

40936  
→

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

Prof. Dr. Necla Çevik

**İZMİR'İN ÇEŞME, ALAÇATI VE URLA İLÇELERİNDE  
BETA TALASEMİ TAŞIYICILIĞI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Erbil Ünsal

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. Gülersu İrken

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR - 1994

## ÖNSÖZ

Ege Bölgesi'nde önemli bir halk sağlığı sorunu olan Beta Talasemi'nin, toplumdaki taşıyıcıları ortaya koyarak prevalansını saptamak ve bu konuda anne babaları bilinçlendirmek amacıyla, İzmir ve yöresinde bu çalışma yapılmıştır.

Tezimin seçimi, hazırlanması ve yürütülmesinde benden yardımlarını esirgemeyen değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Gülersu İrken'e, çalışmaların kısa sürede gerçekleştirilmesinde deneyimi ile destek olan Hematoloji Bölümü hemşiresi Meral Küçükelliler'e, alınan kan örneklerini kısa sürede ve özveriyle değerlendiren Hematoloji Laboratuvarı görevlileri Oya Altungöz ve Seval Coşkun'a; uzmanlık eğitimim süresince yetiştirmeme emek veren Sayın Prof. Dr. Necla Çevik ve tüm anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dr. Erbil Ünsal

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	24
SONUÇLAR	27
TARTIŞMA	30
ÖZET	35
KAYNAKLAR	39

## GİRİŞ ve AMAÇ

Hemoglobinopatiler, dünyada kalıtsal genetik hastalıklar arasında en yaygın görülenlerdir. Talasemiler ve Orak Hücreli Anemi, en sık rastlanan gurubu oluşturur. Bu anemiler, hemoglobin sentezini etkileyen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Talasemilerin hafif formlarını içeren 70 milyon taşıyıcı ve ağır formlarının bulunduğu 42 bin çocuk, her yıl dünya nüfusuna eklenmektedir. Hastalığın hafif formları genetik defektler arasında sıklık bakımından ön sıralarda yer alırken, ağır formları ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (1).

Talasemi hastalarında, diğer otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda olduğu gibi ekspresyonda varyasyonlar çok enderdir. Bunun nedeni, ilgili gen çiftinin ikisinin de mutant olması ve normal fonksiyon gören bir eşin bulunmamasıdır. Sonuçta, ana babadan biri taşıyıcı ise çocukların %50'si taşıyıcı olurken, her iki ebeveynin taşıyıcı olduğu durumlarda %25 oranında hasta çocuk doğurma riski ortaya çıkacaktır (2). Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıkların çoğunda, her ikisinin de taşıyıcı olduğu risk altındaki çiftlerin tanınması mümkün değildir. Ailelere verilen genetik danışma, bu nedenle ancak hasta bir kişinin saptanmasından sonra gerçekleştirilebilir. Beta Talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde ise, taşıyıcılar basit hematolojik tetkiklerle tanınabilmekte, böylece risk altındaki toplum saptanabilmektedir. Aynı şekilde, hasta çocuğun prenatal tanısı yapılarak terapötik abortus şansı doğmaktadır. Talasemi Major tanısı ile izlenen hastaların maddi ve manevi uyum zorlukları, ayrıca hastalığın ortaya çıkardığı komplikasyonlarla mortalitenin artması, bu genetik bozukluğun

şimdilik taşıyıcı safhasında bırakılması zorunluluğunu ortaya koymuştur.

Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olan Beta Talasemi'nin İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs'ta olduğu gibi düzenli bir kontrol programına gereksinimi vardır. Günümüzde, komşu Akdeniz ülkelerinin hastalığı tama yakın oranda eradike ettikleri gözönüne alındığında, ülkemizin koşullarına uygun tarama programlarının bir an önce oluşturulması, taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerde halkın eğitimi, bu konuda atılması gereken ilk adımlardır.

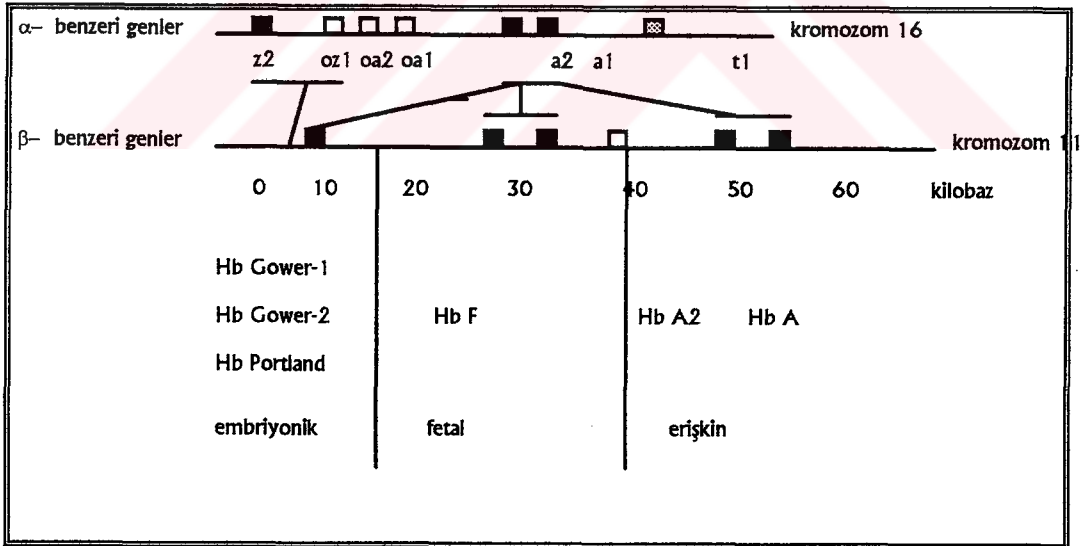
İzmir'de daha önce  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılığının ortaya çıkarılması amacıyla 2 çalışma yapılmıştır; ancak, ikisi de il sınırları içindedir. Talasemi'nin yaygın olduğu bilinen Ege Adaları ve Balkanlar'dan göçmenliğin fazla olduğu ilçelerde prevalansın ortaya konması için bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, özellikle İzmir ili Çeşme, Alaçatı ve Urla ilçeleri seçilmiştir. İlgili bölgelerde  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcılığı probleminin ortaya konulması ve ailelere bu konuda eğitim yapılması amaçlanmıştır.

## TALASEMİ TARİHÇESİ VE TÜRKİYE

"Thalas", Yunan dilinde "Büyük Deniz" ya da "Akdeniz" anlamına gelir. Bu isim Whipple tarafından verilmiştir. R.Von Jaksch Wartenhurst ise bu hastalığı içinde birçok birbirinden ayrı sendromu kapsayan "Anemia Infantium Pseudoleucemicum" terimi altında tanımlamıştır. Detroit'li çocuk hastalıkları profesörü D.Cooley bu anemiye, bazı kemik değişiklikleri ile birlikte bulunan "Çocukluk Eritroblastik Anemisi" olarak adlandırmıştır. İlk olgular İtalyan, Yunanlı ve Suriye-Ermeni asıllı çocuklarda saptandığı için "Mediterranean Anemia" adı da verilmiştir. Bu hastalığın dünyanın her tarafında görülmesinden dolayı, bugün adı geçen terim kullanılmamaktadır. 1937-1938'de İtalya'da Angelini ve Yunanistan'da Caminapetros, anemili çocukların anne ve babalarında hafif kan ve kemik değişiklikleri bulunduğunu saptamışlardır. 1940'ta Amerika Birleşik Devletleri'nde Daland ve Strauss, Dameshek ve Wintrobe Talasemi Minör'ü tanımlamışlardır. 1944'te Valentine ve Neel, Talasemi geninin homozigot durumunda "Talasemi Major", heterozigot durumunda ise "Talasemi Minör" ortaya çıktığını bildirmişlerdir. 1959'da da Ingram ve Stratton,  $\alpha$  ve  $\beta$  Talasemi tiplerini ortaya koymuşlardır (3). Türkiye'de " $\beta$  Talasemi Major" tanısı konulan ilk iki hasta, 1941 yılında bildirilmiştir. Ancak, bu hastalığın önemli bir sağlık sorunu olduğu 1950 sonrasında anlaşılmıştır (4).

# HEMOGLOBİN SENTEZİNİN GENETİK KONTROLÜ VE İNSAN HEMOGLOBİNLERİ

Hemoglobin molekülünün temel görevi oksijen transportudur. Hb-A, normal eritrositlerdeki predominant formudur.  $\alpha$  ve  $\beta$  adı verilen iki polipeptid zincirinden oluşur. Bunlar,  $\alpha_2\beta_2$  yapısındaki tetramerik molekülüdür.  $\alpha$  polipeptidi 141 aminoasitten,  $\beta$  polipeptidi ise 146 aminoasitten oluşur. Buna ek olarak, normal erişkin eritrositleri Hb-A<sub>2</sub> ve Hb-F denilen iki minör hemoglobin içerirler. Bunların yapıları sırasıyla  $\alpha_2\delta_2$  ve  $\alpha_2\gamma_2$  zincirlerinden oluşur. Globin zincirleri,  $\alpha$  ve  $\beta$  globin gen kümelerindeki yapısal genler tarafından kodlanırlar.  $\alpha$  globin gen kümesi 16. kromozomun kısa kolu ve  $\beta$  globin gen kümesi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Her iki kümedeki genler, gelişim sürecinde 5'ten 3 ucuna doğru birbirlerini izleyerek eksprese olacak şekilde düzenlenmişlerdir (şekil 1).



**Şekil 1:** Gelişim sürecinde globin genlerinin kromozomal organizasyonu.

Fonksiyonel  $\alpha$  benzeri globin zincirleri  $\zeta$  ve  $\alpha$ ; fonksiyonel  $\beta$  benzeri globin zincirleri  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\beta$ 'dir.  $\zeta$ , ilk ekspresyonu olan  $\alpha$  benzeri zincirdir, onu  $\alpha$  zinciri izler (1).

Embriyonik (8.hf.ya kadar)	$\zeta_2\varepsilon_2$	Hb Gower I	
	$\zeta_2\gamma_2$	Hb Portland	
	$\alpha_2\varepsilon_2$	Hb Gower II	
Fetal	$\alpha_2\gamma_2$	HbF	%85
	$\alpha_2\beta_2$	HbA	%5-10
Erişkin	$\alpha_2\beta_2$	HbA	%97
	$\alpha_2\delta_2$	HbA <sub>2</sub>	%2.5
	$\alpha_2\gamma_2$	HbF	%0.5

**Tablo 1:** İnsan Hemoglobinleri.

Gelişim sürecinde embriyonik hemoglobinler, yolk sac'te farklılığa uğrayan büyük makrositik eritrositlerde oluşurlar. Bu embriyonik hemoglobinler, Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ), Hb Gower I ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ) ve Hb Gower II'dir ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ). Hb-F, predominant olarak eritropoezin hepatic safhasında ortaya çıkar. Hb-F yapımından Hb-A yapımına geçiş, hepatic fazdan kemik iliği fazına geçişe rastlar. Deneysel hayvan çalışmaları ve insan fetuslarından elde edilen yeni bilgilerde, embriyonik hemoglobinlerin yolk sac olduğu kadar karaciğerde, ayrıca fetal hemoglobinlerin karaciğer kadar kemik iliğinde de yapıldığı belirlenmiştir. Erişkin hemoglobini (Hb-A), postnatal dönemde baskın hemoglobindir. Doğumdan sonra total hemoglobin çokluğu ve hemoglobin kompozisyonu, iki fazlı bir değişikliğe uğrar. Doğumdan yaklaşık 6. haftaya kadar süren ilk evrede Hb-F ve Hb-A'nın total hemoglobin içindeki yüzdeleri sabit kalırken, total hemoglobin miktarı ortalama 19.6 gr/dl'den 9.3 gr/dl'ye düşer. 6 ile 25. haftalardaki 2. evredeyse total hemoglobin miktarı sabit kalırken, hemoglobin kompozisyonu değişir ve Hb-F ile Hb-A erişkin düzeylerine ulaşır. Erişkin dönemde Hb-A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) minör bir komponent oluşturur.  $\delta$  globin geni,  $\beta$  globin geni tarafından



kodlanan 146 aminoasitlik globin zincirinin yalnızca 10 aminoasitinde farklılık gösteren bir globin kodlar. Ancak  $\delta$  globin geninin "promotor" olarak adlandırılan kritik kontrol bölgesi defektiftir ve gen içerisindeki dizgelerin fonksiyonel m-RNA oluşumunu inhibe ettiği görülür. Ayrıca,  $\delta$  m-RNA,  $\beta$  m-RNA'dan daha az stabildir. Bu nedenlerle,  $\delta$  globin zincirini taşıyan Hb-A<sub>2</sub>, eritrositlerde bulunan hemoglobinin ancak %2.5'ünü oluşturur (1).

