

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GAZİANTEP İL MERKEZİNDE
BETA-TALASEMİ TAŞIYICI SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. H. Mehmet GÜRBAK

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Yavuz COŞKUN

Gaziantep 2000

İÇİNDEKİLER

<u>KONULAR</u>	<u>SAYFA</u>
1) TEŞEKKÜR YAZISI	II
2) KISALTMALAR	III
3) TABLO LİSTESİ	IV
4) METİN	
a. GİRİŞ ve AMAÇ	1
b. GENEL BİLGİLER	2
1. Eritropoez	2
2. Anemi	2
3. Hemoglobin	10
4. Anormal Hemoglobinler	14
5. Talasemiler	18
5.1. Alfa Talasemiler	18
5.2. Beta Talasemiler	19
5.2.1. Talasemilerin Sınıflandırılması	21
5.2.2. Talasemi Minima	21
5.2.3. Talasemi Minör	22
5.2.4. Talasemi İntermedia	23
5.2.5. Talasemi Major	24
6. Talasemi Sendromlarında Prenatal Tanı ve Korunma	37
7. Beta Talasemi Taşıyıcılarında Ayırıcı Tanı	39
5) OLGULAR VE YÖNTEMLER	43
a. Örnek grubunun belirlenmesi	43
b. Örnek grubunun tek tüp OFT ile taranması	44
6) BULGULAR	48
7) TARTIŞMA	57
8) SONUÇ	67
9) TÜRKÇE ÖZET	68
10) İNGİLİZCE ÖZET	69
11) EKLER	70
12) KAYNAK LİSTESİ	73

TEŞEKKÜR

Tezimin kapsamlı bir proje halinde yürütülmesinde her aşamada destek olan, önündeki pürüzleri kaldırıp bana yürüme fırsatı veren, 'her çocuk çocuğundur' diyen, bilimsel yeniliğe her zaman öncelik veren, deneyimlerimden yararlandığım tez danışmanım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Yavuz Coşkun'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen hocalarımdan sayın Doç. Dr. Ziya Bayraktaroğlu'na içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum hocalarımdan sayın Doç. Dr. Metin Kılınç ve sayın Doç. Dr. Ayşe Balat'a içtenlikle teşekkür ederim.

Bölümümüz öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan Sivaslı'ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Kutluhan Yılmaz'a teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistik değerlendirmesinde yardımlarını esirgmeden katkı sağlayan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Ali İhsan Bozkurt'a içtenlikle teşekkür ederim.

Saha çalışmasında emeğini esirgemeyen, çalışma ekibinde görev alan çok değerli arkadaşlarıma ve ayrıca mesai arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Katkılarını gördüğüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Ankara Düzen laboratuvarı doktorlarından sayın Prof. Dr. Yahya Laleli'ye ve Düzen laboratuvarı çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bilgisayar çalışmalarımda bana destek veren bilgisayar öğretmeni sayın İbrahim Yücedal'a teşekkür ederim.

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

KISALTMALAR

CAE	: Cellulose Acetate Haemoglobin Electrophoresis (Selüloz asetat hemoglobin elektroforezi)
DF	: Desferrioksamin
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik asit
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Basıncılı sıvı Kromatografisi)
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama eritrosit hacmi)
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin (ortalama eritrosit hemoglobini)
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyonu (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
OFT	: Osmotik Frajlite Testi
SD	: Standart Deviation (Standart sapma)
Fe ⁺⁺	: Demir
RBC	: Red blood cell (eritrosit)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RDW	: Red cell distribution width (Eritrosit dağılım genişliği)

SEMBOLLER

α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta
γ	: Gama
ϵ	: Epsilon
ζ	: Zeta

TABLO LİSTESİ

TABLOLAR	SAYFA
1) Yaşa ve Cinsiyete Göre Hemoglobin ve Hematokrit Değerlerinin Ortalama ve Alt sınırları	3
2) Mikrositer Anemi Ayırıcı Tanısında Laboratuvar Çalışmaları	9
3) Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Farklı Hemoglobin Tipleri	15
4) Talasemide Patogenez ve Tedavi	18
5) Beta-Talasemi Sendromlarında Klinik ve Hematolojik Bulgular	27
6) Olguların Memleketlerine Göre Dağılımı	44
7) Beta-talasemi Taşıyıcılığı Tarama Basamakları	44
8) Araştırmaya Alınan 2439 Öğrencinin Cinsiyetine Göre Dağılımı	48
9) Olgulara Uygulanan OFT Sonuçlarının Dağılımı	48
10) 115 Olgunun CAE çalışılan HbA2 Değerine Göre Dağılımı	49
11) 115 Olgunun CAE çalışılan HbF Değerine Göre Dağılımı	49
12) 115 Olgunun Serum Demir Düzeyine Göre Dağılımı	49
13) 115 Olgunun Serum Ferritin Düzeyine Göre Dağılımı	50
14) 60 Olgunun HPLC ile çalışılan HbA2'ye Göre Dağılımı	50
15) 60 Olgunun HPLC ile çalışılan HbF'e Göre Dağılımı	50
16) Tarama Sırasında OFT Değeri Pozitif Bulunan Olguların Tanılarına Göre Dağılımı	51
17) Tüm Olgular İçerisinde Beta-Talasemi Taşıyıcılığı Bulunan 29 Olgunun Elektroforez Sonuçları	52
18) Beta-Talasemi Taşıyıcı 29 Olgunun Memleketlerine Göre Dağılımı	52
19) Beta-Talasemi Taşıyıcı Tanısı Alan Olguların Hematolojik Parametreler Açısından Değerlendirilmesi	53
20) Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Konulan Olguların Hematolojik Parametreler Açısından Değerlendirilmesi	54

21) OFT Değeri Pozitif Olup Hemoglobin Elektroforezi Normal Olan Olguların Hematolojik Değerlendirilmesi	55
22) Beta-Talasemi Taşıyıcı ve Demir Eksikliği Anemisi Olgularında Hematolojik Değerlerin Karşılaştırılması	55
23) RDW Değerinin Tanılara Göre Analizi	56

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal hastalıklar içinde dünyada en yaygın olanı, hemoglobinin herediter hastalıklarıdır. Vücudun oksijen ihtiyacını taşımakla görevli olan hemoglobin, kanda eritrositler içerisinde yer almaktadır. Hemoglobin alfa, beta, gama, ve delta adları ile bilinen, globin zincirlerinin değişik kombinasyonları ile oluşmuş bir tetramer yapıdır. Talasemi, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin globin zincirlerinden bir ya da bir kaçının sentezinde azalma veya hiç sentez edilememesi ile karakterize heterojen hastalıklar grubudur (1, 2, 3, 4).

Akdeniz ülkelerinden başlayarak, Ortadoğu, Hindistan ve Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan bir kuşak boyunca yüksek oranda görülmektedir (1, 2, 3). Ülkemizde Arcasoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda beta-talasemi taşıyıcı sıklığı, çeşitli bölgelerde değişmekle birlikte, %2,1 olduğu bildirilmiştir (5). Kronik hemolitik anemi ve inefektif eritropoezis ile karakterize olan homozigot beta-talasemiye ve taşıyıcılarına ülkemizde oldukça sık rastlanılmaktadır.

Hem annesinden hem de babasından talasemi geni almış hasta çocuk, yaşamının ilk yıllarından itibaren ağır kansızlık bulguları göstermekte, devamlı olarak her ay kan transfüzyonu alma gereksinimi ortaya çıkmakta ve bu yaşamı boyunca sürmektedir. Hastalık çok ağır, yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır (1, 3).

Bu kronik kan hastalığının toplumda görülmesini en aza indirmek için taşıyıcıların tespit edilmesi gerekmektedir. Bu kadar ağır bireysel ve toplumsal yük getiren genetik geçişli beta-talasemi hastalığı sıklığı belirlendiğinde bölge için sorun oluşturuyorsa, bir protokol oluşturulup genetik danışma verilerek ve prenatal tanı uygulanarak hasta doğacak çocukların önlenmesi ile bu hastalığın görülme sıklığı belirli ölçüde azalacaktır.

Gaziantep ili Akdenize yakın bir kent olması nedeniyle hastalığın sıklığının yüksek olabileceği bir bölgedir. Diğer yandan önemli oranda göç alması bu sıklığı etkileyen önemli bir faktördür.

Biz de bu çalışmada, hastane başvuruları arasında hiç de az rastlamadığımız beta-talasemi taşıyıcılığının Gaziantep il merkezindeki sıklığını bulmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ERİTROPOEZ

Fetus, yenidoğan, sütçocuğu ve daha büyük çocuklar, eritrositler ve içerdikleri hemoglobin türleri yönünden birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Fetus ve yenidoğan eritrositleri kısa ömürlüdür, içerdikleri hemoglobin türü (HbF) fetal hemoglobindir.

Embriyo ve fetusta kan yapımı mezoblastik, hepatik ve myeloid olmak üzere üç ayrı evreye ayrılır. Mezoblastik evre gebeliğin 14. gününde embriyonal mezenkimal dokudan gelişen kan hücrelerinin vitellüs kesesinde görülmesi ile başlar. Embriyoda görülen ilk kan hücresi kırmızı seri hücreleridir. Bu eritropoez yaklaşık 6 hafta sürer.

Gebeliğin ikinci ayının sonunda kan yapımı karaciğerle gerçekleşmeye başlar. Üçüncü ve dördüncü aylarda karaciğer kan yapımının ana organıdır ve %50 oranında eritroid serinin yapıldığı yerdir. Beşinci fetal aydan sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır, ancak doğuma kadar tamamiyle kaybolmayabilir.

Myeloid evre dördüncü ve beşinci gebelik aylarında başlar. Gebeliğin son üç ayında kemikiliği kan yapımının ana organıdır ve doğum sonrasında böyle devam eder (3, 6) .

ANEMİ

Anemi kırmızı küre kitlesinin azalması olup hemoglobin değerinin 11 gr/dl altına düşmesi olarak tarif edilir. Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri her yaş ve cinsiyet için farklıdır. Bu nedenle anemi tanısı koymak için her hasta için ayrı değerlendirme yapılır ve sağlıklı kişilerdeki normal değerlerin 2 standart deviasyon altına inmesi anemi olarak tanımlanır (4, 6, 7) (Tablo I).

Tablo I. Yaşa ve Cinsiyete Göre Hemoglobin Ve Hematokrit Değerlerinin Ortalama ve Alt Sınırları (5,7).

Yaş (yıl)		Hb (g/dl)		MCV (fl)		Hematokrit %	
		Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
0.5-1.9		12.5	11	77	70	37	33
2-4		12.5	11	79	73	38	34
5-7		13	11.5	81	75	39	35
8-11		13.5	12	83	76	40	36
12-14	K	13.5	12	85	78	41	36
	E	14	12.5	84	77	43	37
15-17	K	14	12	87	79	41	36
	E	15	13	86	78	46	38
18-49	K	14	12	90	80	42	37
	E	16	14	90	80	47	40

Anemi nedenleri fonksiyonel bozukluklara göre ; eritrosit yapım bozuklukları ve eritrosit yıkımında artma şeklinde iki ana kategoriye ayrılabilir gibi eritrosit boyutlarına göre de mikrositer, normositer, makrositer şeklinde üç alt gruba ayrılır.

ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

A) ETYOPATOGENEZE GÖRE SINIFLANDIRMA

I) ERİTROSİTLERİN VEYA HEMOGLOBİNİN YETERSİZ YAPIMINA BAĞLI ANEMİLER

1) Kemikiliği eritrosit öncüllerinin sayısal yetersizliği

a. Saf eritrositer anemiler

Konjenital saf eritrositer anemi (Diamond-Blackfan anemisi)

Edinsel saf eritrositer anemi (çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi)

b. Aplastik anemiler

Konjenital aplastik anemi (Fanconi anemisi)

Edinsel aplastik anemiler

2. Öncül sayısının normal olmasına rağmen yetersiz üretim

İnfeksiyonlar

Kronik böbrek hastalıkları anemileri

Sütçocuğunun fizyolojik anemisi

3. Bazı faktörlerin eksikliğine bağlı yetersiz üretim

a. Megaloblastik anemiler

Folik asit eksikliği

B12 vit eksikliği

b. Mikrositer anemiler

Demir eksikliği

B6 vit eksikliği

Kurşun zehirlenmesi

Cu eksikliği

II) ERİTROSİTLERİN AŞIRI YIKIMINA BAĞLI ANEMİLER (HEMOLİTİK ANEMİLER)

1) Konjenital hemolitik anemiler

a. Eritrosit membran bozuklukları

Hereditör sferositoz, eliptositoz, piropoikilositoz

b. Eritrosit enzim defektleri

G6PD, pirüvatkinaz

c. Hemoglobin varyantları

Hemoglobinopatiler, talasemiler

2) Kazanılmış hemolitik anemiler

a) İmmün mekanizma ile olan

Otoimmün hemolitik anemi

Yenidoğanın alloimmün hemolitik anemisi (ABO, Rh uygunsuzluğu)

Yanlış kan transfüzyonu

İlaçlara ve enfeksiyonlara bağlı

b) İmmün olmayan mekanizma ile olanlar

*Akut enfeksiyonlara ikincil
Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (Yanık, böcek sokması,
fiziksel ve kimyasal ajanlara bağlı)*

III) KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER

Akut kanamalar
Kronik kanamalar

B) MORFOLOJİK SINIFLANDIRMA

I) Mikrositik anemiler

- *Demir eksikliği anemisi (en sık)*
- *Kronik kurşun zehirlenmesi (intoksikasyonlar için de en sık hipokrom anemi sebebidir)*
- *Talasemi sendromları*
- *Sideroblastik anemiler*
- *Kronik hastalık anemisi*

II) Makrositik anemiler

- a) *Megaloblastik kemik iliği olanlar*
 - *Folik asit eksikliği: Çocuklardaki en sık megaloblastik anemi sebebidir.*
 - *Vit B12 eksikliği: Erişkinlerdeki en sık megaloblastik anemi sebebidir.*
 - *Hereditör orotik asidüri*
- b) *Megaloblastik kemik iliği olmayanlar*
 - Aplastik anemi*
 - Diamond-Blackfan sendromu*
 - Hipotroidizm*
 - Karaciğer hastalıkları*
 - Kemik iliği infiltrasyonu*
 - Diseritropoetik anemiler*

III) Normositik anemiler

- a) *Konjenital hemolitik anemiler*
 - Hemoglobin varyantları*
 - Eritrosit enzim defektleri*
 - Eritrosit membran bozuklukları*
- b) *Kazanılmış hemolitik anemiler*
 - Antikorlarla oluşan*
 - Mikroanjiopatik hemolitik anemiler*
 - Akut enfeksiyonlara ikincil*
- c) *Akut kan kaybı*
- d) *Dalakta göllenme*
- e) *Kronik renal hastalıklar (6).*

MİKROSİTER ANEMİ

İçinde talasemilerin de yer aldığı mikrositer anemi yetersiz hemoglobinizasyon sonucu kırmızı kürelerin küçük olması ile karakterizedir. Karakteristik belirleyici özelliği MCV değerinin düşük olmasıdır (Tablo II). RDW değeri normal yada yüksek olabilir. Demir eksikliği anemisi ve talasemi en sık görülen mikrositer anemi nedenleri arasındadır (8).

Mikrositer aneminin başlıca nedenleri.

1. Demir eksikliği
2. Hemoglobinopatiler
3. Kurşun entoksikasyonu
4. Sideroblastik anemiler
5. Kronik enfeksiyonlar
6. Bakır eksikliği (7, 9).

Yukarıda sıralanan mikrositer anemi nedenlerinden demir eksikliği ve talasemilerin içerisinde yer aldığı hemoglobinopatiler bu araştırmanın ana konularıdır.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Vücuttaki en önemli görevi hemoglobin sentezinde yer alarak yaptığı oksijen taşımasıdır. Normal bir insan vücudunda 40-50 mg/kg demir bulunur. Vücuttaki demirin %70'i hemoglobindedir. Geri kalan %25'i depo demiri olan ferritin ve hemosiderinde olup %5'i myoglobin, sitokrom , katalaz gibi enzimlerde bulunur. Demir plazmada transferrine bağlanarak taşınır. Demir absorpsiyonu primer olarak duodenum ve proksimal jejunumdadır. Burada hem demiri ferröz (Fe^{++}) şeklinde intestinal mukoza hücrelerinde bulunan mobilferrin, musin, integrin gibi proteinler aracılığı ile absorbe edilir. Vücuttaki demir miktarı barsaklardan absorpsiyon yolu ile alınan ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir arasında bir denge sağlanarak korunur. Demir desteksiz mamalarla beslenme, erken inek sütü başlanması, askorbik asitten ve etten fakir diyetlerin demir eksikliğine yol açacağı bilinmektedir. Günlük gıdalarla 20-25 mg demir alınmasına rağmen barsaklardan ancak 1-2 mg/gün miktarında demir absorbe edilir. Bu da kayıp ve kazanç arasındaki dengeyi sağlar.

Hemoglobinin sentezi için gerekli demirin eksikliği sonucu gelişen anemiye demir eksikliği anemisi denir. Demir eksikliği anemisi dünyada ve ülkemizde en sık süt çocukluğu döneminde görülmektedir. İkinci ve üçüncü sıklıkla görüldüğü dönemler okul çağı ve preadölesan dönemleridir.

Çocukluk çağında en sık üç nedeni (4):

1. Hızlı büyüme nedeniyle demir gereksiniminin artması
2. Yetersiz demir alımı
3. Kan kaybı

Hızlı büyüme ile ihtiyacın artması ve diyetteki alım azlığı birlikteliği en sık nedeni oluştururlar. Besinsel demir eksikliği anemisi, en sık olarak biberonla beslenen ve büyük miktarda inek sütü alan çocuklarda görülür.

Hiçbir klinik bulgu olmadan sadece laboratuvar incelemeleri sırasında tanı alabileceği gibi anemiye sekonder genel klinik bulgularla da seyredebilir. Ayrıca demir eksikliği anemisi için spesifik sayılabilecek pika, kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden biri veya daha fazlası bulunabilir. Solukluk demir eksikliği için önemli ipucu oluşturmaktadır. Orta ve hafif demir eksikliğinde bilinen en önemli semptom artmış iritabilite ve iştahsızlıktır. Ayrıca demir eksikliğinde nörolojik ve intellektüel fonksiyonlarda etkilenmiş olabilir (4,6,7).

Demir eksikliği anemisi tanısı için kullanılan testler (4,6):

1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz).
Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi

- A. MCV'de azalma
- B. MCH'nin 27 pg altında olması
- C. MCHC'nin %30'un altına düşmesi

2. Serbest eritrosit protoporfirinde artma
3. Serum ferritininde azalma
4. Serum demirinde azalma
 - A. Serum demir bağlama kapasitesinde artma
 - B. Saturasyonda indeksinde (%16'nın altında) azalma
5. Terapötik demir tedavisine cevap
 - a. Tedaviyi takiben 5-10 gün arası retikülositoz
 - b. Retikülositozu takiben günde hb'de 0.25-0.4 g/dl/gün ve

hct'de %1/gün artış.

6. Kemikiliği; demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk.

Demir eksikliği anemisine yönelik etyolojik araştırma için; gaitada gizli kan, Meckel divertikülü için Tc-99m pertenetat ile sintigrafi ve endoskopik incelemeler yapılmalıdır.

Demir eksikliği tanısını kan parametrelerinden en az üç veya dördü birarada değerlendirilerek konulmalıdır. Hb düşüklüğü ile birlikte normal veya düşük eritrosit sayısı, MCH ve MCV değerlerinin normalden düşük olması genellikle tanıda yeterlidir. Bununla birlikte artmış eritrosit sayısı talasemi taşıyıcılığı yönünden inceleme gerektirir.

Demir eksikliği üç devreye ayrılabilir. Bunlardan yalnız depo demirinde azalmayla giden ve ferritin düşüklüğü ile karakterize olan birinci devre, anemi olmaksızın demir eksikliğinizi olması ikinci devre ve bunlara ek olarak anemi, mikrositoz, eritrosit protoporfiriniinde artmayla karakterize üçüncü devre olarak incelenebilir.

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında talasemi taşıyıcılığı, kurşun intoksikasyonu, bakır eksikliği, kronik enfeksiyon , sideroblastik anemi gibi diğer hipokrom mikrositer anemiler akla gelmelidir (tablo II).

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler aynı olmakla birlikte bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kanda kurşun seviyesinin yüksekliği, eritrosit serbest protoporfirini yüksekliği ve idrarla koproporfirinlerin artışı tanı koydurucudur. Beta-talasemi taşıyıcılığında ise beta-talasemiler için karakteristik olan HbA2 yüksekliği ve eritrosit sayısının yüksek olması ile ayırt edilir. Kronik inflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda ise eritrositler genellikle normokromiktir ve mikrositer de olabilir ancak serum demiri ile birlikte serum demir bağlama kapasitesi de azalmıştır ve serum ferritin düzeyi normal veya yüksektir.

Demir eksikliği anemisinde tedavi ağız yoluyla veya parenteral olarak yapılabilir. Etkinliği, emniyetli olması, ekonomik olması ve parenteral

uygulanımda görülen sistemik veya lokal reaksiyon riskleri nedeniyle oral tedavi tercih edilmektedir.

Demir tedavisinde tolerans çok iyidir. Ancak %10-20 hastada demire bağılı yan etki görülebilir. En sık görülen yan etki ishal veya kabızlıktır. Sıvı demir preparatları dişlerde geçici bir boyanma meydana getirebilir ancak ilacın dilin arkasına verilmesi ile bu boyanma azaltılabilir. Oral demir tedavisinde ferröz demir tuzları ilk önce tercih edilir, ferrik demir tuzları emilimlerinin az olması ve etkisinin yetersiz olması nedeniyle önerilmemektedir.

Tablo II Mikrositer Anemi Ayırıcı Tanısında Laboratuvar Çalışmaları (7).

