi (%8,8) kliniğimize ilk kez 14 hafta ve üzerinde gebeyken gelmişlerdir. Hastaların bu kadar geç gelmeleri hem CVS öncesi hazırlıkların hem de CVS sonrası tanı koymada geçecek zamanın uzamasına ve gebeliğin büyümesine sebep olmaktadır.

CVS yapılan olguların gebelik yaşı ortalaması 12 hafta 4 gün olmasına rağmen olguların 346'sına (%26,1) 14 hafta ve üzerinde CVS yapmak zorunda kalınmıştır. Bu iki sorunun nedenleri; toplumda eğitimin hala yeterli olmayışı, kişilere verilen genetik danışma ve bilgilendirilmelerin yetersizliği, sigorta ile sevk işlemlerinin ve bürokrasinin engellemeleri, nihayet hastane içinde bu hastalara ait işlemlerin yeteri kadar pratik bir şekilde yapılamıyor olması olabilir.

Bir diğerk önemli konu ise çok erken dönemde yapılan CVS uygulamalarıdır. Schloo, Froster, Firth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda 10 haftanın altında CVS uygulanan olgularda mikrognati ve mikroglosi sıklığının bildirilmesi üzerine, dikkatler bu yöne çevrilmiş ve bu konu üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır^(31,32,128). Brambati ve arkadaşlarının 8. ve 9. gebelik haftalarında yaptığı CVS sonucunda ciddi ekstremitte bozukluklarının görülme riskinin % 1,6 olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁴⁾. Gebelik haftası 10'un altında olan olgularda uygulanan CVS'nin, ekstremitte yokluğu ya da uçlarının yokluğuna sebep olduğu belirlenmiştir. Populasyona kıyasla bu problemin 10-50 kat arttığı bildirilmiştir. Burada muhtemel mekanizma olarak; erken CVS'de, embriyoda uçlara olan kan dolaşımının azalması, vazoaaktif ajanların ortaya çıkması, embolizasyonun sebep olması ileri sürülmüştür^(31,32,128). Bu nedenle 11 haftanın altında CVS uygulaması artık terkedilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların tamamına transabdominal CVS uygulandı ve bu gibi komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla 1 olgu dışında diğerk olguların tamamına 11. hafta ve üzerinde CVS uygulanmıştır ve olguların hiçbirinde böyle bir duruma rastlanmamıştır.

CVS sırasında toplam 1175 olguda (% 88,3) tek insersiyon ile fetal doku elde edildi. Toplam 21 olguya (% 1,6) 3 veya daha fazla insersiyon uygulandı. Karın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insersiyon sayısını ikide bırakmak gerektiği, üç insersiyonda fetal kayıp oranının % 10'a çıktığı belirtilmektedir⁽¹²⁶⁾. Bizim çalışmamızda da insersiyon sayısı arttıkça komplikasyon riskinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (p:0,036).

Transservikal ve transabdominal CVS arasında tercih edilen yöntemin transabdominal CVS olması gerektiği konusu, yapılan pek çok randomize çalışma ile ortaya konulmuştur. Dolayısı ile CVS artık transabdominal CVS kastedilmektedir⁽¹²⁷⁾. Smidt- Jensen'in yaptığı randomize çalışmada, transabdominal CVS ile geç amniosentez arasında gebelik kaybı açısından herhangi bir fark bulunamamıştır ve diğerk çalışmalar ile de doğrulanmıştır. Ancak her iki yöntem arasında bazı avantaj ve dezavantaj farklılıkları vardır⁽¹²⁷⁾.

Koryonik villus örnekleme günümüzde güvenilir bir teknik olarak kabul edilmektedir^(129,130). Simpson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda fetal kaybın % 3,2 olduğu gösterilmiştir⁽¹³¹⁾. Christiaens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bu oranın

% 3,3 olduğu izlenmiştir ⁽¹³²⁾. Wilson ve arkadaşlarının ise yaptığı çalışmalarda 30 yaş altında fetal kaybın % 1,4, 30-34 yaş arasında % 2,6, 35 yaş üstü yapılan CVS'lerde bu oranın % 4,3 olduğu bildirilmiştir ⁽¹³³⁾. Bizim çalışmamızda fetal kayıp oranımız % 1,8 olarak bulunmuştur.

CVS sonrası koryoamniyonit gelişimi oldukça nadirdir. Rhoads ve arkadaşları gebelik kaybına neden olabilecek koryoamniyonit riskinin % 0,3 olduğunu gözlemlemişlerdir ⁽³⁰⁾. Gilmore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda transservikal ve transabdominal CVS'lerde koryoamniyonit riskinin birbirine benzer olduğu ve bu oranın % 0,08 olduğunu gözlemlemişlerdir ⁽¹³⁵⁾. Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda koryoamniyonit riskinin % 0,08 olduğu izlenmiştir ⁽¹³⁶⁾. Bizim çalışmamızda literatürleri destekler biçimde % 0,07 olarak bulunmuştur.

Koryon villüs örnekleme günümüzde artık transabdominal yoldan yapılmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda posterior yerleşimli plasentaya sahip olgulara kontrendikasyon yoksa transservikal yöntem uygulanmış, anterior veya diğer yerleşim gösteren plasentaya sahip olgularda transabdominal yöntem uygulanmıştır. Yapılan birçok çalışmada TA-CVS ile TS-CVS arasındaki komplikasyonlar değerlendirilmiş. Jackson ve arkadaşları TA-CVS ile TS-CVS yapılan olgulardaki fetal kayıp oranlarının birbirine benzer olduğunu göstermişlerdir ⁽¹⁴⁹⁾. Luo ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada TA-CVS ve TS-CVS arasındaki komplikasyonlar karşılaştırılmış, komplikasyon açısından her iki yöntemin birbirine benzer olduğu bulunmuştur ⁽¹⁵⁰⁾. Bizim çalışmamızda plasental yerleşim yerine göre seçilecek yöntem açısından ayırım yapılmamıştır ve tüm olgulara transabdominal yolla girişim uygulanmıştır. Plasentası posterior yerleşim gösteren olgularda komplikasyon görülme riskinin, plasentası posterior duvar dışında yerleşmiş olgularındaki komplikasyon görülme riskinden 2.21 (% 95 GA:1,11-4,38) kat fazla olduğu bulunmuştur (p:0,033).

Hemoglobinopati gibi kalıtımla kuşaklara aktarılan hastalıkların yaygınlığında ve devamlılığında şüphesiz ki akraba evliliklerinin büyük önemi vardır. Asadi-Pooya ve arkadaşlarının İran'da yaptığı bir çalışmada talasemi majörlü hastaların yaşı, cinsiyeti ve aralarındaki akrabalıklar sorgulanmıştır. Bu sırada akrabalık oranı, akraba evliliklerini azaltmak için evlilik öncesi danışma ve bunların otozomal resesif hastalıkları önlemede etkisine bakılmış; β -talasemili hastaların akraba evlilikleri ve normal toplum ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ⁽¹²⁴⁾.