## TALASEMİLER

Hemoglobinopatiler, çatısında yapısal hemoglobin varyantları ve Talasemi Sendromları gibi iki ana gurubu bulunduran hemoglobin genetik bozukluklarıdır. Yapısal hemoglobin varyantları, anormal globin alt ünitelerini içeren hemoglobin üretimi ile karakterliken, Talasemi Sendromları yapısal olarak normal, ancak bir ya da birden fazlasının sentezinin azalması veya sentezlenememesi sonucu oluşurlar.  $\alpha$  ve  $\beta$  Talasemi'lerin her ikisi de heterojen klinik tabloları içeren değişik ağırlıkta tablolar oluştururlar (tablo 2).

Sessiz taşıyıcı ( $\alpha/\beta$ )	Hematolojik olarak normal
Talasemi (trait) ( $\alpha/\beta$ ) Hb-H hastalığı ( $\alpha$ -talasemi)	Hafif anemi (hipokromi,mikrositoz) Orta derece hemolitik anemi,ikter, splenomegali.
. Hydrops fetalis ( $\alpha$ -talasemi)	Ağır anemi, uterusta ölüm.
Talasemi Major	Ağır anemi, gelişme geriliği,kemik deformiteleri,hepatosplenomegali. Transfüzyona bağımlı.
Talasemi İntermedia	Düzenli transfüzyon gerekli değil  Belirli aralarla izlem yeterli

**Tablo 2:** Talasemilerin klinik özellikleri.

$\alpha$ -globin genleri, 16. kromozom üzerinde dublike oldukları için, her diploid hücrenin  $\alpha$ -globin genine ait 4 kopyası oluşur. Bu 4

$\alpha$ -Talasemi Sendromları sırasıyla sessiz taşıyıcı (silent carrier),  $\alpha$ -Talasemi taşıyıcısı (trait), Hb-H hastalığı ve Hidrops Fetalis'tir. Bu klinik tablolar, birden dörde kadar olan  $\alpha$  globin genlerinin kalıtsal moleküler defektleri sonucu oluşurlar (tablo 3).

Sendrom	Klinik	Hb paterni	Etkilenen genler
Sessiz( $\alpha$ -th-2)	anemi yok normal eritrosit	%1-2 Hb Barts %1-2 Hb CS kalani Hb-A	1
Talasemi trait ( $\alpha$ -th-1)	hafif anemi	%5-10 Hb Barts %1-2 HbCS kalani Hb-A	2
Hb-H hastalığı	orta derece anemi hipokromi,mikrositoz inklüzyon cisimleri	%5-30 Hb-H %1-2 Hb CS kalani Hb-A	3
Hydrops fetalis	ağır anemi, uterus içi ölüm	Çoğu Hb Barts Hb-H,Hb Portland	4

Tablo 3:  $\alpha$ - Talasemi Sendromları.

## BETA TALASEMİ

Beta Talasemi'nin, temeli değişik moleküler patolojilere dayanan ve değişik klinik formlar oluşturan tipleri bulunmaktadır. Bunlardan birisi **sessiz taşıyıcı** (silent carrier) olarak adlandırılır. Diğerlerinden farklı klinik ve biyokimyasal antiteleri olduğu görülmektedir. Bu fenotipin görülmesine neden olan moleküler defekt ya da defektler,  $\beta$ -globin sentezinde yalnızca ılımlı bir azalmaya neden olurlar. Burada temelde 2 nokta mutasyonu sözkonusudur: Birincisi " -101" promotor mutasyonu olup İtalyan, Bulgar ve Türkler'de görülmektedir. Diğeri " + cap site " mutasyonudur ve Hintli bir ailede tanımlanmıştır (5). İleride büyük olasılıkla yenileri eklenecektir.Sessiz taşıyıcılarda tipik olarak Hb-A<sub>2</sub> düzeyleri normaldir, homozigot formlarında orta derecede bir anemi vardır ve ender transfüzyon gereksinimi duyarlar.

Hepatosplenomegali belirgin olabilir, ayrıca Hb-F oranları %10 ile %15 arasında değişkenlik gösterir (1).

**Beta Thalassemia trait** formunda bireyler genellikle sağlıklı olup, klinik ve hematolojik açıdan oldukça homojen bir gurubu oluştururlar (1). Bunlar tamamen asemptomatik oldukları gibi, bazılarında hafif ya da orta derecede bir splenomegali, solukluk, safra taşları, kemik ağrıları, güçsüzlük, özellikle hafif subikter, hatta bacak ülserleri gibi belirtiler görülebilir Bu tip hastalar, sık sık "Demir Eksikliği Anemisi" oldukları düşünülerek atlanmışlar ve bazen uzun süreli demir preparatları tedavisi görmüşlerdir (3). Homozigot ya da bileşik heterozigot olgularından, yaşamlarının ilk yıllarında şiddetli klinik ve hematolojik bulgularla transfüzyona bağımlı duruma gelenler **Talasemi Major**, 3-4 yaşlarında transfüzyona bağımlı duruma gelenler geç başlangıçlı Talasemi Major ve ılımlı klinik gidişleriyle düzenli transfüzyon gereksinimi olmayanlar **Talasemi İntermedia** olarak adlandırılırlar (6).

### **Beta Talasemi Epidemiyolojisi**

Beta Talasemi mutasyonları Akdeniz ülkeleri, Kuzey Afrika, Güneydoğu Asya, Hindistan ve Endonezya'da yüksek gen frekanslarına sahipken, Kuzey Avrupa, Kore, Japonya ve Kuzey Çin'de düşük oranlardadırlar. Yunanistan'ın bazı bölgelerinde insidans %20'lere çıkmaktadır. Yapılan mikroepidemiyojik çalışmalar,  $\beta$ -Talasemi prevalansının "malaria hipotezi" ile birlikte hareket ettiğini göstermiştir. Siniscalco ve arkadaşları,  $\beta$ -Talasemi'nin, malarianın ender görüldüğü dağlık Sardinia bölgesi ile sık görüldüğü sahil kesimlerini bu hipoteze dayandırmaktadırlar. Bu birliktelikten sorumlu olan sellüler mekanizmalar henüz açıklık kazanmamıştır, ancak kültürde üretilen yüksek Hb-F konsantrasyonlu eritrositlerin Plasmodium falciparum'un gelişimini azalttığı öne sürülmektedir (1). Aynı şekilde, Nagel ve arkadaşları, P.falciparumun intraeritrositik

birçok safhalarını etkileyen genetik özellikleri nedeniyle organizmada kazanılmış direnç ortaya çıktığını belirtmişlerdir (7).  $\beta$ -Talasemi sıklığı artık populasyon göçüyle Kuzey Avrupa ülkeleri ve Kuzey Amerika'da da artmaya başlamış ve halk sağlığı sorunu olmuştur (6). Çekoslavya'da yapılan bir çalışmada, 22 vakada Hb-A<sub>2</sub> hepsinde yüksek olmak üzere taşıyıcılık saptanmıştır (8). Yugoslavya'da yapılan ve 20 yılı kapsayan bir araştırmada, Yugoslavlar, Bulgarlar, Türkler ve Arnavutlar'da  $\beta$ -Talasemi'nin en sık görülen talasemi tipi olduğu ortaya çıkarılmıştır (9). Almanya'daki Türkler'de yapılan bir çalışmada, prevalans %1.2 olarak bildirilmiş, bu insanların Orta Anadolu'dan geldikleri belirtilerek elde edilen sonucun, Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye için saptamış olduğu genel aralık (%0.2-6) içinde olduğu vurgulanmıştır (10). Bulgaristan 'da yapılan diğer bir çalışmada, Türkiye'de en sık rastlanan IVS-I-110 mutasyonunun burada da 1. sırada yer aldığı gösterilmiş, sık görülen 7 ek mutasyonla birlikte frekansı %3.9 - %10.2 arasında bulunmuştur (11). Türkiye'nin de içinde yer aldığı Akdeniz ülkelerinde genel bir prevalans verilemez. Örneğin, Kuzey ve Orta İtalya'da gen sıklığı %0.5-2 arasında değişirken, Güney Sardinya'da oran %27-30'a kadar çıkmaktadır. Aynı durum Yunanistan'da da söz konusudur. Kıbrıs'ta Talasemi taşıyıcılığı ortalama %15 dolayındadır. Malta'da %3, Yugoslavya'da %1.8, Portekiz'de %1-2, İspanya'da Menorca bölgesi dışında %0.5 taşıyıcılık oranları elde edilmiştir. Türki Cumhuriyetler'den Azerbaycan'da %6.3-7.8, Özbeklerde %0.2-15, Dağıstan'da %3.2-16.8 arasında değişmektedir. Türkiye'de Talasemi ile ilgili ilk çalışmalar, Prof. M. Aksoy tarafından yapılmıştır. Türkiye genelinde Hb - A<sub>2</sub> yüksekliğiyle karakterize  $\beta$ -Talasemi prevalansı %2.1 olmakla birlikte, bölgelere göre değişmektedir (%0.6-10.7) (tablo 4). En düşük taşıyıcılık oranı %0.6 ile Erzurum'da iken, en yüksek oran %10.8 ile Batı Trakya Türkleri'ne aittir (12).

<b>Bölge</b>	<b>Sayı</b>	<b>Taşıyıcı</b>	<b>Oran(%)</b>
Muğla	392	26	6.6
İzmir-merkez	897	34	3.8
Denizli	1006	37	3.6
İç Anadolu	3140	71	2.2
Bursa-M.Kemalpaşa	895	24	2.6
K.Maraş-Elbistan	1109	9	0.9
Batı Trakya	102	11	10.7
Antalya	1095	22	2.0

**Tablo 4 : Türkiye'de  $\beta$ -Talasemi taşıyıcı sıklığı.**

### **Moleküler Patoloji**

Son 10 yılda moleküler teknolojideki hızlı ilerleme,  $\beta$ -Talasemi'deki bu geniş fenotipik heterojeniteyi,  $\beta$ -Talasemi'ye neden olan moleküler düzeydeki patolojilerin çeşitliliğiyle açıklamaya olanak tanımıştır.

$\beta$  globin geni, tüm diğer globin genlerinde olduğu gibi, üç ekzon ve iki intron içerir. İtronlar protein kodlanmasında görev almamalarına karşın, fonksiyonel öneme sahiptirler. Bu kritik bölgelerdeki nokta mutasyonlar sonucu oluşan tek baz yer değiştirmeleri, ayrıca küçük insersiyon ve delesyonlar, transkripsiyon, RNA fonksiyon ve translasyonu etkileyerek  $\beta$ -Talasemi'yle sonuçlanan moleküler patolojilerin çoğunluğunu oluştururlar.  $\beta$ -Talasemiler daha çok nokta mutasyonlarından kaynaklanır. Tüm hemoglobinopatilerde olduğu gibi otozomal resesif kalıtılırlar. Son zamanlarda tek bir defektif  $\beta$  globin geni varlığında, Talasemi İntermedia fenotipi ile karakterli dominant formlar tanımlanmıştır (6).

$\beta$ -Talasemi'ye neden olan nokta mutasyonlar, 1980-1986 yılları arasında  $\beta$  globin gen kümesinin haplotip analizi ile araştırılmış ve 1987'nin ortasına kadar hastalığa neden olan 40 nokta mutasyon tanımlanmıştır. 1987'de PCR (polimerase chain reaction) ile  $\beta$  globin geninin bir bölümünün amplifikasyonu ve amplifiye DNA'nın direkt olarak sekansı olası olmuş ve 2 yıldan kısa bir sürede  $\beta$ -Talasemi'ye neden olan 50 allel daha bildirilmiştir. Günümüze kadar tanımlanan nokta mutasyonlar, dünya populasyonundaki  $\beta$ -Talasemi genlerinin %95'inden fazlasını temsil etmektedir. PCR ile  $\beta$  globin geninin bir bölümünün amplifikasyonu ve sentetik oligonükleotid problemlerle bilinen mutasyonların tanımlanması gibi yeni yöntemlerin pratik uygulamaya girmesiyle  $\beta$ -Talasemi'li geniş vaka gurupları tanınmış ve her toplumda bu genlerin dağılımının farklı olduğu ortaya konmuştur (6).