Mikrositer Durumlar	Hb	MCV	RBC	Ferritin	Fe	TIBC	Kİ Fe durumu	Hb elektroforezi
Demir eksikliği Anemisi	D	D	D	D	D	Y	D	N /HbA2 D
β -talasemi taşıyıcı	HD/N	D	N	N/Y	N	N	N	HbA2 Y HbFN
α -talasemi taşıyıcı	N/HD	D	N	N/Y	N	N	N	N
Kronik enfeksiyon anemisi	D	N	N	N/Y	D	N/D	N/Y	N
Sideroblastik anemi	D	N	N	N/Y	N/Y	N/D	Y	N

Kısaltmalar:

MCV: Ortalama eritrosit volümü, TIBC: Demir bağlama kapasitesi, Kİ: Kemik iliği, Hb: Hemoglobin, RBC: Eritrosit sayısı, D: Düşük, Y: Yüksek, N: Normal, HY: Hafif yüksek

Ağızdan demir tedavisi 3-6 mg/kg/gün elementer demir miktarı olacak şekilde ve günde 2-4 dozda olacak şekilde aç karnına öğünler arasında önerilmektedir (4,7).

Eğer parenteral demir tedavisi verilmesi gereği varsa İ.M. olarak mg: (İstlenen Hb-başlangıçtaki Hb)/ 100 x kan volümü(ml) x 3.4 x 1.5 veya Hb'deki 1g artış için gerekli parenteral demir miktarı 2.5mg/kg kadardır. Hesaplanan bu değere 10mg/kg kadar depo demiri için eklenerek toplam verilecek parenteral demir miktarı bulunur. Bu doz 2-3 günde bir kez derin İ.M olarak yapılır. Günlük total dozun 100 mg'ı aşmaması önerilmektedir. Hastaların %0.5-1'inde anafilaktik reaksiyon gelişebileceğinden uygun tedbirler alındıktan sonra uygulanması gerekir (4).

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda oral demir tedavisine cevap olarak retikülositoz 3-5. günlerde başlar. Hb'deki artış birinci haftadan sonra ve günlük 0.25-0.5 g/dl/gün, hct'de artış ise günde %1 olmaktadır. Demir tedavisinden 8 hafta sonra kan değerleri normale gelir. Demir tedavisi 5 aydan fazla sürmemelidir (9, 10, 11).

HEMOGLOBİN

Hemoglobin, hem molekülünün globin zinciriyle birleşmesinden oluşan, iki alfa ve iki beta zinciri içeren tetramerik bir moleküldür. Moleküler ağırlığı 66.000 daltondur. Eritrosit proteinin %95'ini teşkil eder. Esas görevi yapısında bulunan demir aracılığı ile oksijeni almak, taşımak ve dokulara vermektir. Ayrıca plazma da tampon sistemleri karbonik asit / bikarbonat ve protein olduğu halde, eritrositlerde karbonik asit / bikarbonat ve özel bir protein olan hemoglobindir. Oksijen ve karbon monoksit gibi gazları reversibl olarak bağlar. İnsan hemoglobin molekülünde 4 hem grubu ve iki çift globin zinciri bulunur. Bu globin çiftleri alfa benzer globin genleri ve beta benzer globin genleri adlarını alırlar ve bunların sentezleri ayrı genlerin kontrolü altındadır. Beta-gen kümesi 11, alfa-gen kümesi ise 16 nolu kromozomda lokalizedir. Globin polipeptid zincirleri α , β , γ , δ , ϵ , ξ , θ şeklinde Yunan harfleriyle adlandırılırlar.

Hemoglobin yapımında iki sentezleme olayının paralel yürümesi gerekir. Birisi demir taşıyan porfirin yapısının, yani hem'in kurulması; ötekide globin'in polipeptid zincirinin kurulmasıdır. Porfirinler delta-aminolevülinik asit yoluyla glisin ve süksinattan kök alırlar ve bu sentez olayı mitokondride olur. Glisin ve süksinat krebs siklusuna girerek asetik asit ve alfa ketoglutarik asite dönüşür. 2 molekül alfa ketoglutarik asit 1 molekül glisin ile birleşerek pirol halkasını

oluşturur. 4 pirok halkasının birleşmesi ile bir protoporfirin bileşiği oluşur. Protoporfirin bileşiklerinden biri olan protoporfirin IX'a demir eklenmesi sonucu hem molekülü meydana gelir.

Globin sentezi mekanizması; kemikiliğinde normoblast ve retikülositlerde, vücudun aminoasit havuzundan yararlanılarak normal protein biyosentezi yolundan globin sentez edilir. Protein sentezi DNA'dan enzimatik yolla RNA kopyalanması (transkripsiyon) ile başlar. Daha sonra translasyon sonucu globülün zinciri sentez edilir. Hemoglobinin primer yapısı globülün zincirinin aminoasit dizilişini ifade eder. Alfa zinciri 141, non alfa zinciri 146 aminoasitten oluşur. Sekonder yapı polipeptid zincirinin bir heliks oluşturmak üzere kıvrılmasıdır. Tersiyer yapı polipeptid zincirinin üç boyutlu sferik şekli almak üzere kendi üzerine kıvrılması ile oluşur. Kuaterner yapı polipeptid zincirinin bir molekül oluşturmak üzere birleşmesidir. Hemoglobin sentezi eritroblastlarda başlar ve normoblast basamağında devam eder. Hemoglobinin %96'sını protein yapıdaki globin, geri kalanını ise hem oluşturur. Hem, ferröz demir atomu (Fe^{+2}) ve protoporfirin bileşiğinden oluşur. Hem ve globin zincirleri, hücrede ayrı ayrı sentezlendikten sonra birleşerek hemoglobin molekülünü oluştururlar. Hb oksijen ile doymuş hale gelince bir mol hb 1.34 mol oksijen bağlar (1, 3, 6).

Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrayarak bilirübin ve demir açığa çıkartır. Oluşan demir karaciğerde depolanıp yeniden hemoglobin sentezinde kullanılır. Bilirübin, plazmada albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde diglukuronid haline getirildikten sonra kalın barsaklarda mikroorganizmalar tarafından urobilinojen ve sterkobilinojene indirgenir.

Hemoglobin molekülü embriyonik hayattan erişkin hayata kadar iki defa evrim geçirmektedir. Bunlardan ilki embriyonik hayattan fetal hayata geçişte ikincisi ise fetal hayattan doğumu takiben olan bir değişimdir.

Normalde bulunan hemoglobinlerin içerikleri (6):

1. Normal embriyonik hemoglobinler

Hb Gower 1	$\zeta_2 + \epsilon_2$
Hb Gower 2	$\alpha_2 + \epsilon_2$
Hb Portland	$\zeta_2 + \gamma_2$

2. Normal fetal hemoglobinler

Hb F	$\alpha_2 + \gamma_2$
Hb Barts	γ_4
Hb H	β_4

3. Normal insan hemoglobinleri

Hb A	$\alpha_2 + \beta_2$
Hb A2	$\alpha_2 + \delta_2$

1) EMBRİYONİK HEMOGLOBİNLER

Hb Gower 1	: 2 Zeta, 2 epsilon
Hb Gower 2	: 2 alfa, 2 epsilon
Hb Portland	: 2 zeta, 2 gama

Embriyonik hemoglobinlerin yapımı yolk salk kesesinde gebeliğin 3. haftasından 8. haftasına kadar devam eder. 8-28. Gebelik haftalarında HbF belirgin olup 6 aylık bir fetusta total hemoglobinin %90'ı HbF'dir. Bu andan itibaren Hb F derece derece azalır doğumda yaklaşık total hemoglobinin %70'ini oluşturur. Postnatal dönemde sentezi hızla azalarak 6-12 ayda eser miktara iner. Çocuklarda ve adultlarda %2.0'den azdır (3, 7).

2) NORMAL FETAL HEMOGLOBİN

Hb F	: alfa2 gama2
Hb H	: Beta4
Hb Barts	: Gama4

HbF fetus hayatında sentezlenen hemoglobin türüdür. HbF, normal fetal hemoglobin olup iki alfa, iki gama globin zincirinden oluşur. Doğumda bebeğin hemoglobinin %75'i HbF ve %25'i HbA'dır. Bazen normal yenidoğonda Hb Bart's'a rastlanılabilir. Yenidoğanda Hb Bart's'ın artması alfa talasemi tanısı için yararlıdır. Doğumdan sonra alfa zincir sentezi hiç azalmadan devam ederken, gama globin sentezinde yavaşlama olur ve bu sırada beta zincir sentezi başlar. Bunun neticesinde hemoglobin F miktarı hızla düşerken HbA

oranı aynı nispette yükselir. Nitekim 6 ayla-bir yaş grubu bebeklerde HbA tamamen HbF ile yer değiştirir ve major hemoglobini oluşturur. Ancak talasemi vakalarında (özellikle de beta-talasemi), herediter persistan fetal hemoglobin ve orak hücreli anemide HbF değerleri yüksek kalmaktadır. Yine artmış HbF seviyesine kazanılmış hematolojik bozukluklardan, megaloblastik anemi, aplastik anemi ve lösemilerde rastlanılabilir. Normal erişkin değeri %0-2 arasında saptanır (7).

3) NORMAL ERİŞKİN HEMOGLOBİNLERİ

Hb A (Adult hemoglobin): Bütün hemoglobinlerin %96-%98'ini oluşturur. 2 alfa ve 2 beta polipeptid zincirinden oluşur.

Bu hemoglobin bünyesinde HbA1 olarak adlandırılan üç tip (Hb A1a, HbA1b, HbA1c) hemoglobin vardır. Bu hemoglobinlerin normal yüzde oranları Hb A1a %0.5-1, HbA1b %0.5-1 ve Hb A1c %4-6'dır. HbA1c (glikolize hemoglobin) ölçümü kan şekerinin uzun süreli kontrol durumunu göstermede değerli bir parametredir. HbA1c ölçümü yaklaşık olarak 2-3 aylık kan glukoz ortalamasını yansıtır. Kan glukozunun uzun süreli kontrolünü göstermek için yılda 3-4 kez ölçüm yapılmalıdır. Suni olarak talasemilerde artabildiği, orak hücreli anemi hastalığında ise düştüğü görülmüştür. Normal bireylerde HbA1c genellikle %7'den düşük, diabette iyi kontrolde %6-9, orta dercede kontrolde %9-12 ve kötü kontrolde %12'nin üzerindedir (7).

Çok küçük embriyoda bir miktar Hb A bulunabilir. Gebeliğin altıncı ayında %5-10 civarında Hb A vardır. Bu yüzden beta-talasemi major gibi major beta-zincir hemoglobinopatilerine gebeliğin 16-20. haftalarında prenatal tanı konulabilir. Prenatal tanıda tekniğin temeli yeni sentezlenen beta-zincirinin yapısı veya beta-zincirin sentezinin oranına bakılmasıdır (3).

Hb A2 (Minör adult hemoglobini): 2 alfa ve 2 delta polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Normal insanlarda az miktarda bulunur. Beta-talasemide artar. Yetişkinlerde total hemoglobinin %1.5-3.5'ünü oluşturur. İki alfa zinciri HbA ve HbF ile aynıdır. Farklılık iki delta zincirinden gelmektedir. Buna karşın HbA2'nin azalması alfa-talasemi, demir eksikliği ve sideroblastik anemide olabilir. Normal yaşamda Hb A'nın Hb A2'ye oranı 30:1 civarındadır (3, 7).

Talasemilerde hemoglobin fraksiyonlarının değerleri:

	%HbA	%HbA2	%HbF
1. Normal	97	2.5-3.5	<2.0
2. Talasemi major	0.0	< 7.0	50-90
3. Talasemi intermedia	0.0-80	< 7.0	20-100
4. Talasemi taşıyıcı	90	3.5-8.0	1.0-5.0

ANORMAL HEMOGLOBİNLER (HEMOGLOBİNOPATİLER)

Hemoglobinopati terimi, hemoglobinin protein kısmında yani globinde görülen ve genetik bir bozukluğa dayanan yapı değişikliklerini ifade eder. Bu değişiklikler hemoglobinde solübilite ve dayanıklılık azalması ve oksijene karşı ilgide artma meydana getirerek eritrosit fonksiyonlarının bozulması sonucunu doğurmaktadır. Hemoglobinin bu tür hastalıkları dünyada en sık görülen herediter hastalıklardır.

Bu hastalıklar başlıca iki gruba ayrılır.

1. Yapısal anormallikler
2. Sayısal anormallikler

Anormal hemoglobinler bir polipeptid zincirinin yapısal bozukluğu ile karakterize olup, anormal zincirin varlığına göre α (Alfa), β (Beta), γ (Gama) veya δ (Delta) zincir varyantları diye sınıflandırılır. Hemoglobinin yaklaşık 600-700 civarında yapısal farklılığı tanımlanmıştır. Anormal hemoglobinlerin büyük çoğunluğu, globin zincirlerinden birinde tek aminoasit yer değiştirmesine bağlıdır. Hemoglobin varyantlarının çoğu hiçbir klinik belirti vermezler popülasyon taramaları sırasında rastlantı sonucu meydana çıkarılırlar.

Hemoglobinin globin zincirlerinin bir veya bir kaçının sentezinin azalması veya daha ciddi formlarında hiç sentez edilememesi sayısal anormallikleri oluşturup bunlara talasemiler denir. Talasemilerde globin zincirlerinin dengesiz yapımından dolayı, hemoglobin oluşumunda kullanılmayan, açıkta kalan zincirlerin birikimi hücrelerin yaşama sürelerinin kısılmasına, ineffektif eritropoeze ve hemolitik anemiye neden olur. Klinik olarak asemptomatik hipokrom mikrositer anemiden in-utero ölüme kadar değişen çok çeşitli klinik tablo oluşur.

Herediter persistan fetal hemoglobin sendromu HbF'in adult dönemde yüksek seyretmesi ile karakterizedir (3).

Bir çok anormal hemoglobin fonksiyonel olarak normaldir. Fonksiyonel olarak da anormal olanlar hemoglobinin polimerizasyonu, kristalleşmesi veya unstable oluşuyla hemolitik anemiye, yüksek oksijen affinitesinden dolayı ailevi eritrositoza, düşük oksijen affinitesinden dolayı ailevi siyanoza ve M-hemoglobinlerinden dolayı methemoglobinemiye neden olur. Anormal hemoglobin varlığı hemoglobin elektroforezi ile anlaşılırsa da kesin tanısı yapısal incelemeyle konur. Genel olarak bu hemoglobin mutantlarından çoğuna seyrek rastlanır ve heterozigot şahıslarda klinik araz görülmez. Ancak HbS, HbC, HbD ve HbE bazı insan populasyonlarında oldukça sık rastlanır ve patolojik araza neden olurlar. HbS beta zincirinde 6. aminoasit glutamin yerine valin, HbC 6. aminoasit glutamin yerine lizin, HbD 121. aminoasit glutamin yerine glisin, HbE 26. aminoasit glutamin yerine lizin gelmesi ile meydana gelir(1, 2, 12).

Tablo III Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Farklı Hemoglobin Tipleri (6).

Hastalık	Genetik	Hemoglobin tipleri	Diğer testler
Orak hücre hastalığı	S/S	S + F	Oraklaşma
Orak hücre taşıyıcı	S/A	S + A	Oraklaşma
Hb C hastalığı	C/C	C	
Hb D hastalığı	D/D	D	
Hb E hastalığı	E/E	E + F	
Orak hücre-HbC hastalığı	S/C	S + C + F	Oraklaşma
Beta-talasemi major	Th β /Th β	F + A ₂ \pm A	Kleihauer
Beta-talasemi taşıyıcı	Th β /A	A ₂ + A \pm F	
Alfa talasemi	Th/A	H + A (Doğumda Hb Barts)	İnklüzyon cisimciği
Orak hücre-talasemi	S/Th β	S + F \pm A	Oraklaşma
HbC-Beta talasemi	C/Th β	C + A \pm F	
Hb E-Beta talasemi	E/Th β	E + F + A	Oraklaşma

HbS Hastalığı

Anormal hemoglobinler arasında dünyada ve ülkemizde en sık rastlanılanı orak hücreli anemi nedeni olan HbS'dir. Türkiye, Yunanistan ve Akdenize kıyısı bulunan Kuzey Afrika ülkelerinde yaygındır (6). Türkiye genelinde Hb S sıklığı %0.5-38 civarında olup en sık görüldüğü bölge İçel-Adana-Antalya kuşağıdır (13,14,15,16). Bu bölge Eti Türklerinde HbS sıklığı %15 civarlarındadır (17).

Değişik tarama çalışmalarında bu sıklığın Mersin'de etnik bir grupta %15.3, Mersin yöresinde %3-15, Adana'da %2.2, Tarsus'ta 7,18 (18), Hatay'da %2.8, Batı bölgelerimizde %2.9 bulunmuştur(19). Batı Trakya Türklerinde %2.94 bulunmuştur (20). Antalya'da %2.3 olarak bulunmuştur (21).

Otozomal resesif geçen HbS geni homozigot şekilde orak hücreli anemi (SS), heterozigot durumda ise orak hücre taşıyıcılığını (AS) meydana getirir. Bazen HbS geni beta-talasemi veya C, D, O Arab gibi anormal bir hb'le çifte heterozigot şekilde bulunabilir. Taşıyıcılıkta (AS) adult hemoglobini (HbA), HbS'den daha yüksek oranda bulunduğu için anemi, ağrı krizleri söz konusu değildir. Beta globin gen dizisinin 6. kodonunda nokta mutasyonu sonucu glutamik asit yerine valin şifrelenmesi ile oluşur. Eritrositlerin kırılmaya hassas ve deformabilitesinin zayıf olması ile erken yıkımı ile sonuçlanan ciddi kronik hemolitik anemi ile karakterize bir bozukluktur Normal oksijenli ortamda HbS fonksiyonu normaldir. Orak hücre anemisinde, düşük oksijen düzeylerinde ve düşük pH'da Hb S uzun çubuklar şeklinde kristalleşip , eritrositin orak biçimini almasına neden olur. Kanın viskozitesi arttığından damarlarda akım yavaşlar ve küçük damarlarda tıkanmalar olur. Ayrıca bu hücreler çok çabuk hemolize uğrarlar. Hemoliz ve tromboz birlikte gelişir. Klinik olarak sık tekrarlayan hemoliz ve trombozlara bağlı olarak karın ağrıları ve şiddetli kramplar, aplastik anemi ve enfeksiyonlar (bilhassa Salmonella) görülür. Dalak büyük değildir. Hastalarda kalpte büyüme, safra taşları ve krizleri, dalak enfarktüsleri (otosplenektomi), pulmoner hipertansiyon, serebral ve pulmoner emboliler, bacaklarda kronik ülserler, salmonella osteomyeliti oluşur. Heterozigot

durumlarında çok ağır hipoksik bir ortamda (yüksek irtifa ve su altı) bulunulmadıkça kriz gelmesi görülmez.

Tanısı in vitro oraklaşma testi ve hemoglobin elektroforezinde %90 HbS, %2-10 HbF, normal miktarda HbA2 görülmesi ve HbA'nın bulunmaması ile konur. Retikülosit sayısı genellikle yüksektir (%5-15). Ortalama eritrosit volumü (MCV) normal veya yüksektir. Ancak MCV düşük ise HbS + Beta-talasemi, S/S + alfa talasemi veya S/S + demir eksikliği anemisi birlikteliği araştırılmalıdır. Periferik kan yaymasında orak şeklinde eritrositler, polikromazi, splenik fonksiyon kaybına bağlı Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir. Birlikte demir eksikliği anemisi ve alfa talasemi yoksa eritrositler normokromiktir.

Tedavisinde kan viskozitesini azaltmak (mayi, bikarbonat verilmesi) transfüzyon, antispazmotikler yararlı olurlar (3, 9,15).

TALASEMİLER

Hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması ile karakterize olan otozomal resesif geçiş gösteren bir grup hastalığa talasemi adı verilir.

Talasemide globin zincirlerin dengesiz yapımından dolayı, hemoglobin oluşumunda kullanılmayan, açıkta kalan zincirlerin birikimi hücrelerin yaşama sürelerinin kısalmasına , inefektif eritropoeze ve hemolitik anemiye neden olur.

Talasemiler etkilenmiş globin zincirine göre α , β , $\delta\beta$, $\gamma\delta\beta$, δ ve γ talasemiler olarak sınıflanırlar.

Alfa-talasemi sendromlarının çoğu gen delesyonları sonucudur. Beta-talasemi sendromlarının çoğu bir veya daha fazla nukleotid yer değiştirmesi ve gen delesyonu sonucudur (2).

Erişkin hemoglobinin %96 kadarı HbA olduğu ve bu da 2 alfa, 2 beta zincirinden oluştuğu için klinik önemi olan talasemiler alfa ve beta-talasemilerdir.

Tablo IV. Talasemide Patogenez ve Tedavi ilişkisi

Patogenez	Tedavi
Genetik defektin geçişi	Genetik danışma ve prenatal tanı
Hatalı Hb sentezi	Kemik iliği transplantasyonu
Anemi	Transfüzyon
Demir birikimi	Şelasyon
Organ disfonksiyonu	Komplikasyonların tedavisi

I) ALFA TALASEMİLER

Alfa globin zincir sentezinin azalması ya da yokluğu ile seyreden genetik bir hastalıktır. 1986 yılında Altay Ç. ve ark. kord kanında yaptıkları çalışmada alfa talasemi sıklığını % 0.2-3.3 olarak bulmuşlardır (16).