Türkiye akraba evlilikleri açısından yüksek oranlara sahiptir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nın beş yılda bir ortaya koyduğu verilere göre 1983'den beri bu oran % 20 ile 25 arasında seyretmektedir. Bütün akraba evliliklerinin % 70'i kuzenler arasında gerçekleşmekte ve bunların çoğu amca çocukları olmaktadır. Eğitim seviyeleri azaldıkça akraba evlilikleri oranı artmaktadır ⁽¹²⁵⁾. Bizim çalışmamızda CVS yapılan olguların eğitim durumlarına bakacak olursak; ilköğretim mezunu olan veya okur-yazar olmayan toplam 848 kişi (% 63,8) vardı (Tablo 13). Prenatal tanıda 'Hasta' olduğu anlaşılmış olan 11 fetusun ailesi düşük yaptırmak istememiş, gebeliklerinin devamını istemişlerdir. Tüm komplikasyon risklerini göze alarak doğum öncesi tanı işlemi yaptırdıktan sonra bu şekilde tercihte bulunmalarının izahı kolay değildir. Sadece anne eğitimi ile gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı Tablo 21'de gösterildiği gibi 11 bebekten 4 tanesinin annesinin okur-yazar olmaması, 6 tanesinin annelerinin ilköğretim mezunu olmaları dikkati çekmiştir. Anne eğitiminin yeterli olmayışı böyle bir tercihte bulunmalarında rol oynamış olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü, dünyada hemoglobinopati taşıyıcı sıklığının % 5,1 olduğunu ve 266 milyon kişinin etkilendiğini bildirmiştir. Her yıl yaklaşık 300.000 hasta çocuğun dünyaya geldiği tahmin edilmektedir. Hemoglobinopati ülkemizde en sık görülen kalıtsal hastalıklar arasında yer almaktadır ve ülkemizin özellikle Çukurova Bölgesinde önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır ⁽¹²⁴⁾.

Anormal hemoglobinlerin dağılımı coğrafik lokalizasyon ve ırksal gruplara göre oldukça farklılık göstermektedir. Milyonlarca insanın etkilendiği anormal hemoglobinlerin en yaygın olanları HbS, HbD, HbE ve HbC'dir ⁽⁵⁷⁾.

Hemoglobinopatiler içinde Türkiye'de en sık görülen hemoglobin tipi hemoglobin S'dir. Ülkemizde ilk kez 1957 yılında Aksoy tarafından bildirilmiştir ⁽¹³⁷⁾. Türkiye genelinde sıklık % 0,37-0,6 arasında bildirilmiştir ⁽¹³⁸⁾.

Yüreğir ve arkadaşları Çukurova'da HbS geninin ortalama % 8,2 oranında olduğunu, bu genin Eti Türklerine özgü olduğunu, sıklığın yöresel olarak % 3'ten % 44'e kadar değiştiğini, gen sıklığının Antakya, Adana, Mersin ve Tarsus'da yüksek; klinik seyrin Antakya'da hafif diğer bölgelerde ise ağır olduğunu saptamışlardır ⁽⁹⁰⁾.

Yüreğir ve arkadaşları Karataş'ta yaptıkları tarama çalışmasında % 9,5 HbA/S bulmuşlardır ⁽⁹⁰⁾. Kılınç ve arkadaşları İçel il genelinde 6746 kişide tarama yapmışlar. Orak hücre anemisi taşıyıcılık oranını % 6,4 olarak saptamışlardır ⁽¹³⁹⁾. Arpacı

uzmanlık tez çalışmasında Samandağ İlçesinde Meydan Köyünde HbS sıklığını % 22,1 olarak bildirmiştir ⁽¹⁴⁰⁾.

Çukurova bölgesinde Hemoglobinopati Tanı Merkezi olduğumuzdan kliniğimize daha çok çevre illerden prenatal tanı amacıyla başvurular olmaktadır. 1330 hastanın 1175'i Adana, Mersin ve Hatay'dan gelmiştir. Olguların % 42,3'ü Hatay'dan gelmektedir.

Hemoglobin genotip özelliklerine bakacak olursak; gebelerin 812 tanesinin (% 61,1) gebe eşlerin ise 821 tanesinin (% 61,7) orak hücre taşıyıcısı olduğu görülmüştür. CVS genotip sonuçlarına göre 1330 olgudan 412 tanesinin (% 31) HbA/S olduğu izlenmiştir.

Ülkemizde yaygın olarak gözlenen diğer anormal hemoglobin ise HbD-Los Angeles olup görülme sıklığı % 0,2 olarak saptanmıştır ⁽¹⁴¹⁾. HbD taşıyıcıları genellikle asemptomatiktir. Bu olguların Hb düzeyleri normal veya hafif düşüktür. Bununla birlikte HbS ve HbD'nin çift heterozigotluk durumunda hastalık ağır seyretmektedir. Klinik ve hematolojik olarak homozigot HbS'li bireylerden ayırt edilememektedir ^(37,55). Kılınç'ın çalışmasında HbD'nin oranını Çukurova bölgesi için % 0,3 olarak bildirilmiştir ⁽⁸⁴⁾. Atalay ve arkadaşları Denizli ilinde en sık gözlenen anormal varyantın % 57,8 sıklıkla HbD-Los Angeles olduğunu, HbS'in % 21,9 oranıyla en sık 2. anormal hemoglobin olduğunu, HbG-Cousatta, HbE Saskatoon ve HbC sıklığını ise sırasıyla % 15,6, % 3,1 ve % 1,6 olarak bildirmişlerdir ⁽⁷²⁾. Yüreğir ve arkadaşlarının Kahramanmaraş ve çevresinde yaptıkları tarama çalışmasında HbD taşıyıcılık oranını % 0,27 olarak saptamışlardır ⁽¹⁴²⁾. Bizim çalışmamızda kliniğimize başvuran gebelerde bu oran % 1,2, gebe eşlerinde % 0,8 ve CVS sonucunda bu oranın % 0,7 olduğu bulunmuştur.

HbE Ülkemizde üçüncü sıklıkta gözlenmektedir. Özellikle Çukurova bölgesinde bulunmaktadır ve taşıyıcı sıklığı % 0,16- 2,4 olarak belirlenmiştir ⁽³⁸⁾. Aksoy tarafından Mersin Eti-Türklerinde % 1,37 ve Hatay Eti-Türklerinde ise % 2,43 oranında saptanmıştır ⁽¹⁴³⁾. Bizim çalışmamızda kliniğimize başvuran gebelerde bu oran % 1,1, gebe eşlerinde % 1,3, CVS sonucunda bu oranın % 0,6 olduğu bulunmuştur.

Talasemi ilk kez 1925 yılında Detroitli pediatrist Dr.Thomas Cooley ve Pearl Lee tarafından şiddetli anemisi, dalak büyüklüğü ve karakteristik kemik değişiklikleri olan bir çocuk hastada tanımlanmıştır ⁽⁸⁸⁾. Önceleri sadece Akdeniz ülkelerinde yaygın

olduğu sanıldığından adı, Yunanca “Thalas” (Akdeniz) sözcüğünden gelmektedir. Günümüzde ise Kuzey Afrika, Ortadoğu, Hindistan, Çin, Güneydoğu Asya gibi malaryanın sık olduğu ülkelerde, Avrupa ve Amerika’da yüksek oranlarda gözlenmektedir ⁽⁶⁷⁾.

Talasemiler moleküler düzeyde oldukça heterojendir. β -talasemili hastalarda, β -globin geninin 200’den fazla farklı mutasyonu tespit edilmiştir. Önemli olarak, dünyada yüksek sıklığa sahip popülasyonların her birinin özellikle belli bir bölgede sadece birkaç yaygın mutasyonu taşıdığı görülmektedir, bunun yanında nadir olanlar da görülebilir. β -globin genindeki mutasyonların tümünün her toplumda görülmemesi ve mutasyonların etnik gruplara özgün olması, bu geniş moleküler çeşitliliği biraz basite indirgeyen bir faktör olmuştur ^(43,45).

Görülen allel çeşitliliği, Sardunya adası, Kıbrıs gibi küçük ve izole etnik gruplarda daha da azalmakta, örneğin Sardunya adasında sadece iki tip β -talasemi mutasyonu hastalık genlerinin % 99’unu oluşturmaktadır. Akdeniz ülkeleri genelinde bakılacak olursa, yaklaşık 35 mutasyon Akdeniz Havzasına özgü olarak nitelendirilmiş olmakla beraber, bu mutasyonların dağılımı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Türkiye’de β -talasemi, diğer Akdeniz ülkelerine oranla daha karmaşıktır. Diğer toplumlar için tanımlanan % 95’ini 5–6 mutasyonun oluşturması kuralı Türk toplumu için geçerli değildir ^(70,86).