Türkiye'de  $\beta$ -Talasemi'nin moleküler genetiği incelenmiş ve sıklıkla görülen mutasyonlar belirlenmiştir. Bunlar sırasıyla IVS 1-110 (G-A), IVS 1-6 (T-C), FSC 8 (A-A), FSC 8-9 (+G), IVS 1-6 (I-C) ve IVS 1 (G-A) dır (13). Güneybatı Türkiye'de 1992 yılında yapılan diğer bir çalışmada da en sık IVS 1-110 ve IVS 1-6 mutasyonları bulunmuştur (14).

## **HOMOZİGOT BETA TALASEMİ**

### **Patofizyoloji**

Bu olgularda,  $\beta$  globin zincir üretiminin azalması ya da yapılamaması,  $\alpha$  zincir üretiminde göreceli bir artışla sonuçlanır. Normal bireylerde  $\beta:\alpha$  zincir oranı 0.9-1.1 bulunurken,  $\beta$ -Talasemi'nin ağır formlarında 0 ile 0.35 oranındadır. Eritrosit prekürsörlerinde zincir dengesizliği,  $\gamma$  zincir sentezi ve Hb-F üretiminde değişik derecelerde artış ile kompanse edilmeye çalışılsa da,  $\gamma$  zincirleri tüm  $\alpha$  zincirlerini bağlamada yetersiz kalır. Bunun sonucunda  $\beta$ -Talasemik eritrositler çok miktarda hemoglobin alt üniteleri içerirler. Bu alt ünitelerin oksidasyonu ile süperoksit ve hidroksi radikalleri gibi serbest oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri, methemoglobin ve

hemikromların oluşumuna yol açan bir seri oksidatif olayı başlatır.  $\beta$  Talasemi'de "Heinz body" olarak bilinen hemikromlar, çeşitli membran proteinlerine bağlanarak onların yapı ve fonksiyonlarını değiştiren, böylece eritroblastların erken intramedüller yıkımlarına neden olan monomerik anstabil zincirlerdir. Tüm bu mekanizmalarla açıklanmaya çalışılan olaylar sonucunda oluşan inefektif eritropoez anemiye, eritropoetin artışına ve kemik iliğinin normalin 15-30 katı genişlemesine neden olur. Kemik iliğinin genişlemesi, tipik kemik değişiklikleri, kemik frajilitesi ve kan hacminde artışla sonuçlanır (1). Hematopoezin artışı, hematopoetik progenitör hücrelerin ve eritropoetin dolaşımdaki düzey artışlarıyla belli olur. Buradan,  $\beta$  Talasemi Major'lu hastalarda fizyolojik eritropoez mekanizmasının hala yürürlükte olduğu sonucu çıkarılabilir (15). Oluşan anormal eritrositlerin periferde yıkım hızları artmış ve retiküloendotelial sistem bu anormal hücrelerle konjesyona uğramıştır. Sonuçta, varolan anemi derinleşirken hepatosplenomegali ortaya çıkar. Kemik iliğinin hiperaktivitesi, gastrointestinal sistemden demir emilimini arttırarak hemosideroza neden olur (1).

### **Laboratuvar, Tanı ve Yeni Tedavi Yaklaşımları**

Genellikle 6 ay ile 2 yaş arasında tanı konulan Talasemi Major'lu hastalar, değişik formlarda ortaya çıkan konjenital hemolitik anemilerden çeşitli laboratuvar parametreleriyle ayrılırlar. Transfüzyon yapılmamış hastalarda, hemoglobin elektroforezinde Hb-F %20-100 arasında bulunur. Hb-A<sub>2</sub> %2-7 iken Hb-A %0-80 oranındadır. Ciddi inefektif eritropoez ve splenomegaliyle uyumlu olarak, retikülosit tipik olarak %1'in altındadır. Eritrositler mikrositer, Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) 50-60 fL arasındadır. Eritrosit hemoglobin içeriği hücre başına 12-18 pg'a kadar inmiştir. Kemik iliğinin incelenmesinde, belirgin eritroid hiperplazi vardır ve eritroid/myeloid oranı 20:1 olarak bulunur. Hematopoezin artışı, splenomegalinin henüz gelişmediği dönemde lökosit ve trombosit artışlarıyla da bellidir.

Serum demiri belirgin olarak artarken, demir bağlama kapasitesinde hafif bir artış görülür. Birlikte serum ferritini artış gösterir. Olanak bulunan merkezlerde, periferal retikülositler veya kemik iliğinde globin biyosentetik oranlarının ölçümü tanıyı doğrular; ancak, ebeveynlerde hastanın diğer bulgularına ek olarak Talasemi taşıyıcılığını gösteren hafif hipokrom mikrositer bir anemi bulunması, tanının konması için bir güvencedir. Tanının desteklenmesinde, radyolojik değişiklikler özellikle düzensiz transfüzyon yapılanlarda tipiktir. İlk 6 ayda da oluşabilirler, ancak genelde 1 yaşından önce farkedilmezler. El ve ayak kemiklerinde trabeküler patern bozulmuş, tubuler görünüm hakim olup kistik değişiklikler oluşmuştur. Kafatasında diploe genişlemiş, genelde fırçamsı bir görünüm oluşmuştur. Bu konvansiyonel incelemelere ek olarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin organlardaki demir birikimini ortaya koymaları açısından önemleri vardır.

Tedavi yapılmayan hastalar çok yaşamamakta ve genelde 5 yaş dolayında ölmektedirler. Tedavide, kan transfüzyonları ile kemik iliğinde inefektif eritropoezi ve buna ikincil olarak gelişen komplikasyonları en aza indirmek amaçlanmıştır. "**Hipertransfüzyon**" uygulamasında, 1 yaş dolayında tedaviye başlandığında, hemoglobin ortalama 12 gr/dl düzeyinde tutularak hepatosplenomegali gelişimi, kemik bozuklukları, artmış demir emilimi ve kardiyak yüklenme önlenerek normal gelişim sağlanabilir. 1980'lerde Propper ve arkadaşlarının önerdikleri "**Süpertransfüzyon**" yönteminde, hemoglobin ortalama 14 gr/dl'de tutulmaya çalışılmaktadır. Bu yöntemin gerek transfüzyon gereksinimini azaltarak demir yükünü aşağı çektiği yönünde yandaşları, gerekse pretransfüzyon hemoglobin düzeyini arttırarak transfüzyonları, dolayısıyla demir yüklenmesini arttırdığı yolunda karşıtları bulunmaktadır. Ancak, ortak kabul edilen görüş, "gerosit"lerden arındırılmış donör kanı kullanılarak yapılan "**neosit transfüzyonları**"nın kan gereksinimini azalttığıdır. Bu uygulama çok pahalı olduğu için, dünyada yaygın



kullanım alanı bulamamıştır. Tedavinin diğer önemli bölümü fazla demirin organizmadan uzaklaştırılmasıdır. Uygun **şelasyon**un yapılmadığı durumlarda, adolesan dönemde yaşamı sonlandıran ana komplikasyon kardiyak hastalıktır (1). Bunun yanısıra, transfüzyonlar sonucu Hepatit B, Hepatit C ve HIV infeksiyonları morbiditeyi arttırmaktadır (16,17). Günümüzde, sürekli parenteral "desferroxamine" infüzyonu yanısıra hipertransfüzyon uygulaması, tercih edilen yöntemdir (18). Yapılan çok sayıda transfüzyon sonucu oluşan demir yüküne sekonder olarak kardiyomiyopati, karaciğer sirozu, diabetes mellitus, gecikmiş puberte, primer-sekonder hipogonadizm, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve büyüme-gelişme geriliği, hastalığın izleminde karşılaşılan majör sorunlardır (6).

Yeni ve köklü tedavi yaklaşımlarından birisi "**Allogenetik Kemik İliği Transplantasyonu**"dur. Bu konuda geniş bir çalışma, İtalya'dan Lucarelli ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 222 hastalık seride, 1983-1988 yılları arasında yapılan transplantasyon sonrası "tam sağkalım" %82, "hastaliksız sağkalım" %75 bulunmuştur. Bu yöntemin uygulanabilirliği, iyi şelasyon yapılmış ve karaciğer hasarı olmayan hastalar içindir. Bu yöntemin de bir takım komplikasyonları vardır. Kronik "Graft Versus Host" hastalığı gelişebilmektedir. Ayrıca son araştırmalarda, uzun dönemde transplantasyon öncesi yapılan kemoterapiye bağlı olan maligniteler ortaya konulmuştur. Son çalışmalardan birisi de Hb-F sentezini arttırmaya yönelik girişimlerdir. Bu amaçla bir yandan "5-azacytidine", "hydroxyurea", "vinblastine" ve "cytosine arabinoside" gibi kemoterapötikler denenirken, diğer yandan "eritropoietin", "interleukin-3" ve "granulocyte-macrophage colony stimulating factor" gibi hematopoetik büyüme faktörleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. En son yenilik olan gen tedavisinin bu yüzyılın sonunda gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir (1).

## HETEROZİGOT BETA TALASEMİ

Talasemi taşıyıcıları olan bu grupta bir  $\beta$  geninin mutasyon sonucu fonksiyonu bozulurken, diğeri normaldir. Tipik olgularda, Hb-A<sub>2</sub>, Hb-F ya da her ikisinin düzeyleri yükselmiştir. Bu değişikliklere göre; "A<sub>2</sub> yüksek  $\beta$  Talasemi", " $\delta\beta$  Talasemi", "A<sub>2</sub> ve F yüksek  $\beta$  Talasemi" ve "A<sub>2</sub> normal  $\beta$  Talasemi" tipleri tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni, A<sub>2</sub>'si yüksek olan tipidir (1). Ülkemizde de en fazla görülen formudur (13). Hb-A<sub>2</sub> düzeyleri %3.5 ile %8.0 arasında değişebilmekte, bununla birlikte Hb-F %1-5'te seyretmektedir. Literatürde, değişik serilerde kolelitiazis, bacak ülserleri gibi klinik bulgular taşıyan heterozigot  $\beta$  Talasemi olguları bildirilmektedir. Bunlar, ya bir ya da her iki kromozomlarında üçüncü bir  $\alpha$  globin geni bulunduran  $\beta$  Talasemi heterozigotları, veya son zamanlarda tanımlanan dominant  $\beta$  Talasemi alleli taşıyıcılarıdır (1).

### Patofizyoloji

$\beta$  Talasemi taşıyıcılarında,  $\beta/\alpha$  biyosentetik oranı bozulmuş olup, 0.5 ile 0.7 arasındadır. Defektli  $\beta$  geninde globin üretiminin azalmış olması veya yapılamamasına bağlıdır. Kemik iliği eritroid prekürsörleri incelendiğinde, bu oranın normal sınırlarda tutulduğu görülür; çünkü, kemik iliği hücreleri serbest  $\alpha$  globin zincirlerini proteoliz ile azaltma ve zincir dengesizliğini ortadan kaldırma kapasitesine sahiptir. Eritropoetik aktivite artışı da, anemiye kompanse etmeye yöneliktir. Aneminin temel nedeni, inefektif eritropoezdir ve derecesi,  $\beta$  zincir eksikliğinin derecesi ile ilişkilidir (1). Heterozigot  $\beta$ -Talasemi olgularında, doğumdan sonra Hb-F düzeylerinde düşüş gecikir ve yaşamın daha ileriki dönemlerinde de hafif yüksek bulunabilir. Bu durumu açıklayan 3 ayrı mekanizma ileri sürülmüştür: Birincisi,  $\beta$ -Talasemi defektinin  $\gamma$  gen transkripsiyonu üzerine doğrudan etkisidir. İkincisi, eritropoez kinetiğindeki değişikliğin Hb-F üretiminde artışa neden olduğu şeklindedir. Nitekim, akut eritroid ekspansiyona neden olan diğer kazanılmış durumlarda da Hb-F üretimi artmaktadır. Son olarak, Hb-F taşıyan hücrelerin

selektif olarak daha uzun süre yaşadıkları bildirilmektedir.  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının yaşamlarının ilk yılında Hb-F düzeylerinin yüksek oluşuna, hücrelerin intrasellüler hemoglobin içeriklerinin düşüklüğü ve bu hücrelerin oksidan hasara yatkınlıklarının eklenmesiyle erken çocukluk döneminde "plasmodium falciparum" gelişimi engelleniyor olabilir (6).