Alfa talasemilerde 4 klinik sendrom tanımlanmıştır:

1. Sessiz alfa taşıyıcılığı
2. Ağır alfa taşıyıcılığı
3. Hb H hastalığı
4. Hidrops fötalis

Alfa globin zincirinin yapımından sorumlu olan gen kümesi 16 nolu kromozomun üzerindedir. Homolog kromozomların herbirinde iki alfa geni bulunmak üzere toplam 4 fonksiyonel alfa geni bulunmaktadır. Eğer dört genden biri hatalı ise birey "sessiz alfa taşıyıcılığı" (α -talasemi-2 heterozigot) olarak adlandırılır. Hastalığa ait hiçbir fiziksel bulgu yoktur. Hematolojik olarak normaldir. Eğer iki alfa globin geni hatalı ise kişi ağır alfa-talasemi taşıyıcısıdır (α -talasemi-1-heterozigot). Beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulgulara benzer bulgular gözlenir. Üç gen hatalı ise bireyde hafif ile orta derecede hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali ile kendini gösteren hemoglobin H hastalığı meydana gelir. Beta zincirlerinden bir kısmı az miktarda olan alfa zincirleri ile birleşip HbA'yı yaparken, artan beta zincirleri tetramerler yaparak HbH'ı meydana getirirler. HbH oksijeni sıkı bağlar ve anoksiye neden olur. Ağır anemi ile karakterize hidrops fötalide dört alfa geninin dördünde de tam veya kısmi fonksiyon kaybı vardır. Hb Barts'a bağlı hidrops fötalise neden olur. Hb Barts'ın oksijene olan affinitesinin çok yüksek olması nedeni ile fetuslar genellikle hipoksiye bağlı ölü doğar veya doğumdan sonraki birkaç saat içinde kalp yetmezliğinden kaybedilirler. Fetus kanındaki hemoglobin γ_4 veya hemoglobin Bart olarak adlandırılır (4).

Alfa-talasemi taramalarında genellikle kordon kanında elektroforetik olarak Hb Bart's ın incelenmesi yada daha ileri yaşlarda Hb H'in aranması şeklindedir.

II) BETA-TALASEMİLER

Beta-talasemiler, beta-globin zincir sentezinin azalması (β^+) veya yokluğu (β^0) sonucu hemolitik ve mikrositik anemi ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur. Beta-talasemide beta zinciri yeterince yapılamadığından alfa zincirinde rölatif bir artış görülür. Alfa zincirleri

tetramerler oluşturarak denatüre olur ve eritroblastın içinde erimeyen inklüzyon cisimcikleri oluşturarak çökerler. Bu eritrositlerin bir kısmı daha kemik iliğindeyken yıkılır (ineffektif eritropoez).

TARİHÇE

Dünyada en sık görülen kalıtsal hastalıkların başında gelen talasemik sendromlar ilk kez 1925'de ABD (Amerika Birleşik Devletleri) 'nde çocuk hastalıkları uzmanı Cooley ve Lee'nin İtalyan, Yunan ve Suriye-Ermeni asıllı yedi çocukta ağır anemi, splenomegali ve garip kemik değişikliklerini içeren bir hastalığı bildirmesi ile tıp literatürüne girmiştir. Hastalık Yunanca büyük deniz anlamına gelen thalassemia terimi ile ilk kez 1932 yılında anılmıştır. Yine aynı dönemde Akdeniz hastalığı terimine de yer verilmişse de hastalık Akdeniz bölgesi dışındaki her ülkede de gözükmesi dolayısı ile tutunamamıştır. Ülkemizde ilk iki Cooley anemisi vakası 1941'de bildirilmiştir. Heterozigot beta-talasemi için literatürde, talasemik karakter, talasemi trait, talasemi minör gibi terimler kullanılmıştır. 1944'de talasemi genetiği aydınlatılarak talasemi minör ve talasemi major terimleri tıp literatürüne girmiştir (1, 22).

TALASEMİ'NİN SIKLIĞI VE COĞRAFİK DAĞILIMI

Dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ü beta-talasemi taşıyıcısıdır (2).

Beta-talasemi sendromları Akdeniz ve Uzak doğu ülkeleri başta olmak üzere dünyanın her bölgesinde değişik oranlarda görülür (1, 2, 3).

Akdeniz'e kıyısı bulunan Türkiye, Yunanistan, İtalya, Adalar'da (Kıbrıs, Girit, Sardinya) sık görülmektedir. Yunanistan'da sıklık değişken olup %5-15 arasındadır (2,6). Kıbrıs'ta da benzer oran söz konusu olup %14.4'tür (23). En yüksek oran Sardinya'da olup %11-34'tür (2, 6). İtalya'da Ferrara yakınlarında Po nehri deltasında oran %20'dir. Sicilya'da %10'dur (2, 6).

Türkiye'de beta-talasemi ile ilgili ilk çalışmalar Aksoy ve ark. tarafından güney bölgelerimizde yapılmıştır. Sağlıklı Türk toplumunda beta-talasemi taşıyıcı sıklığını bulmaya yönelik ilk çalışma Arcasoy ve Çavdar tarafından 1971'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %1.66 bulunmuştur (13). 1978'de Arcasoy ve Çavdar erişkin ve çocukta yaptıkları taramada beta-talasemi taşıyıcılık oranını %2.1 olarak bulmuşlardır(5, 24).

1984 yılında Dinçol ve ark. rastgele seçilen 1000 Türk'te yaptıkları çalışmada beta-talasemi taşıyıcı sıklığını % 2 olarak buldular. Bu sonuç 1978 yılında Arcasoy ve çavdar'ın bulduğu sonuçla benzerdi (25).

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalara göre beta-talasemi taşıyıcılığı Trakya'da %10.78 (18), Türkiye'nin batısında % 10.8 (19), Antalya'da %10.2 (25), Muğla ili ve çevresinde %8.7 (26), Çukurova'da %3.7 (27), Hatay % 5.7(27), Adana %1.8 (27), İçel % 3.3 (27), Konya'da %3.76, Denizli'de %3.02 (28), Ege bölgesinde %3 (29), Van ve İçelerinde %2.6 (30), Van Yöresinde Hastaneye müracaat eden hastalarda % 6.8 (31), Bursa il merkezinde % 1.70 (32), Antakya'nın iki Eti Türkü köyünde % 1.14 (33), Elbistan Yöresinde % 1 (34), Kahramanmaraş il merkezinde % 0.92 (35), Van Gölü çevresinde beta-talasemi taşıyıcılığı sıklığı %0.88 (36), Elazığ Yöresinde %0.5 (37), Erzurum bölgesinde %0.59'dur (38). Beta-talasemi taşıyıcı sıklığının Güney ve Batı Anadolu ile Trakya bölgesinde daha fazla olduğu bilinmektedir.

Beta-talasemi taşıyıcılığı sıklığı Türkiye genelinde %2.1 olarak kabul edilip ülke nüfusu ve doğum hızı dikkate alınarak hesap yapıldığında ülkemizde her yıl yaklaşık 150-200 hasta (homozigot) bebeğin doğması beklenmektedir (1, 4, 22).

BETA-TALASEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Beta-talasemiler dört klinik sendrom içerir:

1. Beta-Talasemi Minima
2. Beta-Talasemi Minör
3. Beta-Talasemi İntermedia
4. Beta-Talasemi Major (1).

1) TALASEMİ MİNİMA

Sessiz beta-talasemi taşıyıcılığı denir.

Genellikle talasemili çocukların aile taramalarında bulunan, rutin hematolojik tetkiklerde çoğunlukla gözden kaçabilen bir hastalıktır. Moleküler

defekt yada defektler sadece beta-globin sentezinde hafif bir azalmadan ibarettir.

Hematolojik bulgular, eritrosit indeksleri genellikle normaldir. Bazen MCV ve MCH' de hafif bir azalma olabilir. Hb paterni normaldir. Alfa / beta-globin zincir oranları 1.3 civarındadır. Tanı ancak globin zincir sentez çalışmaları ile konur (1, 2).

2) BETA-TALASEMİ MINOR

Beta-genlerinden birisi talasemik mutasyona uğramıştır. Beta-talaseminin heterozigot şeklidir. Hafif anemi ile seyreder. Eritrositler hipokrom ve mikrositerdir. Hemoglobın değeri yaşa uygun normal değerden 2-3 g/dl daha düşüktür. Eritrositler hipokrom, mikrositer, anizositozis, poikilositozis, ve bazofilik noktalanma gibi değişiklikleri içerir. Normoblastlar görülmez. Eritrositlerin osmotik direnci belirgin şekilde artmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini genellikle normaldir buna karşın demir eksikliği anemisinde bu seviye artmıştır. Kemik iliği hafif bir eritroid hiperplazisi sayılmazsa normaldir. Metil viole boyası ile eritrosit prekürsörlerinde alfa zinciri çökmesine bağlı inklüzyon cisimcikleri yoktur. Beta-talasemi minörlü kişiler doğumda hematolojik olarak normal doğarlar. Postnatal dönemde HbF'teki azalma gecikir. Eritrosit sayısı artmış olup, MCV ve MCH değeri ise azalmıştır. MCHC değeri ise normal veya hafifçe azalmıştır. Eritrosit yaşam süresinde azalma olabilir fakat hemoliz genellikle yoktur. Retikülosit sayımı ve serum bilirübin konsantrasyonu hafifçe artmış olabilir. Serum demir seviyesi normal veya yükselmiştir.

Hemoglobın elektroforezi, olguların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3.4'den %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Olguların %50'sinde HbF'de %2-6 arasında hafif artış görülür. Az sayıda olguda ise HbA2 düzeyi normal, ancak HbF %5-15 oranlarında artmıştır.

Eritrositler hipokrom mikrositer oldukları için sıklıkla demir eksikliği anemisi gibi yanlış tanı konur ve tedavi edilmeye çalışılır. Beta-talasemi

taşıyıcısının gerçek önemi genetik danışmanlık açısından ve demir eksikliğini ayırt etmek içindir. Ayırıcı tanı için hemoglobin elektroforezi, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, serbest eritrosit protoporfirini ve ferritin düzeyi ölçülmelidir.

Beta-talasemi minörün sınıflandırılması:

1. Sadece Hb A₂ yüksekliği: Akdeniz ülkelerinde en sık görülen şekli budur. Hb A₂ seviyesi %3.5-8 arasındadır. HbF seviyesi %1-5 arasında bulunabilir.
2. Hb A₂ ve Hb F yüksekliği
3. Delta-beta-talasemi taşıyıcılığı: Sadece Hb F yüksekliği var olup %5-15 civarındadır. HbA₂ seviyesi ise düşüktür.
4. Hb A₂ ve Hb F normal olan sessiz taşıyıcılar (1, 2, 3, 5).

3) BETA-TALASEMİ İNTERMEDİA

Beta-talasemi intermediada klinik fenotip transfüzyona bağımlı talasemi major ile asemptomatik talasemi taşıyıcılığı arasındadır. Talasemi intermediyalı hastalarda alfa ve beta-globin zincir sentezinde oransızlık talasemi major ve talasemi trait arasında bir yerde bulunur. Talasemi intermediada eritrosit morfolojisi ve patofizyoloji daha önce tanımlandığı gibi talasemi majorla benzerdir.

Hemoglobin elektroforezi analizinde HbF %20-100, Hb A₂ %7'nin altında ve HbA %0-80 seviyelerinde değişkenlik göstermektedir. Talasemi intermedia olarak adlandırılan bu durum çok geniş bir klinik spektrum ile karakterizedir. Hemoglobin seviyesi transfüzyon almaksızın 6-9 g/dl düzeyinde seyrederek. Hastalarda iki beta-globin geni de bozuktur. Bilinen bazı hafif mutasyonların homozigotluğu veya hafif ve ağır seyreden moleküler defektlerin çifte heterozigotluğu ile oluşabilmektedir. Bu hastalarda büyüme geriliği, iskelet deformiteleri ve hepatosplenomegali gelişebilir. Artmış gastrointestinal demir absorpsiyonuna bağlı olarak hemosiderozis gelişebilir. Kardiyak ve endokrin komplikasyonlar gelişebilir. Bu yaklaşık 10-20 yıl sonra oluşmaktadır. Bunlarda desferrioksamin tedavisi gerekli olmayıp düşük demirli diyet yeterli olur. Bu

hastalarda hemoglobin seviyesi 7g/dl altına düşerse ve böyle devam ederse regüler transfüzyon rejimi uygulanmasına başlanır (1,2, 3).

4) BETA-TALASEMİ MAJOR

Beta-talaseminin homozigot şekli Cooley anemisi olarak da isimlendirilir. Her iki beta genide talasemi mutasyonu taşımaktadır. Talasemi denildiği zaman ilk akla gelen hastalık formudur.

Beta-zincir sentezindeki azalma yada tüm yokluk sonucu beta ile birleşecek olan alfa zincirleri ortamda birikip agregatlar halinde çöker. Stabil tetramerler yapamayan serbest alfa zincirleri, eritrositlerin maturasyon bakımından erken dönemlerinde, inklüzyon cisimcikleri şeklinde çökerler (2).

Talasemik eritrositlerde bulunan fazla miktardaki demir ise oksijen radikallerinin oluşmasında katalist rolü oynarlar. Böylece aktive olmuş oksijen radikalleri eritrositlerin çeşitli komponentlerini hasara uğrattırır, kemik iliğinde progenitör eritroid hücreler bu nedenle yıkıldığından talasemide eritropoez ineftiftir.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Yenidoğan devresinde hemoglobinin büyük çoğunluğu (%70-90) Hb F (alfa2, gama2)'den oluşmakta ve HbF beta zinciri içermediği için bebekler normal olmaktadır. Genellikle 3 aylıktan sonra gama gen yapımının durdurulup beta gen yapımının aktif hale geçtiği devrede anemi belirir ve hemoglobin düzeyleri çoğunda ilk altı ay ile bir yıl arasında transfüzyon gerektirecek düzeylere iner.

Zamanla ilerleyici bir solukluk ve karında şişkinlik başlar. Beta-talasemi majörlü hastalar aileleri tarafından büyüme geriliği, kilo alamama, beslenme güçlüğü, irritabilite, ateş, diare, kusma, karın şişliği, solukluk gibi çok değişik klinik yakınmalarla getirilmelerine rağmen klinikte sıklıkla saptanan bulgular anemi ve hepatosplenomegalidir.

Hastalığın seyri uygun transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alıp almamasına bağlıdır. Uygun kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alanlar da kısmen hemosiderozis komplikasyonları gözlenmez, büyüme ve gelişmeleri normale yakındır. Uygun tedavi almayanlarda yaşam süresi 5 yaş civarındadır. Bu hastalar genellikle anemi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve diğer endokrin organ yetmezlikleri ile kaybedilirler.

Uygun transfüzyon almayan beta-talasemi homozigot hastalarda yüz mongoloiddir. Elmacık kemikleri belirgin, burun kökü gökürktür. Çocuk daha görünce tanımlanabilir. Dalak büyümuştür. Yüz soluktur. Deri kırilı sarıdır. Gelişme geriliği vardır. Ekstra ve intramedüller hemoliz ağır bir anemiyeye yol açar. Anemiyi kompanse etmek için kemik iliği çok fazla çalışır. Ancak kemik iliği intramedüller hemoliz nedeni ile ineftiktif olduğundan özellikle yassı kemiklerde diploe mesafesi genişler ve iskelet sisteminde değişiklikler meydana gelir. Kafatası diploede genişleme, trabekül çizgilerinde dikeyleşme (firça görünümünde kafatası) sonucu radyogram tanı koydurucudur. Başlangıçta büyük olan dalak ve karaciğer, ekstremedüller hematopoiez ve hemosideroz nedeniyle giderek daha da büyür, böylece sekonder hipersplenizm görülebilir. Kemik iliğindeki aşırı eritropoiez gastrointestinal kanaldan demir emilimini artırır. Boy kısa kalır, endokrin bozukluklar sonucu puberte oluşmaz. Pankreatik hemosideroz diabetes mellitusu ya da ağar. Hemosiderozun perikardit, miyokardit, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak komplikasyonları ise çoğu kez, adolesan yaşlarında hastaların exitus nedenidir. Kan transfüzyonlarından ağrıya çıkan demire ilaveten barsaklardan demir emiliminin çok artmış olması hemosiderozu ya da ağan nedenlerdir.

HEMATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Anemi ilk bulgudur. Kan transfüzyonu yapılmazsa hastalarda hemogloblin düzeyi 2,5-6,5 g/dl'ye kadar inmektedir. Anemi mikrositer (MCV, 48-72 fl) ve hipokromiktir (MCHC, 23-32 g/dl).

Periferik kan yaymasında eritrosit değişiklikleri çok belirgindir. Ağır hipokromi ve mikrositoza ek olarak anizotroz, poikilositoz ve target hücreleri görülür. Dolayısıyla çok sayıda nukleuslu eritrositler vardır. Serum demiri

yüksek, demir bağlama kapasitesi doymuş durumdadır. Sekonder hipersplenizm gelişmedikçe beyaz küre ve trombosit sayısı hafifçe artmıştır. Fazla alfa zincirlerinin çökmesine bağlı olarak kırmızı kürelerde inklüzyon cisimciği görülür. Konjuge olmamış serum bilirübini yükselmiştir (1, 2, 3, 6, 15).

Hemoglobin elektroforezinde %50-90 HbF görülmesi tanı koydurucudur. HbA2 %7'ye kadar yükselebilir. HbA yoktur veya çok azdır. Tanıyı kesinleştiren belirgin anomali, beta zincir yapımının yokluğu veya ciddi azlığı, beta/alfa oranının 0,25-0,30'dan az olması ve kemik iliği eritroblastlarında çökmüş alfa zincir inklüzyonlarının bulunmasıdır (1, 2, 3, 15).

Tablo V Beta-Talasemi Sendromlarında Klinik Ve Hematolojik Bulgular
(2).

	Major	İntermedia	Minör	Minima
Bulguların ağırlığı	++++	++	+, ±	±, 0
Genetik	Homozigot Double heterozigot	Homozigot Double heterozigot Nadiren heterozigot	Heterozigot	Heterozigot
Splenomegali	++++	++, +++	+, 0	0
Sarılık	+++	++, +	0	0
İskelet değişikliği	++++, ++	+, 0	+, 0	0
Hb (g/dl)	<7	7-10	> 10	Normal
Hipokromi	++++	+++	++	+
Mikrositoz	+++	++	++	0
Target hücre	%10-35	++	+	±
Bazofilik	++	+	+	0, +
Noktalanma				
Retilüosit (%)	5-15	3-10	2-5	1-2
Normoblast	+++	+, 0	0	0
HbA (%)	0.0	0.0-80	90	97
HbA2 (%)	<7.0	<7.0	3.5-8.0	2.5-3.5
HbF (%)	50-90	20-100	1.0-5.0	<2.0

BETA-TALASEMİ MAJOR'DE TEDAVİ

Güncel tedavi yaklaşımları:

- I) Transfüzyon tedavisi
- II) Şelasyon tedavisi
- III) Komplikasyonların tedavisi

Beta-talasemili hastalarda önerilen güncel tedavi şekli Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde hipertransfüzyon tedavisidir. Hipertransfüzyon tedavisinde hemoglobinin düzeyinin hiçbir zaman 10 g/dl altına indirmeden ortalama 12 g/dl civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit verilmesi önerilmektedir. Transfüzyonlara bağlı gelişen hemosiderozisi önlemek için cilt altına pompa aracılığı ile 8-12 saat süre ile haftada 5 gün demir şelatörü desferriksamin (DF) kullanılmaktadır. Bunun yanında düşük doz vitamin C'nin ağız yolu ile verilmesi Fe (demir) atılımını artırdığı için önerilmektedir. Hemoglobinin düzeyini 15g/dl civarında tutup endojen eritropoezi tamamen durdurmak için süpertransfüzyon rejimi önerenler de vardır (4).

a. TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Transfüzyon tedavisi ağır aneminin neden olduğu semptomları geçici olarak durdurmak ve eritropoezi suprese etmek için için yapılmaktadır.

Talasemik hastaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için kan transfüzyonu şarttır. 1964 yılından beri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "hipertransfüzyon rejimi" önerilmektedir. Bu tedavi şeklinde hastanın hemoglobini 10-13 gr/dl, ortalama 12 gr/dl civarında tutulur. Hemoglobini yüksek bir bazal düzeyde tutmak için ortalama 3-6 hafta aralıklarla kan transfüzyonu yapılması önerilir. Transfüzyon için plazmadan ve lökositlerden yoksun salin ile yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. Ayrıca eritrosit süspansiyonları hastaya lökosit filtresi kullanılarak verilmelidir. Transfüze edilen lökositlerin, özellikle nötrofillerin, nadiren lenfositlerin ve trombositlerin invivo yıkımı ile febril nonhemolitik reaksiyonlar gelişir. Bu durum özellikle

tekrarlayan transfüzyonlarda görülür. Filtreler lökositlerin %99.6'sını tutarak lökositlere bağlı transfüzyon reaksiyonlarının gelişmesini önler.

Genç eritrosit populasyonlarının (neosit) transfüzyonlarının yaygınlaşması transfüzyon arasındaki aralıkları yaklaşık 4 hafta yerine 7 haftaya kadar uzatabilecek ve total kan ihtiyacını azaltacaktır(39, 40). Bu yolla daha az volümle Hb daha yüksek seviyede tutulur. Bu işlem pratik olmaması, özel alet ve sistemler gerektirmesi nedeniyle pek uygulanmamaktadır (41).

Hipertransfüzyon rejimi alan hastalarda talasemiye bağlı komplikasyonlar daha az görülür. Yaşamın ilk 2-3 yılında transfüzyona başlanılan hastalarda anemi düzeltildiğinden dokular yeterli oksijen alır ve daha iyi büyüme-gelişme sağlanır. Kemik iliğinin aşırı çalışması (hiperplazisi) önlenir, kemikler normal olarak gelişir ve yüz şekli normal olarak kalır. Dalak fazla büyümmez ve hipersplenizm gelişme ihtimali daha azdır.

Talasemik bir hastada dalak büyürse, transfüzyon aralığı kısalırsa, nötropeni veya trombositopeni gelişirse, purpura ve açıklanamayan kanama eğilimi artarsa hipersplenizm olasılığı akla gelmelidir. Büyük dalak sirküle olan eritrositlerin büyük bir bölümünü havuzda depolar, eritrositleri yıkar, plazma volümünü artırarak anemiyi ağırlaştırır. Ayrıca fiziksel rahatsızlık verir ve aktiviteyi kısıtlar.