Komşu bazı ülkelerle karşılaştırıldığında, oranlarda farklılıklar olsa da Yunanistan, Makedonya, Bulgaristan ve Suriye’de de Türkiye’de olduğu gibi en yaygın mutasyon IVS I-110’dur. İtalya’da en yaygın mutasyon Cd 39 iken Bulgaristan’da Cd39, IVS I-110’a çok yakın oranda görülmektedir. İran ve Azerbaycan’da en sık mutasyon IVS II-1’dir. Ancak Azerbaycan’da IVS I-110 oranı buna yakındır ⁽⁷⁰⁾.

Ülkemiz coğrafi konumu tarihi ve geçmişi ile birçok toplumun etkisi altında kalmıştır. Bu karışıklıklar ve etnik kimliklerin karışması sonucu mutasyon çeşitliliği ülkemizde çok fazladır. Türkiye’de talasemi ile ilgili çalışmalar 1957 yılında Muzaffer Aksoy ile başlamıştır. Çavdar ve Arcasoy tarafından talasemi sıklığını gösteren ilk çalışmalar yapılmış ve Türkiye insidansı % 2,1 olarak bildirilmiştir. Bazı bölgelerde ise insidansın % 0,6-12 arasında olduğu gösterilmiştir ^(46,144).

Başak’ın raporunda; IVS I-110’nun Türkiye’de en sıklıkla rastlanan β -talasemi mutasyonu olduğu bunu IVS I-6, FSC-8, IVS I-1, IVS II-745, IVS II-1, Cd39, -30 ve

FSC-5 mutasyonlarının takip ettiği bildirilmiştir. IVS I-110'nun Türkiye genelinde % 40 olan sıklığı, Orta Anadolu'da % 50'yi bulmakta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da % 25'lere düşmektedir. Türkiye'nin coğrafi bölgeleri, mutasyon sıklığı ve çeşitliliği açısından kıyaslandığında, ülke nüfusunun % 50'sini barındıran Batı Anadolu ve Akdeniz bölgelerinin, Türkiye genelindeki dağılımıyla uyumlu olduğu Kuzey, Güney ve Doğu Anadolu bölgelerinin daha az heterojen olduğu ve kendilerine özgü mutasyonlar (-30, -87, FSC8/9, IVS II-745 gibi) içerdiği gösterilmiştir⁽⁸⁶⁾.

Tadmori ve arkadaşları Türkiye'de 31 farklı mutasyon tipi saptamışlar, bu çalışmada IVS I-110'un Türkiye'de en sık görülen mutasyon olduğunu, bunu azalan oranlarda IVS I-6 (T→C), Cd 8(-AA), IVS II-745 (C→G), IVS I-1 (G→A), IVS II-1 (G→A), Cd 39 (C→T), -30 (T→A), Cd 5 (-CT) ve -28 mutasyonunun izlediğini rapor etmişlerdir⁽⁵¹⁾.

Altay'ın raporunda IVS I-110, IVS I-6, IVS II-1, IVS II-745 ve IVS I-1 mutasyonlarının tüm β-talasemi mutasyonlarının % 71'ini oluşturduğunu, IVS I-110'un bütün bölgelerde en yaygın mutasyon olduğu Akdeniz Bölgesinde % 47 ve Marmara Bölgesinde % 27,5 oranında gözlemlendiği bildirilmiştir. Türkiye'de 2. en sık görülen mutasyon IVS I-6'dır. IVS I-1 mutasyonunun en sık Ege Bölgesinde, onu takiben Marmara, Karadeniz, İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu'da görüldüğü, IVS II-745 mutasyonunun da en sık Akdeniz Bölgesinde gözlemlendiği saptanmıştır. Cd8 (-AA), IVS II-1 ve -30 (T→A) mutasyonları en sık Doğu Anadolu'da, bunu takibinde Güneydoğu Anadolu'da, Akdeniz Bölgesinde ve Ege'de görülmektedir. β-talaseminin en yüksek oranda görüldüğü yer % 10 oranıyla Antalya olup, en az oranda görüldüğü yer % 0,2 oranıyla Doğu Anadolu'dur⁽⁷⁰⁾.

Yüreğir ve arkadaşları Türkiye'nin güney bölgesinde beta talasemi sıklığı ve mutasyon tiplerini çalışmışlar, HbA2 'si yüksek beta talasemi sıklığını % 3,9 olarak saptamışlar ve en yüksek oranda IVS I-110 mutasyonu görüldüğünü rapor etmişlerdir⁽⁸⁹⁾.

Kılınç ve arkadaşları Mersin'de Talasemi taşıyıcılığını % 3,1 olarak rapor etmişlerdir⁽¹⁴⁵⁾.

Arpacı ve arkadaşlarının çalışmasında; HbF değeri yüksek 2 olguda hemoglobin tipi HbAA ve IVS I-110 mutasyonu, 2 olguda hemoglobin tipi HbAS ve IVS I-110

mutasyonu ve bir olguda hemoglobin tipi HbSF ve IVS I-110 mutasyonu kaydedilmiştir⁽⁹¹⁾.

Çürük ve arkadaşları Çukurova'daki β talaseminin genetik heterojenitesini vurgulamışlar ve bu çalışmada mutasyonların IVS I-110 (G→A) % 57,3, IVS I-1 (G→A) % 8,3, Cd 39 (C→T) % 6,4, IVS I-6 (T→C) % 5,7, Fsc 8 % 5,5 oranında olduğunu bildirmişler, ayrıca bu çalışmada Çukurova'da ilk defa gözlenen Cd 15 ve Fsc 82/83 (-G) mutasyon varlığını göstermişlerdir⁽⁴⁸⁾.

Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da CVS sonucu en yüksek oranda gözlenen mutasyonun IVS I-110 olduğu (% 7,9) belirlenmiştir. Kliniğimize başvuran gebelerin % 16,2'sinin IVS I-110 olduğu, ikinci sıklıkta ise IVS I-6 (% 2,3) olduğu izlenmiştir. Gebe eşlerine bakacak olursak yine aynı şekilde IVS I-110'un % 13,5 oranıyla ilk sırada olduğu, ikinci sıklıkta ise IVS I-1 (% 2,9) olduğu izlenmiştir (Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17).

Dünya popülasyonundaki α -talasemi dağılımı falsiparum malaryasının yaygınlığına uymaktadır⁽⁶¹⁾. α -talasemi, Güneydoğu Asya, Güney Çin, Okyanus Adaları, Afrika, Akdenizi çevreleyen ülkelerde ve Ortadoğuda baskın bulunmaktadır^(101,103).

Eti Türklerinde yapılan bir çalışmada Orak hücre anemi hastalarında α -talasemi sıklığı % 17 olarak bulunmuş, α 3,7 Kb Del daha sıklıkta olmak üzere α 4,2 Kb Del ile birlikte α -talasemi-2 olguları bildirilmiştir⁽¹⁰⁸⁾.

Aksoy ve arkadaşları HbH'li olgularda α 3,7 Kb Del'e bağlı α -talasemi-2 ve 25 Kb Del α - talasemi-1'in birlikteliğini göstermişlerdir⁽¹⁰⁹⁾.

Öner ve arkadaşları 25 HbH hastasında 10 farklı genotip saptamışlar ve en sık α - talasemi 2 mutasyonu tipinin 3,7 Kb delesyonu olduğunu ve bunu non delesyonel α talasemi mutasyonu takip ettiğini göstermişlerdir⁽¹¹⁰⁾.