### Heterozigot $\beta$ -Talasemi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

$\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının ortaya konmasında, bugün elektronik sayıcılarla kolaylıkla saptanabilen eritrosit indekslerinin incelenmesi önem taşır. Taşıyıcılarda hemoglobin düzeyleri, kordon kanları ve yaşam dönemleri dahil olmak üzere normal popülasyondan 1-2 gr/dl daha düşüktür. Normal popülasyonda, ortalama eritrosit hacmi (OEH) ve ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) yaşamın 6. ayına kadar düşüş gösterir ve 1 yaşa kadar değişmeden kalır. Yaşamın ilk yılından sonra yaşla ilişkili olarak artış izlenir. Heterozigot  $\beta$ -Talasemi olgularındaysa, doğumda OEH ve OEHb normal sınırlardayken, yaşamın 3. ayından başlayarak bu değerlerin belirgin olarak altına iner ve çocukluk çağı boyunca beklenen yaşla paralel artış gösteremez. Normal popülasyon ve  $\beta$ -Talasemi olgularındaki

Normal popülasyon	Hb (g/dl)	OEH (fl)	OEHbK (pg)	HbA <sub>2</sub> (%)
Kordon kanı	16.7±1.9	107±5	31.5±1.5	
3 ay	11.5±1.4	79±4	26.7±1.7	2.2±0.3
6 ay	11.9±0.9	75±5	24.6±1.9	2.5±0.4
9 ay	12.5±1.0	74±3	24.3±0.9	2.8±0.3
12 ay	12.8±1.1	74±3	24.3±0.9	2.8±0.3
$\beta$ -Talasemi taşıyıcı	Hb (g/dl)	OEH (fl)	OEHbK (pg)	HbA <sub>2</sub> (%)
Kordon kanı	15.1±2.0	105±6	33.8±1.9	
3 ay	10.3±0.5	68±3	22.3±1.3	3.6±0.5
6 ay	10.3±0.7	60±3	19.7±1.3	4.9±0.6
9 ay	10.6±0.8	59±3	19.1±1.3	5.0±0.4
12 ay	11.0±0.6	57±2	18.5±0.6	5.3±0.6

**Tablo 5:** Normal popülasyon ve  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcılarının değerleri. eritrosit indeksleri ile Hb-A<sub>2</sub> değerleri farklılıklar gösterir (Tablo 5,6 ve 7) (6). Moleküler teknolojiye gelişmelerle birlikte,  $\beta$ -

Talasemi heterozigotlarında mikrositozun derecesi ile mutasyonun tipi arasındaki ilişki incelenmiştir. OEH değerlerinin  $\beta^0$  ve  $\beta^+$  mutasyona sahip heterozigotlar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ve 67 fl'nin altındaki OEH değerlerinin tama yakın doğrulukla  $\beta^0$ -Talasemi taşıyıcılığına işaret ettiği bildirilmiştir. Böylece, mutasyonel çeşitliliğin fazla olduğu toplumlarda OEH değerlerinin, araştırılacak mutasyonların önceliklerinin belirlenmesinde iyi bir rehber olabileceği ileri sürülmektedir (19).

YAS	CİNS	HEMOGLOBİN		OEH	
		MEDİAN	ALT SINIR	MEDİAN	ALT SINIR
0.5-2	K ve E	12.5	11.0	77	70
3-5	K ve E	12.5	11.0	79	73
6-9	K ve E	13.0	11.5	81	75
10-12	K ve E	13.5	12.0	83	76
13-14	K	13.5	12.0	85	77
	E	14.0	12.5	84	76
15-18	K	14.0	12.0	87	78
	E	15.0	13.0	86	77
19-49	K	14.0	12.0	90	80
	E	16.0	14.0	90	80

**Tablo 6:** Normal popülasyonda Hb ve OEH değerleri (Dallman & Siimes).

$\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının eritrositlerinde tanımlanan bozukluklardan en iyi bilineni, yüzey alanı/hacim ilişkisini ortaya koyan "ozmotik frajilite" değişikliğidir. Burada eritrositler, hipotonik solusyonlarda lizise daha dayanıklıdırlar. Tampon olarak %0.36'lık NaCl solusyonu ya da "Flatz ve Flatz"ın gliserin çözeltisi tek tüp ozmotik frajilite testi, en sık kullanılanlardır. Bu yöntemlerle, ekonomik ve hızlı tarama programları gerçekleştirilebilir (3).

Yas	Cins	Hemoglobin		OEH		HbA <sub>2</sub>	
		Median	Alt/Üst s.	Median	Alt/Üst s.	Median	Alt/Üst
1-3	K-E	10.1	8.7-11.5	61	53-67	5.1	4.0-8.5
4-6	K-E	10.6	9.5-13.1	61	58-69	5.6	3.7-7.0
7-9	K-E	10.8	10-12.6	61	53-67	5.4	4.5-6.7
10-12	K-E	11.4	10-13.0	61	55-73	5.1	4.0-7.5
13-15	K	11.7	9.9-12.8	65	57-74	5.5	3.8-7.0
	E	11.7	10.8-13.6	65	57-74	5.5	3.8-7.0
16-18	K	11.7	10.9-12.3	64	59-77	5.5	4.1-7.0
	E	13.5	10.3-14.2	64	59-77	5.5	4.1-7.0
Erişkin	K	11.6	9.2-13.8	65	56-80	5.2	3.5-6.3
	E	13.0	9.5-14.5	65	56-80	5.2	3.5-6.3

**Tablo 7:**  $\beta$  Talasemi taşıyıcılarının hematolojik değerleri. (Behrman et al) 1988 yılında İzmir'de yapılan bir çalışmada, Talasemi Major tanısı almış olan hastalarla bunların ebeveynlerinde araştırma yapılmış, testin spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bulunmuştur (3). 1991 yılında yapılan diğer bir çalışmada da,  $\beta$ -Talasemi için "tek tüp ozmotik fragilite testi"nin sensitivitesi %95.5, spesifitesi %87 olarak saptanmıştır. Pozitif testin prediktif değeri %70.5, negatif testinki ise %98.3'tür (20). Taşıyıcılarda Hb-A<sub>2</sub> düzeyleri büyük çoğunlukla normalin üzerindedir. Her ne kadar değişik formlar gösterse de, en sık görüleni "Hb-A<sub>2</sub> yüksek" tipidir. Bu formu Türkiye'de de en üst sıradadır (12,13). Normal yenidoğanda, Hb-A<sub>2</sub> %0.27 dolayında olup, düzeyi gestasyonel yaşla ilişkilidir. Giderek artış göstererek, yaşamın 6. ayında erişkin düzeyine erişir ve genellikle %3.5 altındadır.  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılarında ise, bu değer 3.aydan başlayarak normallerin anlamlı olarak üzerine çıkar. Taşıyıcılık ile demir eksikliği birlikte bulunuyorsa, Hb-A<sub>2</sub> değeri normal bulunabilir. Ayrıca,  $\beta$ -Talasemi genine cis veya trans pozisyonunda  $\delta$ -Talasemi geninin birlikte kalıtıldığı durumlarda, bu değer normal düzeydedir. Yapılan son incelemelerden birinde, Hb-A<sub>2</sub>'nin normal sınırlarda olduğu "Sessiz  $\beta$ -Talasemi

Taşıyıcılığı"na neden olan mutasyonlar tanımlanmıştır (6). Bunun yanısıra, normal bireylerde de Hb-A<sub>2</sub> yüksek bulunabilmektedir. İtalya'da yapılan bir araştırmada, Sardinya'lı 2 ayrı ailede, eritrosit indeksleri ve globin zincir sentezi normal, ancak Hb-A<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu, otozomal dominant olarak kalıtılan ve  $\beta$  benzeri gen kümesinde defekte yol açmayan " İzole Hb-A<sub>2</sub> Yüksekliği " olarak tanımlanmıştır (21). Taşıyıcıların ortaya konmasında Hb-F düzeyleri de yardımcı olabilmekte, normal ya da hafif yüksek değerlere (%1-3) sahip olduğu görülmektedir. Heterozigot  $\beta$ -Talasemi'nin çeşitli formlarındaki hematolojik bulgular, tablo 8'de gösterilmiştir. Tanı aşamasında, retikülosit sayımının yararlı olduğu ve artmış eritropoetik aktiviteyi yansıttığı, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (22). Heterozigot  $\beta$ -Talasemi olguları immunolojik açıdan değerlendirildiklerinde, total lenfosit sayı ve yüzdeleri, gama globulinler, immunglobulin A ve M, CD-21, CD-3, CD-4, CD-8, CD-4 / CD-8 oranı ve lenfositlerin fitohemaglutinine yanıtı normal bulunmuştur (23). Bu görünüm,  $\beta$ -Talasemi taşıyıcısının homozigotlardan immunolojik olarak farkını ortaya çıkarmıştır. Talasemi Major olgularında nötrofil kemotaksisinin azaldığı ve bazı hastalarda enfeksiyona eğilimi artırdığı görülmektedir (24).

$\beta$ -Talasemi tipi	Hb	OEH	OEHb	KKH morf. bozukluğu	Ozm.fr.	HbA <sub>2</sub>	HbF	Glb.sent $\beta/\alpha$
$\beta$ -yüksek A <sub>2</sub>	N/↓	↓	↓	++	↓	↑	N	↓
$\beta$ -yüksek A <sub>2</sub> -F	N/↓	↓	↓	++	↓	↑	↑	↓
$\beta$ -normal A <sub>2</sub>	N/↓	↓	↓	+	↓	N	N	↓
$\beta$ -sessiz taşıyıcı	N	N	N	N	N	N	N	↓

Tablo 8: Heterozigot  $\beta$ -Talasemi olgularında hematolojik bulgular.

$\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında gözönüne alınması gereken en önemli antite, "Demir Eksikliği Anemisi"dir. Ülkemizde nutrisyonel anemiler arasında sıklık bakımından birinci sırada yer alması, önemini daha da artırmaktadır.

Günümüzde süt çocuğu beslenmesinde anne sütünün önemi vurgulandığı oranda ve ailenin ekonomik gücüne paralel olarak formula mamaların kullanımının ikinci sıraya yerleşmesiyle, bu hipokrom mikrositer anemi tipinin prevalansı azalma eğilimi gösterebilecektir. Talasemi taşıyıcılarının bu tip mikrositer anemilerden ayrılmasında çeşitli formüller ve kriterler ortaya konmuştur (Tablo 9)(25). Eritrosit indekslerinden "eritrosit sayısı", taşıyıcılarda daha yüksek, buna karşın OEH ve OEHb değerleri düşüktür. Diğer önemli bir kriter, "RDW" (red cell distribution width) eritrosit büyüklüklerinin değişkenliğini yansıtır. Normal çocuklarda bu değer 11.5 ile 14.5 arasında değişmektedir. RDW ölçümü, demir eksikliğini  $\beta$ -Talasemi'den ayırmada tarama testi olarak serum demir düzeyi, transferrin saturasyonu veya ferritinden daha duyarlı bulunmuştur. Bu duyarlılık, düşük OEH lie birlikte değerlendirildiğinde daha da fazlalaşır (25). 1992 yılında yapılan bir çalışmada, mikrositer anemilerin ayırıcı tanısında "RDW" nin özellikle Talasemi taşıyıcılarıyla Demir Eksikliği Anemisi'ni ayırmada yararlı olduğu bir kez daha gösterilmiştir (26,27).

İndeks	Demir Eksikliği	$\beta$ -Talasemi Taşıyıcılığı
HEMOGLOBİN	Azalmış	Azalmış
OEH	Azalmış	Azalmış
RDW	Artmış	Normal
SEP*	Artmış	Normal
SERUM Fe	Azalmış	Normal
SDBK	Artmış	Normal
FERRİTİN	Azalmış	Normal

Tablo 9: Mikrositozla giden 2 önemli bozukluğun ayırıcı tanısı.

\*SEP: Serbest eritrosit protoporfirini.

Ayırıcı tanıda yardımcı olan formüller, pratik yaklaşımlar açısından değerlidir (Tablo 10). Doğal olarak, yalnızca bunlara güvenmek mantıklı olmaz. Talasemi taşıyıcılığı ile Demir Eksikliği

Anemisi'nin birlikte olduğu durumlar ender değildir. Başlangıçta demir eksikliğini gösterirken, hemoglobin yeterli düzeye çıkarıldığında Talasemi Minor ortaya çıkarılabilmektedir (6).

