

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
Ana Bilim Dalı

ANTALYA İL MERKEZİNDE
ANORMAL HEMOGLOBİN PREVALANSI

Uzmanlık Tezi

T509/1-1

Dr. SEVİM ŞİŞLİ

(Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu'nun
87.01.0103.23 no'lu projesinin bir bölümüdür.)

ANTALYA - 1988

003-509

İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş ve Amaç	1-2
Genel Bilgiler	3-28
Materyal ve Metod	29-31
Bulgular	32-42
Tartışma	43-55
Özet	56
Kaynaklar	57-64
Araştırma Formu	65-66

G İ R İ Ő V E A M A Ç

Talassemi ve anormal hemoglobine bazı bölgelerde daha yoğun olmak üzere, dünyanın her yerinde rastlamak mümkündür (1-3).

Talassemi, Akdeniz ülkeleri merkez olmak üzere, Ortadoğu'dan Uzakdoğu'ya kadar uzanan kuşak boyunca yüksek sıklık gösterir. Bugün sayıları 456'ya ulaşan anormal hemoglobine içinde en sık rastlananları, Hb S, C, E ve D'dir. Hb S, Afrika'nın ekvator bölgesinde, Hb C, Batı Afrika'da, Hb E, Güneydoğu Asya'da, Hb D ise Hindistan'da yoğunluk gösterir (1,2,4).

Türkiye'de ilk anormal hemoglobin 1946'da Ergun ve arkadaşları tarafından İmroz'lu bir Rum'da bildirilmiştir. Bunu izleyen yıllarda talassemi ve anormal hemoglobin insidansını bulmaya yönelik çalışmalar birçok araştırmacı tarafından, bazı yöre ve etnik gruplarda yapılmıştır. Özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalarda Hb S'in %10-16.8 gibi yüksek oranda olduğu görülmüştür. Hb S'in Türkiye genelinde sıklığı ise % 0.1-0.6 olarak bildirilmektedir. Sağlıklı Türk toplumunda az sayıda yapılan tarama sonuçları ve sporadik olarak bildirilen anormal hemoglobine ile bunların kombinasyonları, ülkemizde anormal hemoglobine sayı ve çeşit yönünden oldukça fazla olduğunu düşündürmektedir (4-9).

Türkiye'de yaşayan Türkler, tarihsel gelişim süresince göçler, savaşlar ve ticari ilişkiler açısından çeşitli dış

etkilere açık kalmış, bu dış etkiler toplumsal ve genetik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Nitekim toplumumuzun Asya'nın bir bölümü ve Balkan ülkeleri ile karışmış olduğu bilinmektedir (9,10). Farklı kökene sahip toplulukların karşılıklı etkileşimleri genetik defektlerin yoğunlaşmasında rol oynayabilir. Akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu bizim gibi ülkelerde, hemoglobopatiler önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (11-13). Bunun içindir ki popülasyon taramaları ile ülkemizde anormal hemoglobinlerin çok ender tiplerini saptamak ve yeni bir hemoglobin tipi bulmak hiç de şaşırtıcı olmayacaktır.

Bütün herediter hastalıkların önlenmesinde en etkili yöntemlerden biri, toplumu tarayarak taşıyıcıların ortaya çıkarılması ve risk altındaki bireylerin uyarılmasıdır (14). Günümüzde beta talassemi heterozigotları ve anormal hemoglobinlerin taranması için birçok testler önerilmiş bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Tek tüp osmotik frajilite testi, OEV, mikrokolon kromatografisi ile Hb A₂ tayini ve çeşitli yöntemlerle yapılan hemoglobin elektroforezidir. Bütün bu testlere karşın bazı durumlarda globin sentezi gibi ince ve güç laboratuvar incelemelerine gereksinim duyulabilir (15-21).

Güç de olsa bölgemizde talassemi ve anormal hemoglobin sıklığının ortaya çıkartılması gerektiğine inanarak Antalya il merkezinden başlamak üzere, çevre ilçeleri de içine alacak bir çalışma projesi geliştirdik. Bu projenin bir bölümünü kapsayan bu çalışmada, Antalya il merkezinde sağlıklı kişilerde talassemi ve anormal hemoglobin sıklığını saptamanın yanısıra taranan kişilere bu patolojiler üzerine bilgi vererek, hasta çocuk doğumlarının azaltılmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

Bu çalışmayı Akdeniz Talassemi Derneği maddi yönden desteklemiştir.

GENEL BİLGİLER

Moleküler biyolojinin tıpta gerçekleştirdiği büyük aşamalar sayesinde, kan hastalıkları artık moleküler düzeyde incelenebilmekte, hemoglobin ve yapısındaki değişiklikler gen düzeyinde bilinmektedir (22-27).

Normal insan hemoglobinleri iki farklı globin çiftinden oluşan bir tetramerdir. Bazı embriyonik hemoglobinler dışında bütün insan hemoglobinlerinde globin çiftlerinden biri alfa zinciridir. Hemoglobinler arasındaki farklılık, alfa zinciri ile bağlanan diğer çiftlerdeki (non-alfa) farklılıktan ileri gelir (13).

Erişkin insan hemoglobini olan HbA, 2 alfa (α), 2 beta (β) zincirinin Hem'e bağlanması sonucu oluşur. Alfa globin zinciri 141, beta ve diğer insan hemoglobinlerinden Hb A₂ ve Hb F'nin yapısına giren delta (δ) ve gamma (γ) zincirleri ise 146 amino asit içerir (22).

İnsanlarda fizyolojik hemoglobinler 6 tanedir. Bunlar; Hb A ($\alpha_2\beta_2$), Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$), Hb Gowers 1 ($\zeta_2\xi_2$), Hb Gowers 2 ($\alpha_2\xi_2$), Hb Portland ($\zeta_2\delta_2$)'dir. İlk üçü adult hemoglobinlerdir. Bunlar fetal ve erişkin dönemde görülürler. Son üçü embriyonik hemoglobinler olup yalnız embriyonik hayatta bulunurlar (4,22). Nadir de olsa bazı kromozomal anomalisi olan kişilerde Hb Gowers 1, Hb Gowers 2 ve Hb Portland bulunduğu gösterilmiştir (22,28).

Embriyoda zincirler erken dönemlerde yapılmaya başlanır,

yapım 10. haftada belirgindir ve bütün hayat boyunca devam eder.

Gama zincir yapımı fetal hayatın 10-12. haftalarında belirgindir ve fetusun en önemli hemoglobini olan Hb F'in yapısına giren γ zinciri yapımı doğuma kadar azalmadan devam eder. Doğumdan sonra Hb F yapımı giderek azalır ve 1 yaş civarında % 1 veya altına düşer. Gama zincirinin $A\gamma$ ve $G\gamma$ olmak üzere 2 tipi vardır. Bu farklılık 136. pozisyondaki aminoasitten ileri gelir. $G\gamma$ bu pozisyonda glisin, $A\gamma$ ise alanın içerir. Kordon kanında $G\gamma/A\gamma$ oranı 3/1, erişkinde 2/3'tür. Çeşitli talassemi sendromlarında bu oranda değişiklik olmaktadır.

Beta zincir yapımı fetal hayatın 6-8. haftalarında başlar. Sentez hızı doğumda γ zincirinininkine ulaşır ve 1 yılda erişkin düzeye çıkar.

Delta zinciri yapımı 3. trimesterde başlar. İnsanlarda daima minör hemoglobin fraksiyonu olan Hb A₂'nin yapısını teşkil eder. Doğumdan sonraki 5-6 ayda erişkin düzeye ulaşır (22,23,28).

İnsan hemoglobinlerinin yapımı, yapım zamanı, erişkin ve fetustaki miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir (22).

HEMOGLOBİN YAPIMI

Hemoglobin Hem ve globin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Hem, hemoglobinin prostetik grubu olarak bilinir ve demir içeren bir porfirindir. Polipeptid zincirleri hemoglobinin globin bölümü olarak adlandırılır. Hem ve globin eritrositlerin genç elemanlarında ayrı ayrı yapılırlar ve sonra birleşerek hemoglobini oluştururlar. Bir hemoglobin molekülünde 4 Hem, 4 globin bulunur.

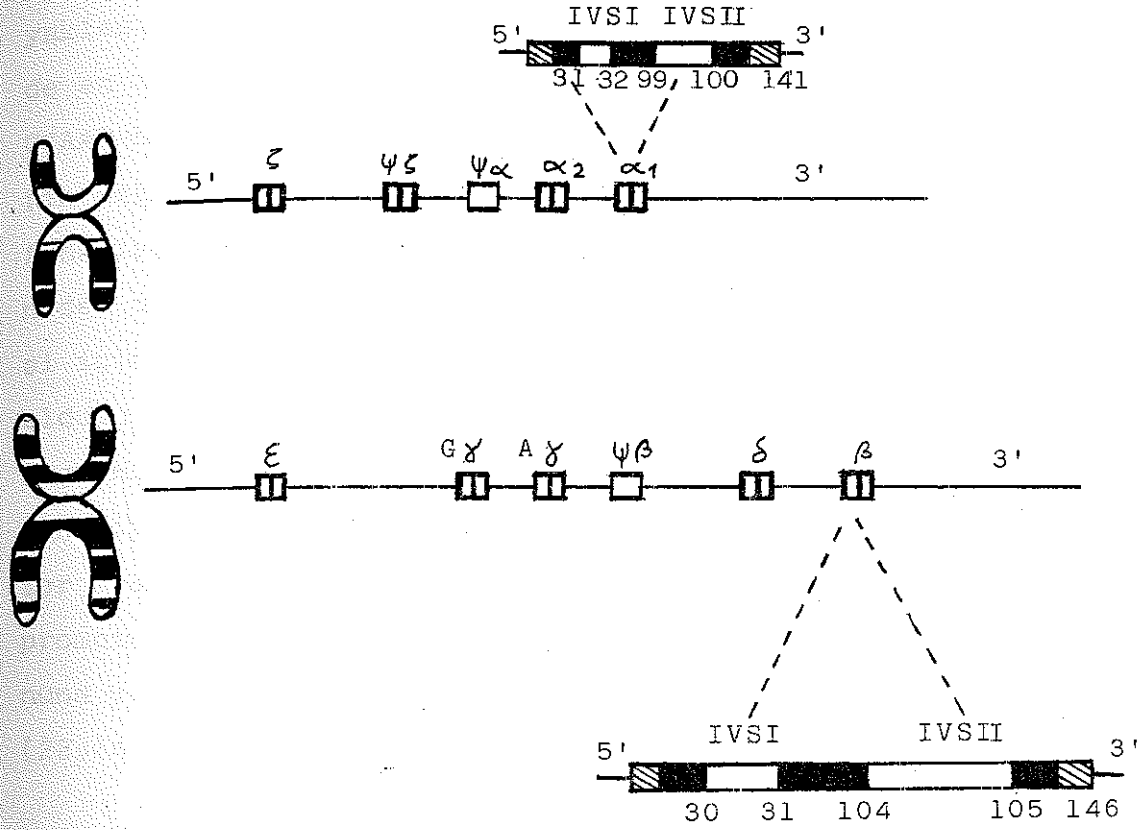
Tablo 1 : İnsan Hemoglobinleri

Hemoglobin cinsi	Yapısı	Erişkinde bulunan miktar*	Fetusta bulunan miktar ve yapım zamanı
Hb Gowers 1	$\zeta_2 \epsilon_2$	-	İlk 3 ay
Hb Gowers 2	$\alpha_2 \epsilon_2$	-	İlk 3 ay
Hb Portland 1	$\zeta_2 \delta_2$	-	İlk 3 aydan sonra ve kordon kanında
Hb Portland 2	$\zeta_2 \beta_2$	Hb H ve Talassemi taşıyıcılarında az miktarda	İlk 3 aydan sonra
Hb F	$\alpha_2 \delta_2$	% 1-2	İntrauterin 10-12. haftalarda sentez edilir
Hb A ₂	$\alpha_2 \delta_2$	% 2-3	Üçüncü trimestirde
Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	%95	6-8 hastada yapımı başlar

* Total hemoglobin yüzdesi.

Globin Yapımı:

Globin, belirli aminoasit dizisi olan bir proteindir. Globinlerin yapımından sorumlu olan genler ya alfa ya da beta gen kümesinde bulunurlar. Alfa gen kümesi 16 no'lu, beta gen kümesi 11 no'lu kromozom üzerinde bulunur. Alfa gen kümesi, 25 kilobazlık bir alanda yer almakta olup 2 ζ , 1 pseudo-alfa ($\psi\alpha$), 2 α geni içermektedir. Beta gen kümesi 60 kilobazlık alanda ϵ , $\psi\beta$, γ^A , γ^G ve β genlerini içerir. Alfa ve beta genlerinde bulunan pseudo-genler inaktiftir, globin gen ürünü meydana getiremezler (22,24,27,32). Alfa, beta gen kümesi ve içerdikleri genler şematik olarak Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1 : Alfa beta gen kümesi ve içerdikleri genler
(Siyah kısımlar : Ekson
Beyaz kısımlar : İntron (IVS - Intervening
sequence)
Taralı bölgeler: Translasyonun olmadığı 5' ve 3'
kısımlar
Rakamlar : Şifreleme dizisindeki aminoasitleri
göstermektedir)

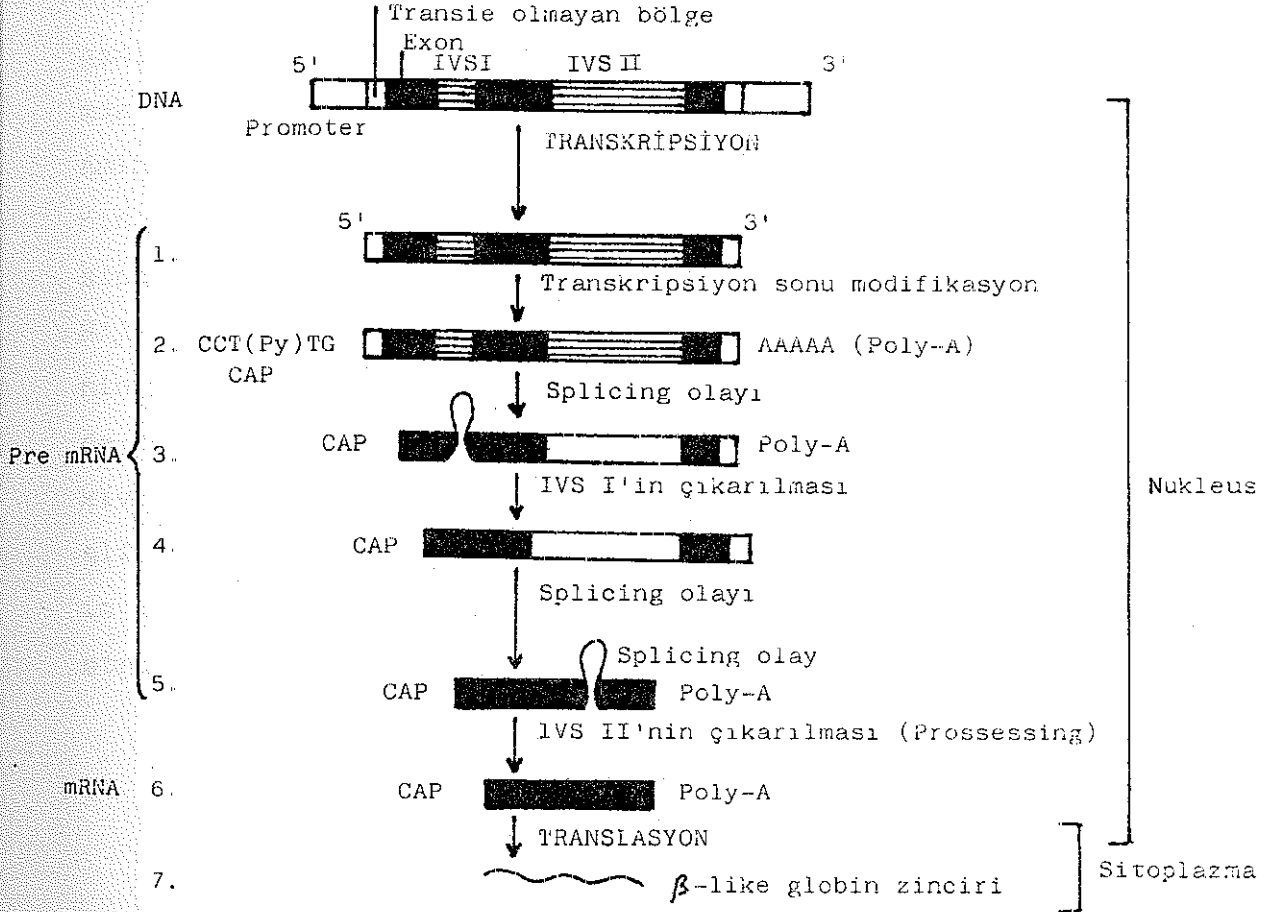
Her globin geninde 3 ekson, 2 intron bulunmaktadır. Ekson globin şifreleyen dizidir. İntron protein şifrelemez. Şekil 1'de görüldüğü gibi alfa globin genlerinde ekson 1, 1-31, ekson 2, 32-99, ekson 3, 100-141. aminoasitleri, beta gen kümesinde beta geninde, ekson 1, 1-30, ekson 2, 31-104, ekson 3 ise 105-146. aminoasitleri şifrelemektedir.