Klinik uygulamada splenektomi kararı hipersplenizm bulgularının gelişmesine, organ büyüklüğüne ve transfüzyon ihtiyacına dayanarak verilir. Splenektominin ana endikasyonu transfüzyon ihtiyacının artmış olmasıdır. Pratik olarak eritrosit süspansiyonu ihtiyacı 200-250 ml/kg/yıl'ı aştığında veya kan ihtiyacı bazal değerinin iki katına çıktığında splenektomi yapılması önerilir. Splenektomi sonucunda transfüzyon ihtiyacı azalır ve bazılarında göre eritrosit ömrü uzar (2, 6, 42, 43 ,44).

b. ŞELASYON TEDAVİSİ

Demir şelasyon tedavisi talasemi major'lu hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu dramatik olarak değiştirmiştir. Bu amaçla kullanılan ilaç "Desferrioksamin"dir ve vücuttaki fazla demirin idrarla atılmasını sağlar.

Desferrioksamin (DF) 20-60 mg/kg/gün dozunda, 8-12 saat sürede, cilt altına haftanın 5-6 günü uygulanır. 1960'lı yıllardan itibaren demirin vücuttan atılımı için demir bağlayıcı ajan olarak desferrioksamin (DF) kullanılmaktadır. 1970'li yıllardan itibaren ise bu ilacın intramusküler tek doz yerine yavaş ve uzun süreli infüzyonunun daha etkin olduğu gösterilmiş ve bu tür kullanımla demir düzeylerinin tehlikeli olmayan aralıklarda tutulması başarılmıştır. DF şelasyon tedavisinde amaç demir yüklenmesini en aza indirerek negatif bir demir dengesi oluşturmaktır. DF tedavisine ferritin ortalama 1000 ng/ml düzeyinde olduğunda başlanır, bu da pratik olarak 12-15 transfüzyona eşdeğerdir.

DF'nin en sık görülen yan etkileri lokal reaksiyonlar, iştihayı azaltma, çinko eksikliği, kemik değişiklikleri ve *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonudur (6). Çok küçük çocuklarda büyüme geriliği ve metafizyal displazi gözlemlendiğinden üç yaşın altında dikkatle kullanılmalıdır. Toksik etkilerinden farmakolojik dozunun ayarlanması ile korunulabilir (45).

Askorbik asit (vitamin C) ilavesi DF uygulamasından sonra idrarla atılan demir miktarını artırır. Bunu şelasyona uygun labil demir havuzunun hacmini artırarak yapar. Önerilen vitamin C dozu 100-200 mg/gün olup bu dozda yan etki gözlenmemiştir (6, 46).

Subkutan DF kullanımında belirgin toksisite görülmez, tolerans iyidir, plazma ferritin düzeyi azalır, karaciğer fonksiyonları düzelir, karaciğer demir düzeyi azalır ve organ fonksiyonları iyileştirilir (47). Hayatın erken dönemlerinde başladığı takdirde subkutan DF ile demir birikimi önlenecek ve demir yüklenmesi olan hastalarda ise negatif demir dengesi sağlanacaktır. Şelasyon programları sonucunda hastalarda karaciğer fibrozis gelişiminin, organlarda demir birikiminin ve sonuç olarak ölüm riskinin azaldığı görülmüştür.

Çok yüksek serum ferritin düzeyi olan hastalarda DF'in intravenöz yolla devamlı infüzyon şeklinde verilmesini önerenler vardır. Demir yüklenmesi ve kardiyak semptom ve bulguları olan hastalarda önce intravenöz DF ile demir yoğun bir şekilde boşaltılmalı, ardından subkutan DF ile devam edilmelidir.

DF sadece parenteral yolla kullanılan, aile içi uyum problemlerine yol açan pahalı bir ilaç olduğundan daha ucuz ve oral kullanılabilen yeni demir bağlayıcı ajanların bulunması için çalışılmaktadır. Bu amaçla 1,2-Dimetyl-3-

hydroxypyrid-one (L1)'in oral şelatör olarak kullanılabilmesi için klinik çalışmalar devam etmekte ve 75 mg/kg/gün dozunda uygulanmasının subkutan DF'e eşdeğer etki sağladığı bildirilmektedir. Ancak lökopeni, artralji gibi yan etkileri nedeniyle çok az sayıda ülke dışında kullanım izni verilmemiştir ve kullanılmamaktadır (6, 42, 47, 48, 49).

Yine Türkiye oral şelasyon denemesinde Deferipron + Desferrioksamin birlikte kullanımında önemli bir yan etkiye rastlanmamış ve sağaltım modelinin oldukça ümit verici olduğu bildirilmektedir (50).

DF'nin subkutanöz depo enjeksiyonu şeklinde yavaş salınımlı yeni formülasyonu , demir atılımında daha etkili olmuş ve pompa kullanımını ortadan kaldırmaktadır. Bu formülasyonun çalışmaları tamamlandığında kullanımında yerini alacaktır (45).

c. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

- 1) Transfüzyon komplikasyonları
- 2) Splenektomi komplikasyonları
- 3) Şelasyon komplikasyonları

1. Transfüzyon komplikasyonları

a. Hemolitik reaksiyonlar: Hemoglobinüri, sarılık, ateş, baş, göğüs, bel (böbrek bölgesinde) ağrıları, bulantı, kusma, titreme, taşikardi ve hipotansiyon gözlemlendiğinde transfüzyon hemen durdurulmalıdır. Kan grubu ve "cross-match" işlemleri tekrarlanmalıdır. Bu tür reaksiyonlar izo-immün olayların dışında hastaya distile su, aynı setten %5 dekstroze, fazla ısıtılmış kan, donmuş kan veya yüksek basınç altında kan verilmesiyle de olabilir.

b. Febril reaksiyonlar: Kullanılan araçlardaki pirojen maddelere, bakteriyel pirojenlere, yabancı protein artıklarına, plastik toksik maddelere bağlı olarak gelişebilirse de en önemli neden hastalarda bulunan lökosit antikorları veya daha seyrek bulunan trombosit antikorlarıdır. Bu durum yıkanmış eritrosit veya lökositlerden arındırılmış kan verilerek önlenir.

b. Kontamine kan verilmesi: Kan alınması ve saklanması sırasında olan kontaminasyonlara bağlıdır. Bu nedenle transfüzyondan önce kanda anormal

bir renk varlığı ve bakteri kolonilerini andıran oluşumların varlığı kontrol edilmelidir.

c. Anafilaktik reaksiyonlar: 1/20000 oranında görülür. Orta ve hafif derecedekilere %3 oranında rastlanmaktadır. Ürtiker ve daha azsıklıkla da wheezing, artralji şeklinde olabilir. En önemli nedeni hastada var olan anti-IgA'ların verilen kandaki IgA ile reaksiyona girmesidir. Antihistaminik ve steroidlerle kontrol altına alınabilir.

d. Sitrat zehirlenmesi: Masif transfüzyonlardan sonra veya karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalara hızlı transfüzyon yapılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Sitratın alıcının kanındaki iyonize kalsiyumu bağlaması ile olur. Bu durum Ca glukonat verilmesiyle önlenir.

e. Potasyum zehirlenmesi: Depolanma süresince eritrosit potasyumu azalır, plazma potasyumu artar. Bu nedenle masif transfüzyonlardan veya kan değişimlerinden sonra potasyum zehirlenmesi olabilir. Bunu önlemek için taze kan veya eritrosit suspansiyonu kullanılması gereklidir.

g. Kan transfüzyonları ile bulaşan enfeksiyonlar: Transfüzyonlarla başlıca hepatit B ve C enfeksiyonları geçebilir. Geçebilen diğer enfeksiyonlar sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), sifiliz, malariya, ve Human T lymphocyte virus-1 (HTLV-1)'tur. Transfüzyonla geçen B ve C hepatiti yönünden hastalar ve verilen kanlar test edilmelidir. Vericiler HbsAg, anti-HBc ve anti-HCV yönünden taramalı, transfüzyon programına yeni başlayan talasemili hastalar B hepatitine karşı aşılmalıdır. Transfüzyon programında olan hastalar 6 ay aralarla hepatit B ve C yönünden değerlendirilmelidir. HbsAg ve anti-HBc negatif bulunanlar aşılmalıdır. B ve C hepatiti kronik hepatit ve siroza neden olabileceğinden hastaların karaciğer büyüklükleri düzenli olarak değerlendirilmeli ve serum transaminaz değerleri altı ayda bir ölçülmelidir. Transaminazlar ardışık 4 ölçümde iki katından yüksek değerde bulunursa kronik hepatit ve sirozu ekarte etmek için biopsi alınması gerekebilir. CMV enfeksiyonlarını önlemek için verici kanları CMV yönünden taramalı ve lökositler CMV için ana geçiş aracı olduğundan transfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanılmalıdır. Lökositlerin CMV dışında HTLV-1 gibi bazı viruslar için önemli bir geçiş aracı olduğu iyi bilindiğinden transfüzyon sırasında lökosit filtrelerinin kullanılması bu enfeksiyonların geçişini önemli ölçüde azaltacaktır.

h. Alloimmünizasyon: Kronik transfüzyon uygulamasına bağlı olarak talasemi majorlu hastalarda %25 oranında allosensitizasyon gelişme riski vardır. Allosensitizasyon gelişen eritrosit antijenleri başlıca Rh antijen D, C, c, E, Kell ve Fy denilen subgrub antijenleridir. Bu reaksiyonları önlemek için transfüzyon programına başlamadan önce alıcının genotipi belirlenmeli ve mümkünse aynı (idantik) genotiple kan transfüzyonu yapılmalıdır. En azından kan grubu uyumu daha fazla olan transfüzyonlar yapılarak hem otoantikör gelişimi hem de transfüzyon sıklığı azaltılmaya çalışılmalıdır.

Sekonder hemosiderozis: Talasemik hastalarda şelasyon tedavisine rağmen, özellikle 10 yaş üstünde, demir yüklenmesine bağlı komplikasyonlar sık görülür.

Talasemi majorlu hastalarda demir absorpsiyonunun artmasına ve transfüzyonlara bağlı olarak hemen hemen tüm organlarda demir birikimi olur. Bunlardan kalp, karaciğer ve endokrin bezler en çok zarara uğrayan organlardır.

Beta-talasemi majorlu olgularda demir yüklenmesi nedeniyle endokrin komplikasyonlarla sık karşılaşmaktadır. Büyüme geriliği ve pubertenin gecikmesi veya yokluğu yaygın problem olarak bildirilmektedir. Büyüme geriliği somatomedin eksikliğine bağlanmaktadır. Büyüme hormonunun lineer büyümeye etkisi somatomedinler aracılığı ile olmaktadır. Somatomedinlerin karaciğerde sentez edilebilmeleri için çinkoya ihtiyaç duyarlar. Buda diğer çinko eksikliklerinde olduğu gibi zayıflık, iştahsızlık ve hipogonadizm gibi klinik belirtilere yol açar. Lineer büyüme duraklar. Bu nedenle bu hastalara çinko takviyesi yapılmalıdır (51). Troid fonksiyon bozukluğu ve diabetes mellitus gösterilen bozukluklardandır.

2. Splenektomi komplikasyonları

Eritrositlerin dalakta yıkımını önlemek, kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak için uygulanan splenektominin bazı komplikasyonları vardır. Ağır öldürücü enfeksiyonlar, splenektomiye bağlı en önemli komplikasyon olup talasemi dışındaki nedenlerle splenektomi yapılan diğer hastalarda da görülür. Postsplenektomi enfeksiyonları ilk yaşlarda daha ağır seyreder. Pnömonok ve

streptokok gibi mikroorganizmalarla meydana gelir. Klinikte menenjit ve peritonit sık görülür. Bunun önlenmesi için splenektomi yapılmadan en az bir ay önce polivalan pnömokok aşısı mutlaka yapılmalıdır. Hemofilüs influenza ve menengokok aşısının da splenektomiden yaklaşık bir ay önce uygulanması önerilir. Splenektomiden sonra yaşam boyu penisilin profilaksisi önerilir. Profilaksi oral (250 mg/gün) veya parenteral (3-4 haftada bir intramusküler benzatil penisilin) yoldan yapılabilir. Erken yaşlarda postsplenektomi enfeksiyonları daha sık ve daha ağır olduğu için splenektomi 5 yaş ve üstünde önerilmektedir (6).

3. Şelasyon komplikasyonları

DF'in toksik etkileri: Subkutan uygulamada iğne yerinde kızarıklık ve kaşıntı yapabilir. Bu lokal reaksiyonlar geçici olup ilacı kesmeyi gerektirmezler.

DF'in iyi dokumente edilmiş oküler ve ototoksik etkileri vardır. Her iki etki de genelde yaşı küçük, serum ferritin düzeyi düşük olan ve yüksek dozda DF alan hastalarda görülür ve hemen her zaman geçicidir. Ototoksik etki bazen kalıcı olabilir. Bu iki yan etkinin görülmemesi için DF farmakolojik dozda verilmeli, yan etki geliştiği anda ise ilaç kesilmelidir. DF DNA (Deoksiribo Nükleik Asid) sentezini, fibroblast proliferasyonunu ve kollejen sentezini inhibe ederek iskelet sistemini de etkiler. İskelet değişiklikleri klinikte ağrı, hareket kısıtlılığı, kifoz, patolojik kırık ve büyüme geriliği ile karşımıza çıkar. Diğer toksik etkiler gibi bu yan etkiler de demir yükü az, DF dozu yüksek olan ve küçük yaşta DF başlanmış olan hastalarda görülür. Bu nedenle DF'in üç yaş altında dikkatle uygulanması önerilir.

Askorbik asidin toksik etkileri:

Yüksek doz askorbik asit özellikle demir yükü fazla olanlarda labil demir havuzuna şelatörün bağlayabileceğinden daha fazla demir mobilize eder ve akut demir toksisitesi nedeniyle fatal olabilen kardiyomyopati ve kalp yetmezliği gelişebilir. Bağlanamayan demir serbest radikallerin reaksiyonları için katalizör rolü üstlenir. Lipid peroksidasyonu ve doku hasarı gelişir. 500-1000 mg/gün üzerindeki dozlarda askorbik asit kardiyak toksik etkilidir. Demir yükü fazla olan hastalarda kardiyotoksik etkinin nedeninin demir yükü mü yoksa askorbik asit

mi olduğunu ayırt etmek zor olsa da önerilen dozun günlük 100-200 mg'ı geçmemelidir (1, 40, 42, 46).

Sonuçta bunların hiçbiri talaseminin kesin tedavi yöntemi olmadığından en makul olanı genetik danışma verilmesi ve prenatal tanıdır (52).

TEDAVİDE YENİ GÖRÜŞLER

1. Kemik iliği Transplantasyonu
2. HbF yapımının artırılması
3. Gen tedavisi

1. Kemik iliği transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu HLA (Human Lökosit Antigen) uygun kardeşi olan hastaların tedavisinde uygun bir seçenek olarak görülmektedir.

Talasemide kemik iliği transplantasyonu ilk kez 1982 yılında başarı ile yapılmış olup bugüne kadar en az 900 hastaya uygulanmıştır. Yayınlanan serilerde transplantasyonun en az %85 başarılı olduğu, %80 hastada talaseminin eradike edildiği ve mortalitenin %6 civarında olduğu bildirilmektedir (6).

2000'li yıllarda hematolojik ve hematolojik olmayan çok sayıda hastalığın kesin tedavisinde yegane yöntem, önemli bir grup hastalığında tedavisinde alternatif bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Düzenli şelasyon tedavisi alan, karaciğer büyüklüğü ve fonksiyonları normal olan, kardiyak komplikasyonları olmayan hastalarda transplantasyon daha başarılı olmakta, hepatik fibrozisi bulunan ve demir yükü fazla olan hastalarda ise başarı oranı düşmektedir (6).

Son zamanlarda uygulanan hipertransfüzyon ve şelasyon tedavileri ile normal bir yaşam devam ettirilebildiği için, pahalı ve mortalitesi yüksek olan KİT rutin uygulamaya girmemiştir. Talasemili hastalarda kord kanı transplantasyonu da çok az sayıda uygulanmıştır. Son zamanlarda intrauterin stem cell transplantasyonu ve fetal karaciğer transplantasyonları da talasemide denenmiş ancak nadir olan bu uygulamalarda ya cevap alınamamış veya parsiyel düzelme rapor edilmiştir (2, 42, 53, 54).

2. HbF yapımının artırılması: (Fetal dönüşüm modülasyonu)

Gama zincir yapımının aktif olduğu bazı kan hastalıklarında klinik seyri hafif olduğu bilindiğinden represe olmuş gama globin genlerinin reaktivasyonunu sağlayarak ağır klinik seyirli beta-talaseminin tedavi edilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla 5-Azacytidin, Hydroxyurea, Eritropoietin, bütirat deriveleri ve bunların değişik kombinasyonları denenmiş ancak ilaçların muhtemel karsinojenik etkileri, HbF düzeyini fazla artırmamaları ve bu artışın geçici olması gibi nedenlerle bu tedavi yaklaşımı çok az sayıda hastada uygulanabilmiştir (42, 55).

3. Gen tedavisi

Son yıllarda hastalığı tamamen ortadan kaldırmak amacıyla gen tedavisi çalışmaları yoğunlaşmış ancak talasemide henüz başarılı sonuç alınamamıştır. Ancak en kesin tedavi yönteminin bozuk genin düzeltilmesiyle hemolitik anemilerin bu en ağır şeklinin ortadan kalkacağına inanılmaktadır (42, 56).

BETA-TALASEMİ MAJOR'DE PROGNOZ

Talasemi majorda prognoz hakkında kesin bir şey söylemek zordur. Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalıklarda populasyon taramaları ile taşıyıcıların meydana çıkarılması, prenatal tanı, hasta tedavisinde düzenli kan transfüzyonu, şelasyon tedavisi, son olarak da kemik iliği transplantasyonu prognozu değiştiren önemli ilerlemelerdir. Erken çocuklukta veya ikinci dekadın başına kadar ölümler ciddi anemiye yol açan uygun olmayan transfüzyonlar, kardiyak yetmezlik, aritmi, enfeksiyonlar, kanama ve trombositopeniye neden olan hipersplenizm veya araya giren başka enfeksiyonlardan olur. İkinci ve üçüncü dekad ölümleri özellikle myokardı tutan demir yüklenmesinden kaynaklanır.

Eğer çocuğa uygun transfüzyon ve şelasyon yapılırsa ve ciddi enfeksiyonlar veya araya giren hastalıklar önlenir ise ikinci bazen üçüncü dekata kadar yaşayabilir (2,6).

TALASEMİ SENDROMLARINDA PRENATAL TANI VE KORUNMA

Kronik hemolitik anemi ve inefektif eritropoezis ile karakterize olan homozigot beta-talasemiye ve taşıyıcılarına ülkemizde oldukça sık rastlanılmaktadır. Sürekli kan verilmesi, splenektomi ve demir bağlayıcı ajanların kullanılmasına karşın, dünyanın her yerinde yirmi yıl kadar yaşayabilen ağır klinik seyirli beta-talasemi majorlu vakaların aile ve ülkelerine yükledikleri ekonomik sorun büyüktür. Bununla birlikte ailelerin ruhsal çöküntüleri büyük boyutlara ulaşmakta ve hasta çocuk sahibi olmak istememektedirler. Beta-talasemi ve orak hücreli aneminin sık olduğu ülkelerde bu nedenlerle doğum öncesi tanıya gidilerek hasta çocuk doğumu önlenmeye çalışılmaktadır.

Korunmada en iyi yöntemlerden biri taşıyıcıları tespit ederek genetik danışma verilmesidir. Ülkemiz talasemi özellikle beta-talasemi açısından riskli ülkeler arasında yer almaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalar beta-talasemi sıklığının %2.1 civarında olduğunu göstermiştir (5). Bu sayı oldukça yüksek olduğundan, ülkemizde de hemoglobinopatilerin doğum öncesi tanımlanmasının gerekli olduğu kararlaştırılmıştır (57).

Henüz kesin tedavisi olmasa da ekip çalışması ile önlenmesi artık mümkündür.

Kalıtsal kan hastalıklarının önlenmesinde;

- a. Toplumun eğitilmesi ve bilinçlendirilmesi
- b. Taşıyıcıların belirlenmesi
- c. Bölgesel mutasyonların saptanması
- d. Tedavi ve genetik danışmanlık
- e. Ve doğum öncesi tanının tümünün birden uygulanması gereklidir.

Doğum öncesi tanının uygulanmaya başlanması , artık hastalıklı çocuk doğumunun engellenmesini mümkün kılmıştır. Bu noktadan sonrası toplumdaki taşıyıcıların belirlenmesi aşamasına gelinmiştir.

Bir toplumda taşıyıcılık oranı ne kadar yüksekse , rastlansal olarak iki taşıyıcının evlenme ve hasta çocuk sahibi olma olasılığı da o kadar yüksek

olacaktır. Bundan dolayıdır ki toplumlarda talasemi bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmakta ve hasta çocukların doğmasını engelleyecek kontrol programları oluşturulmaktadır. Bu kontrol programları; hem toplumda taşıyıcıları saptar ve risk altındaki (yani çiftin her ikisinin de taşıyıcı olduğu) çiftleri belirler hem de bu çiftlerin sağlıklı çocuk sahibi olmalarını sağlamak üzere anne karnında tanı (prenatal tanı) imkanı sağlar. Kalıtsal taşıyıcıları saptamak oldukça kolaydır. Bu bireyler hafifçe kansız bulunurlar. Bu nedenle de halk arasında kan şurubu olarak bilinen demir preparatları kullanırlar. Ancak bu tedaviden yarar görmezler. Bu arada yapılacak basit bir kan sayımı ile hekim, talasemi taşıyıcılığından kuşkulandır ise yapılacak Hb elektroforezi ile taşıyıcılık net olarak ortaya konur.

Taşıyıcıların belirlenmesi için en uygun dönem evlenmeden önce yapılacak taramalardır. Bu şekilde yapılacak taramalar sonucunda iki taşıyıcının evlilikleri halinde onların bilinçlendirilmesi ve prenatal tanı ile sorunun büyük ölçüde çözülebileceği düşünülmektedir (1, 3, 4, 58).