Canatan ve arkadaşları Antalya'da HbH hastalarının moleküler temelinde α 3,7 Kb Del, α 4,2 Kb Del, MED-1 ve α 20,5 Kb Del mutasyonlarını bulmuşlar ve Antalya'da α talasemi taşıyıcı insidansının düşük olduğunu bildirmişlerdir⁽¹¹¹⁾.

Kılınç ve arkadaşları Adana bölgesinde yeni doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile α -talasemi sıklığını % 3,3 olarak bildirmişlerdir⁽⁸¹⁾.

Çürük ve arkadaşları Çukurova'da α talasemi taşıyıcı insidansını % 3 olarak bildirmişlerdir. 5 değişik α gen delesyonu ve 4 non delesyonel mutasyon tanımlamışlardır ⁽¹¹⁴⁾.

Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da CVS sonucu en yüksek oranda gözlenen α talasemi mutasyonunun α 3,7 Kb Del (% 2) olduğu belirlenmiştir. Kliniğimize başvuran gebelerin % 2'sinin α 3,7 Kb Del mutasyonu taşıdığı izlendi. Gebe eşlerinde ise bu oran % 2,4 olduğu izlenmiştir. CVS sonucunda Orak hücre anemi taşıyıcı ve α 3,7 Kb Del mutasyonunu beraber barındıran olgular toplam 15 tane (% 1,1) idi. Bir olgumuzda MED I gen mutasyonu tespit edildi. Bir olgumuzda da α 4,2 Kb Del mutasyonu tespit edildi. Ancak α 20,5 Kb Del mutasyonu saptanmadı.

Talasemi ve hemoglobin bozuklukları, gerek ülkemizde ve gerekse dünyada rastlanan en önemli kalıtsal sorunlardan bir tanesidir. Her ne kadar bu kalıtsal sorunlar öncelikli olarak Akdeniz kuşağında gösterilmiş olsa da yapılan çalışmalarda tüm dünyada değişik oranlarda varlığı gösterilmiştir. Sorun gen kaynaklı olduğundan sağlıklı bireylerin doğmasına yardımcı olabilmenin tek yolu, günümüzde prenatal tanı uygulamalarının yapılabilmesidir. Bu nedenle, gerek dünyada ve gerekse ülkemizde hemoglobinopati kontrol programları uygulanmaktadır. Bu programlardaki temel yaklaşım, özellikle evlilik öncesi dönemde bireylerin moleküler olarak kimliklendirilmesinin sağlanmasıdır ⁽¹⁴⁶⁾.

Akdeniz toplumlarında antenatal tanı programları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun başarısı hastalık hakkında halk eğitim programlarının mükemmelliği ve devamında antenatal tanı için etkin tarama rejimleri ve kolaylıklarının geliştirilmesine bağlıdır. Dini, kültürel, kurumsal ve ekonomik nedenlerden dolayı bu tür programların, Hindistan ve Güneydoğu Asya'nın büyük popülasyonlarında uygulanması çok daha zor olabilir. Bir başlangıç olarak, eğitim programları geliştirilmeli, gönüllü tabanlı taşıyıcı taramaları desteklenmelidir. Ülkelerin bunları takip etmesi, geliştirilmiş popülasyon kontrol programlarının oluşturulmasında temel yaklaşımı oluşturur ⁽¹⁴⁶⁾.

Akdeniz ülkelerinde, tarama ve antenatal tanıyı kapsayan kontrol programları % 80'den % 100'e yakın oranlarda hemoglobinopatili yeni doğumlarının sıklığını azaltmada başarılı olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, hizmet şartları

başlıca ekonomik ve kurumsal koşullar tarafından hala güçleştirilmektedir. Bu nedenle etkilenmiş birçok infant ve çocuk tanı konulamadan, tedavi edilemeden veya tedavi altındayken ölmektedir⁽¹⁴⁶⁾.

Dünya Sağlık Örgütü'nün, "Hemoglobin Hastalıklarını Kontrol Programına" göre; kalıtsal kan hastalıklarını önlemek için halkın bilgilendirilmesi ve genel eğitimi, taşıyıcıların belirlenmesi için popülasyon taramaları, lokal mutasyonların tanımlanması, tedavi, genetik danışmanlık ve prenatal tanının birlikte koordineli olarak yapılması gerekmektedir. Türkiye'de hemoglobinopati ile mücadele amacıyla 30.12.1993 tarih ve 21804 sayılı resmi gazetede, 3960 sayılı "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele" kanunu çıkarılmıştır. Ardından Sağlık Bakanlığı tarafından Antakya, Mersin, Muğla ve Antalya'da, Kalıtsal Kan Hastalıkları Araştırma ve Tedavi merkezleri kurularak, evlenecek çiftlerde talasemi taraması zorunlu hale getirilmiştir. 23.06.2000 tarihinde kayıt, tarama, eğitim, prenatal tanı, konvansiyonel tarama amacıyla "Ulusal Hemoglobinopati Konseyi" kurulmuş ve bu konsey, Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı-Aile Planlaması ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü ile koordineli çalışmalar yapmaya başlamıştır. Devam eden çalışmalarla, Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele" kanununa bağlı olarak "Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopatiler ile Mücadele ve Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği" çıkarmışlardır⁽⁷¹⁾.

Bütün bu yasal düzenleme ve uygulamalara rağmen gerçek bir başarı sağlanabilmesi, yaygın ve kuşaklarla aktarılan bir hastalık için uzun bir zaman gerektirmektedir. Bu süreçte hasta olanlar için kolay, ucuz ve uygulanabilir tedavi yöntemlerinin araştırılmasına önem verilmelidir. Aynı zamanda etkilenmiş yeni doğumların önlenmesi için artık yasal bir zorunluluk da olan evlilik öncesi danışmanlık hizmetlerine ve prenatal tanı uygulamalarına daha fazla önem verilmelidir.

Ülkemiz gibi çok sayıda etnik, dini, kültürel çeşitliliği barındıran ve akraba evlilik oranının oldukça yüksek olduğu toplumlarda halk eğitimine ve bilgilendirme çalışmalarına öncelik verilmeli ve özen gösterilmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hemoglobinopati açısından risk taşıyan 1330 gebeye prenatal tanı amacıyla koryon villüs örnekleme yapıp incelenmeye alınmıştır. Bu hastaların tamamı evlilik öncesi kalıtsal kan hastalığı tarama programıyla taşıyıcılık testleri yapılan ve her iki eşin taşıyıcı olduğu saptanmış olan çiftlerdir.

2. CVS yapılan gebelerin kliniğimize başvurduğu gebelik haftası ortalama 10 hafta ve CVS yapıldığındaki gebelik yaşı ortalaması 12 hafta 4 gün olarak bulunmuştur.

3. Hastaların % 8,8'i 14 hafta ve üzerinde kliniğimize başvurmuşlardır.

4. Olguların % 88,3'ü Adana, Mersin ve Hatay'dan gelmiştir.

5. CVS sırasında toplam 1175 olguda (% 88,3) tek insersiyon ile fetal doku elde edildi.

6. Koryonik villus örnekleme sonrası fetal kayıp oranımız % 1,8 olarak bulunmuştur.

7. CVS işlem sırasında yeterli fetal doku elde edebilmek için uygulanan insersiyon sayısının artmasıyla komplikasyon görülme riskinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüştür (p:0,036).

8. Koryonik villus örnekleme sonrası koryoamniyonit gelişme riski % 0,07 olarak bulunmuştur.

9. Plasentası posterior yerleşim gösteren olgularda komplikasyon görülme riskinin, plasentası posterior duvar dışında yerleşmiş olan olguların komplikasyon riskinden 2.21 (% 95 GA:1,11-4,38) kat fazla olduğu bulunmuştur (p:0,033).

10. CVS yapılan olgularda fetus genotip sonuçlarına göre; olguların % 50,2'si taşıyıcı, % 25,4'ü sağlam, % 21'i hasta olarak bulunmuştur.