Gen kümesinin 5' kısmı önünde bulunan promotor bölge transkripsiyon sinyallerinin tam ve doğru başlamasını sağlar. Promotor bölgedeki nükleotidler şifrelenen bölgenin dışında oldukları için (-) ile gösterilirler ve sayıları

yaklaşık 150'dir. Beta globin geninin promotor bölgesi içinde en az 3 farklı bölge vardır. Bunlar; ATA-box (TATA box), CCAAT-box, puCpuCC'dir (22,32). Bu bölgelerdeki nükleotidlerin değişimi veya tek nükleotid değişimi promotor bölgenin fonksiyonunu etkileyerek beta talassemnin meydana gelmesine neden olur. Beta promotor bölgesinin işlevini tam görebilmesi için enhancer denilen küçük bir DNA segmentine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Delta globin geninde CAT box tam gelişmemiştir ve TATA box ile CCAAT box arasındaki mesafe fonksiyonel genlerindeki kadar değil, 86-108 nükleotidler arasındaki diziler eksiktir. Bunlar delta geninin (δ) promotor bölgesinin defektif olmasına ve genin hipofonksiyonuna yol açarak Hb A₂'nin düşük düzeyde sentezini sağlar (22,24).

Globin sentezinde, ilk önce geni meydana getiren DNA dizisinden bir RNA kopyalanır, bu kopyalama işlemine transkripsiyon, meydana gelen RNA'ya da heterojen RNA (hr RNA) denilmektedir. hr RNA hem intronları hem de eksonları içermektedir. hr RNA'nın 5' kısmı metilizasyona uğrayarak modifiye olur. Metilizasyonun olduğu yere CAP yeri, olaya da CAPPING denir. Genin 3' kısmına adozinler gelerek Poly-A dizisini oluştururlar. Intron 1 ve intron 2 enzimatik olarak diziden çıkartılıp atılır (Processing). Eksonların donör ve acceptör yerlerinin yapışması sonucu (Splicing) matür mRNA meydana gelir. Messenger RNA üzerinde bir baz sıralanması vardır. Üç nükleotid bazı (Kodon) bir aminoasit belirler. Bundan sonra mRNA sitoplazmaya taşınır, mRNA'nın sitoplazmaya taşınması ve sitoplazmada stabil kalmasında poly-A dizisi önemlidir. Daha sonra mRNA polirizozomlar üzerine yerleşir ve ribozomal RNA (rRNA) durumunu alır. Transferaz RNA'lar (trRNA), aminoasitleri rRNA'daki kodon dizisine göre taşıya-

rak, belirli bir sıra içinde, birbirlerine bağlanmasını sağlarlar. Bu olaya uzama anlamına gelen elengasyon, RNA'lar yardımı ile bilgilerin protein şekline dönüşmesi işlemine de translasyon denilmektedir (22,24,26). Globin zincir sentezi Şekil 2'de gösterilmiştir (22).



Şekil 2 : Globin Zincir Yapımı

Globin zincirinin yapılması ile hemoglobinin 1. strük-türü yapılmış olur. 1. strüktürde peptit bağları ile birbi-rine bağlanan 20 cins aminoasit vardır. Aminoasitler cinsle-rine göre polar, nonpolar veya hidrofilik, hidrofobik özel-lik gösterirler. Polipeptit zincirlerinin aminoasit dizileri birbirlerinden farklıdır. Daha sonra aminoasitler bir dura-ganlık kazanabilmek için yumak biçiminde dizilirler. Bu yu-mak alfa helezon (helix) ve P kıvrımlarından yapılmıştır. Aminoasitlerin %75'i bu helezon bölümündedir. Bu hemoglobi-nin 2. strüktürünü teşkil eder. Bu zincir daha sonra çevre-sinde dönerek 8 sarmal biçimi ortaya çıkar. Sarmallar A'dan H'ye kadar harflerle gösterilir. Bu sferik biçim hemoglobi-nin 3. strüktürüdür. Hem'deki demir F sarmalındaki aminoasi-de, histidine bağlanmıştır. Aminoasitler çeşitli bağlarla kıvrımlı şekil alırlar. Daha sonra da globin zincirlerinin alfa, alfa-nonalfa zincir çiftlerini yaparlar. Bunlara Hem'in katılması ile küresel yapı gösteren hemoglobinin 4. strüktürü ortaya çıkar (4,28,31).

TALASSEMİ SENDROMLARI

Talassemi sendromları, hemoglobinin globin zincirle-rinden bir veya daha fazlasının yapım hızında azalma veya tam yokluğu sonucu oluşan bir grup kalıtsal hastalıktır (2, 3,24). Globin zincirinin az oranda sentez edilmesi veya hiç sentez edilmemesine göre subtiplere ayrılan talassemiler α , β , $\delta\beta$, δ , $\gamma\delta\beta$ ve HPFH'dir (13,28).

Talassemi sendromlarının kliniğe göre sınıflandırılma-sı Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 2 : Talassemi Sendromlarının Kliniğine Göre Sınıflandırılması

A. Alfa Talassemi Sendromları

1. Heterozigot alfa-talassemi₂ (Hafif taşıyıcılık)
2. Heterozigot alfa-talassemi₁ (Ağır taşıyıcılık)
3. Hemoglobin H hastalığı
4. Hemoglobin Barts'a bağlı hidrops fetalis

B. Beta Talassemi Sendromları

1. Heterozigot beta-talassemi
2. Homozigot beta-talassemi
3. Beta-talassemi intermedia

C. Diğer Talassemi Sendromları

Deltabeta, HPFH, Gammabeta, delta talassemiler v.s.

D. Anormal Hemoglobinler

Talassemi Sendromlarında Moleküler Defekt

Talassemi sendromlarında moleküler defekti 4 grup altında incelemek mümkündür (22):

1. Transkripsiyon defektleri: Genellikle promotor bölgesindeki TATA-box, CCATT ve puCpuCCC bölgelerindeki nükleotid değişikliği (mutasyon) veya delesyona bağlı olarak meydana gelmekte ve daha çok hafif klinik seyir gösteren β^+ talassemilerin oluşmasına neden olmaktadır.

2. Processing defektleri: İntronların diziden çıkartılıp eksonlarının birbirine yapışmasında hata olmaktadır. PremRNA'nın matür mRNA'ya dönüşmesinde donör yerdeki A, G nükleotidlerini tutan mutasyonlar anormal yapışmaya neden olmakta, buna bağlı olarak da mRNA hatalı oluşmaktadır. Sonuçta matür mRNA'nın proteine dönüşmesi az olmakta veya tamamen anormal ya da nonfonksiyone mRNA nedeniyle hiç protein sentez edilememektedir.

3. Translasyon defektleri: Ya kodon okuma sırasında kaymaya (Frameshift) veya okunamayan anlamsız (non sense) kodon teşekkülüne sebep olarak talassemi fenotipi meydana getirmektedir.

4. Gen delesyonu: Beta⁰-talassemiye neden olmaktadır.

Hereditör Persistan Fetal Hemoglobin (HPFH)

Hereditör persistan fetal hemoglobin genetik veya akiz bir hastalık olmaksızın hemoglobin F düzeyinin yüksek olarak bulunduğu bir durumdur (33). Irk ve bölgelere göre tarif edilen HPFH tiplerinde major farklılık Hb F'in gama zincir kompozisyonundan ileri gelmektedir (28,34-39). HPFH tiplerinin ayrılmasında strüktürel yapının yanısıra Cis pozisyonunda delta ve beta zincir yapımının varlığı veya yokluğu ile Hb F'in intrasellüler dağılımı önemlidir (28,33). Son zamanlarda delesyona uğramış delta ve beta genlerinden, delta geninin 5' kısmı önünde tekrarlayan bir DNA dizisi olan Alu dizi çifti bulunmuştur. HPFH'de bu Alu dizi çiftinin her ikisinde de parsiyel veya tam delesyon vardır (22).

ANORMAL HEMOGLOBİNLER

Anormal hemoglobinler çeşitli mekanizmalarla oluşmakta ise de çoğunlukla tek nokta mutasyonu ile meydana gelirler. Mutasyonlar alfa, beta, delta ve gamma zincirinin yapımını yöneten genlerin DNA dizisindeki nükleotid bazlardan birisinin diğeri ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkarlar (22).

Anormal hemoglobinlerin oluşma mekanizmasına göre sınıflandırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

TABLO 3 : Anormal Hemoglobinlerin Oluşma Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

GENETİK MEKANİZMA	Ö R N E K
1. Tek nokta mutasyonu	Alfa, beta, delta, gama zincir variantları, en yaygın olanı Hb S
2. Füzyon hemoglobinler	
a) Delta-beta füzyonu	Hb Lepore
b) Gama ve beta füzyonu	Hb Kenya
3. Aminoasit delesyonuna bağlı	Hb Leiden
4. Uzamış zincirlere bağlı	
a) Uzamış alfa zinciri	Hb Constant Spring ve benzerleri
b) Uzamış beta zincirleri	Hb Tak
5. İki nokta mutasyonu	Hb-C-Harlem

Klinik bulgu veren hemoglobinopatiler tablo halinde aşağıda sunulmuştur.

TABLO 4 : Klinik Bulgu Veren Hemoglobinopatiler

1. Hemoglobinin suda çözünürlüğünde (solubilitesinde azalma. Örnek, Hb S ve Hb C.
2. Durağan olmayan (unstabil) hemoglobinler (Heinz body anemileri).
3. Hemoglobinin oksijene bağlanmasında değişiklik olanlar:
a) Oksijene ilgide artış (Ailevi eritrositozla gidenler). Örnek, Hb Chesapeake, Hb Hiroşima v.s.
b) Oksijene ilgide azalma (Ailevi siyanozla gidenler) Örnek, Hb Kansas.
4. Hemoglobin M hastalığı (Ailevi siyanoz). Örnek, Hb M-Boston, Hb M-Saskaton, Milwakue-1 v.s.

Anormal hemoglobindeki mutasyon, hemoglobinin iç yüzüne yani Hem'e yakınsa bu tip hemoglobinler genellikle durağan olmayan (unstabil) hemoglobinlerdir. Unstabil hemoglobinlerde aminoasit değişimi sonucu hemoglobin molekülünün stabilitesi bozulmakta, Hem'in globine bağlanması defektif olmakta ve molekülün hidrofobik yapısında değişiklikler olmaktadır, oksidan maddelerle temas, eritrositler içinde hemoglobini çökertmekte ve Heinz cisimcikleri oluşmaktadır. Eritrositler içindeki Heinz cisimleri sürekli olarak dalak tarafından tutuldukları için anormal hemoglobin düzeyi toplam hemoglobinin %10-30'u arasında değişmektedir. Dalanın çıkartılması ile Heinz cisimciği içeren eritrosit sayısında ve anormal hemoglobin düzeyinde artma olmaktadır (22).

Durağan olmayan hemoglobinlerin %30 kadarı spontan mutasyonla ortaya çıkmış olup dünyada en yaygın olanı Hb Köln'dür (22). Hb Köln ($\beta_1^{98\text{Val-Methionin}}$) rekürrent sarılık, koyu idrar (Dipyrroluria) ve sıklıkla da splenomegali ile karakterize hemolitik anemi yapar. Artmış oksijen affinitesi yanında bazı ilaçlarla hemoliz oluşur. Daha çok Alman, İngiliz ve Endoezya'lılarda bulunmuştur (30,39,40). Hb Zurich, Genova, Torino bu tip hemoglobinlerden bazılarıdır (30).

Hafif anemi ile birlikte splenomegali, tekrarlayan hafif indirekt hiperbilirubinemi unstabil hemoglobini düşündürmelidir. Durağan olmayan hemoglobinlerin bir kısmı elektforezde A gibi göçettiğinden her zaman anormal bandı göstermek mümkün olmaz, bunun için bazı ilave testlere gereksinim vardır. Durağan olmayan hemoglobinlerde tedavi genellikle destekleyicidir. Oksidan ilaç verilmez. Kronik hemolitik anemi nedeniyle folik aside gereksinim artmış olabilir. Ağır hemolizde splenektomi gerekebilir (22).

Alfa zincir variantı olan ve alfa talassemi fenotipi meydana getiren Hb Petah Tikya'da eritrosit maturasyonu sırasında sentez erken sonlanmaktadır (22). Bu variantın 2 heterozigotunda α/β sentez oranı önemli derecede yükselmiştir. Benzer bulgu heterozigot Hb-Costant Spring'de de kaydedilmiştir. Diğer bir unstabil hemoglobin alfa variantı olan Hb Ann-bor alfa talassemi fenotipi oluşturmaz. Bunda da α/β oranı yüksektir (27).

Ülkemizde saptanan unstabil hemoglobinler: Hb Köln ve Hb İstanbul'dur (22). Ayrıca Almanya'da çalışmakta olan bir Türk işçisinde Hb Moabit saptanmıştır (41).

Hiperunstabil hemoglobin olan ve ağır talassemi bulgusu veren tek aminoasit mutasyonunun bulunduğu Hb Indianapolis (β^{112} Cys-Arg)'te talassemi tablosunun oluşmasına neden olarak alfa zincirlerinin eritrosit membranında birikmesi gösterilmektedir ve yarılanma ömrü 10 dakikadan az olduğu için bu anormal hemoglobini normal hemolizatlarda tespit etmek güçtür. Hiperunstabil hemoglobinlerden bir başkası olan Hb Quang Size (α_2^{125} Leu-Pro)'de ise alfa talassemi trait tablosu oluşmakta, buna neden olarak da mRNA'nın hızlı parçalanması gösterilmektedir. Birçok unstabil β globin variantında talassemi bulgusu saptanmamıştır (27).

Anormal hemoglobinlerde klinikte bulgu verme yönünden diğer önemli nokta hemoglobinin oksijene bağlanmasındaki değişikliktir. Buna göre anormal hemoglobinlerdeki mutasyon yeri hemoglobin zincirinin bağlantı yerine yakınsa (Alfa_1 ve beta_2) oksijene ilgide artma olmakta ve hemoglobin molekülü kolaylıkla oksijeni dokulara verememekte, sonuçta eritrositöz görülmektedir. Buna örnek olarak Hb-Chesapeake verilebilir. Bu bölge mutasyonlarında oksijene ilgide azalma da ola-

bilmektedir. Buna da örnek olarak Hb Kansas verilebilir. Bunlarda ailevi siyanoz görülür. Hemoglobin elektroforezinde Hb A gibi göç ettiğinden dolayı bir kısmının tanısı zordur. Oksijen çalışması yararlı olur. Hemoglobin molekülünün dış yüzünde olan mutasyonlar genellikle asemptomatiktir (22).