Beta-talasemi sıklığının yüksek olduğu yerlerde evlenecek çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taramaları ve taşıyıcı olduğu belirlenenlerin eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Bu amaçla insidansın yoğun olduğu bölgelerde konferanslar düzenlenerek halk bilgilendirilmelidir.

Prenatal tanıda 1974 yılından beri fetal eritrositlerde invitro hemoglobin sentezi yaptırılması ile beta/gama oranına bakılarak gebeliğin 18-22. haftaları arasında prenatal tanı konulmaktadır.

Son yıllarda tanının gebeliğin ileri dönemlerinde konulması gibi sakıncaları nedeniyle fetal DNA analizi ile çalışılmaya başlanmıştır. Bu yöntemle fetal koryon villusu örneklerinden DNA izole edilerek beta-talasemi mutasyonları incelenmektedir. Bu yöntem gebeliğin 8-10. haftalarında uygulanabiliyor olması nedeniyle daha avantajlıdır (1, 42, 44, 59, 60, 61, 62).

Tarama testleri ve prenatal tanı çalışmalarının sonunda Sardinya, Yunanistan, Kıbrıs ve Ferrara gibi beta-talaseminin sık görüldüğü ülkelerde beta-majorlu çocuk doğum oranı %70-90 oranında azalmıştır (1, 2). İşte bu taramayı başlatabilmek için o bölgedeki beta-talasemi taşıyıcı prevalansının bilinmesi gereği vardır. Bizde yöremizdeki beta-talasemi taşıyıcı sıklığını

belirleyip evlilik öncesi tarama için yeterli riskin olup olmadığını tespit etmeyi amaçlıyoruz.

BETA-TALASEMİ TAŞIYICILARINDA TANI VE AYIRICI TANI

Talasemi taşıyıcılığı tanısının gerçek önemi genetik danışmanlık açısından önemlidir. Anne ve baba talasemi taşıyıcısı değilse, talasemi taşıyıcılığını veya talasemi majoru kendi çocuklarına geçirmeleri söz konusu değildir. Anne ve baba talasemi taşıyıcısı iseler doğacak çocuklarının %25'nin normal, %50'sinin talasemi taşıyıcısı ve %25'nin de talasemi major olma riski vardır. Eğer anne ve baba dan biri talasemi taşıyıcısı ise; çocukların talasemi taşıyıcısı olması %50 ihtimalle gerçekleşir. Talasemi taşıyıcıları tamamen sağlıklıdır ve talasemi taşıyıcılığını kendilerinden sonraki kuşaklara hiç farkında olmaksızın geçirirler. Sağlıklı nesil oluşturulabilmesi için taşıyıcı bireylerin birbiriyle evlenmemeleri uygun olacaktır. Bunun içinde taşıyıcıların tespit edilmesi gereklidir.

İlk adım olarak oldukça basit testler kullanılarak normal kişilerden, şüpheli talasemi taşıyıcıları ayırt edilir. İkinci basamakta ise daha spesifik testler uygulanarak talasemi taşıyıcılığı tanısı kesinleşir.

Alfa ve beta-talasemi taşıyıcılarında genellikle eritrositler mikrositik ve hipokromiktir. Tanıda ilk basamak olarak, bu özelliğe sahip eritrositlerin varlığını göstermek önemlidir. Tam kan sayımı aletlerle otomatik olarak veya tek tüp osmotik frajilite testi ile hipokromik eritrositlerin varlığını göstererek başlanır. Daha sonra ilave testler yapılır. Beta-talasemi taşıyıcılarında genellikle HbA2 konsantrasyonunun artması beta-talasemi taşıyıcılığı tanısında kıymetli ve diagnostik bir bulgudur. Beta-talasemi taşıyıcılığı, hipokromik mikrositik anemi, azalmış eritrosit osmotik frajilitesi ve HbA2 veya HbF veya her ikisinin de artması ile karakterize olup globin zincir sentezindeki denge bozulmuştur.

Bu tarife uymayan beta-talasemi taşıyıcılar, atipik taşıyıcılar grubuna girer. Bunlarda eritrosit indeksleri ve HbA2 düzeyleri normal olup globin zincir sentez hızındaki dengesizliğin gösterilmesi ile tanı konur. Bunlar sessiz beta-talasemi olarak tanımlanırlar ve taramalarda gözden kaçarlara.

Birinci basamak testi olarak tek tüp OFT ve eritrosit morfolojisi incelenebilir. Eğer bu iki testlerden biri veya her ikisi birden anormal ise ikinci basamak testi olarak eritrosit indeksleri ölçülmeli ve hemogloblin elektroforezi yapılmalıdır. Serum demiri veya ferritin düzeyleri ölçülmelidir.

Bu test sonuçlarına göre:

1. Tek tüp OFT pozitif ve eritrosit indeksleri anormalse ve hemogloblin elektroforezinde HbA2 yüksek ise beta-talasemi taşıyıcı tanısı konur.
2. Tek tüp OFT pozitif ve eritrosit indeksleri anormal ise, Hb elektroforezinde HbA2 normal düzeyde bulunmuşsa, serum demiri veya ferritin veya çinko protoporfirini ölçülür. Serum demiri veya ferritin düzeyleri düşüğe veya çinko protoporfirini yükselmişse (50 mikro gr/dl nin üstü) demir eksikliği söz konusudur.
3. Tek tüp OFT pozitif, eritrosit indeksleri anormal, HbA2 normal, serum demiri de normal ise, alfa talasemiden şüphelenilir. Hb H inklüzyon cisimciklerine bakılır. Eğer pozitif ise tanı alfa talasemidir.
4. Tek tüp OFT pozitif, eritrosit indeksleri anormal, HbA2 normal, fakat HbF yüksek ise; delta-beta talasemi veya here diter persistan fetal hemogloblin olabilir. (5, 63, 64, 65).

Eritrosit indeksleri ve Hb elektroforezi normal ise bu normal bir kişidir. Başka teste gerek yoktur.

Demir eksikliğinde de eritrosit indeksleri azalmıştır ve OFT pozitifdir. Ya da aynı kişide hem demir eksikliği hem de talasemi taşıyıcılığı mevcut olabilir (66). Günlük uygulama da talasemi taşıyıcılığı demir eksikliğinden ayrılmalıdır. Eritrositler hipokrom mikrositer oldukları için demir eksikliği anemisi ile kolayca karıştırılabilir ve hatalı olarak demir tedavisi uygulanabilir. Birbirine çok benzeyen hematolojik özellikler gösteren bu iki hastalığın ayırımında kullanılmak üzere çeşitli formüller geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Mentzer indeksinde MCV/RBC 13'den küçükse beta-talasemi taşıyıcılığı lehine, 13'den büyükse demir eksikliği anemisi lehine değerlendirilmelidir.(1,2,67,69). Mentzer indeksi ofislerde beta-talasemi tarama testi olarak kullanılabilir (1). Mikrositik anemilerin ayırıcı tanısında eritrosit sayısı iyi bir belirleyicidir. Beta-talasemi taşıyıcılığında eritrosit sayısında artış var iken demir eksikliği anemisinde bu artış görülmez (1, 2, 6). Beta-talasemi taşıyıcılığı ve demir

eksikliği ayırıcı tanısında demir metabolizmasını yansıtan testler olan; serum demir düzeyi, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, serum ferritin , serbest eritrosit protoporfirini ölçümlerinden de yararlanılır (1, 2, 3, 6, 64, 68).

Ferritin vücutta majör depo proteindir. Serum ferritin düzeyi vücut demir depolarını yansıtır. Düşük serum ferritini ve yüksek serum transferrin reseptörü demir eksikliği için tanısaldır ve demir eksikliğinin diğer mikrositer anemi sebepleri olan talasemiler, kronik enfeksiyon anemisi ve sideroblastik anemiden ayrılmasında kullanılan güvenilir bir testtir (1, 4, 6, 70). Demir eksikliği anemisinde serum ferritin veya demir düzeyi azalırken beta-talasemi taşıyıcılarında normal sınırdadır (71).

Değişik hemoglobinopatileri ayırt için en uygun yöntemler HPLC veya Hb elektroforezidir. HbA2 miktarının tayini içinde HPLC ve mikrokolon kromatografisi uygun yöntemlerdir (63).

HPLC, Mikrokolon kromatografisi ve Alkalin pH hemoglobin elektroforezi tekniklerinden her biri HbA2 düzeyinin ölçümü için tavsiye edilen güvenilir metodlardır. Beta-talasemi trait kesin tanısı için artmış HbA2 seviyesinin ve azalmış beta zincir sentezinin gösterilmesi gerekir (1, 2, 3, 6, 63, 64).

Neonatal dönem hariç, globin zincir sentezinde bozukluk düşünülen bireylerde tam kan sayımı yapılmalıdır.

Talasemi ve orak hücreli anemi gibi unstable hemoglobinlerden şüpheleniliyorsa kan sayımına ek olarak periferik yayma yararlı olur.

Hb H, orak hücreli anemi yada unstable Hb gibi hemolize yol açan nedenlerden şüphe ediliyorsa retikülosit sayımı yararlı olur.

Kan sayımı ve yayma sonuçlarına göre hemoglobinopatiden şüpheleniliyor ise normal ve varyant hemoglobin ayırımı için ek ayırıcı testlere ihtiyaç vardır.

• **Alkalin pH (pH 8.2-8.6) cellulose acetate hb elektroforezi ile asit pH (6.0-6.2) citrate agar veya agarose gel hemoglobin elektroforesis kullanımı;** bazı yüksek affiniteli hemoglobinler asit pH'da anormal hareket ederken alkalin pH'da normal hareket etmektedir. Bu nedenle alkalin pH elektroforezi normal olduğunda, yüksek affiniteli Hb'den şüpheleniliyorsa araştırmak için asit pH elektroforezi kullanılmalıdır.

eksikliği ayırıcı tanısında demir metabolizmasını yansıtan testler olan; serum demir düzeyi, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, serum ferritin , serbest eritrosit protoporfirini ölçümlerinden de yararlanılır (1, 2, 3, 6, 64, 68).

Ferritin vücutta majör depo proteinidir. Serum ferritin düzeyi vücut demir depolarını yansıtır. Düşük serum ferritini ve yüksek serum transferrin reseptörü demir eksikliği için tanısaldır ve demir eksikliğinin diğer mikrositer anemi sebepleri olan talasemiler, kronik enfeksiyon anemisi ve sideroblastik anemiden ayrılmasında kullanılan güvenilir bir testtir (1, 4, 6, 70). Demir eksikliği anemisinde serum ferritin veya demir düzeyi azalırken beta-talasemi taşıyıcılarında normal sınırdadır (71).

Değişik hemoglobinopatileri ayırt için en uygun yöntemler HPLC veya Hb elektroforezidir. HbA2 miktarının tayini içinde HPLC ve mikrokolon kromatografisi uygun yöntemlerdir (63).

HPLC, Mikrokolon kromatografisi ve Alkalın pH hemoglobin elektroforezi tekniklerinden her biri HbA2 düzeyinin ölçümü için tavsiye edilen güvenilir metodlardır. Beta-talasemi trait kesin tanısı için artmış HbA2 seviyesinin ve azalmış beta zincir sentezinin gösterilmesi gerekir (1, 2, 3, 6, 63, 64).

Neonatal dönem hariç, globin zincir sentezinde bozukluk düşünülen bireylerde tam kan sayımı yapılmalıdır.

Talasemi ve orak hücreli anemi gibi unstable hemoglobinlerden şüpheleniliyorsa kan sayımına ek olarak periferik yayma yararlı olur.

Hb H, orak hücreli anemi yada unstable Hb gibi hemolize yol açan nedenlerden şüpheleniliyorsa retikülosit sayımı yararlı olur.

Kan sayımı ve yayma sonuçlarına göre hemoglobinopatiden şüpheleniliyor ise normal ve varyant hemoglobin ayırımı için ek ayırıcı testlere ihtiyaç vardır.

- **Alkalın pH (pH 8.2-8.6) cellulose acetate hb elektroforezi ile asit pH (6.0-6.2) citrate agar veya agarose gel hemoglobin elektroforesis kullanımı;** bazı yüksek affiniteli hemoglobinler asit pH'da anormal hareket ederken alkalın pH'da normal hareket etmektedir. Bu nedenle alkalın pH elektroforezi normal olduğunda, yüksek affiniteli Hb'den şüpheleniliyorsa araştırmak için asit pH elektroforezi kullanılmalıdır.

Mikrokolon kromatografisi ile Hb A2 tayini:

Beta-talasemi taşıyıcılığının kesin tanısı için Hb A2 düzeyinin belirlenmesinde güvenilir bir metottur. Varyant hemoglobinlerin tanınmasında alkalın pH Hb elektroforezi ile mikrokolon kromatografisi kombine edilmelidir.

High-performance liquid chromatography (HPLC): Varyant Hb'lerin kantitatifasyonunda ve ileri ayırımında Hb F ve HbA2 'nin tespiti ve kantitatifasyonunda kullanılması uygundur. Tüm Hb farklılıklarını ayırt edebilecek düzeydedir.

Beta-talasemi taşıyıcılarının tanısında uygulanacak testler eritrosit indeksleri ve HbA2 kantitatifasyonudur. Beta-talasemi taşıyıcılığı dışlandığında Hb elektroforezi ve alternatif testlerle orak hücre taşıyıcılığı, HbE ve HbO Arab ayırt edilmelidir.

HbS için: Hb elektroforezi ve alternatif testler uygulanmalıdır. **Alfa-talasemi taşıyıcılığı için:** Eğer demir eksikliği dışlanmış ise ve HbA2 normal ise alfa-talasemi taşıyıcılığı düşünülür. HPLC normal ise alfa-talasemi taşıyıcılığı dışlanır. Alfa-talasemi taşıyıcılığının kesin tanısı moleküler düzeyde alfa-gen yapılarının incelenmesi ile mümkündür.

Hb C ve Hb D-punjab: Hb elektroforezi ile Hb S'den ayırım yapılır.

Hb O Arab: Hb elektroforezi ile Hb S dışlanır.

Hb E: Eritrosit indeksleri ve HbA2 düzeyi ile beta-talasemiden ayırt edilir.

Hb Lepore ve delta-beta talasemi taşıyıcılığı: Beta-talasemi taşıyıcılığı ile aynı.

Hb Lepore-Boston elektroforetik mobilite bakımından HbS ile benzerdir.

OLGULAR VE YÖNTEMLER

Gaziantep il merkezinde beta-talasemi taşıyıcı sıklığının belirlenmesi amacı ile planlanan bu çalışma Gaziantep il merkezindeki ilköğretim okullarında gerçekleştirildi.

1. Örnek grubunun belirlenmesi:

Olgular, toplumdaki talasemi sıklığını en iyi ve en sağlıklı yansıtacağı düşüncesiyle ilk öğretim okullarından seçildi. Gaziantep Milli Eğitim Müdürlüğü'nden Gaziantep Büyükşehir Belediyesi sınırları içindeki ilköğretim okul sayısı, okullardaki şube sayısı ve şubelerdeki öğrenci sayıları alındı. Gaziantep Büyükşehir Belediyesi sınırları içinde 1999- 2000 öğretim yılında toplam 165.877 ilköğretim öğrencisi mevcuttu. Önceki araştırmalarda ülkemizde beta-talasemi taşıyıcılığı sıklığının % 2.1 oranında olduğu belirtilmekteydi (5). Bu bilgiye ilişkin istatistiksel formüllerle çalışılacak örnek sayısı yaklaşık 2165 olarak belirlendi. Ancak araştırmanın daha sağlıklı olabilmesi için yaklaşık 2500 öğrencinin çalışmaya alınmasına karar verildi(p: 0.02, d: 0.006, α : 0.05, N: 165.877) (72).

Gaziantep Büyükşehir Belediyesi sınırları içindeki 114 ilköğretim okulunda toplam 3192 şube bulunuyordu. Böylece bir şubede ortalama 50 öğrenci olacağı hesaplandı. Araştırmaya alınacak 2500 öğrenci, devamsızları da göz önüne alırsak yaklaşık olarak 60 şubede bulunacağı tahmin edildi. Toplam 60 şubenin araştırmaya alınacağı tespit edildikten sonra bütün ilköğretim okullarındaki şubeler arasından sistematik örnekleme yöntemi ile toplam 60 şube seçildi. Bu 60 şube aynı sayıdaki ilköğretim okuluna denk geliyordu. Bu ilköğretim okullarının Gaziantep ili içerisinde homojen bir şekilde dağıldığı görüldü. Anketle öğrencilerin nüfusa kayıtlı olduğu yerlere göre memleketleri çıkarıldı. Tablo VI da öğrencilerin memleketlerine göre dağılımı verilmiştir.

Tablo VI Olguların Memleketlerine Göre Dağılımı

Memleket	Sayı	%
Gaziantep	1868	76.6
Şanlı Urfa	230	9.4
Kahramanmaraş	93	3.22
Kilis	70	2.9
Adıyaman	69	2.8
Diğer iller	109	4.46
Toplam	2439	100

2. Örneklem grubunun tek tüp OFT ile taranması

Bu çalışmada büyük ekseriyetle Bianco ve ark. (73)'nın önerdikleri şekilde Tablo VII'deki basamaklar uygulandı.

Tablo VII Beta-Talasemi Taşıyıcılığı Tarama Basamakları

Tek tüp OFT	Pozitif	Pozitif	Pozitif
HbA2	Azalmış	Artmış	Normal
HbF			Yüksek
Demir veya Ferritin	Düşük	Normal veya yüksek	Normal
SONUÇ	Demir eksikliği anemisi	Heterozigot beta-talasemi	Heterozigot Delta-beta-talasemi, Persistan HbF, Diğer nedenler

Tek Tüp Osmotik Frajilite Testi (OFT)'nin uygulanması:

2437 öğrenciye ilkönce Silvestroni ve Bianco (74)'nin tanımladıkları yöntemine uygun olarak tek tüp OFT uygulandı. Tek tüp OFT, kırmızı kürelerin hipotonik tuzlu suda osmotik direncini ölçen bir yöntemdir. Normal eritrositler hipotonik tuzlu su solusyonlarında tamamen lizise uğrarken hipokrom mikrositer eritrositler yüzey/volüm oranının artmasından dolayı daha az lizise uğrar, yani osmotik frajiliteleri azalmıştır. Eritrositlerin hipotonik tuzlu suda osmotik frajilitelerinin azalmış olup olmadığını gösteren bu test için gerekli solusyonların hazırlanması ve testin yapılması için aşağıdaki işlemler uygulandı.

a) Solusyonların hazırlanması:

I. Stok solusyon: %10 NaCl tamponlu solusyon

1.54 mol/L NaCl (90 gr)

0.0961 mol/L Na₂HPO₄ (13.65 gr)

0.0156 mol/L NaH₂PO₄. 2H₂O (2.43 gr)

1 litreye distile su ile tamamlandı.

II. %1 NaCl tamponlu solusyon:

%10'luk stok solusyondan hazırlandı.

III. Tamponlu % 0.36 NaCl solusyonu (test Solusyonu):

%1 NaCl solusyonundan 360 ml. alındı.

Distile su ile 1 litreye tamamlandı.

b) Yöntem:

Bir tüpe 5 ml. %0.36 NaCl test solusyonu kondu. Diğer bir tüpe de kör için 5 ml. distile su kondu. Daha sonra her iki tüpe otomatik pipet ile 20 mikrolitre kan 2-3 defa boşaltma işlemi ile boşaltıldı. Yaklaşık 3-5 dk beklendikten sonra tüpler çalkalandı. Daha sonra uygun ışıklı ortamda tüpler incelendi. Distile sudaki tam hemoliz ile %0.36 NaCl içeren test solusyonundaki hemoliz

Talasemi tarama testi ile HbA2 değerleri kontrol edildi ve varyant hemoglobinler tekrar gözden geçirildi.

5. Verilerin değerlendirilmesi

Verilerin istatiksel açıdan değerlendirilmesinde SPSS (6.0) programı kullanılmıştır. Bağımsız grupların özelliklerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda ki kare testi, bağımsız grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında ise ikili gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, çoklu gruplarda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya alınan yaşları 5-16 arasında (Ort±SD10.5±2.3) değişen 2439 öğrencinin cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII. Araştırmaya Alınan 2439 Öğrencinin Cinsiyetine Göre Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Erkek	1353	55.5
Kız	1086	44.5
Toplam	2439	100

Bu öğrencilerin 1353'ü (%55.5) erkek, 1086'sı (%44.5) kızdı.

Çalışmaya alınan 2439 ilköğretim okul öğrencilerine uygulanan tek tüp OFT sonuçları Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX Olgulara Uygulanan OFT Sonuçlarının Dağılımı

OFT	Sayı	%
Pozitif	115	4.71
Negatif	2322	95.3
Test dışı	2	0.08
Toplam	2439	100

OFT uygulanan 2437 olgudan 115'inde (% 4.7) OFT pozitif, 2322'sinde (%95.3) OFT negatif bulunmuştur. 2439 olgunun ikisinden kan alınamadığından tek tüp OFT testi uygulanamayıp çalışma dışı bırakılmıştır.

Tek tüp OFT pozitif bulunan 115 olgunun CAE ile çalışılan HbA2 dağılımı Tablo X'da verilmiştir.

Tablo X. Olguların CAE'le Çalışılan HbA2 Değerine Göre Dağılımı

HbA ₂	Olgu Sayısı	%
< 4.1	55	47.8
≥ 4.1	60	52.1

115 olguya uygulanan CAE sonucunda HbA₂ :4.1 altında 55 olgu (%47.8), HbA₂: 4.1 ve üzerinde olan 60 olgu (%52.1) tespit edilmiştir.

115 olguda CAE ile HbF dağılımı Tablo XI'de verilmiştir.