11. Gebelik sonucunda yaşayan bebeklerin 636 (% 47,8) tanesinin taşıyıcı, 329 (% 24,8) tanesinin sağlıklı olduğu gözlemlenmiştir. 266 hasta genotipe sahip fetusa terminasyon uygulanmıştır. 11 hasta genotipli çocuk doğmuştur.

12. Hemoglobinopatiler içinde Türkiye'de en sık görülen hemoglobin tipleri sırasıyla HbS, HbD ve HbE'dir. Çalışmamızda CVS genotip sonuçlarına göre sırasıyla HbS (% 31), HbD (% 0,7), HbE (% 0,6) olduğu izlenmiştir.

13. Türkiye’de en sıklıkla rastlanan β -talasemi mutasyonu IVS I-110’dur. Çalışmamızda en sık gözlenen β -talasemi mutasyonunun IVS I-110 (% 7,9) olduğu, ikinci sıklıkta ise IVS I-6 (% 2,3) olduğu bulunmuştur.

14. Türkiye’de en sıklıkla rastlanan α -talasemi mutasyonu α 3,7 Kb Del mutasyonudur. Çalışmamızda en sık gözlenen α -talasemi mutasyonunun α 3,7 Kb Del (% 2) mutasyonu olduğu bulunmuştur.

15. CVS yapılan tüm annelere ve eşlerine; akraba evliliğinin riski, taşıyıcılık kavramı, taşıyıcılığın önemi, evlilik öncesi testlerle çiftlerin değerlendirilmesinin gerekliliği, doğum öncesi tanının önemi hakkında ayrıca eğitim verilmiştir.

Hastaların ideal olarak gebe kalmadan başvurarak moleküler tanıları yaptırmaları doğum öncesi tanın gecikmeden zamanında yapılabilmesi için önemlidir. Bu aşamada tetkik ücretlerinin gebelik öncesinden de ödenmesi önerilmelidir.

16. Daha erken haftalarda, mümkünse hastaların gebe kalmadan önce başvurularının sağlanması için kalıtsal kan hastalıkları konusunda halkın bilgilendirilmesi ve eğitilmesi, taşıyıcıların belirlenmesi için popülasyon taramaları, lokal mutasyonların tanımlanması, tedavi, genetik danışmanlık ve prenatal tanının birlikte koordineli olarak yapılması gerekmektedir. Üniversiteler, Talasemi dernekleri, Sağlık Bakanlığı’na bağlı kuruluşlar ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi çok iyi bir organizasyon ile eğitim ve halkı bilinçlendirme çalışmalarını bu yönde sürdürmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Morris JK, Wald NJ.** Fetal loss in Down sendrome pregnancies, *Prenatal Diagn* **1999**;19:142
- 2- **Egan JF, Benn P, Borgida AF.** Efficacy of screening for fetal Down sendrome in the United States from 1974 to 1997, *Obstet Gynecol* **2000 Dec**;96(6):979-85
- 3- **Pandya P.** Nuchal Translucency Thickness. In: Nikolaides KH.,Sebire NJ.,Snijders RJM., 11-14 *Week Scan Diagnosis of fetal abnormalities.* London: Parthenon **1999**;14-18
- 4- **Hook EB.** Rates of Chromozomal abnormalities at different maternal ages, *Obstet Gynecol* **1981**; 58:182
- 5- **Huang T, Watt H, Wald N.** Effect of differences in the distribution of maternal age in England and Wales on the performance of Prenatal screening for Down Sendrome, *Prenat Diagn* **1997**; 17:615
- 6- **Haddov and Polomaki G.** Prenatal screening for Down Sendrome in Simson J., *Essansials of Prenatal Diagnossis,* New York, Churchill Livingstone, **1993**
- 7- **Merkatz IR, Nitowsky HM et al.** An assosiation between low maternal serum alpha- fetaprotein and fetal chrozomal abnormalities, *AmJ Obstet Gynecol* **1984**; 148:886
- 8- **Canick JA, Knight GT, et al.** Low second trimester maternal serm unconjugeted estriol levels in Down Sendrome, *Br J obstet Gynecol* **1988**; 95:330
- 9- **Bogart MH, Pandian MR. Jones OW.** Abnormal serum Chorionic gonadotropin levels in pregnancies with chrozomal abnormalities. *Prenat diagn* **1987**; 7:623
- 10- **MacDonald ML, Wagner RM, et al.** Sensitivity and spesifity of screening for Down Sendrome with Alpha-Fetaprotein, hCG, unkonjugated estriol and maternal age. *Obstet Gynecol* **1991**; 77:63
- 11- **Wald NJ, Cuckle HS. et al.** maternal serum screening for Down Sendrome in early pregnancy. *Br Med j* **1988**; 297:883
- 12- **Hyett J, Perdu M, Sharland GK. et al.** Increased Nuchal Tranclucency at 10-14 Weeks of gestation as a marker of kardiak defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* **1997**; 10:142
- 13- **Hyett J, Perdu M, Sharland GK. et al.** Using fetal nuchal tranclucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of Gestation: *Br Med J* **1999**; 318:81
- 14- **Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A.** Absence of nazal bone in fetuses with trizomy 21 at 11-14 weeks of gestation. An observational study. *Lancet* **2001**; 358:1665-1667
- 15- **Cicero S, Bindra R. et al.** Integreted ultrasound and biochemical screening for trizomi 21 using fetal nuchal translucency,absent fetal nazal bone,free B-hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* **2003**; 23:306-310
- 16- **Senat MV, Bernard JP, Boulvain M.** Inta- and interoperator variability in fetal nazal bone assesment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound obstet gynecol* **2003**; 22:138-141
- 17- **Yeo L. Vintntzileos AM,** use of genetik sonogrofi to reduce the need for amniosentesis in woman high risk for down sendrome, *Semin perinatol* **2003**; 27:152-159

- 18- **Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA.** Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* **1998 Jul**;12(1):8-14.
- 19- **Broomley B, Lieberman E.** A method of risk assessment for Down Syndrome. *J Ultrasound Med* **2002**; 21:1087-96
- 20- **Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA.** Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* **2001 Oct**; 20(10):1053-63.
- 21- **Robert K. Creasy MD, Robert Resnik MD.** Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice Fifth Edition pp 235-272
- 22- **Walker A.** Liquor amnii studies in the prediction of hemolytic disease of newborn. *Br. Med J* **1957**; 2:376
- 23- **Martin T, Liedgren S, Hammar M.** transplacental needle passage and other Risk factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta obstet gynecol Scand* **1997**;76:728
- 24- **Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE. et al.** A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. The US. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic villus sampling and amniocentesis Study Group. *N Eng J Med* **1992**; 327:594
- 25- **Martin A, Elias S, Rosinsky B. et al.** False negative findings on chorionic sampling. *Lancet* **1986**; 2:391
- 26- **Ledbetter DH, Martin AO, Verlinsky Y, et al.** Cytogenetic results of Chorionic villus sampling High success rate and diagnostic accuracy in the United States Collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 162:495
- 27- **Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL et al.** Cytogenetic results from the U.S. Collaborative study on CVS. *Prenat Diagn* **1992**; 12:317
- 28- **Breed AS, Manting A, Voser R, et al.** Follow-up and pregnancy outcome after diagnosis of mosaicism in CVS. *Prenat Diagn* **1991**; 11:577
- 29- **Phillips O, Tharapel A, Lerner J, et al.** Risk of mosaicism when placental mosaicism is diagnosed by chorionic villus sampling. *Am J. Obstet. Gynecol.* **1996**; 174:850
- 30- **Rhoads GG, Jackson LG. et al.** The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* **1989**; 320:609
- 31- **Schloo R, Minny P.** Distal limb deficiency following chorionic villus sampling, *Am J Med genet* **1992**; 42:404-413
- 32- **Froster UG, Jackson L.** Limb defects and Chorionic villus sampling: results from international registry, 1992-94 (comment). *Lancet* **1996**; 347(9000):489-494
- 33- **Tabor A, Philip J, Babg J.** Safety of amniocentesis. *Prenat Diagn* **1988**; 8:167-168
- 34- **Berghella V, Wapner RJ, Yang Feng T.** Prenatal confirmation of true fetal trisomy 22 mosaicism by fetal skin biopsy following normal fetal blood sampling. *Prenat Diagn* **1998**;18:384
- 35- **Wapner RJ, Jenkins TM, Silverman N, et al.** Prenatal diagnosis of congenital nephrosis by in utero kidney biopsy. *Prenat Diagn* **2001**; 21:256