Hemoglobin M (methemoglobinemi yapan hemoglobinler)'e bağlı anormal hemoglobinlerdeki mutasyonlar genellikle unstable hemoglobinlerdeki gibidir, yani mutasyon hemoglobinin iç yüzüne Hem'e yakındır. Hemoglobin M'lerin büyük bir bölümünü proksimal veya distal histidinler trozin ile yer değiştirmiştir. Alfa ve beta zincir variantlarına göre klinik tablo değişik olur. Alfa zincir variantı olan Hb M'lerde siyanoz doğuştan vardır. Beta zincir mutasyonlarında siyanoz doğumdan 3-4 ay sonra belirginleşir (22). Hb M Boston (α^{58} hist-tyr), Hb M-Saskatoon (β^{63} hist-tyr), Hb M Iwate (α^{8t} hist-tyr), Hb M Miwaukee (β^{67} valyl-Glutamyl), Hb M Hyde park (β^{97} hist-tyr) tiplerinden bazılarıdır (30). Ülkemizde Hb M Iwate tanımlanmıştır (42).

Anormal hemoglobinler oluş mekanizmasına göre incelenebilirse çoğunluğunun tek nokta mutasyonu ile meydana geldiği görülür. Mutasyonlar α , β , γ , δ zincirinde olabilir. En yaygın olanı Hb S'tir. Bu gruptaki hemoglobinlerden bazıları ilerde daha detaylı incelenecektir (22).

Oluş mekanizmalarına göre 2. grubu füzyon hemoglobinleri teşkil eder. Buna Hibrit hemoglobinleri de denir. Füzyon hemoglobinleri globin zincirinin bir bölümünün diğer globin zinciri ile birleşmesi sonucu oluşurlar (4). δ , β füzyonu olan Lepore hemoglobininin 3 farklı tipi vardır. Bunlar Hb Lepore Boston, Baltimore ve Hollandia'dır. Füzyon yerleri farklı olan bu hemoglobinlerde Hb Lepore %10-12

oranında bulunur ve β -talassemi trait gibi bulgu verirler. Hb Lepore'da β globin geni delesyona uğramıştır ve Lepore globin sentezi azalmıştır. Lepore geni β talassemi taşıyıcısı gibi davranmakta ve β talassemi taşıyıcılığı ile birlikte bulunduğu talassemi tablosu ortaya çıkmaktadır. δ ve β füzyonu ile Hb Kenya meydana gelmektedir. Hb Parchman ise $\delta\beta\delta$ 'da çift çaprazlaşma sonucu oluşmuştur (27-28).

Aminoasit delesyonuna bağlı olarak meydana gelen Hb Leiden'da kodon 6'da 3 nükleotid delesyonu vardır (22).

Uzamış zincirlere bağlı olarak meydana gelen hemoglobinlerde, mutant globin zinciri normalden çok aminoasit kapsar (4). Uzamış α zincirlerinin ilk tanımlanan hemoglobini Constant spring'tir ve α zinciri 141 yerine 172 aminoasit içerir. Mutasyon α_2 geninde olup mRNA'da kantitatif eksiklik vardır, bu da mRNA'nın unstabil olmasındandır. Hb Constant Spring hafif α -talassemi taşıyıcılığı kliniği meydana getirir. Uzamış zincirleri ile oluşan hemoglobinler ve özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir (22).

TABLO 5 : Uzamış Alfa Zincirleri

UZAMIŞ α ZİNCİRİ	HETEROZİGOT, % Hb	K L İ N İ K
Constant Spring	0.2-1.7	Alfa tal-trait
Kaya Dora	0.5-10	"
Icaria	1	"
Seal Rock	2	"

Uzamış beta zinciri olan Hb Tak heterozigotları hipokrom mikrositer eritrositler ve artmış Hb A₂ düzeyi ile talasemik özellik gösterirler. Hb Cranston taşıyıcılarında ise talasemik özellik yoktur. Eritrosit görünümü ve Hb A₂ düzeyi normaldir (22).

Aynı polipeptid zincirinde birden çok mutasyon gösteren hemoglobine Hb C-Harlem ve Hb C-Georgetown örnek verilebilir (4).

Orak Hücre Anemisi

Beta zincirinin 6. pozisyonundaki Glutamik asit yerine Valin geçmesiyle meydana gelir. Otozomal resesif geçen bir anomalidir (22).

Tropikal Afrika'da heterozigotluk oranı %20-40, Amerikan zencilerinde % 8'dir. Ortadoğu, Yunanistan ve Hindistan'ın yerli kabilelerinde de bulunmuştur. Kafkasyanın bazı bölgelerinde de görülmüştür. Palsiparum Malarya'nın endemik olduğu bölgelerde Hb S oranı artar. Orak hücre geni daha çok zenci ırkın özelliği gibi görünmekle beraber beyazlarda da sporadik vakalar ve odaklar halinde bulunmuştur. Bunun nedeni olarak zenci kanı ile karışma veya Hindistan'daki Veddoid kabilelerinin hastalığı yayması gösterilmektedir (28,30).

Türkiye'de Hb S sıklığı genelde % 0.1-0.6 olarak verilmiştir. Eti Türklerinde oran %10-16'ya yükselir. Batı Trakya göçmenlerinde % 2.9 bulunmuştur (4).

Orak hücre anemisindeki mutasyonun dünyanın farklı yerlerinde bağımsız olarak meydana geldiği ileri sürülmektedir. Kromozomlar endonükleaz enzimleri ile kırıldığı zaman kırma yerinin olup olmadığına göre farklı haplotipler tanımlanmıştır. Orak hücre anemisinde sık görülen haplotipler; 19, 3, 20 ve 31'dir. Haplotip 19 veya Benin tipi en sık görülen tip olup daha çok Batı Afrika, Nijerya, Cezayir ve ABD zencilerinde görülür. Eti Türklerinde görülen Hb S'in çoğu bu tiptendir. Ağır Hb S tablosu gösterir. Hb F ve Hb F'in ^GØ tipi düşük değerlerde bulunur. Haplotip 3 veya Senegal tipi

Batı Afrika sahillerinde görülür. Bu da ağır hemolitik anemi yapar. Yüksek Hb F ve $G\gamma$ saptanır. Haplotip 20 veya Bantu tipi, Orta Afrika Cumhuriyeti, Kenya ve ABD zencilerinde saptanmıştır. Ağır hemolitik anemi yapan bu tipte HbF ve $G\gamma$ düşüktür. Haplotip 31 veya Suudi Arabistan tipi hafif seyirlidir, Hb F yüksektir. Hindistandaki Veddoidlerde de görülür. Böyle olmakla beraber Suudi Arabistanın batı kıyılarında Hb F düzeyi yüksek ve klinik seyrin ağır olduğu Hb S'li hastalar vardır. Bunların haplotiplerinin farklı olması muhtemeldir. Benin ve Senegal tipinin Yunanlılarda, İtalyanlarda ve diğer Akdeniz ülkelerinde sık görülmesi, bu mutasyonun göçlerle çevreye yayıldığına işaret etmektedir (4,22,24).

Orak hücre anemisinin talassemi ve diğer anormal hemoglobinler ile çifte heterozigot kombinasyonları vardır ve ülkemizde en sık görüleni orak hücre - β talassemi kombinasyonudur.

Orak hücre anemisinde klinik oraklaşma fenomeni ile açıklanabilir. Hemoglobin molekülündeki değişiklik deoksihemoglobinin yarı kolloid hale geçerek, filamentler yapmasına neden olur. Hb S'in polimerize olması oldukça karmaşık bir olaydır. Hb S'in konsantrasyonu ve ısı, Hb S molekülünün polimerize olup jelleşmesinde etkilidir. Asidoz ve dehidratasyon, kan viskozitesini ve Hb S konsantrasyonunu arttırarak oraklaşma olayının gelişmesini kolaylaştırıcı etmenler olarak karşımıza çıkar.

Başlangıçta Hb S molekülündeki polimerizasyon oksijenli ortamda geri dönebilir. Bazılarında ise kalıcı zar değişikliklerine bağlı olarak geri dönmez. İrreversibl orak hücreesindeki zar zedelenmesi nedeniyle hücre içi sodyum (Na) ve kalsiyum (Ca) düzeyi artarken, potasyum (K) kaybı olur.

Eritrosit dengesini koruyabilmek için ATP pompası çalışır. sonuçta hücre içi ATP düzeyi azalır. Potasyum ve su kaybı ileri derecede hücre dehidratasyonuna yol açar (22).

Homozigot orak hücre anemisinde hastalığın ortaya çıkış zamanı nadiren 3 aydan öncedir. 4 yaş civarında hasta çocukların %86'sı klinik semptomlara sahiptir, bu 8 yaşta %96'ya ulaşır (43).

Orak hücre anemisinde oraklaşan hücrelerin neden olduğu multipl iskemik infarklar her organda gelişebilir. Komplikasyonlara hassas organlar karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi oksijen basıncı düşük olan organlardır (44). Küçük çocuklarda klinik manifestasyon sıklıkla metakarpal ve metatarsal bölgelerde ağrılı damar tıkanıklıkları ile giden Hand-Food Syndrom, splenomegali ve abdominal krizlerdir (44, 45).

Tekrarlayan dalak infarktları yoluyla fonksiyonel aspleninin ortaya çıkması ve bu nedenle de bakteriyel enfeksiyonlara eğilimde, küçük yaşlarda, özellikle pnömokokları göz önünde bulundurmak gereklidir (46). Ayrıca bazı orak hücre anemisinde pnömokokal opsonize edici aktivitede eksiklik olabileceği bildirilmektedir. Nötrofil kinetiği ve kemotaksiste defekt vardır (22).

Orak hücre anemili çocuklar normale göre daha kısa ve daha zayıftır. Adölesan dönemde boy uzar. Adult hastalar normal veya normale göre daha uzundur. Puberte gecikir. Tanner beş'e ulaşma 17.3 yaş civarındadır (47).

Orak hücre anemisinde eritrosit harabiyeti artmış olup eritrosit ömrü kısalmıştır. Özellikle beraberinde G₆PD enzim eksikliği olanlarda hiperhemolitik krizlere sık rastlanır (22). Yalnız bu anemide periferdeki eritrositlerin genç ol-

ması nedeniyle G₆PD tanısı koymak zordur. Bu durumda elektroforez ve aile anemnezleri yardımcı olmaktadır (48). Hb S ve G₆PD genleri farklı kromozomlar üzerinde bulunmakla beraber, birçok araştırmacı bu iki patolojinin organizmaya yaşama şansı vermek için birarada bulunduğu görüşündedir (48-51).

Hemolitik krizler, bacak ülserleri, hipostenüri, hematurü, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği ile 6 yaş altındaki çocuklarda da görülebilen safra taşları klinik tablo içerisinde. Adultte safra taşları oluşma oranı %50'dir. Gözde retinopati ve konjonktiva damarlarında kıvrılmalar ve keseleşmeler olabilir. Akciğer infarktlarının pnömoniden ayrılması gereklidir (22).

Orak hücre anemisinin diğer hemoglobinler ile olan kombinasyonları vardır. Hb S - α talassemi kombinasyonu, hemoglobin düzeyinde yükselme sağlasa da hastalığın şiddeti üzerine etkisizdir (52). Orak hücreli anemide Hb F bütün eritrositlerde belirli bir oranın üzerine çıkacak olursa oraklaşma engellenebilir ve klinik daha hafif seyreder.

Tanı Hb S'in ortaya konması ile sağlanır. Prognoz bugün yakın izlem ve komplikasyonların tedavisi ile iyidir. 60-80 yaşına kadar yaşayanlar vardır. Erken yaşlarda ölüm çoğu kez enfeksiyon ve splenik sekerstrasyon krizleri ile olur (22).

Tedavide jel oluşumunu engellemek için siyanat ve salisilatlar, hipertransfüzyon tedavisi önerilmektedir. Oraklaşmayı engellemek için prokainamid ve çinko kullanılmıştır (22). Bu hastalarda çinko eksikliği vardır (53). Hemoglobin F düzeyini arttırma amacıyla 5-Acytidine kullanılmış ve kısa süre içinde Hb F düzeyinde yükselme ile hastalık gidişi üzerinde olumlu etki sağlanmıştır (54). Böyle olmakla beraber

uzun sürelik kullanımda komplikasyonları bilinmediği için önerilmemektedir. Kemik iliği transplantasyonu ile başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (22).

Orak hücre anemisi heterozigotlarında Hb S seviyesi %25-47 arasında olup fizyolojik şartlarda genellikle asemptomatiktir. Hematüri, hipostenüri olabilir. Hipoksi durumlarında oraklaşma görülür ve yüksek irtifada dalak infarktlarının olduğu saptanmıştır. Eksersize bağlı ani ölümler bildirilmiştir (30,55).

Hemoglobin-E ($\alpha_2\beta_2^{26}$ glu-lys):

Türkiye'de orak hücre anemisinden sonra 2. sıklıkta rastlanan hemoglobinopatidir. Aksoy, Eti Türklerinde yaptığı çalışmalarda Hb E sıklığını % 1.37 bulmuştur (56,57). Çavdar ve Arcasoy, 1000 kişilik bir grupta yaptıkları çalışmada Hb E sıklığını % 0.1 saptamışlardır (7). Ülkemizde Hb E - Saskotoon ($\alpha_2\beta_2^{22}$ glu-lys) Orta Anadolu'lu bir şahısta saptanmıştır (4). Ayrıca sporadik vakalar halinde Hb E raporlanmıştır. Daha çok Uzakdoğu'ya özgü olan bu hemoglobinin β talassemi ile kombine durumları da ülkemizden bildirilmiştir. Arcasoy ve arkadaşları 3600 hematolojik hastada Hb E / β talassemi kombinasyonunu % 0.05 bulmuştur (1).

Homozigot ve heterozigot şekilleri vardır. Heteozigotlu hafif anemi ile gider, Hb E %35-50'dir ve periferik yaymada mikrositoz ile target hücreleri görülür. Hb E heterozigotluğu β -talassemi ile kombine olduğu zaman ağır β -talassemi fenotipi görülmektedir (30). Homozigot şekil asemptomatik olabildiği gibi ağır klinik seyir de gösterebilir (28).

Elektroforetik mobilitesi Hb A₂ gibidir. PH: 6-6.2'de Yapılan agar jel elektroforezi ya da aminoasit kompozisyon

taini ile Hb O Arab ve Hb A₂'den ayrılır (4).

Hemoglobin-C Hastalığı ($\alpha^A \beta^6 \text{lys}$)

Ülkemizde Göksel ve Kılıncı tarafından varlığı rapor edilmiştir (4). Ayrıca Sipahioğlu tarafından Hb C / β talasemi kombinasyonu bildirilmiştir (58). Batı Afrika'da %17-28 oranında görülen hastalığın Amerikan zencilerindeki insidensi % 2-3'tür. İngiltere ve Hollanda dahil diğer populasyonlarda sporadik vakalar halinde saptanmıştır (28).

Hastalığın heterozigot formu asemptomatiktir. Splenomegali değişmez bulgu olup gelip geçici karın ağrıları olabilir. Hb C'de anemi hafiftir. Hb 8-12 gr/dl'dir ve periferik yaymada bol target hücresi bulunur.

Tanı elektroforeze dayanır. Alkali pH'da yapılan elektroforezde Hb A₂, E ve O Arab gibi hareket eder. Ager jel elektroforezi ile diğer hemoglobinlerden kolaylıkla ayrılır (28).