TabloXI. 115 Olgunun CAE Çalışılan HbF Değerine Göre Dağılımı

HbF (%)	Olgu sayısı	%
≥ 2	7	6.0
< 2	108	93.9

115 olguya uygulanan CAE sonucunda HbF: 2 ve üzerinde 7 olgu (%6.0), HbF: 2 altında 108 olgu (%93.9) tespit edilmiştir. Hb F'in yüksek bulunduğu 7 olgu aynı zamanda HbA₂ değeri 4.1 ve üzeri olan olgular içinde yer almaktaydı.

115 olguda çalışılan serum demir düzeyi dağılımı tablo XII'de verilmiştir.

Tablo XII. 115 Olgunun Serum Demir Düzeyine Göre Dağılımı

Serum demiri	Olgu sayısı	%
< 50 mcg/dl	25	21.7
≥ 50 mcg/dl	90	78.2

115 olguda çalışılan kan serum demir düzeyine göre 50 mcg/dl den düşük 25 olgu (%21.7), 50 mcg/dl üstünde 90 olgu (%78.2) tespit edilmiştir.

115 olguda çalışılan serum ferritin düzeyi dağılımı Tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. 115 Olgunun Serum Ferritin Düzeyine Göre Dağılımı

Ferritin	Olgu sayısı	%
≤16 ng/ml	25	21.7
>16 ng/ml	90	78.2

115 olgudan, serum ferritin düzeyi 16 ng/ml altında 25 olgu (%21.7), 16 ng/ml üstünde 90 olgu (%78.2) olduğu tespit edilmiştir.

CAE ile HbA₂ değeri 4.1 ve üzerinde bulunan 60 olguya uygulanan HPLC ile çalışılan HbA₂ dağılımı Tablo XIV'de verilmiştir.

Tablo XIV 60 Olgunun HPLC ile Çalışılan HbA₂'ye Göre Dağılımı

HbA ₂ (%)	Olgu sayısı	%
< 4	31	51.6
≥ 4	29	48.3

HPLC çalışılan 60 olguda HbA₂ 4'ün altında 31 olgu (%51.6), 4 ve üzerinde 29 olgu (%48.3) tespit edilmiştir.

HPLC ile incelenen 60 olgunun HbF değeri dağılımı Tablo XV'de verilmiştir.

Tablo XV. 60 Olgunun HPLC ile Çalışılan HbF'e Göre Dağılımı

Hb F (%)	Ogu sayısı	%
< 2	53	88.3
≥ 2	7	11.6

60 olguya uygulanan HPLC de HbF : 2 nin altında 53 olgu (%88.3), HbF : 2nin üzerinde 7 olgu (%11.6) tespit edilmiştir.

İncelemeye alınan tüm olguların tanılarına göre dağılımı Tablo XVI'da verilmiştir.

Tablo XVI Tarama Sırasında OFT Değeri Pozitif Bulunan Olguların Tanılarına Göre Dağılımı

TANI	Sayı	%
Beta Talasemi Taşıyıcısı	29	25.2
Demir Eksikliği Anemisi	25	21.7
Sadece HbF yüksekliği	0	0.0
Elektroforezi Normal	61	53.0
TOPLAM	115	%100

29 olguda yüksek HbA2 değerleri ile karakterize beta-talasemi taşıyıcılığı, bu vakalardan 7 tanesinin aynı zamanda HbF değerleri yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca 25 olguda izole demir eksikliği anemisi belirlenmiş, anormal hemoglobin ve sadece HbF yüksekliğine hiç rastlanmamıştır. Toplam 61 olguda ise OFT değeri pozitif olmasına karşın hemoglobin elektroforezi normal bulundu.

Beta-talasemi taşıyıcısı 29 olgunun elektroforez sonuçlarına göre dağılımı Tablo XVII'de verilmiştir.

Tablo XVII Tüm Öğrenciler İçerisinde Beta-talasemi Taşıyıcılığı Bulunan 29 Olgunun Elektroforez Sonuçları

Elektroforez sonucu	Sayı	%
Sadece HbA2 Yüksekliği	22	0.9
HbA2 ve HbF yüksekliği	7	0.3
Toplam Beta-Talasemi Taşıyıcı	29	1.18

22 olguda (%0.9) sadece HbA2 yüksekliği varken, 7 olguda (%0.3) ise HbA2 ile birlikte HbF yüksekliği de vardı. Böylece Gaziantep il merkezinde HbA2 yüksekliği ile karakterize beta-talasemi taşıyıcı sıklığı % 1.18 olarak bulundu.

Aşağıda verilen Tablo XVIII'de 29 beta-talasemi taşıyıcısı olgunun memleketlerine göre dağılımı verilmiştir.

Tablo XVIII Beta-Talasemi Taşıyıcı 29 Olgunun Memleketlerine Göre Dağılımı

Memleket*		Sayı	%
Gaziantep	Örnek sayısı	1868	76.6
	Taşıyıcı	22	1.17
Şanlı Urfa	Örnek sayısı	230	9.4
	Taşıyıcı	3	1.3
Kahramanmaraş	Örnek sayısı	93	3.8
	Taşıyıcı	3	3.22
Kilis	Örnek sayısı	70	2.9
	Taşıyıcı	0	0
Adıyaman	Örnek sayısı	69	2.8
	Taşıyıcı	1	1.4
Diğer iller	Örnek sayısı	109	4.46
	Taşıyıcı	0	0
Toplam	Örnek sayısı	2439	100
	Taşıyıcı	29	1.18

* Öğrencilerin nüfusa kayıtlı olduğu yerlere göre çıkarılmıştır.

Olgulardan 22'si Gaziantep, 3'ü Şanlı Urfa, 3'ü Kahramanmaraş ve 1 olgu da Adıyaman nüfusuna kayıtlı idi. Kilis'te ve diğer iller diye belirtilen tabloda yer almayan illerde hiç taşıyıcıya rastlanmamıştır. Bu gruplar arasında taşıyıcılık oranları ayrı ayrı incelendiğinde; Gaziantep ilinde %1.17, Şanlı Urfa'da %1.3, Kahramanmaraş'ta %3.22, Adıyaman'da %1.4 olduğu tespit edildi. Bu gruplar arasında taşıyıcılık oranlarının istatistiksel karşılaştırılması yapıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Beta-talasemi taşıyıcı 29 olgunun tümünün demografik ve hematolojik özellikleri Ek I'de verilmiştir.

Beta-talasemi taşıyıcı 29 olgunun hematolojik parametreler açısından değerlendirilmesi Tablo XIX'da verilmiştir.

Tablo XIX Beta-Talasemi Taşıyıcı Tanısı Alan Olguların Hematolojik Parametreler Açısından Değerlendirilmesi

Hematolojik Değerler	Ortalama	SD	Dağılım Aralığı
Eritrosit ($10^6/mm^3$)	5,70	0,36	5,05-6,35
Hb (g/dl)	11,06	0,81	9,30-13,40
Hct (%)	35,15	2,86	30,40-43,30
MCV (fl)	61,70	3,34	56,90-68,80
MCH (pg)	19,40	1,08	17,80-22,00
MCHC (g/dl)	31,44	1,12	29,20-34,10
HbA2 (%)	5,71	0,60	4,70-7,2
Demir (ug/dl)	90.03	6.38	12,00-163,00
Ferritin (ng/dl)	45.78	39.60	6,10-232,10

OFT pozitifliği olan 115 öğrenci arasında , hematolojik değerlerine göre 25 olguda izole demir eksikliği anemisi bulunmuştur. Bu grubun hematolojik değerleri Tablo XX'de sunulmuştur.

Tablo XX Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Konulan Olguların Hematolojik Parametreler Açısından Değerlendirilmesi (Olgu Sayısı: 25)

Hematolojik Değerler		Ortalama	SD	Dağılım Aralığı
Eritrosit	($10^6/\text{mm}^3$)	4,79	0,41	3,91-5,72
Hb	(g/dl)	11,00	2,07	7,20-14,20
Hct	(%)	34,60	5,04	24,10-42,60
MCV	(fl)	72,24	9,45	57,00-87,00
MCH	(pg)	22,98	3,99	16,80-28,40
MCHC	(g/dl)	31,66	1,80	27,80-34,90
HbA2	(%)	3,46	0,78	2,00-4,90
Demir	(ug/dl)	31,72	27,51	1,00-92,00
Ferritin	(ng/dl)	6,84	8,71	0,89-39,10

Demir eksikliği anemisi tanısı konulan bu 25 olgunun hematolojik özellikleri Ek II'de verilmiştir.

OFT değeri pozitif olup hemoglobin elektroforezi normal bulunan 61 olgunun hematolojik parametreler açısından değerlendirilmesi Tablo XXI'de verilmiştir.

Tablo XXI OFT Değeri Pozitif Olup Hemoglobin Elektrofrezisi Normal Olan Olguların Hematolojik Değerlendirilmesi (Olgu Sayısı:61)

Hematolojik Değerler	Ortalama	SD	Dağılım Aralığı
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4.86	0.30	4.21-5.56
Hb (g/dl)	13.46	0.76	12.20-15.60
Hct (%)	40.46	2.72	34.30-45.80
MCV (fl)	83.07	3.26	75.80-90.00
MCH (pg)	27.21	2.05	22.10-30.90
MCHC (g/dl)	33.29	1.17	31.10-37.80
HbA2 (%)	3.91	1.10	2.10-7.80
Demir (ug/dl)	91.13	40.16	5.00-200
Ferritin (ng/dl)	40.68	27.89	15.30-197.00

Beta-talasemi taşıyıcı ve demir eksikliği anemisi olguların hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması Tablo XXII'da verilmiştir.

Tablo XXII Beta-Talasemi Taşıyıcı ve Demir Eksikliği Anemisi Olgularında Hematolojik Değerlerin Karşılaştırılması

	Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Fe (ug/dl)	Ferritin (ng/dl)
Fe eksikliği	4.79	11,00	34.60	72.23	22.98	31.66	31.72	6.83
Taşıyıcı	5.70	11.06	35.14	61.69	19.40	31.44	90.03	45.78
P	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.001	<0.001

Tablo XXII'de görüldüğü gibi beta talasemi taşıyıcısı ve demir eksikliği anemisi tanısı alan olgular arasında Hb, Hct, MCHC değerleri bakımından anlamlı fark bulunamadı. Buna karşın beta-talasemi taşıyıcılarda eritrosit sayısı ($p < 0.01$), demir ($p < 0.001$) ve ferritin ($p < 0.001$) değerleri demir eksikliği anemilerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu. MCV ve MCH değerleri ise taşıyıcılarda anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p < 0.01$) ve ($p < 0.01$).

RDW (Red cell distribution width) değerinin tanılara göre analizi Tablo XXIII'de verilmiştir.

Tablo XXIII RDW Değerinin Tanılara Göre İstatiksel Analizi

Tanı	Sayı	Ortalama	SD	Dağılım
Normal	61	10.20	0.74	9.0-11.9
Fe eksikliği	25	11.06	1.26	9.2-13.4
Taşıyıcı	29	11.37	1.12	9.8-15.7
Toplam	115	10.77	1.06	9.0-15.7

Tanı grupları arasında RDW değeri farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0002$, Kruskal-Wallis istatistik testi kullanıldı). Normal gruba göre demir eksikliği anemisinde ve talasemi taşıyıcılığında RDW değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.001$). Taşıyıcı ile demir eksikliği arasında ise anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Kalitsal hastalıklar mutant genler sonucu oluşurlar. Eğer mutasyonun olduğu kromozomlar otozomal kromozomlarda ise o zaman otozomal kalıttan bahsedilir. Eğer mutant gen X kromozomu üzerinde ise o zaman da X'e bağılı veya sekse bağılı kalıtım söz konusudur. Mutasyon sadece homolog kromozomlardan birisinde olduğu zaman genetik özellik ortaya çıkabiliyorsa heterozigot, eğer her iki gen çiftinde birden izleniyorsa homozigot durumdan söz edilir. Farklı bir deyişle bir genetik özellik kendisini heterozigot iken de gösterebiliyorsa bu durumda dominant kalıttan bahsedilir. Eğer genetik özellik kendisini en çok homozigot durumda iken gösterebiliyorsa bu özellik resesif kalıtımla geçiyordur (75).

Talasemi, Mendelian kurallarına göre otozomal resesif kalıtım özelliğine sahiptir. Yani kalıttasal taşıyıcılık söz konusudur. Toplumda hiçbir hastalık bulgusu taşımayan, tamamen normal bir yaşam süresi ve yaşam kalitesine sahip bazı bireyler bu genetik defekti resesif bir karakter olarak taşımaktadırlar. Taşıyıcı bir birey normal bir birey ile evlenirse doğacak çocukları, normal veya taşıyıcı olacaktır. Yani görünür bir sorun olmayacaktır. Ancak bu taşıyıcı bireyler yine kendileri gibi taşıyıcı bir birey ile evlenirlerse, işte o zaman her doğacak çocukları için %25 hasta doğma olasılığı vardır (75).

Kalitsal hastalıklar içinde dünyada en yaygın olanı hemoglobinin herediter hastalıklarıdır. Herediter hastalıklardan korunmada en önemli adım toplum taramalarıdır. Talasemi olgularındaki moleküler genetik bozukluğu düzeltmek hala mümkün görünmediğinden tedavi hastalığın ikincil sorunlarını azaltmağa yönelik olmalıdır. Özellikle beta-talasemi major olguların ciddiyeti ve ağırlığı gözönüne alınacak olursa, hasta çocuğun doğumunun engellenmesi en doğru yol olarak görülecektir. Bu ise iyi bir taşıyıcı araştırmasıyla toplum taranarak ilerideki risk yönünden bireylerin uyarılmasıyla gerçekleşebilir (76).

Beta-talasemilerin tek bir patognomik bulgusunun olmaması ve heterojenitesi nedeni ile tarama çalışması zorlaşmaktadır.

Beta-talasemi taşıyıcı taramasında en kesin tanı yöntemi HbA2 ölçümü olmasına rağmen, her yerde, özellikle toplum taramasında kullanılması

ekonomik ve pratik yönden zordur. Taramada ölçülecek HbA2 sayısını azaltmak için başlangıçta önerilen testler vardır. Bunlar tek tüp OFT, ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) gibi ilk eleme testleridir. MCV ve MCH elektronik aletler gerektirdiğinden, bu aletlerin her yerde bulunması zordur ve kullanılmasında teknik elamanlara gerek vardır. Bu nedenle özellikle tek tüp OFT en uygun ilk eleme testi olarak önerilmektedir (76).

Talasemi taşıyıcılığı ebeveynden çocuklara geçirilebilir, kalıtsaldır, yaşam boyunca devam eder. Her iki cinste eşit olarak etkilenir. Akdeniz Ülkelerinde sık görülmesinin temelinde etnik grup özelliği bulunmaktadır. Taşıyıcıları tespit etmek (gama-beta zinciri dönüşümü yeterli olmadığından) ilk altı ayda güç olmaktadır. İlköğretim okullarına devam zorunlu olduğundan toplumun büyük ekseriyetini en iyi temsil eden yer olarak düşünülüp vakalar buralardan seçilmiştir. Çalışmamız Silvestroni, Bianco ve ark. (73) Latium bölgesi öğrencilerine yaptıkları çalışma gibi dört aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada çalışma yapılan sınıfta öğretmen ve öğrencilere bilgi verildi. İkinci aşamada 2439 öğrenciye % 0.36 NaCl solusyonu ile tek tüp OFT uygulanması planlandı ancak bu öğrencilerden iki tanesinden kan alınamadığından OFT testi toplam 2437 öğrenciye uygulanabildi. Üçüncü aşamada OFT değeri pozitif bulunan 115 olgu tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, serum demiri ve ferritin düzeyleri yönünden incelendi. Dördüncü aşamada bu çalışmalar sonucu beta-talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği anemisi bulunan olgular hastaneye davet edilerek genetik danışma ve demir tedavisi verildi.

Silvestroni, Bianco ve ark.(74) İtalya'nın Latium bölgesinde 1975-1979 yılları arasında 138.501 lise öğrencisini tek tüp OFT (%0.36 NaCl) ve periferik yayma ile taramışlar ve sonra ileri testleri (Hb elektroforezi) uygulayıp beta-talasemi taşıyıcılığını 3343 (%2.41) öğrencide saptamışlardır. Sonuçta beta-talasemi taşıyıcısı buldukları olgulara geriye dönüp tek tüp OFT ve periferik yayma baktıklarında %98 olguda OFT pozitifliği ve eritrosit morfoloji değişikliği, %2 olguda normal olduğu tespit edilmiştir.

Beta-talasemi taşıyıcı taramasında tek tüp OFT'nin önemini gösteren en önemli çalışma Kattamis, Efremove ve Pootrakul (77) tarafından 1981'de

Yunanistan, Yugoslavya ve Tayland'da yapılmıştır. Bu üç grup tarafından yapılan çalışmada üç değişik solüsyonla (%0.36 NaCl, %0.32 NaCl, Tyrode solüsyonu) tek tüp OFT değişik gruplarda uygulanmıştır. Beta-talasemi taşıyıcılarda %0.32 NaCl ve Tyrode solüsyonunda OFT %80 pozitif sonuç verirken, %0.36 NaCl solüsyonunda %96-100 pozitif sonuç vermiştir. Sonuçta %0.36 NaCl solüsyonunda tek tüp OFT'nin çok etkili ve hassas olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde %9.1 yalancı pozitif, beta-talasemi taşıyıcılarda %2 yalancı negatif sonuç alınmıştır.

Ayrıca tek tüp OFT demir eksikliği ve alfa-talasemi taşıyıcılarda %80, HbE taşıyıcılarda %68, HbS taşıyıcılarda %40 ve nadir Hb varyantlarında %78 pozitif sonuç vermiştir (77).

Kattamis ve ark. (78) da 1981'de Yunanistan'ın Lesbos adasında %0.36 NaCl solüsyonu ile tek tüp OFT'nin beta-talasemi taşıyıcılarda %99 pozitif sağlıklı kişilerde %9.4 yalancı pozitif sonuç verdiğini göstermiştir .

Doğu Anadolu Bölgesinde yapılan bir beta-talasemi taşıyıcılığı taramasında iki yöntem kullanılmıştır (38). Erzurum ili içinde 3059 olguda tek tüp OFT'den sonra test pozitif olanlarda CAE ve serum demiri ölçümleri çalışılmıştır. Sonuçta taşıyıcı oranı %0.58 bulunmuştur. İkinci yöntemde Erzincan, Muş, Van, Ağrı, Kars ve Elazığ illerinde sağlıklı öğrencilerden 1119 venöz kan örneği hemoglobin elektroforezinde incelenmiş ve beta-talasemi taşıyıcı oranı %0.6 olarak bulunmuştur. Bu şekilde Doğu Anadoluda iki farklı yöntemle inceleme yapılmış ve talasemi taşıyıcı sıklığı birbirine son derece yakın bulunmuştur.

Muğla'da yapılan beta-talasemi taşıyıcı ve anormal hemoglobin sıklığını araştıran bir çalışmada 246 bireyde ilk basamak testi olarak yeniden güncellenen tek tüp OFT ile CAE aynı anda yapılmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır (26). Hb elektroforez ve tek tüp OFT sonuçlarının benzerliği %93.9 olarak bulunmuş ve OFT'nin tek başına yanılma payı ise %0.4 olarak belirlenmiştir.

Bursa ilinde beta-talasemi taşıyıcılığı taramasında 4040 öğrencide ilk eleme testi olarak ekonomik ve kolay uygulanabilir olan tek tüp OFT testi yapılmıştır (32). Test sonucu pozitif çıkan öğrencilerde tam kan, serum demiri, ferritin ve CAE yapılmış. HbA2 yüksekliği şüphesi olan olgulara

mikrokolonkromatografisi ile HbA2 tekrar çalışılmış olup taşıyıcı sıklığı %1.70 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, tek tüp OFT sonuçlarında %3.96 pozitif ve %96.44 oranında negatif sonuç elde edilmiştir. Sonuçta %90 kişi ilk adımda elenmiş olduğundan diğer pahalı testler daha az kişiye uygulandığından ekonomik yönden avantaj sağlandığı vurgulanmıştır.

Gaziantep ilinde 2437 ilkokul öğrencisine uygulanan tek tüp OFT sonuçları incelendiğinde, Tablo IX'da görüldüğü gibi 115 olguda pozitif (%4.7) ve 2322 olguda negatif (%95.3) negatif sonuç elde edildi. OFT sonuçlarımız Yunanistan, Yugoslavya ve Tayland serileri ile karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği görüldü. Yunanistan'da iki ayrı seride %91.1 ve %89.6, Yugoslavya'da ise %84.1 ve Tayland'da %82.9 negatif sonuç alınmıştır (77). Yurdumuzda Canatan ve ark. (79) Antalya'da lise öğrencilerinde aynı testle %92.4, Kürkçüoğlu ve ark. (38) Erzurum'da %92.9, Songür (32) Bursa'da %96.4 negatif sonuç alırken bizim çalışmamızda %95.3 negatif sonuç alınmıştır.

Çalışmamızda başlangıç testi olarak basit, hızlı, ucuz ve etkin olan tek tüp OFT'i seçilmiştir. Bu yöntemle diğer yapılan çalışmalarda olduğu gibi yaklaşık %95 kişiyi ilk adımda eleyerek diğer pahalı testleri daha az kişiye uyguladık. Bu yöntemi seçmekle hastanenin laboratuvar yükü azaltılmış ve ekonomik yönden avantaj sağlanmıştır. Ülkemizde sağlık harcamalarında acil önceliği olan konulara kaynak oluşturulabilmesi için bu tür ekonomik ve etkin testlere öncelik verilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Tablo XXII'de görüldüğü gibi beta talasemi taşıyıcısı ve demir eksikliği anemisi tanısı alan olgular arasında hematolojik verilerin istatistiksel analizi yapıldığında; Hb, Hct ve MCHC değerleri bakımından anlamlı fark bulunamadı. Buna karşın beta-talasemi taşıyıcılarda eritrosit sayısı ($p < 0.01$), demir ($p < 0.001$) ve ferritin ($p < 0.001$) değerleri demir eksikliği anemilerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu. MCV ve MCH değerleri ise taşıyıcılarda anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$) ve ($p < 0.01$). Çalışmamızda beta-talasemi taşıyıcısı olduğunu bildiğimiz 29 olgunun MCV değerlerini incelediğimiz de bulunan değerler literatür bilgisi ile uygunluk gösterdiği görülmüştür (1, 2, 6). Ancak güvenilir bir sonuç alabilmek için otomatik kan sayma aletleri ve bu aletlerin düzenli aralıklarla kalibrasyonu

gerekmektedir. Oysa tek tüple yapılan osmotik frajilite testi her yerde kolayca uygulanan bir tarama testi olarak kullanılabilir. Her iki testinde taşıyıcıları tespit açısından duyarlı ve yeterli olduğu bilinmektedir. Nitekim bazı araştırmacılar ilk basamak testi olarak MCV'yi önermişlerdir(76). Ancak tam kan sayımı için teknik elemanlara ihtiyaç duyulması ve aletin sık kalibrasyonu gerektiğinden, saha taramalarında, ucuz olması, fazla alete ihtiyaç göstermemesi ve oldukça spesifik olması nedeni ile Dünya Sağlık Örgütünde önerdiği tek tüp OFT'nin kullanılması daha uygun görülmektedir.

Tablo XXIII'te görüldüğü gibi tanı grupları arasında RDW değeri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Normal gruba göre demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığında RDW değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.001$). Taşıyıcı ile demir eksikliği arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Buna göre tarama çalışmalarında RDW değerinin beta-talasemi taşıyıcılarını ve demir eksikliği anemilerini seçici olduğu, beta-talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği olgularında seçici olmadığı görülmüştür.

Tek tüp OFT değeri pozitif bulunan 115 olgunun yapılan ileri tetkiklere göre tanıları incelendiğinde, Tablo XVI'da görüldüğü gibi 29 olguda (%1.18) yüksek HbA2 değerleri ile karakterize beta-talasemi taşıyıcılığı bulunmuştur. Gaziantep ilinde daha önce bu yöntemle yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Türkiye'de beta-talasemi ile ilgili ilk çalışmalar Aksoy ve ark.(22) tarafından güney bölgelerimizde yapılmıştır. Sağlıklı Türk toplumunda beta-talasemi taşıyıcı sıklığını bulmaya yönelik ilk çalışma Arcasoy ve Çavdar (13) tarafından 1971'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %1.66 bulunmuştur. 1978'de Arcasoy ve Çavdar erişkin ve çocukta yaptıkları taramada beta-talasemi taşıyıcılık oranını %2.1 olarak bulmuşlardır (5, 22, 24, 42). 1984 yılında Dinçol ve ark. (25) rastgele seçilen 1000 Türk'te yaptıkları çalışmada beta-talasemi taşıyıcı sıklığı % 2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gaziantep bölgesinde bulduğumuz % 1.18 beta-talasemi taşıyıcılık oranı bu değerlerin biraz altında bulunmaktadır. İlimizde 1998 yılında hastaneye hastalık ve kontrol amacıyla

başvuran 334 kişi içerisinde yapılan bir çalışmada beta-talasemi taşıyıcı oranı %3.89 olarak bulunmuştur (80). Bu değer çalışmamızda bulunan %1.18'e göre yüksek bir değerdir. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın materyal seçimi ve metod uygulanımı farklı olduğundan optimal karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak bu çalışma da olgular hastaneye hastalık yada kontrol amacı ile müracaat eden kişiler arasından seçilmiştir. Talasemi taşıyıcılığında hafif kansızlık semptomlarının olduğu bilinmektedir. Bu durum da hastaneye müracaat nedeni olabileceğinden, çalışmanın sonucunu etkileyecek gibi görünmektedir. Ayrıca çalışmamızın daha sağlıklı olabilmesi ve tüm vakaların saptanabilmesi için CAE uygulanan olgularda ortalama değerlerin 1SD üzerindeki sınır olan %4.2 ve üzeri HbA2 değere sahip 60 olguyu şüpheli kabul ettik ve bu olguları HPLC beta talasemi tarama metodu ile tekrar değerlendirdik. Eğer biz CAE için ortalama değerlerin 2SD üzeri olan %5.1 ve üzerini yüksek HbA2 kabul etseydik 33 olgu beta-talasemi taşıyıcısı tanısı alacaktı. Oysa bu olgulara HPLC yapıldığında 26'sında beta-talasemi taşıyıcılığı saptanmış, 7 olgu yanlış taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir. Taşıyıcılardan diğer 3 olgu CAE ile HbA2 değeri ortalama değerlerin 1SD üzeri %4.2 ile ortalama değerlerin 2SD üzeri %5.1 arasında kalan 27 kişilik grubun içinden HPLC yapılarak tespit edilmiştir. Eleme testlerinden daha hassas metod olan HPLC'yi de kullanmış olduğumuzdan çalışmamız sonuçlarının daha sağlıklı olduğu söylenebilir.

Beta-talasemi taşıyıcı 29 olgunun elektroforez sonuçlarına göre dağılımı incelendiğinde, tablo XVII'de görüldüğü gibi 22 (%0.90) olguda sadece HbA2 yüksekliği varken, 7 olguda (%0.30) ise HbA2 ile birlikte HbF yüksekliği de vardı. Beta-talasemi taşıyıcılarda HbA2 düzeyinin yüksek olması taşıyıcılık tanısında kıymetli ve diagnostik bir bulgudur. Bu nedenle taşıyıcılık tanısında son basamak HbA2 düzeylerinin ölçülmesidir. Sellüloz asetat hemoglobin elektroforezi, mikrokolonkromatografi ve HPLC (High Performance Liquid Chromatography) HbA2 ölçümlerinde kullanılan metodlardır (63, 64, 66).

Beta-talasemi taşıyıcılığı tanısı koymak için HbA2 değerini çok daha hassas olan kolonkromatografisi yöntemiyle teyid edilmesi gereklidir. HPLC tekniği, kolonkromatografisi ile aynı prensibe dayanan bir teknik olduğundan teyid amacıyla ilave teste gerek kalmamaktadır. Ayrıca HPLC tam otomatize

bir sistem olduğundan, tekrarlanabilirliği manuel bir metod olan kolonkromatografisine göre çok daha yüksektir. Yalnız HPLC tekniği ile Beta-Talasemi Taraması testi ile HbE, HbG ve Hb Lepore gibi hemoglobinopatiler, HbA2 ile birlikte yürüdüklerinden, HbA2 değeri %9.0'dan daha fazla olmayacağı için daha yüksek oranlar tespit edildiğinde bu hemoglobin varyantlarının bulunabileceği düşünülerek ileri inceleme yapılmalıdır. Yine Hb Bart ve HbH gibi hızlı hemoglobinler, programın kayda başlamasından önce yürüdüklerinden tespit edilemeyebilirler. Bu nedenle bu teknik, bu tür hemoglobinopatilerin tespiti için kullanılmamalıdır. Sistem HbF ve HbS oranlarını da hassas bir şekilde belirleme özelliğindedir. Bu teknikte HbA2 %4'ün üzerinde olduğunda yüksek kabul edilip beta-talasemi taşıyıcılığı tanısı için yeterli görülmektedir. OFT pozitif tüm olgulara ilk planda CAE uygulanarak hem HbA2 düzeyleri hemde anormal hemoglobin bantları yakalanmaya çalışıldı. Bu elektroforezde ortalama değer 2SD üzeri olan % 5.1 ve üstü yüksek kabul edildi. Daha sonra CAE ile HbA2 düzeyleri % 4.1 ve üzerinde bulunan olgular için HPLC beta-talasemi taraması yapıldı. Böylece hem taşıyıcı olgulardaki HbA2 ve HbF düzeyleri daha hassas bir biçimde saptandı ve hemde anormal bant şüpheleri tekrar bu yöntemle incelendi. Bu da çalışmanın hassasiyetini ve güvenilirliğini artırmıştır.

Araştırmaya alınan ve beta-talasemi taşıyıcılığı bulunan çocukların memleketlerine göre dağılımı incelendiğinde, Tablo XVII'de görüldüğü gibi toplam 2439 çocuğun 1868'nin (%76.6) Gaziantep, 230'unun (%9.4) Şanlı Urfa'dan, 93'nün (%3.8) Kahramanmaraş'tan, 70'nin (%2.9) Kilis'ten, 69'nun (%2.8) Adıyaman'dan, 109 (% 4.46) diğer iller diye sınıflandırılan yukarıda adı geçmeyen illerde yer aldığı görülmüştür. Bu gruplar arasında taşıyıcılık oranları ayrı ayrı incelendiğinde; Gaziantep % 1.17, Şanlı Urfa'da % 1.30, Kahramanmaraş'ta % 3.22, Adıyaman'da % 1.40, Kilis ve Diğer illerde % 0.00 olduğu tespit edildi. Bu gruplar arasında taşıyıcılık oranlarının istatistiksel karşılaştırılması yapıldığında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Ancak populasyon içerisinde olguların dağılımı dikkate alınırca, bu illerde yapılacak benzeri çalışmalardan sonra karşılaştırma yapılması daha doğru sonuca götürecektir.

Çalışmamızın Kahramanmaraş grubunda taşıyıcılık oranı % 3.22 bulunmuştur. Bu değer çalışma grubu içinde bölgelere göre en yüksek değeri oluşturdu. Ancak bölgeler arasındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). 1998 yılında Kahramanmaraş'ta 439 kişide CAE yöntemi ile yapılan çalışmada beta-talasemi taşıyıcılığı %0.92 olarak bulunmuştur (35). Yine Kahramanmaraş'ın ilçesi olan Elbistan'da Canatan ve ark. (34) HbA2 yüksekliği ile karakterize beta-talasemi taşıyıcılığını %1.00 olarak bulmuşlardır. Bu iki Kahramanmaraş çalışmasına göre çalışmamızda bulduğumuz %3.22'lik taşıyıcılık değeri yüksektir. Bu farklılığın çalışmamızın Kahramanmaraş kökenli grup sayısının azlığına bağlı olabileceğini tahmin etmekteyiz. Bu durum Kahramanmaraş'ta örnek sayısı artırılarak yapılacak çalışma ile irdelenmelidir. Bu %3.22 taşıyıcılık oranının korunması durumunda riskli bölge kabul edilip halka genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmelidir.

Literatürde belirtildiği gibi tek tüp OFT HbS ve nadir hemoglobin varyantlarında % 40-78 pozitif sonuç vermektedir (77). Biz çalışmamızda HbS ve diğer hemoglobin varyantlarına hiç rastlamadık. HbS sıklığının Türkiye genelinde % 0.5-38 civarında olduğu bilinmektedir (5). Bizim bu olguya rastlamamız tek tüp OFT'nin HbS'e duyarlılığının azlığına veya Gaziantep ilinde HbS sıklığının az olmasına bağlı olabilir. Klinik deneyimlerimizde bu olgulara seyrek rastlamamız varyant hemoglobin görülme sıklığının ilimizde düşük olduğunu düşündürmektedir.

Tek tüp OFT'nin beta-talasemileri saptaması yanında, ülkenin önemli bir sağlık sorunu olan demir eksikliğini de belli oranda ortaya çıkarması dikkate değerdir (77). Bundan dolayı OFT pozitif bulunan 115 olgu tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, serum demiri ve ferritin düzeyi açısından değerlendirildi. HbA2 ve HbF değeri artmış serum demiri ve ferritini normal olanlar ise beta talasemi taşıyıcısı olarak kabul edilmiştir. Normal hb elektroforezi (HbA2 ve HbF normal), azalmış serum demiri ve ferritini (50 ug/dl'nin altında, ferritin 15 ng/dl'nin altında) olan olgular demir eksikliği kabul edildi (81). Bunun sonucunda 25 olguda izole demir eksikliği anemisine rastlanıldı. Tek tüp OFT yöntemi kullanarak yapılan beta-talasemi tarama çalışmaları sırasında Canatan ve ark. (79) Antalya'da %2.64 oranında demir

eksikliği anemisine rastlamışlardır. Literatürde belirtildiği gibi tek tüp OFT demir eksikliği anemisi olgularında %80 pozitif sonuç vermektedir (77). Bu bilgiler doğrultusunda gerçek sıklığı tespit edemediğimiz için karşılaştırma yapmak anlamlı olmadı.

Ayrıca 61 olguda (% 2.5) ise OFT değeri pozitif olmasına karşın hemoglobin elektroforezini normal bulduk. Bunlar; alfa-talasemi taşıyıcısı, beta-talaseminin sessiz taşıyıcılık gibi nadir durumları veya yalancı pozitif olgular olabilir. Bunları açıklayabilmek için; Moleküler biyoloji laboratuvarında P.C.R. (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile ayrıntılı DNA analizi, beta/alfa oranı ölçümü gibi ileri teknikler gerekir. (Bu yöntem belirli bir DNA parçasını, hücre dışında enzimatik çoğaltma yöntemidir.) Bu ileri teknikleri uygulayamadığımız için OFT pozitif olup hemoglobin elektroforezi normal bulunan olgularda OFT'ni pozitif yapan nedenleri belirleyemedik. Yurdumuzda Antalya (79) serisinde %2.9, Bursa (32) çalışmasında %1.33 gibi sonuçlar bulunmuştur. Bizim bulduğumuz % 2.5 değeri literatürle uygunluk göstermektedir.

Çalışmada elde ettiğimiz dikkat çekici sonuçlarından biri de; OFT yapıldıktan sonra CAE ile seçilen beta-talasemi taşıyıcısı olması muhtemel olgular ile MCV/RBC değeri olan Mentzer indeksinin seçtiği beta-talasemi taşıyıcısı olması muhtemel olguların karşılaştırılmasıdır. Çalışmamızda tek tüp OFT, CAE, HPLC beta-talasemi taraması testleri ile kesin olarak 29 kişiye beta-talasemi taşıyıcısı tanısı konuldu. Çalışmamızda 115 OFT'si pozitif olgunun 60 tanesi CAE ile şüpheli taşıyıcı kabul edildi. Bu olgular HPLC ile tekrar çalışıldı ve 29 kişiye beta-talasemi taşıyıcısı tanısı konuldu. Eğer OFT'si pozitif olan 115 olgunun CAE yapılamaksızın MCV/RBC indeksine bakılsaydı 34 kişi şüpheli taşıyıcı olacaktı. Literatürde (1, 3, 69) belirtildiği gibi MCV/RBC indeksi değerlendirilmiştir. Kriter olarak 13'ün altı beta-talasemi taşıyıcılığı lehine kabul edildiğinde, 34 olguda bu değer altında olduğu görüldü. Bu üç yönetime göre kesin beta-talasemi taşıyıcılığı tanısı alan 29 olgunun hepsi bu 34 kişilik grubun içinde yer almaktaydı. Bu nedenle beta-talasemi taşıyıcı vakalarını belirlemeye yönelik tarama çalışmalarında tek tüp OFT pozitif olan olgulara CAE bakılmaksızın MCV/RBC indeksinin bakılmasını ve 13'ün

altında çıkan olgulara direkt olarak HPLC uygulamasının en ekonomik ve doğru sonuç verdiği kanaatine varılmıştır.

Biz saha çalışmalarında, ucuz olması, fazla alete ihtiyaç göstermemesi ve oldukça spesifik olması nedeni ile son zamanlarda Dünya Sağlık Örgütü'nün yeniden gündeme getirdiği ve önerdiği tek tüp OFT ile tarama yaptık. Test sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir. Bizde aynı nedenlerle testin beta-talasemi taşıyıcı tarama çalışmalarında güvenirliliği yüksek uygun bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışma ile kalıtsal hastalık olan beta-talasemi taşıyıcılığının Gaziantep il merkezindeki sıklığı tespit edilmiş olup, bir toplum sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak Gaziantep ilinin batı ve güney bölgelerimiz gibi yüksek riskli grupta (5, 16) yer almadığı görülmüştür. 1997 yılı nüfus sayımına göre Gaziantep il merkezinde 701800 kişi yaşadığı ve bunlarında % 1.18'inin taşıyıcı olduğu düşünülürse yaklaşık 8200 kişinin beta-talasemi taşıyıcısı olduğu varsayılabilir. Bu durum bize sorunun küçümsenmeyecek olduğunu göstermektedir. Bu kadar yüksek sayıda talasemi taşıyıcılığı önlem alınmazsa bir çok talasemi majorlu çocuğun doğumu ile sonuçlanacaktır. Önlenebilir bu hastalık konusunda halkın bilinçlendirilmesi gereklidir. Taşıyıcıları ortaya çıkarmak için tarama çalışmalarına devam edilmeli hatta evlenecek çiftlere ilk basamak belirleyici testler uygulanmalı ve şüpheli olgulara ileri tetkik yaptırması için imkan verilmelidir. Etkilenen bireylere genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmelidir. Halk çeşitli iletişim araçları ve eğitim programları ile aydınlatılmalıdır.

SONUÇLAR

Elde edilen bulgular doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Yaptığımız bu çalışma ile Gaziantep ilinde beta-talasemi taşıyıcı sıklığı % 1.18 olarak bulunmuştur. Gaziantep ilinin beta-talasemi taşıyıcılığı açısından yüksek riskli bölge olmadığı sonucuna varıldı.
2. Beta-talasemi taşıyıcılığı olgularının memleketlerine göre dağılımı incelediğinde; Gaziantep ilinde % 1.17, Şanlı Urfa'da % 1.3, Kahramanmaraş'ta % 3.22, Adıyaman'da % 1.4 oranında olduğu bulunmuştur. Kahramanmaraş'ta örnek sayısı artırılarak yapılacak çalışma ile % 3.22 oranı irdelenmelidir. Bu oranın korunması durumunda riskli bölge kabul edilip halk bilinçlendirilmeli, genetik danışma ve prenatal tanı konusunda bilgi verilmelidir.
3. Çalışmamızda anormal hemoglobine rastlanılmamıştır.
4. Beta-talasemi taşıyıcılığı için yapılacak toplum taramalarında tek tüp OFT 'den sonra CAE yerine MCV/RBC indeksine bakılması, 13'ün altında olan vakalara direkt HPLC bakılmasında ekonomik açıdan avantaj sağlanacağı kanaatine varılmıştır.
5. Ayrıca kliniklerde Mentzer indeksi denilen MCV/RBC oranı 13'ün altında olanlarda beta-talasemi taşıyıcılığı yönünden risk grubu içerisinde kabul edilip daha ileri tetkikler yaptırılmalıdır.

ÖZET

Talasemi, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin globin zincirlerinden bir ya da bir kaçının sentez hızında azalma veya hiç sentez edilememesi ile karakterize heterojen hastalıklar grubudur.

Gaziantep il merkezinde beta-talasemi taşıyıcı sıklığını belirlemek amacı ile planlanan bu araştırma, Gaziantep Büyükşehir Belediyesi sınırları içinde bulunan ilköğretim okullarında okuyan yaşları 5-16 arasında olan öğrenciler arasından olasılıklı örnekleme yöntemiyle seçilen 1353'ü erkek, 1086'sı kız toplam 2439 öğrencide yapılmıştır. Araştırmaya alınan 2439 öğrencinin 2437'sine tek tüp OFT yöntemi ile eritrosit osmotik frajilitesi incelenmiştir. Eritrosit osmotik frajilitesi azalmış bulunan 115 öğrencide tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, serum demiri ve ferritin düzeyleri çalışıldı. Bu grup içinde beta-talasemi taşıyıcılığı yönünden şüpheli bulunan olgularda HbA₂, HbF düzeyleri ve varyant hemoglobinlerin varlığı daha hassas bir metod olan HPLC beta-talasemi yöntemi ile tekrar çalışıldı.

Araştırmaya alınan 2437 öğrenciden eritrosit osmotik direnci artmış bulunanlar içinden 22 olguda sadece HbA₂ yüksekliği, 7 olguda ise HbA₂ ve HbF'in birlikte yüksekliği tespit edildi. Bu bulgularla Gaziantep il merkezinde HbA₂ yüksekliği ile karakterize beta-talasemi taşıyıcılığı sıklığı % 1.18 olarak saptandı.

Araştırmaya alınan ve beta-talasemi taşıyıcılığı tanısı alan olguların memleketlerine göre dağılımı incelendiğinde; Gaziantep % 1.17, Şanlı Urfa'da % 1.30, Kahramanmaraş'ta % 3.22, Adıyaman'da % 1.40, Kilis ve Diğer illerde % 0.0 olduğu tespit edildi. Bu gruplar arasında taşıyıcılık oranlarının istatistiksel karşılaştırılması yapıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Beta-talasemi taşıyıcılığı taramasında tek tüp OFT yapıldıktan sonra MCV/RBC indeksine göre değerlendirilmesi ve bir sonraki basamakta yöntem olarak HPLC ile HbA₂ incelemesinin en uygun yaklaşım olacağı kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

Thalassemia is an autosomal recessive disease which is characterized by absence or decrease in one or more globulin chain(s) of hemoglobin.

The purpose of this study was to find out the frequency of thalassemia-beta trait in the city center of Gaziantep. A total of 2439 pupils (1353 males and 1086 females) whose ages ranged from 5 to 16, were randomly selected, and included in the study. The erythrocyte osmotic fragility was measured by means of OFT in 2437 of 2439 pupils.

In 115 pupils, whose erythrocyte osmotic fragility was found to be decreased, complete blood count and hemoglobin electrophoresis were performed, and serum iron and ferritin levels were measured. Among these patients who were likely to have thalassemia beta trait, a more precise method, HPLC, was used in order to determine HbA2 and HbF levels as well as for the existence of other variant hemoglobins. Of 115 out of 2437 pupils who had increased erythrocyte osmotic resistance, 22 had HbA2 elevation, and 7 had both HbA2 and HbF elevation. In this context, the frequency of thalassemia beta trait in Gaziantep city center, that is manifested by HbA2 elevation, was found to be 1.18 %.

In this study, the distribution pattern of the thalassemia beta traits according to the places that they were born, was as follows, Gaziantep 1.17 %, Şanlı Urfa 1.30 %, Kahramanmaraş 3.22 %, Adıyaman 1.40 %, Kilis and others 0.00 %.

The distribution patterns of the groups were not significantly different regarding the thalassemia beta trait ($p > 0.05$).

In conclusion, the most convenient approach in thalassemia beta trait screening is single tube OFT and assessment of MCV/RBC index. HbA2 measurement via HPLC should be reserved for those who are likely to have thalassemia beta trait, in order to justify the diagnosis.

Beta-Talasemi Taşıyıcı 29 Olgunun Tümünün Demografik Ve Hematolojik Özellikleri

No	Memleket	Eritrosit	Fe	Ferritin	Hb	Hct	MCH	MCHC	MCV	HbA2	HbF	RDW
1	G.Antep	5.05	77.00	37.10	10.30	30.40	20.50	34.00	60.30	6.30	1.30	10.6
2	G.Antep	6.09	124.00	55.10	11.00	35.70	18.00	30.80	58.60	6.20	1.30	10.4
3	G.Antep	6.35	56.00	33.50	13.4	43.30	21.10	30.90	68.20	4.70	0.00	10.1
4	G.Antep	5.22	44.00	36.90	9.30	31.10	17.90	30.10	59.60	4.70	0.40	10.9
5	G.Antep	5.22	12.00	88.30	10.30	31.80	19.60	32.20	61.00	7.20	1.50	12
6	G.Antep	5.96	71.00	35.60	11.10	36	18.60	30.900	60.40	6.20	0.80	11.8
7	G.Antep	5.69	105.00	35.00	11.40	35.20	20.00	31.80	62.80	5.80	0.60	12
8	G.Antep	5.56	154.00	11.10	10.70	34.70	19.30	30.90	62.40	5.50	1.30	10.9
9	G.Antep	5.54	114.00	31.30	10.6	34.50	19.20	30.90	62.30	5.80	4.70	11.2
10	G.Antep	5.65	163.00	55.00	10.50	32.20	17.80	31.30	56.90	5.80	0.70	11.8
11	G.Antep	5.52	46.00	6.10	11.20	36	20.30	31.10	65.30	6.00	7.70	12.6
12	G.Antep	5.71	109.00	53.40	10.80	33.90	19.00	32.00	59.40	7.00	21.2	15.7
13	G.Antep	5.37	101.00	23.00	10.40	35.70	19.40	29.20	66.50	5.20	1.40	12
14	G.Antep	5.94	73.00	32.30	11.00	34.90	18.60	31.60	58.70	5.80	0.80	10.9
15	Adıyaman	5.89	86.00	29.40	11.50	35.10	19.40	32.60	59.60	6.00	0.30	10.4
16	G.Antep	5.48	103.00	36.59	10.80	36.40	19.60	29.60	66.40	5.40	1.40	12
17	K.Maraş	5.06	71.00	48.01	10.30	32.30	20.70	31.80	63.70	5.80	2.80	12
18	K.Maraş	6.24	137.00	15.08	13.10	42.90	21.00	30.50	68.80	5.10	0.90	10.4
19	K.Maraş	6.14	149.00	16.30	11.80	37.70	19.20	31.30	61.40	5.90	0.70	10.9
20	G.Antep	5.68	75.00	55.27	10.20	33	17.90	30.80	58.10	5.40	1.00	10.6
21	Ş.Urfa	5.77	64.00	232.10	10.80	32.80	18.80	33.00	56.90	5.80	3.20	12
22	Ş.Urfa	6.16	93.00	38.10	11.40	35.80	18.50	31.80	58.10	5.50	0.30	11.8
23	G.Antep	5.28	77.00	52.30	11.60	34.00	22.00	34.10	64.50	5.10	0.00	10.6
24	G.Antep	6.06	73.00	28.50	11.60	36.30	19.10	31.90	59.90	6.30	1.10	9.8
25	G.Antep	6.01	72.00	43.40	11.20	36.60	18.60	30.50	60.80	5.30	0.00	11.5
26	G.Antep	6.01	67.00	54.90	11.10	36.10	18.40	30.70	60	5.50	1.50	11.5
27	Ş.Urfa	5.36	82.00	39.09	11.30	35.90	21.00	31.40	66.90	5.20	3.40	10.6
28	G.Antep	5.83	111.00	58.30	11.40	36.20	19.60	31.50	62.20	4.80	5.90	12
29	G.Antep	5.51	102.00	46.60	10.70	32.80	19.50	32.70	59.50	6.20	1.00	10.9

Ek II Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Konulan 25 Olgunun Hematolojik Özellikleri

No	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	MCV (fl)	Eritrosit ($10^6/mm^3$)	Demir (ug/dl)	Ferritin (ng/dl)	HbA2 (%)	RDW
1	13.80	42.60	27.20	32.40	83.80	5.08	26.00	39.10	3.90	9.8
2	8.20	26.30	17.90	31.30	57.10	4.61	10.00	1.50	3.10	11.5
3	9.60	32.60	16.80	29.40	57.00	5.72	4.00	1.50	4.40	12.6
4	12.80	39.30	28.40	32.60	87.00	4.51	38.00	16.90	3.50	9.2
5	14.20	41.40	27.40	34.40	79.70	5.19	22.00	15.30	2.80	9.5
6	11.20	35.00	23.60	31.90	740	4.73	4.00	1.50	3.00	12.6
7	12.00	37.20	24.60	32.20	76.40	4.87	21.00	2.70	3.50	10.9
8	12.30	38.20	26.40	32.50	81.80	4.66	30.00	17.30	3.00	9.8
9	13.20	37.90	26.70	34.90	76.60	4.96	54.00	3.90	2.80	9.8
10	10.90	35.20	20.60	31.10	66.30	5.31	11.00	1.50	3.50	12
11	13.20	38.60	27.90	34.30	81.30	4.74	20.00	17.10	3.30	10.1
12	11.60	35.60	25.40	32.70	77.80	4.58	66.00	1.50	3.60	10.4
13	11.90	38.50	22.70	31.00	73.20	5.26	92.00	4.20	4.00	12.9
14	12.20	37.40	25.80	32.80	78.90	4.74	58.00	11.30	3.30	9.5
15	8.80	31.80	17.80	27.80	64.10	4.96	76.00	1.50	4.70	11.8
16	9.00	31.00	17.80	29.20	60.90	5.09	5.00	2.51	4.90	13.4
17	13.70	40.40	28.20	33.80	83.30	4.85	58.00	6.60	2.90	10.9
18	12.50	38.00	27.10	32.80	82.40	4.61	27.00	8.00	4.10	9.8
19	10.00	30.80	19.00	32.40	58.70	5.25	10.00	4.29	3.20	13.4
20	7.70	25.50	19.00	30.30	62.70	4.07	4.00	1.05	2.10	12
21	10.80	34.40	23.20	31.40	73.80	4.66	72.00	2.54	2.30	10.4
22	11.00	34.90	22.90	31.50	72.50	4.82	13.00	4.31	3.70	10.9
23	7.20	24.10	17.50	29.90	58.60	4.11	1.00	0.91	4.80	10.9
24	8.60	28.90	22.00	29.70	73.90	3.91	6.00	3.08	2.00	11.5
25	8.60	29.40	18.70	29.30	64.10	4.58	65.00	0.89	4.00	10.9

BETA TALASEMİ TAŞIYICI SIKLIĞI ARAŞTIRMASI

ANKET FORMU

..... İLKÖĞRETİM OKULU

Protokol No:

.....
..... SINIFI

Adı Soyadı :		
Cinsiyeti :		
Yaş :		
Öğrencinin nüfusa kayıtlı olduğu yer(il adını yazınız):		
Öğrencinin annesinin nereli olduğunu yazınız (memleketi):		
*Anne ve baba akrabalarımı?	<input type="radio"/> Hayır <input type="radio"/> 1. derece akraba <input type="radio"/> Diğer akrabalar	
Telefon no: (Yoksa açık adresi)		
Boy :		
Kilo :		
OFT test sonucu	<input type="radio"/> Pozitif	<input type="radio"/> Negatif

*1.Derece akrabalar: Amca , dayı, hala, ve teyze çocukları arasındaki evliliklerdir.

KAYNAK LİSTESİ

1. Mc Donagh KT, Nienhuis AW. The Thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, (eds). Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1993: Vol 1, pp: 783-875
2. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GR, Bithell TC, Foerzter J, Athens JW, Lukens JN (eds). Wintrobe's Clinical Hematology, ninth ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1992: Vol 1, pp. 1102-1145
3. Honig GR. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC (eds). Textbook of Pediatrics, 15th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996: 1396-1410
4. Gümrük F, altay Ç: Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 3: 307-326
Ankara
5. Arcasoy A: Türkiye'de Thalassemia taşıyıcı sıklığı ve anormal hemoglobinler. Ankara Thalassemia Derneği 1994; 2: 1-42, Ankara
6. King DJ. Disorders of the blood and reticuloendothelial system. In: A.G.M. Campbell. Textbook of Pediatrics. Fifth Edition. Churchill Livingstone Forfar & Arnell's, 1998: P: 847-883
7. Oski FA. Differential diagnosis of anemia. In: Nathan DG, Oski FA, (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993: Vol 1, pp: 346-353
8. Van Zeben D, Bieger R, van Wermeskerken RKA, Castel A: Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width, Eur j haematol 1990; 44: 106-109

9. Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 3: 265-286
10. Camitta BM. The anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC (eds). *Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996: 1378-1390
11. Özsoylu Ş: Nutrisyonel demir eksikliği anemisi. In: Tunçbilek E, Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler, 1995: s. 118-124.
12. Dinçol G: Hemoglobinopatilere tanısız yaklaşım. I. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi 1999; Antalya
13. Çavdar AO, Arcasoy A: The Incidence of β -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta haemat* 1971; 45: 312-318
14. Özsoylu S, Şahinoğlu M: Haemoglobinopathy Survey in an Eti-Tuerk village. *Hum Hered* 1975; 25: 50-59
15. Ağaoğlu L, Gedikoğlu G. Anemiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatri*, cilt 2. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993: s.351-371.
16. Altay Ç, Gürgey A: Distribution of hemoglobinopathies in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1986(95); 28: 219-229
17. Altay C; Yetgin S; Özsoylu Ş; Kutsal A: Hemoglobin S and Some other hemoglobinopathies in Eti-Turks *HUM Hered* 1978; 28: 56-61
18. Tanyeli A, Kümi M, Etiz L, Yılmaz B: The prevalence of hemoglobinopathies in school children. *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine* 1986; 47-50, Çukurova

19. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, Dinçol G, Erdem S, Baştesbihçi S: Survey on haemoglobin variants, β thalassemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and haptoglobin types in Turks from Western Thrace. *Journal of Medical Genetics* 1985; 22: 288-290
20. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, Dinçol G, Erdem S, Baştesbihçi S: Batı Trakya Türklerinde hemoglobin varyantları β -talassemi , Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve haptoglobin tipleri. *Doğa Bilim Dergisi* 1985; C,9: 45-49
21. Aksoy M, Dinçol G, Erdem Ş: Survey on haemoglobin variants, β -thalassemia, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya). *Hum. Hered* 1980(101); 30: 3-6
22. Aksoy M: Türkiye'de talasemimin tarihçesine kısa bir bakış. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1991; 34: 1-8
23. Cin S, Akar N, Arcasoy A, Dedeoğlu S, Çavdar AO: Prevalence of thalassemia and G6PD deficiency in North Cyprus. *Acta Haemat* 1984(59); 71: 69-70
24. Tadmouri G.O, Tüzmen ş, Özçelik H, Özer A: Molecular and population genetic analyses of β -Thalassemia in Turkey. *American Journal of Hematology* 1998; 57:215-220
25. Dinçol G, Aksoy M, Dinçol K, Kutlar A: A survey for hemoglobin variants and high HbA2 β -thalassemia in 1000 Turks. In North-Cyprus Symposium on abnormal hemoglobins and thalassemia. Ed. By M Aksoy and THJ Huisman. TUBİTAK 1984; Ankara p: 95-101

26. Arcasoy A, Turan F, Yeşil N, Kemahlı S, Uysal z, Canatan D, Akar N: Muğla ili ve çevresinde thalassemia ve anormal hemoglobin sıklığının taraması. *Pediatride Yönelişler* 1994; 1: 78-80
27. Yüreğir Gt, Arpacı DA, Aksoy K, Tuli A, Dikmen N, Özgüven FT, Kılınç Y. population at risk for hemoglobinopathies in Çukurova, Türkiye: Need for prenatal diagnosis. *Ann Med sci* 1995; Vol 4
28. Turan C, Topal B, Gürgey A, altay Ç: konya ve Denizli yöresinde beta talasemi sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1991; 34: 9-11
29. Aydınok Y, Öztop S, Nişli G, kavaklı K: Prevalence of beta-thalassemia trait in 1124 students from Aegean Region of Turkey. *Journal of Tropical Pediatrics* 1997; vol 43: 184-185
30. Aksoy H, Bayraktar Y, Yüzbaşıoğlu T, Kutlar F: Van ve ilçeleri Türklerinde hemoglobin varyantları ve A2'si yüksek beta thalassemia ve haptoglobin tipleri üzerinde bir çalışma, *Doğa Bilim Dergisi* 1986; C, 101
31. Şekeroğlu R, Tarakçıoğlu M, Çürük MA, Aksoy K, Yüreğir G. Van yöresinde hastanemize anemi nedeni ile başvuranlarda beta talasemi, demir eksikliği anemisi sıklığı ve Glukoz-6- fosfat dehidrogenaz düzeyi: Bir ön çalışma. *Erciyes Tıp Dergisi* 1998; 20(3): 204-207
32. Songür S: Bursa ilinde beta-thalassemia taraması. *Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniv. Çocuk Sağ. Ve Hastalıkları Bursa* 1994.
33. Dinçol G, aksoy M, Kazancıoğlu R, Dinçol K: Antakya'nın iki Eti Türk köyünde anormal hemoglobinler ve A2'si yüksek beta thalassemia. *Doğa Bilim Dergisi* 1984; Tıp, 8: 14-17
34. Canatan D, Bor S, arcasoy A, Yeşil N: Elbistan yöresinde anormal hemoglobin ve HbA2 yüksekliği ile karakterize beta-thalassemia taşıyıcı taraması. *Doğa Bilim Dergisi* 1990; Tıp, 14: 555-561

35. Kılınç M, Yüreğir G, Tekin N, Ekerbiçer H, Bilaloğlu N: Kahramanmaraş il merkezinde anormal hemoglobin tarama çalışması. 1. Ulusal Hemoglobinopati kongresi 1999; Antalya
36. Öner AF, Özer R, Arslan Ş, Çelebi V, Çaksen H: Van Gölü çevresinde beta-talasemi taşıyıcı sıklığı. I. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi 1999; p.30 Antalya
37. Koç A, Kocabay K, Öncü T, Güvenç H: Elazığ yöresinde beta talasemi taşıyıcılığı ve anormal hemoglobin taraması. T Klin Pediatri 1993; 2: 70-71
38. Kürkçüoğlu M, Dağcı A, Gençelli Y, Arcasoy A, Ağbaş A: Doğu Anadolu Bölgesi'nde beta-thalassemia ve anormal hemoglobin taraması. Doğa Bilim Dergisi 1986; Tıp, 10 (8): 319-325
39. Maserà G, Terzoli S: Evaluation of the supertransfusion regimen in homozygous beta-thalassemia. Br J Hematol 1982; 52: 111-113
40. Gerster H: High-dose vitamin C: a risk for persons with high iron stores? , Int J Vitam Nutr Res 1999; 69(2): 67-82 (Abstract).
41. Propper RD, button LN, Nathan DG: New approaches to the transfusion management of thalassemia. Blood 1980; 55: 55-60
42. Aslan D: Talasemik hasta izlemi. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20: 671-682 Ankara
43. Cohen AR, Schmith JM: Clinical trial of young red cells transfusions. J Pediatr 1984; 104(6): 865-868
44. Fosburg MT, Nathan DG: Treatment of Cooley's anemia. Blood 1990; 76: 435-444

45. Piga A, Tartaglia N, Voi V, Akua V: Parenteral Chelation. I. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi 1999; Antalya
46. Murray A: Survival and desferrioxamine in thalassemia major. Br Med J 1982; 8 (264): 1401
47. Cohen AR: Current status of iron chelation therapy with desferrioxamin. Semin Hematol 1990; 27: 86-90
48. Aydınok y, Nişli G, Kavaklı K, Çoker C, polat A, Kantar M, Çetingül N: Continuous Subcutaneous desferrioxamine infusion in thalassemia majör patients with iron overload. Türk j Haematol 1999; 16(1): 23-26
49. Nathan DG: Oral iron chelators. The New England Journal of Medicine 1985; Vol 332: 953-954
50. Nişli G: Oral şelasyonda Türkiye deneyimleri . I. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi 1999; Antalya
51. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş, Erten J, Babacan E, Gözdaşoğlu S: Effects of zinc supplementantation on linear growth in beta-thalassemia (A new approach). American Journal of hematology 1987; 24: 127-136
52. Nathan DG, Piomelli S. İntroduction: Oral iron chelators. Semin Hematology 1990; vol 27, 2: 83-85
53. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, angelucci E: Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. New Eng J Med 1990; 322: 417-421
54. Erer B: hemoglobinopatilerde kemik iliği transplantasyonu. I. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi 1999; Antalya

55. Hershko C, Link G, Pinson A: Principles of iron chelating therapy. *Semin Hematol* 1990; 27: 86-90
56. Williams DA, orkin SH: Somatic gene therapy. *J Clin Invest* 1986; 77: 1053-1056
57. Gürgey A, Altay ç, İnal A: Beta talaseminin doğum öncesi tanımlanması. *Doğa Bilim Dergisi* 1982; Tıp, Cilt 7: 47-54
58. Gali AE, Gürbüz p, Doğdu Ö, Akgöl M,Parlar R, Yüreğir G: Hatay'da evlilik öncesi çiftlerde hemoglobinopati taraması, I. Ulusal Hemaglobinopati Kongresi 1999; p 26, Antalya
59. Tüzmen ş, Tadmouri GO, Özer A, shahid MB. Prenatal diagnosis of beta thalassemia and sickle cell anemaemia in Turkey: prenatal Diagnosis 1996; 16: 252-258
60. Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli MC: Molecular diagnosis and carrier screening for β thalassemia. *Jama* 1997; Vol 278: 1273-1277
61. Gürgey A, Beksaç S, Gümrük F, Altay Ç: Hemoglobinopatilerde prenatal tanı. *Pediatricide Gelişmeler* 1999; s. 139-143
62. Gürgey A, Beksaç S, Gümrük F, çakar N, mesçi L, Altay S, öner c, Altay Ç. Prenatal diagnosis of hemoglobinophthies in Turkey: Hacettepe experience. *Pediatric Hematology and Oncology* 1996; 13: 163-166
63. Guideline: The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. *British Journal of Haematology* 1998; 101: 783-792
64. Leaders: Guidelines for investigation of the α and β thalassemia traits. *J Clin Pathol* 1994; 47: 289-295

65. Tegos CN, Voutsadakis AJ, Karmas PA. Diagnostic Strategy for thalasseмии and other hemoglobinopathies: A program applied to the Hellenic army recruits. *Military Medicine* 1992; 157, 4: 183-185
66. Stephens AD. Abnormal haemoglobins and thalassaemia: Methods and control. *Acta Hematol* 1985; 74: 1-5
67. Lafferty JD, Crowther MA, Ali MA, Levine M: The evaluation of various mathematical RBC indices and their efficacy in discriminating between thalassaemic and non-thalassaemic microcytosis. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 201-205
68. Tillyer ML, Tillyer CR: Use of cell distribution width and erythrocyte zinc protoporphyrin in differential diagnosis of α and β thalassaemia and iron deficiency. *J Clin Pathol* 1994; 47: 205-208
69. England JM, Fraser P: Discrimination Between iron-deficiency and heterozygous-thalassaemia syndromes in differential diagnosis of microcytosis. *Lancet* 1979; 1 (8108): 145-148
70. Massey AC. Microcytic Anemia: Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76(3): 549-566
71. Earley A, Valman HB, Altman DG, Pippard MJ. Microcytosis: Iron deficiency and thalassaemia in preschool children. *Arch Dis Child* 1992; 65: 610-614
72. Smbloğlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve istatistik. Matis Yayınları, Ankara, 1978; s:260-267
73. Bianco I, Graziani B, Lerone M, Congedo P, Ponzini D, Branconi F, Aliqua C. A screening programme for the prospective prevention of beta-thalassaemia in Latium: Results of seven years work. *J Med Genet* 1984; 21: 268-271

74. Silvestroni E, Bianco I, Graziani B, carboni C, valente M, Lerone M, D'arca SU. Screening of thalassemia carriers in intermediate schools in Latium: Results of four years work. *J Med Genet* 1980; 17(3): 161-164
75. Balcı S: Kalıtım şekilleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18(5): 557-565
76. WHO Human genetics Programme, Division of Noncommunicable Disasaes. Report of a WHO Working group on the community control of hereditary anemias. No HMG/WG/81.4 Geneva, WHO, 1981.
77. Kattamis C, Efremov G, Pootrakul S: Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detecting beta-thalassemia trait. *J Med Genet* 1981; 18(4): 266-270.
78. Kattamis C, Mallias A, Mavromatti AM, Matsoniotis N: Screening for beta-thalassemia. *Lancet* 1981; 22(8252): 930
79. Canatan D, Arcasoy A, Çavdar AO: tek tüp osmotik frajilite testi ile beta-thalassemia trait taraması. *Doğa Bilim Dergisi* 1985; Tıp, 9: 130-135
80. Ahi S: Gaziantep ve yöresinde hemoglobinopati ve talasemi sıklığının hemoglobin elektroforezi ile saptanması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniv. Biyokimya Anabilim Dalı Gaziantep1998.
81. Dallman PR. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biologic variations of laboratory teste. *Am J Clin Nutr* 1984; 39 (6): 937-941