- 36- Cavalli SL, Menozzi P, Piazza A. *The History and Geography of Human Genes*. Princeton, University Pres. **1996**;3-60
- 37- Lukens JN, Lee GR. The Abnormal Hemoglobins. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Eds Lee GR, Bithell CT, Foester J, Athens JW, Lukens JN. Lea and Febiger Com, Pennsylvania **1993**.
- 38- Altay Ç. Anormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Hea* **2002**; 19(1): 63-74.
- 39- Yüreğir GT, Bakioğlu I, Çürük A, Kılıç Y, Aksoy M, Huisman THJ. Çukurova'da orak hücre anemili hastalarda haplotipler. *ÇÜ Sağlık Bil* **1988**; (2,3)83-94.
- 40- Altay Ç, Gürgey A. Distribution of hemoglobinopathies in Turkey. *Turk J Pediatr* **1986**; 8:219.
- 41- Lukens JN. The Thalassemias and Related Disorders In: *Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis*; Eds: Lee GR, Bithell CT, Foester J, Athens JW, Lukens JN. Lea and Febiger Com, Pennsylvania **1993**.
- 42- Loukopoulos D. Thalassemia: genotypes and phenotypes. *Ann Hematol* **1991**;62:85.
- 43- Weatherall DJ. The Thalassemia. In *Hematology*; Eds: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. 3Uleds, Mc Graw-Hill, Singapore **1986**.
- 44- Kutlar A, Huisman THJ. Dedection of hemoglobinopathies techniques in diagnostic. *Hum Biochem Gen* **1991**;519.
- 45- Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassaemia Syndromes*. 31'1 ed, Blachvell Scientific Pub. Oxford **1981**.
- 46- Arcasoy A. *Türkiye'de Thalassemia Taşıyıcı Sıklığı ve Anormal Hemoglobinler*. Ankara Talasemi Derneği, **1994**.
- 47- Çavdar AO. *Türkiye'de talasemi insidansı*. Thalassemia Sempozyumu, TÜBİTAK, Ankara, **1981**.
- 48- Çürük M A, Arpacı A, Atilla G, Tuli A, Kiline Y, Aksoy K, Yüreğir GT. Genetic heterogeneity of β thalassemia at Çukurova in Southern Turkey. *Hemoglobin* **2001**; 25(2):241-245.
- 49- Akar N, Çavdar AO, Dessi E, Loi A, Pirastu M, Cao A. p-Thalassemia mutations in the Turkish population. *J Med Genet* **1987**; 24: 378-379.
- 50- Başak AN, Ozeelik H, Özer A, et al. The Molecular basis of β -thalassemia in Turkey. *Hum Genet* **1992**; 89:315-318.
- 51- Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Ozeelik H, et al. Molecular and population genetic analyses of β -thalassemia in Turkey. *Am J Hematol* **1998**; 57:215-220.
- 52- Guidelines tor The Control of Haemoglobin Disorders. WHO HDP HBGL 94.1. Control of Hereditary Diseases. **1996**, Genova WHO.
- 53- Tüzmen Ş, Tadmouri GO, Özer A, et al. Prenatal diagnosis of β -thalassemia and sickle celi anemia in Turkey. *Pren Dia* **1996**; 16: 252-258.
- 54- Thomson M, Mcinnes R R, Willard H F. *Genetics in Medicine*. 5'h ed, Philadelphia, B.Saunders Copany 1991.
- 55- Huisnian THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. *Br Clin Haematol* **1993**; 6:1.

- 56- **Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Radwell W.** *Harper's Biochemistry*. 21. ed. Long, Medical Book London **1988**.
- 57- **Huisman THJ.** Human Hemoglobin In: *Blood Disease of Infancy and Childhood*. 7th ed, St Louis, Mosby, Inc, St Louis **1995**.
- 58- **Şişli N.** *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık, Ankara **2002**.
- 59- **Champe PC, Harvey RA.** Globuler ve Fibroz Proteinler. *Lippincott Biyokimya: Nobel Kitabevleri*, Ankara **1997**.
- 60- **Weatherall D J, Clegg J B, Higgs D R, Wood W G:** The Hemoglobinopathies. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Eds: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D. 8th ed U.S.A: International Edition, **2001**.
- 61- **Weatherall DJ, Clegg JB:** *The Thalassaemia Syndromes*. 4th ed, Blackwell Science, London **2001**.
- 62- **Clarke GM, Higgins TN:** Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: *Clin Chem* **2000**; 46(8B): 1284-1290.
- 63- **Lukens JN, Lee GR:** The Abnormal Hemoglobins. in: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eds: Lee GR, Bithell CT, Foerster J, Athens JW, Wkens JN. Lea and Febiger Com, Pennsylvania **1993**.
- 64- **Olivieri NF, Weatherall DJ:** Thalassemsias. in: *Pediatric Hematology*. Eds: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS . 2th Ed, Churchill and Livingstone, London: **1999**.
- 65- **Nienhuis AW, Benz EJ:** Regulation of hemoglobinsynthesis during the development of the red cell. *New Eng J Med* **1977**; 297:1430.
- 66- **Rodwell W V.** Proteins: Myoglobin and Hemoglobin, in: *Harper'in Biyokimyası*, Barış Kitabevi **1996**.
- 67- **Bunn HF, Forget BG.** Hemoglobin in; *Molecular, Genetic and Clinical Aspects*. WB Saunders Com, Philadelphia. **1986**.
- 68- **Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC:** Sickle -celi anemia, a molecular disease. *Science* **1949**; 110:543.
- 69- **Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Cleg JB:** The Population genetics of the haemoglobinopathies. *Br Clin Haematol* **1998**; 11:1-51.
- 70- **Altay Ç.** The frequency and distribution pattern of β -thalassemia mutations in Turkey. *Turk J Haematol* **2002**; 19(2): 309-315.
- 71- **Dönbak L.** *İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları*. KSÜ Fen ve Mühendislik Der, **2005**; 8(2).
- 72- **Atalay EÖ, Koyuncu H, Turgut B, Atalay A, Yıldız S, Bahadır A, Köşeler A:** High incidence of Hb D-Losangeles in Denizli province, Aegean region of Turkey. *Hemoglobin* **2005**; 29(4): 307-310.
- 73- **Kazazian HH Jr, Waber PG, Boehm CD, Lee JI, Antonanrakis SE, Fairbanks VF.** Hemoglobin E in Europeans further evidence for multiple origins of the beta E-globin gene. *Am J Hum Genet* **1984**; 36(1):212.
- 74- **Sanguanserm Sri T, Flatz G, Flatz SD.** Distribution of hemoglobine E and beta-thalassemsia in Kampuchea(Cambodia). *Hemoglobine* **1987**;11(5):481.