REFERANS	FORMÜL	Demir Eks.	Talasemi Minor
• <i>England &amp; Fraser</i>	$OEH-KKH-(5 \times Hb)-3.4$	$\geq 0$	$< 0$
• <i>Srivasta &amp; Benington</i>	$OEHbK / KKH$	$\geq 4.4$	$< 4.4$
• <i>Mentzner</i>	$OEH / KKH$	$\geq 14$	$< 14$
• <i>Shine &amp; Lal</i>	$0.01 \times OEHbK \times OEH^2$	$\geq 1530$	$< 1530$
• <i>Klee et al.</i>	$KKH (\times 10^{12} / L)$	$\geq 5$	$< 5$
• <i>Bessman &amp; Feinstein</i>	RDW (%)	$\geq 14$	$< 14$
• <i>Green &amp; King</i>	$OEH^2 \times RDW / (Hb \times 100)$	$\geq 65$	$< 65$

**Tablo 10:** Talasemi Taşıyıcılığı ayırıcı tanısında kullanılan formüller.

Ayırıcı tanıda yeri olan "Sideroblastik Anemi", "Bakır Eksikliği Anemisi" ve "Kurşun Zehirlenmesi", anamnez, fizik bakı ve laboratuvar bulgularıyla ayrılır.

**$\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının ortaya çıkarılması**, belli prensipler çerçevesinde olmalıdır. Tarama yapılan toplumun her şeyden önce hastalık hakkında bilinçlendirilmesi, uygulama titizliği ve seçilen tarama yönteminin yüksek güvenilirliğinden daha önemlidir. Önemli olan, hemen her ay kan transfüzyonuna gereksinimi olan, biyolojik ve psikososyal açıdan yıkılmış çocuklara yenilerinin eklenmesini önlemektir. Mutant genin sıklığının bulunması, o popülasyonda dağılım ve prevalansının çıkarılması, koruyucu tedavi programlarının temelini oluşturmaktadır. Yunanistan ve İtalya, bunu en iyi başaran Akdeniz ülkeleridir. Yunanistan'da, önce  $\beta$ -Talasemi'nin coğrafi dağılımı ortaya konmuş, doğması beklenen hasta çocuk sayısı hesaplanmıştır. Her bölgede  $\beta$ -Talasemi prevalansı ve total doğum sayısına göre, beklenen hasta çocuk sayısı saptandıktan sonra koruyucu önlemlerin planı yapılmıştır (12). Türkiye'de de henüz yeni ve yetersiz olmakla birlikte risk



altındaki toplum belirlenmeye başlamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar tablo 11 ve 12'de belirtilmiştir.

• Türkiye nüfusu	50 x 10 <sup>6</sup>
• Doğum oranı	31 / 1000
• Ortalama $\beta$ -Talasemi sıklığı	% 2
• Beklenen T.Major sayısı	150 / Yılda
• Riskli gebelikler	600 / Yılda
• Çocuk ölüm hızı	98 / 1000
• 1 yaşındaki T.major'lular	136

Tablo 11: 1985 nüfusuna göre Türkiye'de  $\beta$ -Talasemi sıklığı.

Talasemi taşıyıcılarının saptanması ve tanısı genel uygulamaya göre iki safhada gerçekleşir: Birinci basamakta oldukça basit testler kullanılarak, normal kişilerden şüpheli taşıyıcılar ayrılır. İkinci basamakta ise, daha spesifik testler uygulanarak kesin taşıyıcılar ortaya konur. Taramada kullanılan başlıca testler: 1. Tam kan sayımı, 2. Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) ve Ortalama Hemoglobin konsantrasyonu (OHK), 3. Eritrosit Ozmotik Frajilite Testi, 4. Hb-A<sub>2</sub> ölçümü ve Hb Elektroforezi ve gerektiğinde spesifik testlerdir. İtalya'da Ferrara bölgesinde 1955 tarihinden beri Talasemi Major koruyucu programı sürdürülmektedir. Bu program içinde, halkın hastalık hakkında bilgi edinmesini sağlayacak eğitici aktiviteler, popülasyon taramaları, evlenecek çiftlere genetik danışma ve antenatal tanı yer almaktadır. Popülasyon taraması genç erişkinlerde ve okul öğrencilerinde yapılmaktadır. Tarama testlerinden "ozmotik frajilite", eritrosit indekslerinin elektronik sayıcılarla ortaya konulmasından sonra önemini eskisi kadar korumamaktadır. Tarama sırasında  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının klasik hematolojik belirtilerine karşın OEH < 78, OEK < 27, Hb-A<sub>2</sub> > 3.5, Hb paterni A+A<sub>2</sub> ise ve buna karşın Hb-A<sub>2</sub> ve Hb-F normal düzeylerde ise, ek bazı testlere gereksinim

olacaktır. Burada, demir eksikliğini gösteren çok duyarlı bir test olan "Bakır Protoporfirini Analizi" yer alır (ZnPP). Eğer bu test < 40  $\mu\text{g/dl}$ . ise globin sentezi yapılarak  $\delta\beta$  Talasemi veya  $\gamma\beta$  Talasemi; ZnPP > 40  $\mu\text{g/dl}$  ise transferrin saturasyonu (TS) hesaplanarak, 16'nın altında ise "Demir Eksikliği" tanısı konur.

	OLGU SAYISI	TAŞIYICILAR	%
Muğla	392	26	6.6
İzmir-Merkez	897	34	3.8
Antalya	1095	22	2.0
Denizli	1006	37	3.6
Anadolu	3140	71	2.2
Bursa-M.Kemalpaşa	895	24	2.6
K.Maraş-Elbistan	1109	9	0.9
Batı Trakya	102	11	10.7

Tablo 12: Türkiye'de  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcılığı Prevalansı.

İlk basamakta seçilecek testler eritrosit indeksleri (OEH, OHK), tek tüp ozmotik frajilite ve hemoglobin elektroforezidir. Eritrosit indeksleri düşük ve/veya ozmotik frajilite testi uzamış olgular ileri incelemeye alınırlar. İkinci basamakta Hb-A<sub>2</sub> ölçümüyle  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılığı belirlenir. Burada duyarlı ölçüm için mikrokolon kromatografi yöntemi tercih edilmelidir. Yüksek Hb-A<sub>2</sub> düzeyleri hemen her zaman  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılığıyla ilişkili bulunmuştur. Hb-A<sub>2</sub> ve Hb-F düzeyleriyle serum demiri normal, Hb-H inklüzyonlarının saptanmadığı, mikrositozu, düşük eritrosit indeksleri, uzamış ozmotik frajilitesi olan olgular  $\alpha$ -Talasemi taşıyıcıları veya normal Hb-A<sub>2</sub>  $\beta$ -Talasemi olgularıdır. Kesin tanı,  $\alpha/\beta$  globin zincir sentez oranının saptanması ile olasıdır (6).

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma Kapsamı ve Değişkenler:** İzmir ve çevresinde  $\beta$ -Talasemi prevalansını ortaya koymak amacıyla, Mayıs-Haziran 1992 tarihinde Çeşme ve yöresi, Şubat-Mayıs 1993 tarihlerinde Urla ilçesinde, yaşları 10 ile 14 arasında değişen 1885 ilk ve ortaokul öğrencisi, çalışma kapsamına alınmıştır. Tarama yapılacak öğrenciler randomize olarak seçilmiş, içlerinde kronik hastalığı olanlar çalışma dışında bırakılmışlardır. İlk aşamada, okul müdürü ve rehber öğretmenlere  $\beta$ -Talasemi hakkında bilgi verilmiş, taşıyıcıların saptanması ve ailelerin eğitiminin önemi anlatılarak tam bir işbirliği kurulmuştur. Daha sonra öğrencilere konu anlatılmış ve çalışmaya tamamının isteyerek katılımı sağlanmıştır. Çalışma sırasında gurubun soygeçmişleri araştırılmış, kansızlık nedeniyle tedavi alıp almadıkları konusunda bilgi edinilmiştir.

Örnekleme yöntemiyle seçilen gurubun tamamından 4 ml. EDTA'lı venöz kan örnekleri alınmış, 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılarak tam kan sayımları yapılmıştır.

### **Laboratuvar değerlendirme:**

**A- Tam kan sayımları:** "Coulter STKS" sayacı ile yapılmıştır

**Prensip:** İletken sıvı bir ortamda, iki elektrot ve bunların arasında daralıp genişleyebilen bir tübül sistemi vardır. Kan hücreleri tübül sistemini geçerken, elektrotlar arasındaki elektriksel rezistans artarak, bu direnç değişikliğiyle orantılı olarak voltaj değişikliğine neden olurlar. Bu küçük değişiklik güçlendirilerek ayırdettirici devreye transfer edilir. Oluşan voltaj değişiklikleri, hücrelerin sayı ve büyüklüklerini yansıtmaktadır.

1. **Hemoglobin:** Tam kanın spesifik hacminde hemoglobin ağırlığı ve kütlesini doğrudan ölçmektedir. Sonuç, "gr/dl" olarak verilir.

2. **Hematokrit:** Eritrositlerin göreceli hacmi olarak değerlendirilmektedir:

Htc (%) = Örnekteki eritrosit hacmi (OEH) x (KKH) / Kan örneği hacmi x 100 şeklinde sonuç verir.

3. *Eritrosit (KKH) sayısı*: Tam kan spesifik hacmindeki eritrositleri direkt olarak saymaktadır. Tam kanın  $\mu\text{L}$ 'sinde  $10^6$  hücre saymakta ve sonuç  $10^6 / \mu\text{L}$  olarak verilmektedir.

4. *Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH, "MCV")*: Tam kandaki eritrositlerin ortalama hacmini vermektedir.

OEH (fl) = Htc (%) / KKH ( $\times 10^6 / \mu\text{L}$ ) x 10 formülünden "fentolitre" olarak hesaplanmaktadır.

5. *Ortalama Eritrosit Hemoglobini (OEHb, "MCH")*: Her bir eritrosit içindeki hemoglobin ağırlık veya kütlesinin ortalamasıdır.

OEHb (pg) = Hb (gr/dl) / KKH ( $\times 10^6 / \mu\text{L}$ ) x 10 formülünden "pikogram" olarak hesaplanır.

6. *Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (OEHbK, "MCHC")*: Eritrositin spesifik hacmindeki hemoglobinin ağırlığı veya kütlesidir.

OEHbK (gr/dl): Hb (gr/dl) / Htc (%) x 100 formülünden "gr/dl" olarak hesaplanır.

**İleri incelemeye alınma kriteri**: Olguların tam kan sayımları değerlendirilmiş ve OEH (MCV) "80 fl" nin altında olanlar ileri incelemeye alınmıştır. Bu olgularda Hb-A<sub>2</sub> ölçümü ve Hemoglobin Elektrofrezisi yapılmıştır.

**B- Hb-A<sub>2</sub> Ölçümü**: "Quick Microcolon Chromotography" yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

**Prensip**: Yöntem, anyon değiştirici kromatografi esasına dayalıdır. Anyon değiştirici resin, (+) yüklü selüloz ve (-) yükleri çeker. Tampon ve pH düzeyleri farklı hemoglobin fraksiyonlarına farklı (-) yük kazandırır, bunların (+) yüklü selüloz tarafından tutulmalarını sağlar. Hemoglobin fraksiyonlarının selüloza tutunmalarını izleyerek, diğer normal ve anormal hemoglobinler resin tarafından tutulurken, Hb-A<sub>2</sub> fraksiyonunun kolondan süzülmesini sağlar. Hb-A<sub>2</sub> adzorbansı,

spektrofotometrede okunarak total hemoglobininkiyile karşılaştırılır.

Yaptığımız çalışmada,  $Hb-A_2 \geq 4.0$  değerleri,  $\beta$ -Talasemi taşıyıcısı olarak kabul edilmiştir.

**C- Hemoglobin Elektroforezi:** Selüloz Asetat Elektroforez (Beckman, pH = 8.6) yöntemiyle ölçülmüştür.

**Prensip:** Farklı hemoglobin fraksiyonları farklı yükler taşıdıkları için, uygulanan elektriksel güce cevapları farklı olacaktır. Çalışmamızda,  $\beta$ -Talasemi ile birlikte olabilecek bileşik heterozigot durumların ve yapısal anormal hemoglobin varyantlarının tanımlanması amacıyla kullanılmıştır.

Böylece, ileri incelemeye alınan tüm olgular, "Hb-A<sub>2</sub> yüksek"  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcılığı, anormal hemoglobin varyantları ve Hb düzeyi 11gr/dl altında, mikrositozu olan ve "RDW" değeri 15'in üstünde olanlar Demir Eksikliği Anemisi yönünden değerlendirilmişlerdir. Tam kan sayımlarının tüm kriterleri normal sınırlarda olanlar, 10-14 yaş gurubu sağlıklı çocuk popülasyonu normallerini belirlemede kullanılmıştır. Normal grup ile  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının hematolojik verileri, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ( t testi ) uygulanarak değerlendirilmiştir. P değerinin 0.05'in altında oluşu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Okullarda tarama çalışmaları tamamlandıktan sonra, ortaya çıkarılan taşıyıcıların anne ve babaları ile bölgenin ileri gelenlerine  $\beta$ -Talasemi hakkında açıklama yapılmış, taşıyıcılığın önemi ve ileride alınması gereken önlemler hakkında bilgi verilmiştir. Ayrıca okul idaresine konuyla ilgili açıklama yapılmış ve yapılacak eğitici toplantılarda konuya eğilmelerinin önemi vurgulanmıştır.

## SONUÇLAR

İzmir ve çevresinde  $\beta$ -Talasemi prevalansını ortaya koymak amacıyla 1992 yılı Mayıs-Haziran aylarında Çeşme ve köyleri ile Alaçatı'da; 1993 yılı Şubat-Mayıs aylarında Urla ilçesinde yaptığımız tarama çalışmalarında toplam 1885 öğrenci değerlendirmeye alınmıştır. Öğrenciler 10-14 yaşları arasında olup hiçbirinde kronik hastalık yoktur, ayrıca hiçbiri demir tedavisi almamaktadır.

Çeşme merkezi ile Çiftlik, Ovacık, İldırı ve Germiyan köylerinde ve Alaçatı'da 1029 öğrenci, örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Öğrencilerin yaş ortalaması  $13.15 \pm 0.89$ 'dur. Bunlardan 486'sı kız (%47), 543'ü erkektir (%53). 310 olguda (%30) OEH (MCV) 80 fl'nin altında bulunmuş ve ileri incelemeye alınmışlardır. Sonuçta Çeşme ve yöresi için elde edilen "Hb-A<sub>2</sub> yüksek  $\beta$ -Talasemi" prevalansı %4.5' tur. Bu arada, ileri incelemeye alınan olgulardan 6 'sında anormal bant varlığı saptanmıştır. Orak Hücreli Anemi Taşıyıcısı olabileceği düşünülen bu olgulara "Sodyum Metabisülfid" kullanılarak "Oraklaşma Testi" yapılmış ve hepsinde eritrositlerin oraklaştığı saptanmıştır. Bu sonuçla, Çeşme yöresinde "Orak Hücreli Anemi Taşıyıcısı" oranı %0.6 bulunmuştur. Ayrıca, sonuçlar değerlendirilirken eritrosit indekslerine dayanarak 4 olguda "Demir Eksikliği Anemisi" saptanmıştır.

İzmir'in Urla ilçesinde 856 öğrenci değerlendirmeye alınmıştır. Öğrencilerin yaş ortalaması  $12.75 \pm 1.19$  bulunmuştur. Bunlardan 440 tanesi kız (%51.4), 416 tanesi erkektir (%48.6). 226 olguda (%26.4) OEH (MCV) 80 fl'nin altında bulunmuş ve ileri incelemeye alınmışlardır. Sonuçta, Urla ilçesinde Hb-A<sub>2</sub> yüksek  $\beta$ -Talasemi prevalansı %4.6 bulunmuştur. Eritrosit indekslerine dayanarak yapılan değerlendirmede, 8 olguda "Demir Eksikliği Anemisi" ortaya konmuştur. Araştırmamızda, ileri incelemeye alınma kriteri OEH'nin 80 fl 'nin altında olması iken, benzeri taramalarda

referans değeri olarak OEHK' nun da kullanıldığı görülmektedir. Bianco ve ark. (1984), Cao ve ark. (1991) belirtilen her iki indeksi kullanmışlardır (12). Biz de saptadığımız taşıyıcıları retrospektif olarak ele aldığımızda, hepsinde OEHbK < 27 pg olduğunu gördük.

Çeşme ve köyleri ile Alaçatı ve Urla'da ortaya çıkardığımız Hb-A<sub>2</sub> yüksek β-Talasemi ve Orak Hücreli Anemi taşıyıcılarının değerleri tablo 13' te görülmektedir.

<i>Bölge</i>	<i>Çeşme ve yöresi</i>	<i>Urla ilçesi</i>
Öğrenci Sayısı	1029	856
Yaş Aralığı	10-14	10-14
Kızlar (%)	486 (%47)	440 (%51.4)
Erkekler (%)	543 (%53)	416 (%48.6)
OEH ≤ 80 fl (%)	310 (%30)	226 (%26.4)
Hb-A <sub>2</sub> ≥ 4.0 (%)	46 (% 4.5)	39 (%4.6)
Orak Hücreli Anemi Taşıyıcısı	% 0.6	( - )

**Tablo 13:** Çeşme ve yöresi ile Urla'da ele alınan olguların analizi; β-Talasemi ve Orak Hücreli Anemi taşıyıcılığı.

Araştırmamız sırasında, tarama yaptığımız 10-14 yaş gurubunda, 1349 sağlıklı çocuğun hematolojik değerleri aracılığıyla, bu yaş gurubunun normallerini saptamak mümkün olmuştur (Tablo 14).

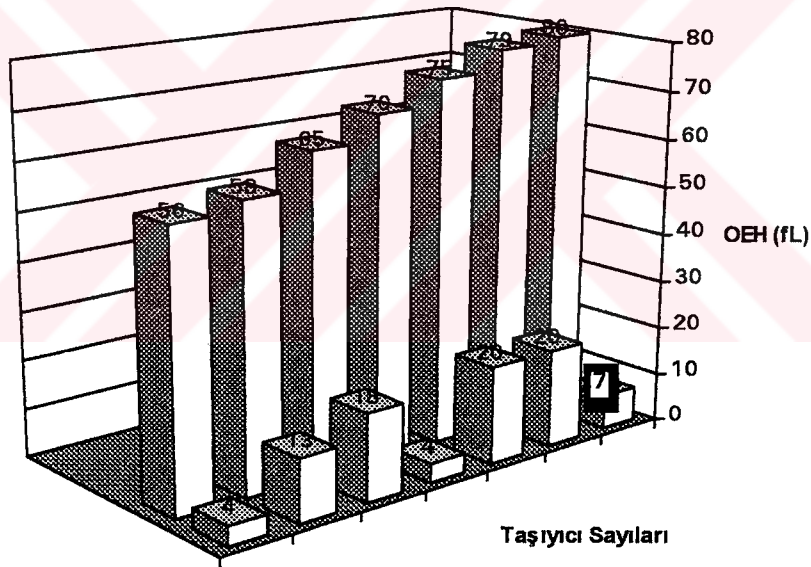
<u>İndeks</u>	<u>Değer</u>	<u>Std. Dev.</u>	<u>İndeks</u>	<u>Değer</u>	<u>Std. Dev</u>
KKH	4.54x10 <sup>6</sup>	0.29	OEH	84.47	2.57
Hb	13.16	0.89	OEHb	28.97	1.21
Htk	38.37	2.44	OEHK	34.25	1.09

**Tablo 14:** 10-14 yaş gurubu sağlıklı çocuk hematolojik değerleri.

Yaptığımız çalışmada saptadığımız  $\beta$ -Talasemi taşıyıcılarının hematolojik değerleri tablo 15' te görülmektedir.

$\beta$ -Talasemi taşıyıcıları ile sağlıklı öğrenci grubu, hematolojik parametreler ( Hb, Htc, KKH, OEH, OEHb ) yönünden karşılaştırıldığında, sonuçlar arasında çok anlamlı farklılık olduğu, " t " testi kullanılarak saptandı (  $P < 0.00001$  ). Gurupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, istatistiksel farklılık bulunmadığı görüldü.

Araştırmamızda, tarama yapılan toplulukta  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcılığı açısından ileri incelemeye alma kriterimiz, OEH' nin 80 fl altında olmasıydı. Çalışma sonunda, tüm taşıyıcıları OEH değerlerine göre retrospektif olarak değerlendirdik. (Şekil2)



Şekil 2 :  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcıları ve OEH 'ye göre sayısal dağılımları.

Sonuçlardan da görüldüğü gibi, OEH alt değerini 80 fl olarak kabul etmek mantıklıdır. 75 ile 80 fl arasında ortaya çıkarılan taşıyıcı oranı %55'tir. Araştırmamızda, ileri incelemeye aldığımız olguların Çeşme ve yöresinde 310, Urla ilçesinde ise 226 olduğu görülmektedir. Bu bulgulara dayanarak, taşıyıcıların



Ortalama Eritrosit Hacmi değerine göre oransal dağılımları saptanmıştır (Tablo 15).

<u>OEH</u>	<u>n</u>	<u>Hb A<sub>2</sub> ≥ 4</u>	<u>%</u>
80	55	7	12.7
79	128	20	15.6
75	195	20	10.3
70	54	4	7.4
65	62	18	29.0
58	30	13	43.3
56	12	4	33.3

Tablo 15 :  $\beta$ -Talasemi Taşıyıcıları'nın OEH'ye göre oransal dağılımı.

## TARTIŞMA

Talasemiler, dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen genetik hastalıklardır. Hemoglobin sentezini etkileyen mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı bilinen bu hastalık gurubu içinde Beta Talasemi, Akdeniz ülkelerinde sık görülmesi, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olması açısından önemli bir yer taşır. Dünyada her yıl 70.000.000 Beta Talasemi Taşıyıcısı toplam nüfusa eklenmektedir (1). Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıkların çoğunda risk altındaki kişilerin tanınması, ancak hasta bireyin ortaya çıkmasından sonra mümkün olabilmektedir. Beta Talasemi'de ise, taşıyıcılar basit hematolojik testlerle tanınabilmekte, böylece risk altındaki toplum saptanmaktadır. Riskli gurubun izlemi ise prenatal dönemde başlamakta, aileye ve topluma hem maddi, hem manevi yük olan homozigotların doğması engellenebilmektedir.

Beta Talasemi'nin sık görüldüğü Akdeniz ülkelerinde prevalans, çeşitli bölgelerde yoğunlaşmaktadır. Örneğin, Kuzey ve Orta İtalya'da gen sıklığı %0.5-2 arasında değişirken, Güney Sardinya'da %27 - 30'a kadar çıkmaktadır (28). Kıbrıs'ta bu oran %15 dolayındadır (1). Talasemi Major olgularının her türlü tedaviye karşın toplumda aktif çalışmalarının ve yaşam sürelerinin sınırlı olması, Beta Talasemi prevalansının yüksek olduğu İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs'ta 1970'li yıllardan bu yana düzenli tarama programlarıyla bu hastalığı önlemeye yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. 1990'da Sardinya'da Cao ve arkadaşları tarafından Beta Talasemi kontrol programı uygulamasının sonuçları verilmiş ve taşıyıcı taramaları, genetik danışma, prenatal tanı yöntemleri birarada uygulanarak Talasemi Major insidansı 1:250'den 1:1000 canlı doğuma indirilmiştir (29). 1991'de yayınlanan 2 ayrı araştırmada prenatal tanının önemi üzerinde durulmuş ve gebelerin konu hakkında bilgilendirilmelerinin değeri vurgulanmıştır (30,31).

Bir Akdeniz ülkesi olan Türkiye'de, diğer ülkelerde olduğu gibi genel bir Beta Talasemi prevalansı saptanması amacıyla ilk çalışmalar, 1971'de Arcasoy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş ve oran %2.1 bulunmuştur. Bu, ülke genelinde yapılan bir değerlendirmedir ve bölgelere göre önemli farklılıklar gösterir. En düşük taşıyıcılık oranı %0.6 ile Erzurum'da iken, en yüksek oran %10.8 ile Batı Trakya Türkleri'ne aittir. Ege Bölgesi'nde Muğla, %6.6 ile yüksek bir prevalansa sahipken, Denizli'de oran %3.6 İzmir merkezinde yapılan bir çalışmada %3.8 bulunmuştur (12).

Yapılan tüm prevalans çalışmaları ileriye dönük tarama, genetik danışma ve prenatal tanıya dayalı, geniş kapsamlı uygulamaların öncelik taşıyan bölgelerde yapılması açısından çok değerlidir. Çalışmamız aynı amaç doğrultusunda olup İzmir yöresinde Beta Talasemi Taşıyıcılığı prevalansını saptamak için yapılmıştır. Çeşme ve köyleri ile Alaçatı ve Urla ilçesinde toplam 1885 ilk ve ortaokul öğrencisi randomize olarak seçilmiştir.

Belirlenen bölge ve çalışılan hedef populasyon sayısı, amaca uygun nitelik ve yeterliliktedir.

Beta Talasemi Taşıyıcıları'nın belirlenmesinde, tarama yöntemlerinin ucuz ve pratikliği yanısıra güvenilirliği de önem taşır. Elektronik hücre sayıcılarıyla yapılan tam kan sayımı öncesinde, birinci basamak testi olarak yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip ozmotik frajilite testleri ön planda kullanılmıştır. Bunlar içinde %0.36'lık NaCl solusyonu ile Flatz ve Flatz'ın tek tüp gliserinli ozmotik frajilite testi, en sık başvurulan yöntemlerdir (3,6,20). Günümüzde eritrosit indekslerinin hesaplanabildiği araçlarla ortalama eritrosit hacmi (OEH) ve ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) değerleri en basit, en hızlı ve ekonomik olmalarıyla üst sıraya yerleşmişlerdir. Yunanistan, İtalya'nın Sardinya ve Ferrara bölgesi ve Kıbrıs gibi taşıyıcılık oranı yüksek bölgelerde anormal hemoglobinler de yüksek oranda buldukları için, taramalarda Hb A<sub>2</sub> ölçümleriyle birlikte Hemoglobin Elektroforezi aynı basamakta yapılmaktadır (6,29). Akdeniz ülkeleri ile birlikte Türkiye'de en sık Beta Talasemi Taşıyıcılığı tipi, Hb A<sub>2</sub> yüksek olanıdır. Bu nedenle, yapılan tarama çalışmalarında Hb A<sub>2</sub> ölçümü, pahalı olmasına karşın ön planda kullanılmalıdır. Burada gözönünde tutulması gereken bir nokta, Hb A<sub>2</sub> düzeyinin düşük eritrosit indeksleriyle birlikte değerlendirilmesinin önemidir. İki kriter birarada bulunduğu taşıyıcılığı kuvvetle destekler. Toplumda Hb A<sub>2</sub> düzeyi yüksek bulunan normal bireyler de olabileceği, 1993 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmayla ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada, Sardinya'lı iki ailede normal eritrosit indeksleri ve globin zincir sentez oranı ile normal DNA sekans analizi saptanmasına karşın, Hb A<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuç taşıyıcılık değil, "Dominant kalıtılan izole Hb A<sub>2</sub> yüksekliği" olarak yorumlanmıştır (21).

Türkiye'de Eti Türkleri dışında (%37.4) Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı prevalansı düşük bulunmuştur (32). Ancak bu konuda, özellikle Ege Bölgesi ve İzmir yöresinde yapılan

çalışmalar sayılı olduğundan, araştırmamızda eritrosit indeksleri ve Hb A<sub>2</sub> ölçümü yanısıra Hemoglobin Elektroforezi yönteminin kullanılması yararlı görülmüştür. Nitekim, yapılan odaksal çalışmalarda Antalya'da %1.5 (33), Batı Trakya Türkleri'nde %2.9 oranında Orak Hücreli Anemi Taşıyıcısı saptanmıştır (6). Araştırmamızda Cao ve arkadaşları, Bianco ve arkadaşları, Fatali ve arkadaşları tarafından öngörülen (12) "Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH)" referans değeri olarak alınmış ve 80 fL altında bulunan olgular taşıyıcılık açısından ileri incelemeye alınmışlardır. Yine Fatali ve arkadaşları, OEH 70 fL'den düşük olan olguları ileri incelemeye almışlardır. Ancak çalışmamızın sonuçları, saptanan 85 taşıyıcıdan 47'sinin (%55) OEH değerlerinin 75 fL'nin üzerinde olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, 80 fL'nin alt sınır olarak alınması daha anlamlıdır. Aynı araştırmacıların, OEH ile birlikte OEHb (Ortalama Eritrosit Hemoglobini) indeksini de kullandıkları görülmektedir. Biz de saptadığımız olguları retrospektif olarak değerlendirdiğimizde, tümünün seçilen referans değeri olan 27 pg'ın altında olduğunu gördük.

Çeşme ve köyleri ile Alaçatı'da 1029 çocuk üzerinde yaptığımız tarama çalışmasında, "Hb A<sub>2</sub> Yüksek Beta Talasemi Taşıyıcılığı" prevalansını %4.5 olarak bulduk. Aynı değer, Urla ilçesinde 856 çocukta yaptığımız çalışma sonucunda %4.6 olarak ortaya çıktı. Bu oranlar Türkiye ortalamasının üzerinde olup, bölgeye özel bir tarama ve genetik danışma programının oluşturulması gereğine işaret etmektedir.

Bölgedeki sıklığını belirlemenin önemli olduğunu düşündüğümüz Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı oranı Çeşme ve yöresinde %0.6 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, genel Türkiye ortalaması sınırları içindedir (34). İzmir'de yapılan bir araştırmada bu oran %0.1, Muğla'daki bir çalışmada da %0.5 bulunmuştur (34,35).

Tarama çalışmalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlarda dikkati çeken bir özellik de, yalnızca OEH ve OEHb'nin değil

hemoglobin, hematokrit ve eritrosit değerlerinin taşıyıcılarla normal populasyon arasında anlamlı farklılık göstermesi olmuştur ( $p < 0.00001$ ). Olgular değerlendirilirken, bu eritrosit indekslerinin bize yol göstereceği görölmüştür. Beta Talasemi Taşıyıcıları her iki cins dağılımı açısından değerlendirildiklerinde, hem kendi aralarında, hem de sağlıklı çocuklarla anlamlı farklılık göstermedikleri görölmüştür.

Gerek Çeşme ve yöresi, gerekse Urla'da yaptığımız taramalarda eritrosit indeksleri değerlendirildiğinde, Hb A<sub>2</sub> düzeyleri normal olan, Hb'nin 11 gr/dl, OEH'nin 73 fL'nin altında olduğu hipokrom mikrositozlu örnekler, "Demir Eksikliği Anemisi" lehine yorumlanmıştır. Burada ilginç olan, önceki yıllardaki genel araştırmalara bakılınca bu tip nutrisyonel aneminin yüksek oranda olması beklentisi idi. Ancak araştırmamızda Demir Eksikliği Anemisi olgularının 1885 çocukta 12 olduğunu gördük (%0.7). Ege Bölgesi, genelde kişi başına düşen ulusal gelir ve toprak verimliliği açısından Türkiye'nin en iyi bölgelerindedir. Araştırmamızı yaptığımız Çeşme yöresi ile Urla halkının özelliği, nüfusun büyük çoğunluğunu yerli halkın oluşturmasıdır. Burada örnekleme yöntemi ile seçtiğimiz çocuklardan ortaya çıkarılan sağlıklı gurupta, yörenin varlıklı yapısının çocukların beslenmeleri ve gelişimlerine olan olumlu katkılarını gözlemledik. Bu nedenle, tarama yaptığımız toplumda Demir Eksikliği Anemisi'ni bu kadar az oranda görmemizi normal karşılıyorruz.

Çeşme ve yöresi ile Urla'da yaptığımız tarama çalışmalarında dikkatimizi çeken bir konu da, Beta Talasemi prevalansının önemli derecede yüksek olmasına karşın gerek bölgedeki soruşturmamızda, gerekse bölge hastalarının gönderildikleri hastanemizde Talasemi Major hastalarının beklenen sıklıkta görölmemesi olmuştur. Akriba evliliklerinin yüksek olduğu bilinen Türkiye'de, 1988 Hacettepe Nüfus Etüdüleri Merkezi'nin verilerine göre bu oran %21 olarak bulunmuştur. Bu evliliklerin büyük çoğunluğunu birinci derece

kuzen evlilikleri oluşturmaktadır. Ancak, akraba evliliği görülme oranı doğu bölgelerimizde %30'lara çıkarken, Batı Anadolu'da %12 düzeyinde kalmaktadır. İzmir'de 1993 yılında yapılan bir çalışmada da akraba evliliği görülme oranı %5 bulunmuştur (6). Bu sonuç, bizim Talasemi Major hastalarını neden beklediğimizden az gördüğümüzü açıklayabilir.

Beta Talasemi Taşıyıcılığı'nın Türkiye ortalamasının belirgin olarak üzerinde bulunduğu İzmir bölgesinde, üniversitelerimiz ve tüm çocuk hastanelerinin Sağlık Bakanlığı ile birlikte çalışarak düzenli bir tarama programı oluşturması gerekliliği üzerinde durulmalıdır. Burada öncelik verilmesi gereken konu, bölge halkının her türlü iletişim araçları kullanılarak konu hakkında bilgilendirilmesidir. Araştırmamızda ortaya çıkarılan taşıyıcıların ailelerine ve yöre halkına Beta Talasemi konusunda gerekli bilgiler vermiş, özellikle akraba evliliğinden kaçınması ve evleneceği kişinin basit testlerle değerlendirilmesi gereği üzerinde durulmuştur. Bundan sonra hastanelere başvuran tüm bireylerin herhangi bir nedenle yapılan kan sayımlarında eritrosit indeksleri rutin olarak değerlendirilmeli, ileri incelemeye alınacaklar saptanmalıdır. Bölgemiz için önemli morbidite ve mortalite nedeni olan Talasemi Major insidansının en aza indirilmesi böylece olası olacaktır.

## ÖZET

Hemoglobinopatiler, hemoglobin sentezini etkileyen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve kalıtsal genetik hastalıklar arasında en sık görülen gurubu oluştururlar. Bu gurup içinde yer alan Talasemiler, otozomal resesif kalıtılırlar. Genetik geçişi aynı olan diğer hastalıklarda, risk altındaki bireyler ancak hastaların ortaya çıkmasıyla saptanabilirken, Talasemiler'de taşıyıcılar basit hematolojik incelemelerle tanınabilirler. Günümüzde İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Beta Talasemi Taşıyıcılığı prevalansı yüksek olan ülkelerde düzenli uygulanan "Hemoglobinopati

Kontrol Programları" sayesinde hastaların eradikasyonu mümkün olmuştur.

Beta Talasemi taşıyıcıları genelde sağlıklı olup, asemptomatik bireylerden hafif ya da orta derecede splenomegali, solukluk, hafif subikter, safra taşları, kemik ağrıları gibi belirtilere kadar uzanan bir yelpazeyi içerirler. Bu tip bireyler sık sık "Demir Eksikliği Anemisi" oldukları düşüncesiyle yanlış olarak demir preparatları kullanmışlardır.

Beta Talasemi'yi oluşturan mutasyonlar Akdeniz Ülkeleri, Kuzey Afrika, Güneydoğu Asya, Hindistan ve Endonezya'da yüksek gen frekanslarına sahiptirler. Yapılan mikroepidemiolojik çalışmalar, kültürde üretilen yüksek Hb F konsantrasyonlu eritrositlerin "Plasmodium falciparum" gelişimini azalttığı, böylece Beta Talasemi'nin malaria görülme sıklığıyla birlikte hareket ettiğini göstermektedir.

Türkiye'de Beta Talasemi ile ilgili ilk çalışmalar 1941 yılında yapılmıştır. 1971'de yapılan saha taramaları sonucunda, Ülke genelinde prevalans %2.1 bulunmuştur. Taşıyıcılık bölgesel olarak önemli farklar gösterir. Erzurum'da prevalans %0.6 iken Muğla'da %6.6, Batı Trakya Türkleri'nde %10.8'e kadar çıkmaktadır. Moleküler genetik ile ilgili çalışmalarda, Beta Talasemi'ye yol açan 40 nokta mutasyonu tanımlanmıştır. Türkiye'de en sık görüleni, IVS 1-110 tipidir.

Talasemi Major tanısı genellikle 6 ay ile 2 yaş arasında konur. Ciddi inefektif eritropoez, kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardır. Kemiklerde hematopoez artışına bağlı tipik değişiklikler, özellikle düzensiz kan transfüzyonları yapılanlarda belirgindir. Konvansiyonel incelemelere ek olarak "Bilgisayarlı Tomografi", "Manyetik Rezonans Görüntüleme" yöntemleri, organlardaki demir birikimini ortaya koymaları açısından değerlidir. Tedavide, kan transfüzyonları ile hatalı yapımı ve ikincil olarak gelişen komplikasyonları en aza indirmek amaçlanmıştır. İkinci safhada ise, biriken fazla demirin organizmadan atılımı söz konusudur. Günümüzde tercih edilen yöntem, hipertransfüzyon ve sürekli

parenteral "desferroxamine" infüzyonudur. Yeni tedavi yaklaşımları arasında allogenik kemik iliği transplantasyonu, Hb F düzeyini arttırıcı ajanlar, hematopoetik büyüme faktörleri ve gen tedavisi yer almaktadır.

Heterozigot Beta Talasemi'nin en sık görülen formu, Hb A<sub>2</sub> düzeyi yüksek olandır. Ülkemizde de olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Beta Talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısı basit hematolojik testlerle yapılabilir. Bunların başında, eritrosit indeksleri ortalama eritrosit hacmi (OEH) ve ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) vardır. Bu olanakların bulunmadığı yerlerde ozmotik fragilite testleri ilk basamakta yer alır. Demir Eksikliği Anemisi, geliştirilmiş olan formüllerle ve spesifik laboratuvar testleriyle ayrılabilir. Demir Eksikliği Anemisi ile birlikte Talasemi Taşıyıcılığı olabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda yeterli demir replasmanı sonrasında Hb A<sub>2</sub> düzeyinin olması gereken yüksek düzeye çıktığı görülür. Beta Talasemi Taşıyıcıları'nın ortaya çıkarılması, risk altında olan bölgelerin saptanması ve orada halkın öncelikle konu hakkında bilinçlendirilmesiyle başlar. Bundan sonra laboratuvar testleri gelir. İlk basamakta seçilecek testler eritrosit indeksleri (OEH, OEHb), Hb A<sub>2</sub> düzeyi ve anormal hemoglobin sıklığı yüksek beklenen bölgeler için hemoglobin elektroforezidir. İkinci basamakta, özellikle anormal hemoglobinin ayırıcı tanısı, Talasemi tipinin saptanması ve özellikle anormal hemoglobinin ayırıcı tanısı, Talasemi tipinin saptanması ve özellikle Demir Eksikliği Anemisi'nden ayırıcı testler gelir. Kesin tanı,  $\alpha/\beta$  globin zincir sentez oranının saptanması ile konur.

Beta Talasemi Taşıyıcılığı prevalansının ortaya konulması amacıyla 1992'de Çeşme ve köyleri ile Alaçatı'da, 1993'te Urla ilçesinde yaptığımız tarama çalışmalarına, rastgele seçilen 1885 öğrenci alınmıştır. İlk aşamada öğretmenlere ve anne babalara konu hakkında bilgi verilmiş, daha sonra venöz kan örnekleri alınarak incelemeye geçilmiştir. Tüm olgular, Hb A<sub>2</sub> Yüksek Beta Talasemi Taşıyıcılığı, anormal hemoglobin varyantları ve



Demir Eksikliği Anemisi yönünden değerlendirilmişlerdir. Çeşme ve yöresi ile Alaçatı'da araştırmaya alınan 1029 öğrenciden 46'sında Beta Talasemi Taşıyıcılığı saptanmıştır (% 4.5). İleri incelemeyle 6 olguda Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı ortaya çıkarılmıştır (%0.6). 4 olguda Demir Eksikliği Anemisi bulunmuştur. Urla'da yaptığımız tarama çalışmasına 856 öğrenci alınmış, 39 olguda taşıyıcılık saptanmıştır (%4.6).8 olgu Demir Eksikliği Anemisi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ayrıca sağlıklı çocukların oluşturduğu 10-14 yaş gurubu hematolojik değerlerinin normalleri ortaya çıkarılmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde OEH alt sınırı olarak 80 fL'yi almamızın anlamlı olduğu görülmektedir. Her iki bölgede ortaya çıkarılan toplam 85 Beta Talasemi Taşıyıcısının OEH değerleri 53 fL ile 80 fL arasında dağılmakta ve yaklaşık yarısı (% 55) 75-80 fL arasında bulunmaktadır. Ayrıca çalışma yaptığımız bölgelerde Demir Eksikliği Anemisi oranının % 0.7 gibi düşük düzeyde olduğunu gördük.

Araştırma bölgemizde Beta Talasemi Taşıyıcılığı oranının önemli derecede yüksek bulunmasına karşın hasta sayısının az olması, Türkiye geneline göre akraba evliliklerinin daha az oranda görülmesine bağlanabilir. Nitekim, Türkiye'de genel akraba evliliği oranı %21 bulunurken, 1993 yılında İzmir'de yapılan bir araştırmada %5 oranında kaldığı görülmüştür.

Beta Talasemi Taşıyıcılığı'nın Türkiye genelinden yüksek olduğu görülen İzmir bölgesinde, halkın konu hakkında bilgilendirilerek düzenli bir tarama programı uygulanması gereklidir. Bölgemiz için önemli morbidite ve mortalite nedeni olan Talasemi Major insidansının azaltılması ve hastalığın eradikasyonu böylece mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Nienhuis AW, Wolf L : TheThalassemias. Hematology Of Infancy And Childhood. Ed By Nathan DG, Oski FA; Philedelphia, WB Saunders Company, 784-857 ; 1993.
2. Jones KL : Genetics, Genetic Counseling And Prevention Via Early Fetal Recognition. Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation; Philedelphia, WB Saunders Company, 648 ; 1988.
3. Ünsal E, Çetingül N, Öztop S : Heterozigot Beta Talasemi'nin Ortaya Çıkarılmasında Ozmotik Frajlite Testlerinin Önemi. Ege Üniv. Tıp Fak. Dergisi ; 28 (1) : 163-169 ; 1989.
4. Aksoy M : The History Of Beta Thalassemia In Turkey. Turk J. Pediatr. 33 (3) : 195-197 ; 1991.
5. Kazazian H Jr, Orkin SH : Molecular Characterization Of Seven Beta Thalassemia Mutations In Asian Indians. EMBO J. 3, 593 ;1984.
6. Aydınok Y : Ege Bölgesi'nden 1124 lise öğrencisinde Beta Talasemi Taşıyıcılığı. Uzmanlık tezi, İzmir ; 1993.
7. Nagel RL: Innate Resistance To Malaria; The Intraerythrocytic Cycle. Blood Cells. 16 (2-3) : 321-339 ; 1990.
8. Brabec V, Petrtylova K, Marik T : Beta Thalassemia In Pediatric Practice. A Group Of 22 Patients. Cesk Pediatr. 45 (6): 331-334 ; 1990.
9. Efremov GD : Beta, Delta-Beta Thalassemia And Hb Lepore Among Yugoslav, Bulgarian, Turkish And Albanian. Haematologica, 75 (5) : 31-41 ; 1990.
10. Holzgreve W, Sevinçhan E, Kohne E etal : Beta Thalassemia Problems In The Turkish Population In The FRG. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. , 34 (1-2), 137-147 ; 1990.
11. Petkov GH, Efremov GD, Efremov DG : Beta Thalassemia In Bulgaria. Hemoglobin, 14 (1) : 25-33 ;1990.

12. Arcasoy A : Türkiye'de Thalassemia Sıklığı. Ankara Thalassemia Derneği ; 1991.
13. Arcasoy A, Cin Ş, Akar N et al : Incidence Of Beta Thalassemia And Hemoglobinopathies In Turkey. Abstracts ESPHI 13. Meeting In Ankara, 36 ; 1992.
14. Terzioğlu O, Varnavides L, Mitchell M et al : Regional Variation In Pattern Of Beta Thalassemia Mutations In Turkey. 5th International Conference On Thalassemias And The Haeomoglobinopathies. Abstract Form ; 1992.
15. Chen JS, Lin KH, Tsao CJ : Peripheral Blood Hematopoietic Progenitor Cells In Beta Thalassemia Major. Int J. Cell. Cloning 10 (6) : 338-343 ; 1992.
16. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F et al : Survey On Hemoglobin Variants, Beta Thalassemia, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency And Haptoglobin Types In Turks From Western Thrace. J. Med. Genet. 22 : 288-290 ; 1985.
17. Nigro G, Taliani G, Bartmann U et al : Hepatitis In Children With Thalassemia Major. Arch. Virol. Suppl. 4 :265-267; 1992.
18. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML et al : Prolonged Survival In Patients With Beta Thalassemia Major Treated With Desferroxamine. J. Pediatr. 118 (4) : 540-545 ; 1991.
19. Rund D, Filon D, Strauss N et al : Mean Corpuscular Volume Of Heterozygotes For Beta Thalassemia Correlates With The Severity Of Mutations. Blood, Vol. 79, No: 1 ;238-243 ; 1992.
20. Raghavan K, Lokeshvar MR, Birevar N et al : Evaluation Of Naked Eye Single Tube Red Cell Osmotic Fragility Test In Detecting Beta Thalassemia Trait. Indian Pediatr. 28 (5) : 469-472 ; 1991.
21. Gasperini D, Cao A, Paderi L et al: Normal Individuals With High Hb A<sub>2</sub> Levels. Br. J. Haematol. 84, 166-168 ; 1993.

22. Paterakis GS, Voskaridov E, Loutradi A et al : Reticulocyte Counting In Thalassemic And Other Conditions With The R-1000 Sysmex Analyzer. *Ann. Hematol.* 63 (4) :218, 222;1991.
23. Gallerani M, Cicognani I, Ricci A et al : Immunological Pattern In Heterozygote Beta Thalassemic Subjects. *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.* 12 (3) : 191-195 ; 1990.
24. Matzner Y, Goldfarb A, Abrahamov A et al : Impaired Neutrophil Chemotaxis In Patients With Thalassemia Major. *Br. J. Haematol.* 85 : 153-158 ; 1993.
25. Oski A : Iron Deficiency In Infancy And Childhood. *The New England J. Med.* Vol. 329, No:3, 190-193 ; 1993.
26. Lin CK, Lin JS, Chen SY et al : Comparison Of Hemoglobin And Red Cell Distribution Width In The Differential Diagnosis Of Microcytic Anemia. *Arch. Pat. Lab. Med.* 116 (10) : 1030-1032 ; 1992.
27. Türkmen M, İrken G, Olgun N et al : Red Blood Cell Distribution Width And Mentzner's Index In Beta Thalassemia Trait And Iron Deficiency Anemia. *Abstracts ESPHI 13. Meeting In Ankara.* 38 ; 1992.
28. Cao A, Rosatelli MC, Galanello R : Population Based Genetic Screening. *Curr. Opin. Genet. Dev.* , 1: 48-53 ; 1991.
29. Cao A, Rosatelli C, Pirastu M et al : Thalassemias In Sardinia : Molecular Pathology, Phenotype-Genotype Correlation And Prevention. *Am. J. Ped. Hematol. Oncol.* 84, 166-168; 1993.
30. Loader S, Sutena CJ, Walden M et al : Prenatal Screening For Hemoglobinopathies. Evaluation Of Counseling. *Am. J. Human Genet.* 48 (3) : 433-438 ; 1991.
31. Rowley PT, Loader S, Sutera CJ et al : Prenatal Screening For Hemoglobinopathies. *Am. J. Hum. Genet.* 48 (3) : 439-446 ; 1991.
32. Özsoylu Ş, Şahinoğlu M : Hemoglobinopathies' Survey In An Eti Turk Village. *Hum. Hered.* 25 : 50 ; 1975.

33. Steinberg MH, Adams III JC : Hemoglobin A<sub>2</sub> ; Origin, Evaluation And Aftermath. Blood, 78 : 9, 2165-2177 ; 1991.
34. Aydınok A, Aydınok Y, Çetingül N ve ark : Ege Bölgesi'nde Beta Thalassemia Taşıyıcılığı. Thalassemia Sempozyumu, Ankara ; 1991.
35. Turan F, Uysal Z, Kemahlı S ve ark : Muğla İlinde Beta Thalassemia Ve Anormal Hemoglobin Sıklığı. Thalassemia Sempozyumu, Ankara ; 1991.

T.C. YEREL YETKİLİLERİN  
KURULUŞU