Hemoglobin-D Hastalığı:

Belirli bir ırka özel hemoglobin değildir. Hindlilerde % 2 oranında görülür (1). Birçok ülkede olduğu yazılmıştır (59).

Hb D'nin, Hb D-Punjab ($\alpha_2 \beta_2^{121 \text{ glut-his}}$), Hb D-İbada ($\alpha_2 \beta_2^{222 \text{ glu-gln}}$), Hb D-St Louis ($\alpha_2 \beta_2^{\text{Asn-tys(B72)}}$) olmak üzere 3 tipi vardır (4).

Heterozigotlarda Hb D seviyesi %35-45'tir (59). Homozigot şekli enderdir (28). Ülkemizde Özsoylu tarafından homozigot şekli yazılmıştır (60). Ayrıca heterozigot formları ve talassemi ile kombinasyonları bildirilmiştir (4,30).

Hb D / β talassemi kombinasyonu, Hb E / β talassemi

kombinasyonuna göre daha hafif klinik bulgu verir (59). Hemoglobinin D'nin, hemoglobin S ile ayrılmasında solubulite, oraklaşma ve agar jel elektroforezi kullanılır (4).

Hemoglobin O:

Üç variantı vardır. Bunlardan Hb O-Arab (β^{121} glut-lys) Batı Trakya Türklerinde % 3.9 oranında bulunmuştur. Ayrıca Burgaz ve Doğu Trakya Burgazlarında saptanmıştır. Her iki toplumda talassemi ile olan kombinasyonları bildirilmiştir. Hb O-Padova (α^{30} glut-lys) ise Adana'lı bir babanın kendisinde ve iki çocuğunda yazılmıştır (4). Hb O'nun 3. tipi olan Hb O-Endonezya (α^{116} glu-lys) ülkemizde saptanmamıştır. Güney Afrika ve bir İtalyan ailede yazılmıştır (61).

Hb O, pH 6'da çoğu zaman Hb A₂ ve E gibi hareket eder. Ayrımları pH 6-6.2'de agar jel elektroforezi ile sağlanır (4).

Hemoglobin-J:

Alfa ve beta zinciri ile ilgili birçok variantı tanımlanmıştır. Bunlardan 24'ü alfa, 28'i beta ve 3'ü alfa zincirinde birçok aminoasit değişimliği ile olan tiplerdir. Bu variantlardan Hb-J Ankara (β^{210} Ala-Asp) ve Hb J-Antakya (β^{65} lys-meth) ilk kez ülkemizde bulunmuştur. Ayrıca Hb J-İran (β^{77} hist-Asp) ülkemizde saptanan bir diğer tipidir.

Hb J hızlı hemoglobinlerdendir. pH 8.6'da yapılan elektroforezde Hb H'nin hafifçe gerisindedir (4).

Hemoglobin Köln (β^{98} val-met):

İlk bulunan durağan olmayan hemoglobindir. Ülkemizde ilk vaka Gürgey tarafından 13 yaşında bir kız çocuğunda

yazılmıştır. Genellikle asemptomatiktir. Enfeksiyon, sulfanamid alımı gibi oksidasyonu arttıran olaylar hemolitik krize neden olur (62).

Hemoglobin İstanbul (β ^{92 his-gly}):

Unstabil hemoglobindir ve orta güçte hemolitik anemiye neden olur. Kafkas orijinli bir gençte bulunmuştur. Bunun dışında Fransız bir gençte de yazılmıştır (4).

Hemoglobin-Q İran (α ^{75 Asp-His}):

Ülkemizde iki ailede saptanmıştır. Biri 37 yaşında Orta Anadolu'lu, diğeri Ankara'lı bir yenidoğandır. pH 8.6' da Hb S'e benzeyen elektroforetik mobilite gösterir (4).

Hemoglobin UBE-2 ($\beta_2\alpha_2$ ^{68 Asn-Asp}):

Alfa zincir variantı olan bu anomali Kayseri'li bir Türk ailesinde saptanmıştır (4).

Hemoglobin Beograd ($\alpha_2\beta_2$ ^{121 glu-valin}):

Yugoslav göçmeni bir Türk ailesinin iki bireyinde Hb Beo / β talessemi kombinasyonu şeklinde Efromov ve arkadaşları tarafından saptanmıştır. İki kardeşte de transfüzyona gerek duyulacak güçte hemolitik anemi bulguları gözlenmiştir. Elektroforetik mobilitesi D'nin aynıdır (4).

Hemoglobin Hamadan ($\alpha_2\beta$ ^{56 gly-arg}):

Elektroforetik mobilitesi Hb D'nin aynı olan bu hemoglobin Karadeniz'li bir ailenin 4 ferdinde bulunmuştur (4).

Hemoglobin-M Iwata (α ^{87 his-try}):

Klinik siyanoz ve eforla gelen dispne şeklinde seyre-

der. Ülkemizde Özsoylu tarafından bildirilmiştir (22).

Hemoglobin Moabit (α^{86} leu-Arg):

Almanya'da çalışan bir Türk işçisinde saptanmıştır. Unstabil hemoglobin bulguları ile orta derecede hemolitik anemi yapar (41). pH 8.6'da yapılan elektroforezde Hb F ile Hb S arasına göçer (4).

Hemoglobin A'-2 (Hb B.2) (δ^{16} gly-Arg):

Daha çok zencilerde bulunur. Almanya'da, İmroz Rumlarında, Türkler ve Eti türklerinde sporadik vakalar halinde bulunmuştur. pH 8.6'da elektroforetik mobilitesi Hb A₂'nin biraz gerisindedir (4).

Hemoglobin Lepore Boston (Füzyon hemoglobini):

Hematolojik ve klinik tablosu beta talessemiye benzer. Ülkemizde Çavdar ve Arcasoy tarafından bir ailenen 4 bireyinde bildirilmiştir (4).

Hemoglobin Summer Hill ($\alpha_2 \beta_2^{52(D_3)}$ Asp-His):

Cin ve arkadaşları tarafından Kıbrıs'ta tarama sırasında bulunmuştur. Daha sonra yapılan araştırmada ailenin 11 ferdiinde bu anormal hemoglobinin olduğu görülmüştür. Bunların hiçbirinde hematolojik bulgu saptanamamıştır (63).

Hemoglobin P Nilotic (2 β /2):

Altay tarafından saptanmıştır (4).

Türkiye'deki ve yurt dışındaki Türklerde bulunan anormal hemoglobinler Tablo 6'da özetlenmiştir (22,64).

TABLO 6 : Türklerde Tanımlanan Anormal Hemoglobinler (15,22,64)

ANORMAL Hb İSMİ	TANIMLANDIĞI YER	TANIMLAYAN GRUP
Hb S	Türkiye, genel	Değişik grup
Hb J Ankara (β^{10} Ala-Asp)	Ankara	Arcasoy
Hb J Antakya (β^{65} Lys-Met)	Antakya	Huisman
Hb Beograd (β^{121} Glu-Val)	Yugoslav Türkü	Aksoy
Hb C (β^6 Glu-lys)	Gaziantep, Ege Bölgesi	Altay / Göksel
Hb D-Punjab (β^{121} Glu-His)	Yaygın	Aksoy, Arcasoy Çavdar, Özsoylu
Hb E (β^{26} Glu-lys)	Yaygın	Aksoy / Arcasoy
Hb E-Saskatoon (β^{22} Glu-Lys)	Kayseri	Zamani / Çağlayan
Hb Hamadan (β^{56} Gly-Arg)	Trakya	Günçağ
Hb İstanbul (β^{92} His-Gln)	Kafkasya'lı	Aksoy
Hb J-İran (β^{77} His-Asp)	Ankara	Arcasoy
Hb Köln (β^{98} Val-MET)	Malatya	Gürgey / Dinçol
Hb Lepore (Füzyon Hb)	Diyarbakır, Kıbrıs	Çavdar
Hb-M Iwate (α^{87} His-Tyr)	Bursa	Özsoylu
Hb O-Arab (β^{121} Glu-Lys)	Kütahya, Trakya İzmir, Kıbrıs Türkü	Altay, Aksoy Cin, Çağlayan
Hb O Padova (α^{30} Glu-Lys)	Adana	Kılınç
Hb Q-İran (α^{75} Asp-His)	Adana, Trakya	Aksoy
Hb Moabit (α^{86} Leu-Arg)	Denizli	Knuth A.
Hb Ube-2 (α^{68} Asn-Asp)	Kayseri	Bilginer
Hb A'-2 (β^{16} Gly-Arg)	İmroz, Ankara	Aksoy, Arcasoy
Hb Summer Hill ($\beta^{52(D_3)}$)	Kıbrıs Türkü	Cin
Hb P Nilotic ($2\beta^2$)	Ankara	Altay
Hb J İran (β^{77} (EFI))	Ankara	Arcasoy

PRENATAL TANI

Çeşitli genetik ve doğuştan metabolik bozukluğu olan hastalıkların doğum öncesi tanımlanması, son yıllarda önem kazanmış, özellikle kan hastalıkları açısından büyük aşamalar kaydedilmiştir. Bugün çeşitli tip talassemi ve hemoglobinopatileri doğum öncesi tanımlamak mümkün olmaktadır.

Talassemi ve hemoglobinopatilerde prenatal tanı yöntemlerini iki grup altında incelemek mümkündür. Bunlardan birisi fetal kan yöntemi, diğeri DNA incelemesidir.

1. Fetal kan yöntemi:

Fetal kan yönteminde önce ultrasound ile gebelik yaşı ve plasentanın uterus duvarına yerleşim yeri tayin edilir. Daha sonra fetoskop ve 20 no'lu iğne ile fetal kan alınır. İnceleme için 15-50 mikrolitre kan yeterli olmaktadır. Fetal kan alma işleminden birkaç saniye sonra kanama durur. Fetal kan kaybı nadiren fetusun kan volümünün %10'u kadar olur. Alınan kan anne kanı ile karışıkça; anne kanı ortamdaki uzaklaştırılmaya çalışılır. Bunun için kan almadan önce ve sonra bazı işlemler yapılır. Fetal kan yöntemi ile prenatal tanı koyma, gebeliğin 18-22. haftaları arasında yapılmakta olup yanlış tanı koyma oranı % 1 ve altındadır. Komplikasyonla fetus kaybı % 5 civarındadır. Prematüre doğum riski % 4.5 tur. Fetal kan yöntemi ile tanı konulan talassemi ve hemoglobinopatiler şunlardır: α -talassemi, Hb E / β -talassemi, Hb Lepore, α / β talassemi, homozigot Hb S, Hb S / β -talassemi, Hb SC, Hb S / O Arab. Fetal kan yönteminin, kan alma güçlükleri ve tanının gebeliğin ileri dönemlerinde konulması gibi sakıncaları vardır (22,65).

2. DNA incelemesi:

DNA incelemesi ile prenatal tanı gebeliğin 7-8. haftalarında yapılabilir. Bunun için farklı araştırmacılar farklı yöntemler kullanarak koryon villus örnekleri elde etmektedir. Koryon villusları ultrasonografi eşliğinde vajinal yolla ve fleksibl bir kateterle direkt olarak alınır. Sitröfoblast tabakasında hızla büyüyen ve mitoz gösteren çok sayıda fetal hücrede DNA analizleri kısa sürede (5-6 saat) yapılabilir. Bu işlem birçok araştırma merkezinde organize bir grup ve gelişmiş bir ultrason (Real-Time sector scanner) eşliğinde yapılmaktadır (66). Fetal DNA tekniği ile yanlış tanı koyma olasılığı olmadığı gibi prematüre doğum riski de yoktur. Fetal kayıp oranı % 2.5'tur. DNA incelemesi ile tanı konulan talassemi ve hemoglobinopatiler şunlardır: β -talassemi, δ - β talassemi, α -talassemi, homozigot Hb S, Hb S / β -talassemi, Hb SC, Hb S / O Arab (22).

M A T E R Y A L V E M E T O D

Kesitsel tipte bir çalışma olan araştırmamızda, Antalya'nın merkezinde bulunan 1, 2, 3 ve 4 numaralı sağlık ocakları bölgesindeki mahallelere ait ev halkı tespit fişlerinden 1/50 sistematik örnekleme ile 1136 hane seçildi (67). Bu sağlık ocaklarına bağlı köyler araştırma kapsamına alınmadı. Bölgenin 1986 yıl ortası nüfusu 228212 ve hane sayısı 56784 idi. Örneğe çıkan tüm hanelere ve bu kişilere ait iş yerlerine en az ikişer kez gidildiği halde 884 haneye (%78) ulaşılabildi. Hanelerde eşlerden heparinli enjektörle birer mililitre kan alındı, periferik yayma yapıldı. Ayrıca tüm deneklere yaş, cinsiyet, doğum yeri, anne baba akrabalığı ve ailedeki kan hastalığı gibi durumları belirleyen bir anket uygulandı. Çeşitli nedenlerle evinde veya iş yerinde kanı alınamayan denekler sağlık ocaklarına ya da hastaneyi çağırılarak bu işlemler tamamlandı. 884 hanedeki kanı alınması gereken 1690 denekten 1632'sinin (%97) kanı alındı.

Deneklerden alınan periferik yaymalar Wright boyası ile boyanarak eritrosit morfolojisi hipokromi, anizositoz, poikilositoz polikromazisi yönünden değerlendirildi (68). Hipokromi değerlendirilmesinde + hipokromi hafif, ++ ve +++ orta, ++++ ağır olarak alındı.

Alınan kanlar 3 kez % 09 NaCl solüsyonu ile yıkanarak +4^o C'de saklandı. Kan örnekleri 1 hafta içinde, Titan 111 sellüloz asetat plaklarında, alkali pH'da, "Helena" hemoglo-

bin elektroforezinde incelendi (69). Elektroforez plaklarındaki Hb A₂, Hb F, Hb A₁ ve anormal hemoglobin fraksiyonlarının yüzdeleri Gelman dansimetresi ile ölçüldü. Hb A₂ için % 1.4-4.1, Hb F için % 2 ve altı değerleri normal kabul edildi.

Sellüloz asetat elektroforezi ile saptanan 13 anormal hemoglobinin 12'si Hb S ile aynı elektroforetik mobilite gösteren, 1'i Hb A₁'den hızlı giden bir hemoglobindi. Bu denekler hastaneye çağırıldı. Deneklere saptanan anormal hemoglobin ile ilgili bilgi verildi. Elektronik GmH Mini photometer M. 100 D:2 Type 6205-200 ile hemoglobin tayini ve eritrosit sayımı yapılarak ortalama eritrosit hemoglobini hesaplandı. İleri inceleme için 10 cc heparinli kan alındı. +4°C'de saklandı. Bu kanda, iki saat içinde, floresan spot test yöntemi ile kalitatif G₆PD tayini yapıldı (70).

Anormal hemoglobin saptanan 13 denek kanında, Titan IV sitrat agar plaklarında, asit pH'da "Helena" sitrat agar hemoglobin elektroforezi yapıldı ve solubilite testi uygulandı (69).

Anormal hemoglobin bulunan deneklere tek tüp osmotik fragilite testi yapıldı. Bu testte % 0.36 tamponlu NaCl solüsyonu kullanıldı (13). Ayrıca anormal hemoglobin saptanan 13 denegin alınan kanı strüktürel analiz için Amerika Birleşik Devletleri'nde Huisman'a gönderildi.

Deneklerin anne ve babaları arasındaki akrabalık derecesi değerlendirilirken müşterek ataya varıncaya kadarki kuşak sayısı esas alındı (71). Buna göre kardeş çocukları 2. derece, kardeş çocuklarının çocukları 3. derece v.b. olarak değerlendirildi.

Anket formlarından elde edilen bilgiler Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bilim dalı'nda bilgisayarla değerlendirildi. İstatistik analizler araştırıcı tarafından yapıldı. Fisher kesin ki kare ve ki kare testleri uygulandı.

B U L G U L A R

Araştırmaya katılan 1632 denekten %46.39'u erkek, %53.61'i kadındı.

Deneklerin %24.02'si 15-29, %43.2'si 30-44 ve %23.59'u 45-59 yaş grubundaydı. Geriye kalan % 9.19 denegin 60 yaş ve üzerinde olduğu saptandı (Tablo 7).

TABLO 7 : Deneklerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

YAŞ GRUPLARI	SAYI	%
15-29 yaş	392	24.02
30-44 yaş	705	43.20
45-49 yaş	385	23.59
60 yaş ve üzeri	150	9.19
Toplam	1632	100.00

Deneklerin %53.06'sı ilkokul mezunu idi. %15.62 denek ise okur yazar değildi (Tablo 8).

TABLO 8 : Deneklerin Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı

EĞİTİM	SAYI	%
OYD	255	15.62
OY	101	6.19
İlkokul	866	53.06
Ortaokul	117	7.17
Lise	193	11.83
Yüksek	100	6.13
Toplam	1632	100.00

Deneklerin %57.54'ünün Antalya doğumlu, %42.46'sının Antalya dışında doğmuş olduğu görüldü. (Tablo 9).

TABLO 9 : Deneklerin Doğum Yerlerine Göre Dağılımı

DOĞUM YERİ	SAYI	%
Antalya	939	57.54
Antalya dışı	693	42.46
Toplam	1632	100.00

Deneklerin %12.99'unda anne ile baba arasında çeşitli derecelerde akrabalık vardı (Tablo 10).

TABLO 10 : Deneklerin Anne ile Babaları Arasında Akrabalık Olup Olmadığına Göre Dağılımı

ANNE-BABA ARASINDAKİ AKRABALIK DURUMU	SAYI	%
Akrabalık Var	212	12.99
Akrabalık Yok	1420	87.01
Toplam	1632	100.00

Deneklerin anne ile babaları arasındaki akrabalığın derecesi incelendiğinde, bunlardan %64.15'inin ikinci derece akraba olduğu görüldü (Tablo 11).

TABLO 11 : Anne ile Babaları Arasında Akrabalık Olan Deneklerin Bu Akrabalığın Derecesine Göre Dağılımı

ANNE-BABA ARASINDAKİ AKRABALIK DERECEŚİ	SAYI	%
2. Derece Akrabalık	136	64.15
3. Derece Akrabalık	12	5.66
4. Derece Akrabalık	5	2.36
5. Derece veya üzeri Akrabalık	59	27.83
Toplam	212	100.00

Deneklerin %98.47'sinden ailede kan hastalığı olmadığına dair bilgi alındı (Tablo 12).

TABLO 12 : Deneklerin Ailelerinde Kan Hastalığı Olup Olmadığına Göre Dağılımı

AİLEDE KAN HASTALIĞI	SAYI	%
VAR	25	1.53
YOK	1607	98.47
TOPLAM	1632	100.00

Ailesinde kan hastalığı tanımlayan deneklerde talassemnin %52 olduğu ve ilk sırayı aldığı görüldü (Tablo 13).

TABLO 13 : Ailelerinde Kan Hastalığı Olduğunu Belirten Deneklerin Bu Kan Hastalığının Tipine Göre Dağılımı

KAN HASTALIĞININ TİPİ	SAYI	%
Talassemi	13	52.00
G ₆ PD Eksikliği	3	12.00
Sickle Cell Anemi	1	4.00
Kanama Diyatezi	1	4.00
Belirlenemiyen Kansızlık ve Dalak Büyüklüğü	7	28.00
Toplam	25	100.00

Sellüloz asetat elektroforezinde bantlardaki patolojik bulgu prevalansının 9.19 (0.80/8.39) olduğu saptandı (Tablo 14). Yine Tablo 14'te görüldüğü gibi talassemi taşıyıcılığı (Hb A₂ yüksekliği ve Hb A₂ yüksekliği ile beraber Hb F yüksekliği) prevalansı % 8.39, anormal hemoglobin prevalansı ise % 0.80 olarak bulundu.

TABLO 14 : Deneklerin Tanıya Göre Dağılımı

TANI	SELLÜLOZ ASETAT ELEKTROFOREZİ SONUÇLARI			TOPLAM
	BANTLARI NORMAL OLANLAR	BANTLARINDA PATOLOJİK BULGU SAPTANANLAR		
		ANORMAL HEMOGLOBİN	TALASSEMİ TAŞIYICILIĞI	
SAYI	1482	13	137	1632
%	90.81	0.80	8.39	100.00

Anormal hemoglobinlerde ayırım yapıldığında %30.77 sinin Hb S, %61.54'ünün Hb D-benzeri ve % 7.69'unun Hb J-benzeri olduğu görüldü (Tablo 15).

TABLO 15 : Anormal Hemoglobin Olan Deneklerin Ayrıntılı Tanıya Göre Dağılımı

TANI	ANORMAL HEMOGLOBİNLER			TOPLAM
	Hb S	Hb D-benzeri	Hb J-benzeri	
SAYI	4	8	1	13
%	30.77	61.54	7.69	100.00

Elektroforez sonucu bantlarda saptanan patolojik bulgu prevalansı ile anne-baba akrabalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 16).

TABLO 16 : Deneklerin Anne-Baba Akrabalığına ve Sellüloz Asetat Elektroforezi Sonuçlarına göre Dağılımı

AKRABALIK DURUMU	SELLÜLOZ ASETAT ELEKTROFOREZİ SONUÇLARI				TOPLAM	%
	BANTLARI NORMAL OLANLAR	%	BANTLARINDA PATOLOJİK BULGU SAPTANANLAR	%		
ANNE VE BABASI AKRABA OLANLAR	198	93.40	14	6.60	212	100.00
ANNE VE BABASI AKRABA OLMAYANLAR	1284	90.42	136	9.58	1420	100.00
TOPLAM	1482	90.81	150	9.19	1632	100.00

$X^2 = 1.954$ $p > 0.05$

Anne ve baba arasındaki akrabalığın talassemi taşıyıcılığına etkisi Tablo 17'de incelendi ve yine arada istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

TABLO 17 : Deneklerin Anne-Baba Akrabalığına ve Talassemi Taşıyıcılığına Göre Dağılımı

AKRABALIK DURUMU	TALASSEMİ TAŞIYICILIĞI				TOPLAM	%
	TAŞIYICILIK YOK	%	TAŞIYICILIK VAR	%		
ANNE VE BABASI AKRABA OLANLAR	201	94.01	11	5.19	212	100.00
ANNE VE BABASI AKRABA OLMAYANLAR	1294	91.13	126	8.87	1420	100.00
TOPLAM	1495	91.61	137	8.39	1632	100.00

$X^2 = 3.257$ $p > 0.05$

Anormal hemoglobin prevalansı ile anne-baba akrabalığı arasında da istatistiksel bir ilişki yoktu (Tablo 18).

TABLO 18 : Deneklerin Anne-Baba Akrabalığına ve Anormal Hemoglobin Olup Olmadığına Göre Dağılımı

AKRABALIK DURUMU	ANORMAL HEMOGLOBİN				TOPLAM	%
	YOK	%	VAR	%		
ANNE VE BABASI AKRABA OLANLAR	209	98.58	3	1.42	212	100.00
ANNE VE BABASI AKRABA OLMAYANLAR	1410	99.30	10	0.70	1420	100.00
TOPLAM	1619	99.20	13	0.80	1632	100.00

$p > 0.05$

1632 denekten 25'i (% 1.53), ailelerinde kan hastalığı olduğunu belirtmişlerdi. Bunlardan %40'ında, sellüloz asetat elektroforezi sonucunda bantta patolojik bulgu saptandı. Ailesinde kan hastalığı olduğunu belirten deneklerle, olmadığını belirtenler arasında bantta patolojik bulgu yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 19).

Talassemi taşıyıcılığı ile ailedeki kan hastalığı hikayesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 20). Aynı şekilde anormal hemoglobin ile ailedeki kan hastalığı hikayesi arasındaki istatistiksel ilişki araştırıldığında, gruplar arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 21).

TABLO 19 : Deneklerin Ailedeki Kan Hastalığı Durumuna ve Sellüloz Asetat Elektroforezi Sonuçlarına Göre Dağılımı

AİLEDEKİ KAN HASTALIĞI DURUMU	SELLÜLOZ ASETAT ELEKTROFOREZİ SONUÇLARI				TOPLAM	%
	BANTLARI NORMAL OLANLAR	%	BANTLARINDA PATOLOJİK BULGU SAPTANANLAR	%		
AİLESİNDE KAN HASTALIĞI OLANLAR	15	60.00	10	40.00	25	100.00
AİLESİNDE KAN HASTALIĞI OLMAYANLAR	1467	91.29	140	8.71	1607	100.00
TOPLAM	1482	90.81	150	9.19	1632	100.00

p < 0.05

TABLO 20 : Deneklerin Ailedeki Kan Hastalığı ve Talassemi Taşıyıcılığına Göre Dağılımı

AİLEDEKİ KAN HASTALIĞI DURUMU	TALASSEMİ TAŞIYICILIĞI				TOPLAM	%
	TAŞIYICILIK YOK	%	TAŞIYICILIK VAR	%		
AİLESİNDE KAN HASTALIĞI OLANLAR	15	60.00	10	40.00	25	100.00
AİLESİNDE KAN HASTALIĞI OLMAYANLAR	1480	92.10	127	7.90	1607	100.00
TOPLAM	1495	91.60	137	8.40	1632	100.00

p < 0.05

TABLO 21 : Deneklerin Ailedeki Kan Hastalığı Durumuna ve Anormal Hemoglobin Olup Olmadığına Göre Dağılımı

AİLEDEKİ KAN HASTALIĞI DURUMU	ANORMAL HEMOGLOBİN				TOPLAM	%
	YOK	%	VAR	%		
AİLESİNDE KAN HASTALIĞI OLANLAR	25	100.00	0	0.00	25	100.00
AİLESİNDE KAN HASTALIĞI OLMAYANLAR	1594	99.19	13	0.81	1607	100.00
TOPLAM	1619	99.20	13	0.80	1632	100.00

p > 0.05

Ailesinde kan hastalığı olduğunu belirten deneklerden %52'si bu hastalığı talassemi, %24'ü anemi, %12'si G₆PD eksikliği, % 4'ü kanama diyatezi ve % 4'ü de dalak büyüklüğü olarak tanımlamışlardır (Tablo 22).

TABLO 22 : Ailesinde Kan Hastalığı Olan Deneklerin Bu Hastalığın Niteliğine ve Tanıya Göre Dağılımı

AİLEDEKİ KAN HASTALIĞININ NİTELİĞİ	T A N I						TOPLAM	%
	NORMAL	%	TALASSEMİ TAŞIYICILIĞI	%	ANORMAL HEMOGLOBİN	%		
TALASSEMİ	5	33.33	8	80.00	0	0.00	13	52.00
ANEMİ	5	33.33	1	10.00	0	0.00	6	24.00
G ₆ PD EKSİKLİĞİ	3	20.00	0	0.00	0	0.00	3	12.00
SICKLE CELL ANEMİ	1	6.67	0	0.00	0	0.00	1	4.00
KANAMA DİYATEZİ	0	0.00	1	10.00	0	0.00	1	4.00
DALAK BÜYÜKLÜĞÜ	1	6.67	0	0.00	0	0.00	1	4.00
TOPLAM	15	100.00	10	100.00	0	0.00	25	100.00

Deneklerin periferik yayma sonuçları Tablo 23'te gösterilmiştir.

TABLO 23 : Deneklerin Periferik Yayma Sonuçlarına ve Tanıya Göre Dağılımı

PERİFERİK YAYMA SONUCU	T A N I						TOPLAM	%
	NORMAL	%	TALASSEMİ TAŞIYICILIĞI	%	ANORMAL HEMOGLOBİN	%		
NORMOKROM NORMOSİTER	1162	78.41	3	2.19	7	53.85	1172	71.81
HİPOKROM MİKROSİTER	3	0.20	1	0.73	0	0.00	4	0.25
HİPOKROM ANİZOPOİ- KİLOSİTER	29	1.96	25	18.25	0	0.00	54	3.31
HAFİF HİPOKROM NORMOSİTER	182	12.28	20	14.60	4	30.77	206	12.62
HAFİF HİPOKROM, ANİZOSİTER POLİKROMAZİK	27	1.82	59	43.06	0	0.00	86	5.27
HAFİF HİPOKROM HAFİF ANİZOSİTER	74	4.99	29	21.17	0	0.00	103	6.31
HAFİF HİPOKROM NORMOSİTER (TARGET CELL VAR)	5	0.34	0	0.00	2	15.38	7	0.43
TOPLAM	1482	100.00	137	100.00	13	100.00	1632	100.00

Anormal hemoglobin saptanan 13 deneğin 2'sinde hemoglobin ve eritrosit değerleri düşük bulundu. Bu deneklerde Hb D-benzeri hemoglobin vardı. Ortalama eritrosit hemoglobini 2 denekte düşüktü. Tek tüp osmotik fragilite testi 2 denekte düşük olarak saptandı. Bunların hemoglobin tipleri

Hb S ve Hb D-benzeri idi. Osmotik frajilitesi şüpheli olan denekte Hb D-benzeri hemoglobin vardı.

Hb D-benzeri hemoglobini olan bir denekte G_6PD enzim aktivitesi azalmış olarak bulundu (Tablo 24).

TABLO 24 : Elektroforezde Anormal Hemoglobin Saptanan Olguların Hematolojik Özellikleri

Denek No	Hemoglobin gr/dl	Eritrosit mil/mm ³	Tek Tüp Osmotik Frajlite Testi 91-100	Ortalama Eritrosit Hemoglobini 27-31pg	G ₆ PD Aktivitesi	Anormal Hemoglobin %	Hb A ₂ %	T A N I
1	13.5	5.1	95	26.47	Normal	39.2	3.2	Heterozigot Hb D-benzeri
2	11.3	5.0	99	22.60	Azalmış	40.8	3.1	"
3	16.8	4.9	96	34.28	Normal	22.0	3.3	"
4	16.2	4.9	82	33.06	Normal	43.0	3.0	"
5	14.7	4.7	100	31.27	Normal	39.4	3.4	"
6	12.8	4.2	100	30.47	Normal	36.5	3.4	"
7	10.6	3.6	100	29.44	Normal	41.6	3.2	"
8	15.5	5.5	90	28.18	Normal	40.2	3.6	"
9	15.4	5.6	100	27.50	Normal	38.3	2.9	Heterozigot Hb S
10	14.7	4.3	100	34.18	Normal	41.0	3.2	"
11	13.2	4.6	83	28.69	Normal	40.2	3.8	"
12	14.8	5.2	100	28.46	Normal	39.0	2.56	"
13	15.3	4.6	100	33.26	Normal	28.0	2.5	Heterozigot Hb J-benzeri

T A R T I Ő M A

Talassemi ile anormal hemoglobinler herediter hastalıklar olup genellikle otozomal resesif geçiő gösterirler. Otozomal resesif gečen hastalıklarda anormal geni taşıyan ve taşıyıcı olarak isimlendirilen kişiler genellikle sağlıklı görünümde-dir. Ancak bu taşıyıcı bireylerin evlenmeleri halinde çocuklarında belirli oranda hastalık ortaya çıkar (2, 3,13). Bu nedenle bu hastalıkların önlenmesinde en etkili yöntem, toplumda bu kişilerin saptanması ve bunların evliliklerinin ya da prenatal tanı ile hasta çocuk sahibi olmalarının önlenmesidir. Taşıyıcıların ortaya çıkarılmasında toplum taramalarının önemi büyüktür. Özellikle bu tip hastalıkların sık görüldüğü ülkelerde taşıyıcıları ortaya çıkarmak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmaktadır (1-9,13-21,72-74). Örneğın tarama çalışmaları ve prenatal tanı üzerinde önemle durulan Ferrara'da 1970'de Cooley anemili doğan çocuk insidansı % 01.56 iken 1979'da % 0.00 olmuştur (75). Kıbrıs'ta Türk toplumunda %14.4 gibi yüksek oranda saptanan beta talassemi taşıyıcılığı olduğu halde etkili prenatal tanı ve genetik danışma sayesinde 1987'de 1 talassemi major'lu çocuk doğmuştur (15,76). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 3000 hamile kadın homozigot orak hücre anemili çocuk doğurma riskiyle karşıkarşıyadır (77). Ülkemizde de Eti Türklerinde Hb S oranının yüksek olduğu bilinmektedir (8). Hasta çocuk doğumunun önlenmesinde prenatal tanının yeri önemli olmaktadır (72-75). Eőlerin hasta çocuk sahibi olduktan sonra baş-

vurmalarının değerlendirilmesinde taramaların önemi büyüktür, sıklık hakkında bilgi vererek alınacak önlemlerin belirlenmesine yardım eder. Böylece çocuk sağlığı açısından eşlerden kan alınması, anne baba taşıyıcılığını göstermesi ve ayrıca kan alma kolaylığı yönünden tercih edildi.

Toplum taramasının hereditör hastalıkların önlenmesinde bu yararlarının yanısıra klinik semptom vermeyen birçok hemoglobin variantının saptanmasına katkısı da fazladır (1). Bu konudaki en geniş kapsamlı çalışma 1976'da Scheider ve arkadaşları tarafından Alabama'da gerçekleştirilmiş ve 255.475 kan örneği incelenerek 22 tip anormal hemoglobin bulunmuştur. Bu anormal hemoglobinlerin 4'ü dünyada ilk kez saptanan hemoglobinlerdir (78). Çin ve arkadaşları tarafından Kıbrıs Türk toplumunda yapılan taramada dünyada 2. kez saptanan Hb Summer Hill bulunmuştur (63).

Talassemi ve anormal hemoglobinlerin toplum prevalansının saptanmasında kullanılacak birçok test vardır. Aranılan yöntemin güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilir olması ile kısa zamanda sonuç vermesidir. Hemoglobin elektroforezi, osmotik fragilite, elektronik aletlerle saptanan OEV, mikrokolon kromatografisi ile Hb A₂ tayini gibi testler İspanya, İtalya, Yunanistan, Yugoslavya ve ülkemizde kullanılmış ve insidens saptamadaki yararları tartışılmıştır (1,5,7,8,13-21). Özellikle beta talassemi taşıyıcılarını saptamada ucuz ve kolay uygulanırılığı olan tek tüp osmotik fragilite testinin anormal hemoglobin taramasındaki rolü sınırlı olmaktadır. Çünkü Hb E taşıyıcılarında %68, Hb S taşıyıcılarında %40 ve nadir hemoglobin variantlarında %78 pozitif sonuç alınmıştır (21). Bunun içindir ki biz, Hb A₂ ve Hb F'in yanısıra anormal hemoglobinlerin saptanmasına aynı anda ola-

nak sağlayan sellüloz asetat elektroforezini kullandık. Sellüloz asetat elektroforezi pahalı olmasına karşın emin ve sensitif bir testtir (68,69). Alabama'da 255.475 kişiyi kapsayan çalışmada da eleme testi olarak sellüloz asetat elektroforezi kullanılmıştır (78).

Çalışmaya katılan 1632 deneğin 137'sinde (% 8.39) talassemi taşıyıcılığı, 13'ünde (% 0.80) anormal hemoglobin saptandı. 1432 (%90.81) denek normal bulundu. Anormal hemoglobinlerde asit pH'da sitrat agar elektroforezi ve solubilité testleri ile ayırım yapıldığında %30.77'sinin Hb S, %61.54 ünün Hb D-benzeri, % 7.69'unun Hb J-benzeri olduğu görüldü. Bu anormal hemoglobinlerin prevalansı hesaplandı. Buna göre Hb S % 0.25, Hb D-benzeri % 0.49, Hb J-benzeri % 0.06 oranında idi ve Hb D-benzeri % 0.49 ile ilk sırayı alıyordu.

Daha önce belirtildiği gibi Türkiye'de talassemi ve anormal hemoglobin insidensini bulmaya yönelik çalışmaların sayısı fazla değildir (1,4-9). Özellikle Güney Anadolu bölgesinde yaşayan Eti Türkleri üzerinde bazı araştırma gruplarınca yoğun çalışmalar yapılmıştır (1). Altay, Adana, Mersin, Hatay illerinde Eti Türkü çocuklar ve ailelerini içeren 1922 bireyde yaptığı araştırmada %15.3 Hb S, % 0.47 Hb E, 1 vakada Hb Antakya (eski adıyla Hb Hacettepe), 1 vakada da Hb D bulmuştur (79). Aksoy, İskenderuh, Antakya, Adana ve Mersin'de araştırma yöntemi olarak sickling'i kullanarak %16.8 oranında Hb S taşıyıcılığı saptamıştır (5,80). Yine Aksoy, Kelahmet köyünde 150 kan örneğinde yaptığı araştırmada %27.3 Hb S, % 1.37 Hb E olduğunu yazmıştır (56,80). Aksoy'un Lübnan'da Tripoli'de alevilerde yaptığı çalışma sonucunda % 4 oranında Hb s saptanmıştır (80). Özsoylu ve arkadaşları Adana yöresinde %37.36 oranında Hb S olduğunu be-

lırtmaktadır (5). Bu çalışmalar yöresel olup etnik bir gruptaki prevalansı yansıtmaktadır. Ayrıca ne Türkiye'nin ne de Güney Anadolu bölgesinin gerçek prevalansını yansıtmaz.

Türk toplumunda beta talassemi ve anormal hemoglobin insidens çalışması ilk kez 1971'de Çavdar ve Arcasoy tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar 1000 kan örneğinde yaptıkları inceleme sonucunda % 0.30 Hb S trait, % 0.10 Hb D, % 0.10 Hb E trait, % 0.10 Hb A₂' (B₂) saptamışlardır. Araştırmacıların yaptıkları bu çalışmada buldukları Hb A₂' Georgia'da Amerikan zencilerinde yazılmış bir hemoglobin tipi Türklerde bulunan ilk vakadır (7). Yine Arcasoy ve Çavdar, 3630 kan örneğini içeren çalışmalarında % 0.26 Hb S trait, % 0.12 Hb D trait, % 0.03 Hb E trait, % 0.03 HbA₂' bulmuşlardır. Bu çalışmalara göre Türkiye'de anormal hemoglobin prevalansı % 0.5'tir ve ilk sırayı % 0.30 ve % 0.26 ile Hb S trait almaktadır. Hb D ise % 0.10-0.12 ile 2. sırayı alan anormal hemoglobin olup bunu Hb E izlemektedir (1). Aksoy, Türkiye genelinde en sık görülen anormal hemoglobinin % 0.1-0.6 oranıyla Hb S olduğunu belirtmektedir (4,9). Bizim bulduğumuz Hb S prevalansı (%0.25), Arcasoy ve Çavdar'ın saptadığı orana yakındır. Ayrıca Aksoy tarafından bildirilen % 0.1-0.6 oranına da uygunluk göstermektedir. Arcasoy ve Çavdar tarafından yapılan bu çalışmalar bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında ilk sırayı alan hemoglobin tipi yönünden uyum göstermemektedir. Bizim çalışmamızda ilk sırayı % 0.49 oranı ile Hb D-benzeri almaktadır. Bu, Arcasoy ve Çavdar'ın çalışmasında 2. sırayı almaktadır. Ayrıca biz Hb E, Hb A₂' ve Hb S/beta talassemiye rastlamadık. Bir kişide (% 0.06) Hb J-benzeri hemoglobin saptadık.

Aksoy ve arkadaşları Gümülcine, Selanik, İskeçe'den

gelen ve çoğunluğu İstanbul Üniversitesinin çeşitli fakülte-lerinde öğrenci olan 102 kişide yaptığı araştırmada % 2.9 Hb S trait, % 3.9 Hb O-arab bulmuşlardır (81). Bu araştırmadaki Hb S sıklığı bizim bulduğumuzdan oldukça yüksektir. Yine Aksoy, Antalya'nın Manavgat, Serik ve Boztepe yöresinde 135 kan örneğinde yaptığı çalışmada Hb S taşıyıcılığını % 1.5, Hb S/beta talassemiye de % 0.8 oranında bulmuş ve Antalya'nın Hb S yönünden bir fokus olabileceğini belirtmiştir (8). Biz Antalya il merkezinde Hb S oranını Aksoy'un bulduğundan düşük bulduk. Antalya çevresinde de gerçekleştirmeyi düşündüğümüz anormal hemoglobin prevalansına yönelik çalışma ile saptayacağımız prevalansı Aksoy'unki ile daha iyi karşılaştırabileceğiz kanısındayız. Aksoy'un ileri sürdüğü gibi 19. yüzyılda köle olarak gelen Sudan'lılar ile bu bölge halkı arasındaki karışım Hb S'in bu bölgede % 2.3'e yükselmesinde etkili olabilir.

Sipahioğlu, Serik kazası Boztepe köyünde incelediği 64 kan örneğinde %18, Manavgat ve Serik kazalarının Yavrudoğan, Hocalar, Boztepe, Aşağı Kocayatak ve Gebiz köylerinde incelediği 190 kan örneğinde %10 Hb S trait, 3 HPFH tespit etmiş ve bu bölgede yer yer HbS odakları olduğunu yazmıştır. Antalya çevresinde yaptığı araştırmada hiç anormal hemoglobine rastlamadığını belirten Sipahioğlu, Gazipaşa'da incelediği 200 kan örneğinde 1 Hb S taşıyıcısı bulmuştur (82). Araştırmacının bu incelemesi sonucu bulunduğu Hb S oranı, Güney Anadolu'da yaşayan Eti Türklerinkine uygunluk göstermektedir ve bizim oranımızdan oldukça yüksektir. Bu da bize Sipahioğlu'nun, Aksoy'un da belirttiği gibi bir Hb S fokusüne rastladığı imajını vermektedir. Mersin'de de 200 denekte çalışma yapan Sipahioğlu anormal hemoglobine rastlamadığını bildirmektedir (83).

Çukurova, Tarsus, Ceyhan ve Tufanbeyli ilçeleri ile Antakya il merkezinde 1937 örnekte Yüreğir ve İsbir tarafından yapılan araştırmada Hb S taşıyıcılığı % 8.1, Homozi-got Hb S % 0.1 oranında saptanmıştır (84). Bu çalışmadaki Hb S taşıyıcılığı Sipahioğlu'nun Manavgat ve Serik çevre-sinde bulunduğu Hb S taşıyıcılık oranına uygunluk göstermekte olup bizim oranımızdan oldukça yüksektir.

Kılınç ve Kümü, Adana doğumevi ve Fakülte hastanesin-de Kasım 1983 - Şubat 1985 yılları arasında doğan 1802 ço-cuktan alınan kordon kanlarını incelemişler ve Hb S taşıyıcı-lığını % 0.78 ile ilk sırayı alan hemoglobin olarak bul-muşlardır. Hb Q İran % 0.05, Hb O Padova % 0.05, Hb D % 0.1 oranında saptanmıştır (85). Bu çalışmada % 0.1 oranında bu-lunan Hb D, bizim çalışmamızda % 0.49 ile en sık rastlanan hemoglobindir. Hastanede doğan bebeklerin kordon kanında yapılan bu çalışma seçilen örnek yönünden bizimkinden ol-dukça farklı olup Adana bölgesinde doğan bebeklerdeki anor-mal hemoglobin prevalansını vermektedir. Ayrıca bu bölgede yapılan çalışmalarda anormal hemoglobin insidensi en düşük bulunan çalışmadır.

Cin ve arkadaşları, Kıbrıs Türk toplumunda ilk anor-mal hemoglobin taramasını gerçekleştirmişler ve evlenme ça-ğına yakın gençlerden alınan 1365 kan örneğini incelemiş-lerdir. Hb S taşıyıcılığı % 0.44, Hb Lepore % 0.36, Hb O Arab % 0.14, Hb O Arab / beta talessemi % 0.07, Hb Summer Hill % 0.07 oranında bulunmuştur (15). Bu toplumda saptanan Hb S, Türkiye genelinde verilen % 0.1-0.6 oranı içerisine girmekle beraber bizimkinden yüksektir (4,9). Kıbrıs Türk toplumunda verilen diğer hemoglobinlere bizim çalışmamızda rastlanmamış olmakla birlikte 8 adet saptadığımız Hb D-benzerinin ber veya birkaçının Hb Summer Hill olması olası-

dır. Çünkü Hb Summer Hill'in elektroforezdeki mobilitesi, oraklaşma ve solubilite testlerinin negatifliğine ek olarak sitrat agar elektroforezinde de Hb D'ye benzemektedir (15, 63). Kıbrıs Türk toplumunda anormal hemoglobin sıklığı % 0.98 ile bizimkinden yüksektir. Bu yöresel özellikten kaynaklanabileceği gibi örnek seçimindeki farklılıktan da kaynaklanabilir kanaatindeyiz.

Hemoglobin D, bulunan 3. anormal insan hemoglobini olup Hindistan'ın Punjab sikh'lerindeki sıklığı % 2-3'tür (39) ve Hb D trait, Hb S/D hastalığı, Hb D/talassemi ile homozigot D olmak üzere 4 şekilde görülür. Homozigot şekli nadirdir. Özsoylu, ülkemizde 52 yaşında bir erkek hastada Hb D-Punjab saptamıştır (60). 1975 yılına kadar Türkiye'de saptanan 6 Hb D'li ailenin biri Antalya'lıdır ve bu ailedeki şekli homozigot Hb D'dir (30). Arcasoy ve Çavdar, Hb D sıklığını % 0.10-0.12 bulmuşlardır (1,7). Dinçol ve arkadaşlarının çalışmasında Türklerde Hb D Los Angeles sıklığı % 0.2'dir. Günçağ ve Aksoy, Antakya'nın 2 köyünde, 88 kan örneğinde yaptıkları çalışmada Hb D sıklığını % 1.14 bulmuşlardır (85). Altay, Eti Türk grubunda 1/1922 oranında Hb D'ye rastlamıştır (79). Bunlardan anlaşılacağı gibi Hb D ye hem Eti Türklerdenilen etnik popülasyonda hem de Türklerde rastlanmaktadır. Son 10 yıl içerisinde Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji bölümünde 3 Hb D vakasının tespit edildiğini belirten Gürgey, Türkiye'de Hb D Punjab in nadir olmadığını söylemektedir (22). Bizim çalışmamızda % 0.49 oranında saptadığımız Hb D-benzeri ile Gürgey'in düşüncesine katılmaktayız.

Ülkemizde, Hb J'ye sporadik vakalar olarak rastlanmış olup çalışmamızda % 0.06 oranında bulunan Hb J-benzerine

Türkiye'de yapılan tarama çalışmalarında ilk kez rastlanmaktadır.

Değişik ülkelerde ve bu ülkelerin farklı yörelerinde anormal hemoglobinler ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma vardır. Bunlardan bazılarından bahsetmek yerinde olur düşüncesindeyiz.

Hindistan'ın Maharashtra bölgesindeki 1385 çobandan alınan kan örneğinde yapılan araştırmada Hb D taşıyıcılığı % 0.61, Hb J % 0.09 bulunmuştur (86). Bu çalışmada bulunan Hb J ve D sıklığı bizimkine yakındır. Gray ve arkadaşları, hastaneyi müracaat eden ve çince konuşan Kanada'lı 684 bireyde 1 Hb E ve 1 Hb j (Bangkok) saptamışlardır (87). Coa ve arkadaşları, Sardinia'da 3153 kişide yaptıkları incelemede % 0.06 Hb J Sardegna, % 0.25 HPFH, 1 sickle cell trait bulmuşlardır (88). Tiplendirmesini yapma olanağımızın olmadığı Hb J-benzeri ile bu toplumda saptanan Hb J-Sardagna'nın sıklığı aynıdır. Laos'ta 910 kan örneğinde yapılan çalışmada %35 oranında Hb E, % 9 oranında Hb Constant Spring saptanmıştır (89). Mozambique, Cabodelgado bölgesinde 1251 kan örneği incelemesi sonucunda % 4.1 oranında Hb S taşıyıcılığı saptanmıştır (90). Tanzania'da Hb S geni insidensi %18 olarak verilmektedir (91).

Martinique'de homozigot Hb S % 1.5, Hb S/C % 1, Hb S taşıyıcılığı % 9'dur. Ayrıca Hb D-Fort de France, Hb J-Broussais ve Hb-Korle-Bu saptanan diğer hemoglobinlerdir (92). Costa Rica'da 10000 okul çocuğunda anormal hemoglobin sıklığı şöyle bulunmuştur: % 2.54 Hb s, % 0.38 Hb C, % 0.07 Unusual Hb, % 0.31 Hb A₂' (93). Portekizde de Hb S, Hb C, Hb D varlığına işaret edilmektedir (94). Togo'da Hb S %15.1, Hb C % 7.5 oranındadır. Bunun yanısıra birçok nadir görülen

hemoglobin variantları ile Hb J-Lome' varlığı belirtilmektedir (95). New Caledonia'daki Malezyyalılarda Hb G Philadelphia ile aynı elektroforetik mobilitayı gösteren 6 alfa zincir variantı bulunmuştur (96). Çin'de 22 bölgede ve toplam 352.872 örnekte % 0.234 oranında bulunan anormal hemoglobinler 22 tiptir ve bunların dördünü ilk kez saptananlar oluşturmaktadır. Bunlar da Hb J Zizhog, Hb J Xuaxi, Hb J Luhe, Hb G Xuchang'dır. Diğerleri arasında Hb J-Sardegna, Hb J-Mexico, Hb-Ankara, Hb-İran, Hb-Hamadan, Hb-Hacettepe(Antakya), Hb-Lufkin, Hb G-Szuhuand bulunmaktadır.

Yukarıda çeşitli ülkelerin bazı bölgelerinde varlığı belirtilen hemoglobinlerin sıklık ve tiplerinden de anlaşılacağı üzere, anormal hemoglobinler geniş bir yayılım göstermekte olup birbirinden oldukça farklı bölgelerde aynı tip hemoglobine, hatta bazen aynı sıklıkta rastlanmakta ve her geçen gün yeni yeni hemoglobin tipleri bulunmaktadır. Bu buluşlarda moleküler biyolojinin gerçekleştirdiği ilerlemelerin rolü tartışılmaz.

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi, Hb J'nin farklı tipleri dünyada yaygın dağılım göstermektedir, buna karşın Hb S ve D gibi sık rastlanan hemoglobinler belli bölgelerde daha çok yoğunlaşmaktadır. Çinde bulunan hemoglobin tipleri Türklerde şimdiye dek saptananlarla karşılaştırıldığında bunlardan dördünün (Hb-Ankara, Hb-Hacettepe, Hb-İran, Hb-Hamadan) aynı olduğu görülür (Tablo 6). Bizim çalışmamız sırasında bulduğumuz Hb J-benzerinin yukarıda yazılı olanlardan biri olabileceği gibi, yeni bir variant olma olasılığı da vardır.

Çalışmamızda % 8.39 (137) oranında talassemi taşıyıcılığı bulduk. Arcasoy ve Çavdar'a göre Türkiye'de beta-talas-

semi trait oranı % 0.60-2.1'dir (1,7). Aksoy, Batı Trakya Türklerinde %10.8 (81). Antalya, Manavgat, Serik ve Boztepe de % 6.7 (8) oranında beta-talassemi saptamıştır. Canatan tarafından Antalya lise öğrencilerinde tek tüp osmotik fragilite testi ile yapılan çalışmada talassemi taşıyıcılığı % 2 oranında bulunmuştur (18). Beta talassemi trait Yunanistan'da % 7.44, İsrail'de % 2.7-20 (17), İtalya'da % 2.42 (18,19), İspanya'da % 0.20-3.33 (20) Kıbrıs'ta % 14.4 (15) oranındadır. Bizim çalışmamızdaki oranın yüksekliği dikkat çekicidir. Ayrıca Hb A₂ düzeyi sınırdan olanlarda DE 52 kolon kromatografisi ile Hb A₂ çalışması hala devam etmektedir. Bu çalışmanın sonucunda bu oranın daha da yükseleceği düşünülmektedir. Buna göre de beta talasseminin Antalya il merkezinde sağlık problemi olduğu görülmektedir.

Son zamanlarda Çin'de 3 farklı tipi saptanan ve Yunanistan'ın Macedonia, Thessaly, Peloponnese ve Epiles adalarında 1/500 oranında rastlanan HPFH'ne çalışmamızda rastlamadık (34,36). Hb A₂'si % 5.6 seviyesinde olan bir denekte % 9.9 oranında Hb F vardı. Bu denek talassemi taşıyıcısı olarak değerlendirildi.

Talassemi ve anormal hemoglobinlerin herediter geçiş şekli genellikle otozomal resesiftir ve bölgemizde de akraba evliliğinin %30 gibi yüksek oranda gerçekleştirildiği (11) bildirilmektedir. Biz de bu nedenle deneklerin anne-baba akrabalığı ve bunun beta talassemi taşıyıcılığı ile anormal hemoglobine etkisini araştırdık. Çalışmamızda anne-baba arasındaki akrabalık oranı %12.99 olarak bulundu (Tablo 10). Bu oran Nüfus Etüdüleri Enstitüsü'nün Antalya için bildirdiği rakamdan daha düşüktür (71). Bu düşüklüğün nedeni örneğimizin şehir merkezinden seçilmesi, çevre kaza ve köyleri

içermemesi olabilir. Deneklerimizin anne ve babaları arasındaki akrabalıkta 2. derecede akrabalık %64.15 ile 1. sıradaydı. Bu da Türkiye genelindeki akraba evliliği çalışmalarında 1. sırayı alan akrabalık derecesinin 2. derece olması ile uyum göstermektedir. Talassemi taşıyıcılığı ve anormal hemoglobin prevalansı ile anne baba akrabalığı arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 17 ve 18). Bu durum doğu illerinden ve diğer illerden gelerek Antalya il merkezine yerleşen nüfusun giderek artmasıyla açıklanabilir.

Ailede kan hastalığı hikayesi ile talassemi taşıyıcılığı arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 20). Ailede kan hastalığı hikayesi ile anormal hemoglobin prevalansı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 21). Bu da anormal hemoglobin bulunan denek sayısının azlığından olabilir. Tanımlanan kan hastalıklarından %52'sinin talassemi, %24'ünün anemi, %12'sinin G_6PD eksikliği, %4'ünün de orak hücreli anemi oluşu, bölgedeki kan hastalıklarının rastlanma sıklığının dolaylı bir göstergesi olarak ele alınabilir (Tablo 13 ve 22).

Tüm deneklerde periferik yayma incelemesi yapılmış olup 137 talassemi taşıyıcısının %97.81'inde değişik derecelerde hipokromi, anizositoz, polikromaziye rastlanmıştır. Halbuki elektroforezi normal olanların %78.41'inde normokrom, normositer anemi görülmüştür. Anormal hemoglobin saptananların %53.85'inde periferik yayma normokrom ve normositerdir. Talassemi taşıyıcılarının %97.81'inde periferik yayma bulgusu saptanmıştır ve bu Canatan'ın periferik yayma sonucu ile uyumlu bulunmuştur. Bu sonuçlar da bize periferik yayma değerlendirilmesinin özellikle talassemi taşıyıcıla-

rında tanıya yardımcı bir laboratuvar incelemesi olarak alınabileceğini göstermektedir.

Hb D benzeri hemoglobini olan 2 denekte anemi saptadık (2 ve 6 no'lu denekler). Bunun nedeninin demir eksikliği olabileceğini düşündük (Tablo 24).

G₆PD enzim eksikliği Akdeniz, Uzakdoğu, Ortadoğu ve Afrika toplumlarında bulunur. Çukurova'da G₆PD eksikliği % 8.2 (76), Manavgat, Serik ve Boztepe'de % 5.4 (8), Alanya'da %20 (33) oranında saptanmıştır. Hb S'de G₆PD eksikliğinin normale göre daha sık birarada olduğunu savunan araştırmacıların yanısıra aksini iddia edenler de vardır (48-51). G₆PD eksikliğine Hb D'de de rastlanmaktadır (60). Biz de bu nedenlerden dolayı anormal hemoglobin saptanan deneklerde G₆PD enzim aktivitesine baktık. Hb D-benzeri olan bir denekte aktiviteyi azalmış olarak bulduk (2 no'lu denek). Bu denekte aynı zamanda hafif anemi vardı. Bu anemi nedeninin bu enzim eksikliği olabileceğini düşündük. Hb S çıkan deneklerin hiçbirinde G₆PD aktivitesini düşük bulmadık. Bu da Hb S sayımızın az olmasındaki kaynaklanabilir.

Araştırmamızın sonuçları göstermiştir ki, otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkların bir yöredeki sıklığını göstermede en iyi yöntem, prevalans çalışmalarıdır. Yöremizde sık olduğu bildirilen beta talassemi ve daha az oranda görülen orak hücreli anemi gibi aile ve hasta çocuk açısından problem yaratan hastalıkların önlenmesinde, prenatal tanı kadar taşıyıcı sıklığının saptanması da önemlidir. Bu şekilde bulunacak sıklık, bölgedeki halkın bu hastalıklar açısından uyarılmasında, geniş bir kampanya açılarak evlenme çağındaki gençlerin bilinçlendirilmesinde ve gerekli testleri yaptırmalarının sağlanmasında çok yarar sağlayacaktır.

Geleneklerine bağlı ve akraba evliliğinin yüksek oranda yapıldığı toplumumuzda taşıyıcı olanların evlenme olasılıklarını ortadan kaldırmaya çalışmak dini ve hukuki problemler yaratacağından, genetik öneriler yapılırken toplumun ahlaki ve sosyal değerlerinin yanısıra psikolojik ve kültürel faktörler de göz önünde tutulmalıdır. Kıbrıs ve İtalya'nın bazı bölgelerinde olduğu gibi biz de beta talassemi ve orak hücre anemili çocuk doğma oranını sıfıra indirme şansına sahip olabiliriz.

Çalışmamızda Hb S dışında bulduğumuz anormal hemoglobinler hiğbir klinik bulgu vermemekte ve hastanın yaşamını etkilememekle birlikte yöremizdeki toplumun etnik kökenini bir ölçüde aksettirmesi açısından önemli görülmektedir. Çalışmamızda deneklerin seğiminde kullandığımız sistematik örnekleme yöntemi ile prevalansı en doğru olarak saptamamız mümkün olmuştur. İleriye dönük planımız, zor olmakla birlikte bu yöntemle yapılacak tarama testlerinin genişletilmesi, çevre ilceleri de iğermesiyle daha kapsamlı sonuğların elde edilmesidir.

Ö Z E T

Antalya il merkezinde, kesitsel tipte bir çalışma olan araştırmamızda 1632 kan örneği incelemesinde % 8.39 talassemi taşıyıcılığı, % 0.80 anormal hemoglobin saptandı. Buna göre anormal hemoglobinlerin prevalansı, Hb D-benzeri % 0.49, Hb S % 0.25, Hb J-benzeri % 0.06'dır. Türkiye'de yapılan diğer sıklık çalışmalarında Hb S ilk sırayı alırken, bizim çalışmamızda 2. sırada yer almıştır.

K A Y N A K L A R

1. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş, Gözdaşoğlu S, Babacan E, Erten J, Erdem U, Gögüş S: Türkiye'de Thalassemia ve Anormal Hemoglobin insidansı. TÜBİTAK "Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Ünitesi çalışmalarından" Ankara, Nuray Matbaası, 1978.
2. Aksoy M, Erdem S: The Thalassemia Syndromes. Acta Haemat. 34:291, 1965.
3. Thompson RB, Proctor SJ: A Short Textbook of Haematology. Sixth Edition. English Language Book Society / Pikman, 1984. pp.64-87.
4. Aksoy M: Anormal hemoglobinler ve Türkiye. Pediatriye Genetik. 8. Pediatri Günleri Kitabı. İstanbul, 1987. s.11.
5. Aksoy M and Erdem Ş: Abnormal hemoglobins and thalassemia in Eti Turks living in Antakya. Med.Bull. İstanbul, 1:296, 1968.
6. Altay Ç, Gürgey A: Distribution of hemoglobinopathies in Turkey. Turk. J Pediat. 28:219, 1986.
7. Çavdar A, Arcasoy A: The incidence of β -thalassemia and abnormal hemoglobin in Turkey. Acta Haemat. 45:312, 1971.
8. Aksoy M, Dinçol G and 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. 30:3, 1980.
9. Aksoy M: Hemoglobinopathies in Turkey. Hemoglobin 9:209, 1985
10. Meydan-Larousse Ansiklopedisi. 12.cilt, s.342, 1972.
11. Güz K: Antalya yöresinde akraba evliliği sıklığı ve tıbbi sonuçları (Yüksek lisans tezi). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, 1987.
12. Yüksel M: Genetik danışma. Pediatriye genetik. 8. Pediatri Günleri Kitabı, İstanbul, 1987, s.38.

13. Canatan D: Tek tüp osmotik fragilite testi ile β -thalassemia trait taraması. (Uzmanlık tezi). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Antalya, 1983.
14. Population screening for carriers of recessively inherited disorders. (Editorial) Lancet 27:679, 1980.
15. Cin Ş, Akar N, Arcasoy A, Dedeoğlu S, Çavdar OA: Kıbrıs Türk toplumunda Thalassemia - Anormal hemoglobin ve G₆PD enzim eksikliği insidansı. Doğa 7:21, 1983.
16. Malamos B, Fessas PH and Stamatoyannopoulos G: Types of thalassemia-trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. Brit.J.Haemat. 8:5, 1962.
17. Ramot B, Abrahamov A, Frayer Z and Gafni D: The incidence and types of thalassemia-trait carriers in Israel. Brit.J.Haemat. 10:155, 1964.
18. Silvestroni E, Bianco I, Graziani B, Carboni C, and D'arca SU: First premartial screening of thalassemia carriers in intermediate schools in Latium. J.Med.Genet. 15:202, 1978.
19. Silvestroni E, Bianco I, Graziani B, Carboni C, Valente M, Lerone M and D'arca SU: Screening of thalassemia carriers in intermediate schools in Latium: results of four years' work. J.Med.Genet. 17:161, 1980.
20. Pellicer A: Frequency of thalassemia in a sample of the Spanish population. Am.J.Hum.Genet. 19:695, 1967.
21. Kattamis C, Efremov G, and Pootrakul S: Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detecting β -thalassemia trait. J. Med.Genet. 18:266, 1981.
22. Gürgey A: Talasemi ve hemaglobinopatilerde yeni görüşler. TÜBİTAK yayınları, TAG 36, Ankara, 1986.
23. Modell B, Berdoukas V: The Clinical Approach to Thalassemia. Grune & Stratton LTD, 1984. pp.1-32.
24. Vogel F, Motulsky AG: Human Genetics. Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition. Springer Verlag, Berlin, Heideberg, New York, Tokyo, 1986. pp.227-302?

25. Thompson JS, Thompson MW: Genetics in Medicine. Fourth edition. WB Saunders Company, 1986. pp.79-92.
26. Bruce A, Dennis B, Julian L, Martin R, Keith R, Watson JD: Molecular Biology of the Cell. Garland Publishing Inc. New York & London, 1983. pp.199-232.
27. Steinberg MH, Adams JG: Thalassemic Hemoglobinopathies. AJP 3:396, 1983.
28. Williams JW, Beutler E, Erslew A, Lichtman MA: Hematology. 3rd. Edition, 1986. Mc Graw Hill Book Company, pp.493-621.
29. Adams, III JG, and Steinberg MH: Alpha-thalassemia. Am.J.Hematol. 2:317, 1977.
30. Aksoy M: Hematoloji I. (Eritrosit Hastalıkları). Anemiler ve Polisitemiler. İstanbul, Sermet Matbaası, 1975. s.364-605.
31. Kaplan LA, Pesce AJ: Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation. Th. C.V. Mosby Company 1984. pp.613-633.
32. Williamson R: Human globin genes in normals and thalassaemics. International Society of Haematology European and African Division Sixth Meeting. August 30 - September 4, 1981. Athens, Greece. Abstracts Book. pp.14.
33. Altay Ç: Herediter kalıcı fetal hemoglobin (HPFH). Thalassemia Simpozyumu. (25 Kasım 1981) Ankara, TÜBİTAK yayınları, TAG 25, 1982. s.39.
34. Zeng Y-T, Huang S-Z, Chen B, Liang Y-C, Chang Z-M, Harano T and Huisman THJ: Hereditary persistence of fetal hemoglobin or $(\delta\beta)^0$ -thalassemia: Three types observed in South-Chinese families. Blood 66:1430, 1985.
35. Miller RD, Weed RI, Stamatoyannopoulos G, and Yoshida A: Hemoglobin Köln disease occurring as a fresh mutation: Erythrocyte metabolism and survival. Blood 38:715, 1971.
36. Fessas F, Stamatoyannopoulos G: Hereditary persistence of fetal hemoglobin in Greece. A study and a comparison. Blood 3:223, 1964.
37. Ringelmann B, Konotey-Ahulu FID, Lehmann H, and Lorkin PA: A Ghanaian adult, homozygous for hereditary persistence of foetal

- haemoglobin and heterozygous for elliptocytosis. Acta Haemat. 43: 100, 1970.
38. Saglio G, Camaschella C, Serra A, Bertero T, Cambrin GR, Guerrasio A, Mezza U, Ízzo P, Terragni F, Giglioni B, Comi P, and Ottolenghi S: Italian type of deletional hereditary persistence of fetal hemoglobin. Blood 3:646, 1986.
 39. Waber PG, Bender MA, Gelinis RE, Kattamis C, Karaklis A, Sofroniadou K, Stamatoyannopoulos G, Collins FS, Forget BG, and Kazzazian HH: Concordance of a point mutation 5' to the $A\gamma$ -Globin gene with $A\gamma\beta^+$ hereditary persistence of fetal hemoglobin in Greeks. Blood 2:551, 1986.
 40. Furia FG, and Miller DR: Oxygen affinity in hemoglobin Köln disease. Blood 39:398, 1972.
 41. Knuth A, Pribilla W, Marti HR, and Winterhalter KH: Hemoglobin Moabit: Alpha 86(F7) Leu \rightarrow Arg. A new unstabl abnormal hemoglobin. Acta haemat. 61:121, 1979.
 42. Özsoylu Ş: Congenital methemoglobinemia due to hemoglobin M. Acta Haemat. 47:225, 1972.
 43. Brainbridge R, Higgs DR, Maude GH, and Serjeand GR: Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. J.Pediatr. 106:861, 1985.
 44. Tönz O: Anomale Hämoglobine. Monatsschr.Kinderheilkd. 128:9, 1980.
 45. Kleihauer E: Therapie der Hämoglobinkrankheiten. Monatsschr. Kinderheilkd. 128:9, 1980.
 46. Landesman SH, Rao SR, Ahonkhai IV: Infections in children with sickle cell anemia: Special reference to pneumococcal and salmonella infections. Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol. 4:407, 1982.
 47. Platt OS, Rosentock W, Espeland MA: Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. New Eng.J.Med. 311:7, 1985.
 48. Piomelli S, Reindorf CA, Arzanian MT, and Corash LM: Clinical and biochemical interactions of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and sickle-cell anemia. New E g.J.Med. 287:213, 1972.

49. Lewis RA, Hathorn M: Correlation of S hemoglobin with Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and its significance. *Blood* 26: 176, 1965.
50. Gelpi AP: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency the sickling trait, and malaria in Suidi Arab children. *Trop.Pediatr.* 71:138, 1986.
51. Lewis RA: Glucose-6-phosphate dehydrogenase electrophoresis in Ghanaians with AA and SS haemoglobin. *Acta Haemat.* 50:105, 1973.
52. Jama H, Gürgey A, Altay Ç: Alpha-thalassemia in a pool of individuals of Eti Turk origin with hemoglobin S (Hb S). *Turk J.Pediatr.* 29:1, 1987.
53. Ballester F, Prasad AS: Anergy, zinc deficiency, and decreased nucleoside phosphorylase activity in patient with sickle cell anemia. *Ann.Inter.Med.* 98:180, 1983.
54. Dower GJ, Charache S, Boyer SH, Vogelsang G, and Moyer M: 5'-Azocytidine increases Hb F production and reduces anemia in sickle cell disease: Dose-response analysis of subcutaneous and oral dosage regimens. *Blood* 66:527, 1985.
55. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, and Ruehle CJ: Sickle-cell trait as a risk factor sudden death in physical training. *New Eng.J.Med.* 13:781, 1987.
56. Aksoy M: The hemoglobin E syndromes. II. Hemoglobin E in Eti Turks. *Blood* 15:606, 1960.
57. Aksoy M: The hemoglobin E syndromes. II. Sickle-cell-hemoglobin E disease. *Blood* 15:610, 1960.
58. Sipahioğlu H, Özsoylu Ş: Hb C / β thalassemia. A family report. *Acta Haemat.* (Baskıda).
59. Ronald F, Rieder F: Globin chain synthesis in Hb D (Punjab)- β -thalassemia. *Blood* 47:113, 1976.
60. Özsoylu Ş: Homozygous hemoglobin D Punjab. *Acta Haemat.* 43:453, 1970.
61. Sansone G, Centa A, Sciarratta V, Gallo E, and Lehmann H: Haemoglobin O Indonesia (α 116 Glu \rightarrow Lys) in an Italian family. *Acta Haemat.* 43:40, 1970.

62. Gürgey A, Şengün O, Altay Ç: Hemoglobin Köln'lü [98 (FG5) Val → Met] bir vaka. Çocuk Sağ. Hast. Dergisi 25:375, 1982.
63. Cin Ş, Akar N, Çavdar AO, Arcasoy A, Dedeoğlu S, Webber B, Lam H, Huisman THJ: Hb Summer Hill or $\alpha_2\beta_2^{52(D3)}$ Asp → His. in a Turkish family from Cyprus. Hemoglobin 7(5):467, 1983.
64. Akar N: Türkiye'de bulunan anormal hemoglobinler (Derleme). Kişisel görüşme.
65. Gürgey A, Altay Ç: Talassemi ve hemoglobinopatilerin prenatal tanısı. Talassemia Simpozyumu, 25 Kasım 1981, Ankara. TÜBİTAK Yayınları, TAG 25, 1982. s.67.
66. Yüksel M: Kalıtsal hastalıkların prenatal tanısı. Pediatriye genetik. 8. Pediatri Günleri Kitabı. İstanbul, 1987. s.79.
67. Sümbüloğlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Çağ Matbaası, 1978. s.60-180.
68. Efremov GD, Huisman THJ: The laboratory diagnosis of the haemoglobinopathies. Clinics in Haemat. 2:527, 1974.
69. Kaplan LA, Pesce AJ: Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation. Th. C.V. Mosby Company 1984. pp.1286-1296.
70. Esen F: Eritrosit G₆PD enzimine ait temel laboratuvar yöntemleri. (Uzmanlık tezi). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Antalya, 1986.
71. H.Ü.N.E.E.: Türkiye'de Akraba Evlilikleri ve Çocuk Ölümlerine Etkisi. Ed. Tunçbilek E. Nüfus Bilim Dergisi 9:7, 1987.
72. Arcasoy A, Çavdar AO: Türkiye'de talassemia insidansı. Talassemia Simpozyumu. 25 Kasım 1981, Ankara. TÜBİTAK Yayınları, TAG 25, 1982. s.13.
73. Modell B, Mouzouras M, Camba L, Ward R.T.H. Fairweather DVI: Population screening for carriers of recessively inherited Disorders. Lancet 11:806, 1980.
74. Loukopoulos D, Tassiopoulou A, Fessas P: Screening for thalassemia. Lancet 29:1188, 1980.
75. Barrai I, Vullo C: Screening for beta-thalassemia heterozygotes. Lancet 6:1257, 1980.

76. Karagözlü F: Talasemide prenatal tanı. Akdeniz 1. Talasemi Simpozumu. 15-17 Mayıs 1987, Antalya, Oturum başkanı: Dr. H. Sipahioğlu, Dr. H. Ertuğ.
77. Embudy SH, Scharf SJ, Saiki RK, Gholson MA, Golbus M, Arnheim A, Erlich HA: Rapid prenatal diagnosis of sickle cell anemia by a new method of DNA analysis. New Eng.J.Med. 11:656, 1987.
78. Scheider RG, Hightower B, Hosty TS, Ryder H, Tomlin G, Atkins R, Brimhall B, and Jones RT: Abnormal hemoglobins in quarter million people. Blood 48:629, 1976.
79. Altay Ç, Yetkin S, Özsoylu Ş, Kutlar, A: Eti Türklerinde hemoglobin S sıklığı ve diğer bazı hemoglobinopatiler. IV Bilim Kongresi Tıp Araştırma Grubu Tebliğleri 17-21 Ekim 1977, Ankara. TÜBİTAK Yayınları, TAG 10, 1979. s.639.
80. Aksoy M: Hemoglobin S in Eti-Turks and the Allewits in Lebanon. Blood 17:657, 1961.
81. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, Dinçol G, Erdem Ş, and Baştesbihçi S: Survey on haemoglobin variants, β -thalassaemia, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and haptoglobins types in Turks from western Thrace. J.Med.Genet. 22:288, 1985.
82. Sipahioğlu S: Güney bölgesinde "Sicklelex" testi ile ölçüştürmeli orak hücre hastalığı taraması. Türk Tıp Derneği Dergisi, Ayrı baskı 8:371, 1974.
83. Sipahioğlu A: Antalya bölgesinde orak hücre anemi ve het. talasemi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi 3rd Kongresi, 17-19 Eylül 1975, İstanbul 1975. s.43.
84. Yüregir GT, İsbir T: Çukurova'da Hb S ve G₆PD enzim eksikliği ve aralarındaki ilişki. Doğa 8:232, 1984.
85. Kılınç K, Kümi M, Gürgey A, Altay Ç: Adana bölgesinde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa talassemi, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği ve hemoglobin S sıklığının araştırılması. doğa 10:12, 1986.
86. Undevia JV, Malhotra KC, and Dahodwala FA: G₆PD and haemoglobin variants among twelve endogenous dhanger castes of Maharastra India. Antrop.Anzeiger. 43:209, 1985.

87. Gray GR, and Marion RB, Vancouver BC: Thalassemia and G_6PD deficiency in Chinese Canadians. C M A J 105:283, 1971.
88. Cao A, Calanello R, Furbetta MP, Muroli PP, Garbato L, Roatelli C, Scalas MT, Addis M, Rugger R, Macioni L, and Melib MA: Thalassemia types and their incidence in Sardinia. J.Med.Genet. 15:443, 1978.
89. Sicard D, Kaplan J-C, Labie D: Hemoglobinopathies and G_6PD deficiency in Laos. Lancet 9:571, 1978.
90. Nievwenhuis F, Wolf B, Bomba A, and Graaf PD: Haematological study in Cabo Delgado province Mozambique: Sick cell trait and G_6PD deficiency. Trop.Geogr.Med 38:183, 1986.
91. Kalakola FM, Kumar A, Lema RA, Kimati VP, and Makoye CG: Sick cell thalassemia associated with G_6PD deficiency in an African girl in Tanzania. East African Med.J. July:512, 1983.
92. Yoyo M, Chaut R, Cassiw de L, Braconnier F, and Rosa J: Abnormal hemoglobins in Martinique (French West Indies). XVII. Congress of the International Society of Hematology. 27, 28. July 1975. Abstract (II), pp.956.
93. Sa'enz GF, Elizando J, Arroya G, Pa'ez CA: Frequency of abnormal hemoglobins, thalassemic syndromes and G_6PD deficiency Costa Rica. XVII. Congress of the International Society of Hematology. 24,25,26 July, 1978. Abstract I, pp.374.
94. Palma Carlos ML, Palma Carlos AG, and Ducla-Soares A: Abnormal hemoglobins on thalassemia in Portugal. International Society of Haematology, August 30 - September 4, 1981. Abstract Book, pp.115.
95. Amegnizin KPE: Abnormal Haemoglobins and haemaglobinopathies in Togo. International Society of Haematology, August 30 - September 4, 1981. Abstract Book. pp.117.
96. Dinc G, Cheriot J, Von Lierde F, Galocteros F: Haemoglobin variants among Melanesian people from New Caledonia. Finding of an α chain variant with features of HG. Philadelphia. XXI. Congress of Haematology. Book of Abstracts, 1986. pp.445.
97. Yang HY, Wang HB, Yang TY, Ch'en WC: Incidence and structural analysis of abnormal hemoglobins in China. XXI. Congress of the International Society of Haematology. Book of Abstracts, 1986. pp.445.

ANTALYA'DA TALASSEMİ VE FE EKSİKLİĞİ
ARAŞTIRMASI SORU KAĞIDI

(FORM A)

	KOLON	KOD
Hane sıra No :	1-4	
Kişi sıra No :	5-8	
Adı Soyadı : Adresi :	9	
Cinsiyeti : 1. Erkek 2. Kadın	10	
1. Kaç yaşındasın?	11	
2. Ne iş yapıyorsunuz? 1. Ev kadını 2. Diğer (Belirtiniz)	12	
3. Eğitim durumunuz nedir? 1. OYD 2. OY 3. İlk 4. Orta 5. Lise 6. Yüksek	13	
4. Nerede doğdunuz? (Sadece ilini belirtiniz)	14-15	
5. Anneniz nerelidir? (Sadece ilini belirtiniz)	16-17	
6. Babanız nerelidir? (Sadece ilini belirtiniz)	18-19	

	KOLON	KOD
7. Anne ve babanız arasında akrabalık (kan bağı) var mıdır? 1. Evet 2. Hayır (Soru 9'a geçiniz)	20	
8. Anne ve babanız arasındaki akrabalığın derecesi nedir?	21	
9. Ailenizde herhangi bir kan hastalığı var mıdır? 1. Hayır (Soru 11'e geçiniz) 2. Evet (Belirtiniz)	22	
(TEŞEKKÜR EDEREK ANKETİ BİTİRİNİZ)		
BULGULAR		
10. Osmotik frajilite (% olarak) 1. Negatif (91-100) 2. Şüpheli (86-90) 3. Pozitif (85 ve altı)	23-25	
11. Hemoglobün (%gm) :	27-28	
12. Hematokrit (%) :	29-30	
13. Eritrosit sayısı :	31-33	
14. Eritrosit ortalama volümü:	34	
15. Periferik yayma :	35	
16. Tanı: 1. Normal 2. Şüpheli	36	