- 75- **Johnson JP, Vichinsky E, Hurst D, Camber A, Lubin B, Louie E:** Differentiation of homozygous hemoglobin E from compound heterozygous hemoglobin E-beta O-thalassemia by hemoglobin E mutation analysis. *J Pediatr* **1992**; 120: (5): 775.
- 76- **Prozorova V, Özsoylu S, Aksoy M, Headlee M G, Lam H, Wilson J B, Altay Ç, Huisman THJ:** Hb E-like variants in individuals from Turkey. *Hemoglobin* **1981**; 5(7&8):743-748.
- 77- **Kutlar F, Kutlar A, Nuguid E, Prchal J, Huisman THJ:** Usefulness of HPLC methodology for the characterization of combination of the common p chain variants HbS, C and O-Arab and the a chain. *Hemoglobine* **1993**;17(1):55.
- 78- **Aksoy M, Erdem Ş, Efremov GD, Wilson JB, Huisman THJ, Schroeder J, Müftüoğlu A:** Hemoglobin İstanbul: Substitution of glutamine for histidine in a proximal histidine (F8(92)P). *J Clin Inv* **1972**;51:1380-1387.
- 79- **Çürük MA, Dimovski AJ, Baysal E, Gu LH, Kutlar F, Molchanova TP, Webber BB, Altay Ç, Gurgey A, Huisman TH:** Hb Adana or alpha 2 (59)(E8)Gly→Asp beta 2,a severely unstable alpha 1-globin variant,observed in combination with the (alpha)20.5 Kb alpha-thal-1 deletion in two Turkish patients.*Am J Hematol* **1993**; 44:270-275.
- 80- **Yüreğir GT, İspir T.** Çukurova’da Hb S ve G6PD enzim eksikliği ve aralarındaki ilişki. *DOĞA TU Tıp Ecz Der* **1984**; 8: 232-244.
- 81- **Kılınç Y, Kumi M, Gurgey A, Altay C.** Adana bölgesinde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa talasemi, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği ve hemoglobin S sıklığının araştırılması. *DOĞA TU Tıp Ecz Der* **1986**; 10:162-167.
- 82- **Yüreğir GT, Arpacı A, Aksoy K, Tuli A, Dikmen N, Özgönen T, Kiline Y.** Population at risk for hemoglobinopathies in Çukurova. Türkiye: Need for prenatal diagnosis. *Ann Med Sci* **1995**; 4:61-60.
- 83- **Kiline M, Koçak F, Yüreğir GT, Aksoy K.** İçel ilinde Orak hücre anemisi ve β talasemi taşıyıcı sıklığı. *ÇÜ Tıp Fak* **1999**; 2: 62-65.
- 84- **Kılınç Y.** Hemoglobinopathies in Turkey. *Türk J Hematol* **2006**; 23:214-216.
- 85- **Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T.** *Klinik Hematoloji*. Nobel Matbaacılık, İstanbul **2003**.
- 86- **Başak AN.** Talaseminin Moleküler Genetiği. Temel Moleküler Hematoloji Kursu. Mersin, **2005**.
- 87- **Raund D, Rachmilewitz E.** Pathophysiology of α - and P - thalassemia: Therapeutic implications. *Sem Hematol* **2001**; 38(4): 343-349.
- 88- **Thein SW.** p-Thalassemia. *Br Clin Haem* **1993**; 6:151.
- 89- **Yüreğir GT, Donma O, Dikmen N, İspir T, Çınar M.** Population studies of hemoglobin S and other variants in Çukurova. The southern part of Turkey. *Açta Haematol* **1987**; 50:757-765.
- 90- **Yüreğir GT, Aksungur P, Burgut R.** A survey of high A2 P Talasemi, hemoglobin variants, G6PD deficiency anemia in Karataş, Çukurova, Southern Turkey. *Doğa TU Med Sci* **1989**; 13: 203-210.
- 91- **Arpacı A, Aksoy K, Yüreğir GT.** Preliminary studies for prenatal diagnosis: Incidence and mutation sites of β -thalassaemia in Antakya, Türkiye. *Ann Med Sci* **1992**; 1:103-110.
- 92- **Atilla G, Çürük MA, Arpacı A, Özgönen FT, Kılınç Y, Aksoy K, Yüreğir GT.** Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Southern Turkey. *Ann Med Sci* **1999**; 8:93-97.

- 93- **Higgs DR, Wood WG, Jarman AP, Vickers MA, Wilkie AO, Lamb J, Vyas P, Bennett JP.** The alpha-thalassemias. *Ann N Y Acad Sci* **1990**; 612:15-22.
- 94- **Liebhaber SA.** Alpha thalassemia. *Hemoglobin* **1989**; 13:685-731.
- 95- **Lukens JH.** The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders Of Hemoglobin Synthesis. In: Lee GR et all, Eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9th ed, Philadelphia: Lea & Febiger, **1993**: 1102.
- 96- **Loukopoulos D.** Thalassemia: genotypes and phenotypes. *Ann Hematol* **1991**; 62:145-150.
- 97- **Bowden DK, Vickers MA, Higgs DR.** A PCR-based strategy to detect the common severedeterminants of alpha thalassaemia. *Br J Haematol* **1992**; 81:104-108.
- 98- **Lebo RV, Saiki RK, Swanson K, Montano MA, Erlich HA, Golbus MS.** Prenatal diagnosis of alphathalassemia by polymerase chain reaction and dual restriction enzyme analysis. *Hum Genet* **1990**; 85:293-299.
- 99- **Baysal E, Huisman TH.** Detection of common deletional alpha-thalassemia-2 determinants by PCR. *Am J Hematol* **1994**; 46:208-213.
- 100- **Higgs DR, Vickers MA, Wilkie AO, Pretorius IM, Jarman AP, Weatherall DJ.** A review of the molecular genetics of the human alpha-globin gene cluster. *Blood* **1989**; 73:1081-1104.
- 101- **Rosatelli MC, Dozy A, Faa V, Meloni A, Sardu R, Saba L, Kan YW, Cao A.** Molecular characterization of β -thalassemia in the Sardinian population. *Am J Hum Genet* **1992**; 50:422-426.
- 102- **Lin CK, Yang ML, Jiang ML, Chien CC, Lin HH, Peng HW.** Comparison of two screening methods, modified Hb H preparation and the osmotic fragility test, for alpha-thalassemic traits on the basis of gene mapping. *J Clin Lab Anal* **1991**; 5:392-395.
- 103- **Sonati MF, Farah SB, Ramalho AS, Costa FF.** High prevalence of alpha-thalassemia in a black population of Brazil. *Hemoglobin* **1991**; 15:309-311.
- 104- **Al-Saleh AA, Hussain S.** Alpha thalassaemia in Saudis. *Acta Haematol* **1992**; 88:165-169.
- 105- **Liu TC, Chiou SS, Lin SF, Chen TP, Tseng WP, Chen PH, Chang JG.** Molecular basis and hematological characterization of Hb H disease in southeast Asia. *Am J Hematol* **1994**; 45:293-297.
- 106- **Chinprasertsuk S, Wanachiwanawin W, Piankijagum A.** Effect of pyrexia in the formation of intraerythrocytic inclusion bodies and vacuoles in haemolytic crisis of haemoglobin H disease. *Eur J Haematol* **1994**; 52:87-91.
- 107- **Green DW, Walters L, Ackerman NB.** Jr. Pathological case of the month. Case 1. Bart's hemoglobin hydrops fetalis syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* **1994**; 148:283-284.
- 108- **Aluoch JR, Kiliç Y, Aksoy M, Yüregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, Kutlar F, Huisman TH.** Sickle cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *Br J Haematol* **1986**; 64:45-55.
- 109- **Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, Harano T, Chen SS, Huisman TH.** Hemoglobin H disease in two Turkish females and one Iranian newborn. *Hemoglobin* **1985**; 9:373-384.
- 110- **Oner C, Gürgey A, Oner R, Balkan H, Gümruk F, Baysal E, Altay C.** The molecular basis of Hb H disease in Turkey. *Hemoglobin* **1997**; 21:41-51.

- 111- **Canatan D, Oğuz N, Güvendik I, Yildirim S.** The incidence of alpha-thalassemia in Antalya-Turkey. *Turk J Haematol* **2002**; 19:433-434
- 112- **Yüreğir GT, Aksoy K, Dikmen N.** Alfa talasemi taramasında tek tüp osmotik frajilitenin yeri. *Doğa Tr J Med Sci* **1990**; 14:374-380.
- 113- **Yüreğir GT, Aksoy K, Cürük MA, Dikmen N, Fei YJ, Baysal E, Huisman TH.** Hb H disease in a Turkish family resulting from the interaction of a deletional alpha-thalassaemia-1 and a newly discovered poly A mutation. *Br J Haematol* **1992**; 80:527-532.
- 114- **Cürük MA, Kilinç Y, Evrücke C, Ozgünen FT, Aksoy K, Yüreğir GT.** Prenatal diagnosis of Hb H disease caused by a homozygosity for the alpha-2 poly A (AATAAA-->AATAAG) mutation. *Hemoglobin* **2001**; 25:255-258.
- 115- **Cürük MA.** Hb H (beta4) disease in Cukurova, Southern Turkey. *Hemoglobin* **2007**; 31:265-271.
- 116- **Model B, Khan M, Darlison M, King A, Layton M, Old J, Petrou M, Varnavides L.** A national register for surveillance of inherited disorders: β thalassemia in the United Kingdom. *Bull of the WHO* **2001**; 79: 2001.
- 117- **Vichinsky EP, MacKlin EA, Waye JS, Lorey F, Olivieri N.** Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: A new minority disease. *Pediatrics* 2005; 116:818-825.
- 118- **Modell B, Darlison M.** Global epidemiyoloji of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulltein of the World Health Organization DOI 10. 247/BLT 06.036673.04/03/2008.
- 119- **Vichinsky EP.** Changing patterns of thalassemia worlwide. *Ann N Y Acad Sci* **2005**; 1054:18-24.
- 120- **Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, Gulbis B, Hopmeier P, Lena-Russo D, Romao L, Theodorson E.** Epidemiyoloji of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* **2007**; 67:39-70.
- 121- **Altunsu AT.** *Hemoglobinopati Kontrol Programı.* 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu; Antalya-Türkiye, **20-24 Ekim 2008**; 21-23
- 122- **Silvestroni E, Bianco I.** Screening for microcytemia in Italy: analysis of data collected in the past 30 years. *Am J Hum Genet* **1975**; 27:198-212.
- 123- **Cao A.** Results of programmes for antenatal detection of thalassemia in reducing the incidence of the disorder. *Blood Rev* **1987**; 1:169-176
- 124- World Health Organization. Guidelines for the control haemaoglobin disorders. World Health Organization. Geneva, WHO/HDP/GL94.1. Control of Hereditary Diseases. **1996.**
- 125- **Tunçbilek E, Özgüç M.** Application of medical genetics in Turkey. *Turk J Pediat* **2007**; 49: 353-359.
- 125- **Asadi-Pooya AA, Doroudchi M.** Thalassemia major and consanguinity in Shiraz city, Iran. *Turk J Haematol* **2004**; 21: 127-130.
- 126- **Karin JB.** Prenatal Diagnosis by Chorionic Villus Sampling. In: *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* **1988**; 2:179-312
- 127- **Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J.** Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chroionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **1991**; 1:86-901

- 128- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* **1994**;343:762-763
- 129- Boehm FH, Salyer SL, Dev VG, et al. Chorionic villus sampling: quality control-m-A continuous improvement model. *Am J Obstet Gynecol* **1993**;168:1766-77.
- 130- Clark BA, Bissonnette J, Olson SB, et al. Pregnancy loss in a small chorionic villus sampling series. *Am J Obstet Gynecol* **1989**;161:301
- 131- Simpson JL, Mills ML, Holmes LB, et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *JAMA* **1987**; 258: 2555-7.
- 132- Christiaens GC, Stoutenbeeck P. Spontaneous abortion in proven intact pregnancies. *Lancet* **1984**; 2:571-2.
- 133- Wilson RD, Kendrick V, Wirtman BP, et al. Spontaneous abortion and pregnancy outcome after normal first-trimester ultrasound examination. *Obstet Gynecol* **1986**; 67:352-5.
- 134- Brambati B, Simoni G, Traui M. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* **1992**; 12:784-99.
- 135- Gilmore DH, McNay MB. Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy. *Lancet* **1985**; 1:107.
- 136- Wilson RD, Kendrick V, Witmann BK. Risks of spontaneous abortion in ultrasonographically normal pregnancies. *Lancet* **1984**; 11:920
- 137- Aksoy M. Brief Note: Hemoglobin S in Eti-Turks and the Allewits in Leabanon, *Blood* **1961**; 17:657-659.
- 138- Ozsoylu S, Sahinoglu M. Haemoglobinopathy survey in an Eti-Turk village. *Hum.Hered.* **1975**; 25(1):50-9.
- 139- Kılınç M, Koçak F, Yüreğir GT, Aksoy K. İçel ilinde orak hücre anemisi ve β talasemi taşıyıcı sıklığı. *ÇÜ Tıp Fak Der* **1999**; 2:62-65.
- 140- Arpacı A. Antakya yöresinde β talasemik gen sıklığı ve mutasyonların gen amplifikasyon yöntemi ile saptanması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Uzmanlık Tezi*, **1991**.
- 141- Aksoy K, Kayrın L, Tuli A, Çürük MA, Atilla G. *Anormal Hemoglobinler ve Talasemi Tanısında Kullanılan Yöntemler*. 8. Biyokimya Yaz Okulu, Adana, **2006**.
- 142- Yüreğir GT, Kılınç M, Ekerbiçer H, Bilaloğlu N, Tekin N. Screening of hemoglobinopathies in Kahramanmaraş, Turkey. *Turk J Haematol* **2001**; 18(2): 79-83.
- 143- Aksoy M. Abnormal hemoglobins and thalassemia in Eti Turks living in Antakya. *Med Bull* **1968**; 1:296-301.
- 144- Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve Hemoglobinopatiler. In: Arcasoy A, Canatan D, Köse M, Üstündağ M, Eds. *Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi*, Antalya: Siyah Grafik Matbaacılık Ltd Sti, **2002**; 13-17.
- 145- Kılınç M, Koçak F, Yüreğir GT, Aksoy K. İçel ilinde orak hücre anemisi ve β talasemi taşıyıcı sıklığı. *ÇÜ Tıp Fak Der* **1999**; 2:62-65.
- 146- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* **2001**; 79:704-712.

- 147- Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, Tur-Kaspa I, Kalakoutis G, Angastiniotis M, Verlinsky Y.** Preimplantation diagnosis and HLA typing for haemoglobin disorders. *Reprod Biomed Online* **2005**; 11(3):362-370
- 148- Kahraman S, Karlikaya G, Sertyel S et al.** Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders combined with HLA typing. *Reproductive Biomedicine Online* **2004**; 9; 529-532.
- 149- Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al,** A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. *N Engl J Med.* **1992 Aug 27**;327(9):594-8.
- 150- Luo YM, Fang Q, Yang YZ, Chen JH, Chen ML, Chen YZ.** Comparison between transabdominal and transcervical chorionic villus sampling in clinical application for prenatal diagnosis. *Fetal Medicine Center, Dep. of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, China*; **2008 Nov**;43(11):814-7



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Serdar AYKUT
Doğum Tarih ve Yeri : 24.08.1981/Araban
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Mahfesiğmaz Mah. Kenan Evren Bul.Esencan Apt. B
blok K:2 D:52 Çukurova / ADANA
Telefon : 0 (507) 349 10 50
E-mail : drserdaraykut@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : ÇÜTF Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce