

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

+

TEK TÜP OSMOTİK FRAGİLİTE TESTİ İLE
BETA-THALASSEMİA TRAIT TARAMASI

T286/1-1

UZMANLIK TEZİ
Dr. DURAN CANATAN

ANTALYA, 1983

(286)

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

Giriş ve Amaç	1- 4
Genel Bilgiler	5-23
Olgular ve Yöntem	24-27
Bulunlar	27-35
Tartışma	36-42
Özet	43
Kaynaklar	i-vi

GİRİŞ VE AMAÇ

Beta-thalassemia, Akdeniz ülkeleri merkez olmak üzere, Ortadoğu'dan Uzakdoğu'ya kadar uzanan tropikal kuşak boyunca yüksek sıklık gösterir. Dünyanın her bölgesinden sporadik olgular bildirilmişse de, ancak hastalığın sık görüldüğü yerlerde önemli bir sağlık sorunu olmaktadır. (1,2)

Çeşitli thalassemia tiplerini göstermeye yönelik laboratuvar testlerinin kolayca uygulanabilir olmaması nedeniyle gerçek sıklık çalışmalarının sayısı azdır. (1)

Beta-thalassemia, bazı Akdeniz ülkelerinde örneğin; Sicilya'da % 10, Sardinia'da %11-35, İtalya'nın Po nehri ağzında ve Ferrara bölgesinde % 10, Yunanistan'ın Arta bölgesinde % 10, Malta ve Kıbrıs'ta % 17, İspanya'da % 3,5 sıklıkta görülür. Keza Uzakdoğu ülkelerinden Tayland'da %4.8, Bangladeş'te %3.7 Vietnam'da % 8, Kamboç ve Laos'ta % 3 sıklıkta, Afrika ülkelerinden Sudan'da % 5 sıklıkta görülmüştür. Bunun yanında aynı bölgelerde gelişmekte olan çeşitli ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olduğu halde gerçek sıklığı gösteren çalışmalar yoktur. (1,2,3)

Türkiye'de Beta-thalassemia ile ilgili ilk çalışmalar Aksoy ve arkadaşları tarafından güney bölgelerimizde yapılmıştır. (4,5,6)

Sağlıklı Türk toplumunda thalassemia sıklığını bulmaya yönelik ilk çalışma Çavdar ve Arcasoy tarafından 1971'de yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre HbA₂ yüksekliği ile karakterize beta-thalassemia oranı % 1.5 bulunmuştur. (7,8). 1978'de Arcasoy ve Çavdar'ın 2624 erişkin ve çocukta yaptıkları taramada HbA₂ yüksekliği ile karakterize beta-thalassemia trait oranı % 2.1, HbA₂ normal, fakat HbF'i yüksek olan beta-thalassemia trait oranını % 1 bulmuşlardır. (9,10)

Bilindiği üzere toplum taraması, herediter hastalıklardan korunmadaki yeri dolayısıyla gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Otozomal resessif geçen hastalıklarda taşıyıcılar genellikle sağlıklıdır ve taşıyıcı olduklarından habersizdir. Ancak kendileri gibi diğer bir taşıyıcıyla evlenirlerse çocuklarında belli oranda hastalık görülür. Hastalıktan korunmada ise, yegane

etkili yaklaşım, hasta çocuk dünyaya gelmeden anne ve babanın uygun testlerle incelenmesidir. (1,3,11,12,13,14,15,16,17)

Thalassemia'da tanısal yöntemlerin sayısı çok, fakat her yerde uygulanabilir olması sınırlıdır. Beta-thalassemia taramasında en kesin tanı yöntemi HbA₂'yi ölçmektir. Fakat çok pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir. Toplum taramalarında yöntemlerin güvenilir, spesifik, ucuz, kolay uygulanabilir ve kısa zamanda sonuç alınabilir olması gerekmektedir. (1,3,10)

Son zamanlarda beta-thalassemia traitlerin saptanmasında ilk eleme için tek tüple yapılan osmotik fragilite testi (OFT) yeniden önem kazanmıştır. 1945 yılında Silvestroni ve Bianco tarafından tanımlanan bu yöntemde, hipotonik tuzlu su içinde kırmızı kürelerin (KK) osmotik direnci ölçülüyor. Normal hücreler kısa zamanda lizise uğrarken, Thalassemik hücreler yüzey/volüm oranının artmasından dolayı daha az etkilenmektedir. (1,18) Bu yöntem daha sonraları basitleştirilerek, her yerde pratik olarak uygulanabilen, spesifik ve güvenilir ilk eleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. (1,3,18,19,20)

1975-1979 yılları arasında İtalya'nın Latium bölgesinde lise öğrencilerinde tek tüp OFT yöntemiyle, Silvestroni ve Bianco 138.501 öğrenci taramadılar, 3343 beta-thalassemia trait saptadılar. Tarama süresince her yıl öğrenci sayısında bir artış vardı. Nedeni de halkın thalassemia ve onun genetik geçişi hakkında geniş bilgiler edinmesi ve böyle basit ve pratik bir yöntemle kısa zamanda sonuç alınmasıydı. (18,19)

Kattamis ve arkadaşları da tek tüp OFT'nin beta-thalassemia traitlerde etkinliğini göstermek için yaptıkları çalışmada, tek tüp OFT'nin beta-thalassemia traitlerde % 98'e varan yükseklikte pozitif sonuç verdiğini gösterdiler. (20)

Cao ve arkadaşları da Sardinia'da yaptıkları geniş toplum taramasında önerdikleri şemada tek tüp OFT'ni de kullandılar. (21,22)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (D.S.Ö.) 1981 Cenova toplantısında, beta-thalassemia trait yönünden toplum taraması yapılırken, eritrosit ortalama hemoglobini (EOHb) ve tek tüple yapılan OFT'nin ilk eleme için değerli olduğu

kanısına varıldı. Bu toplantıda gelişmiş ülkelerde yapılan taramada üç olası yaklaşım önerildi: 1. EOHb ölçümü 2. EOHb ölçümü + Alkali pH'da sellüloz asetat hemoglobin elektroforezi 3. EOHb ölçümü + Elektroforez + HbA₂ ölçümü . Gelişmiş ülkeler için bu üç olası yaklaşım ekonomik yönden sorun yaratmayabilir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bunu uygulamak zordur. Gelişmekte olan ülkelerde ideal ilk eleme testi tek tüp OFT'dir. Bu test uygulandığında genetik danışma gerektiren alfa-thalassemia traitlerin büyük kısmı elenir, hemoglobin elektroforezi ve HbA₂ ölçümü yapılacak olgu sayısı azaldığından daha ekonomik olur. (3)

Riskli toplumda dikkatli bir prospektif toplum taraması planlandığı zaman, toplumda thalassemia tiplerinin yaygınlığı ve taşıyıcı sıklığını saptamaya yönelik olmalıdır. Hedef toplum hakkında karar verilmelidir; örneğin, tüm toplum mu, evlenme öncesi gençler mi, çocuk yapmamış çiftler mi veya gebe kadınlar mı taranacak? Tüm toplum tarandığında, basit ve pahalı olmayan OFT gibi bir test ilk eleme için uygundur. (3)

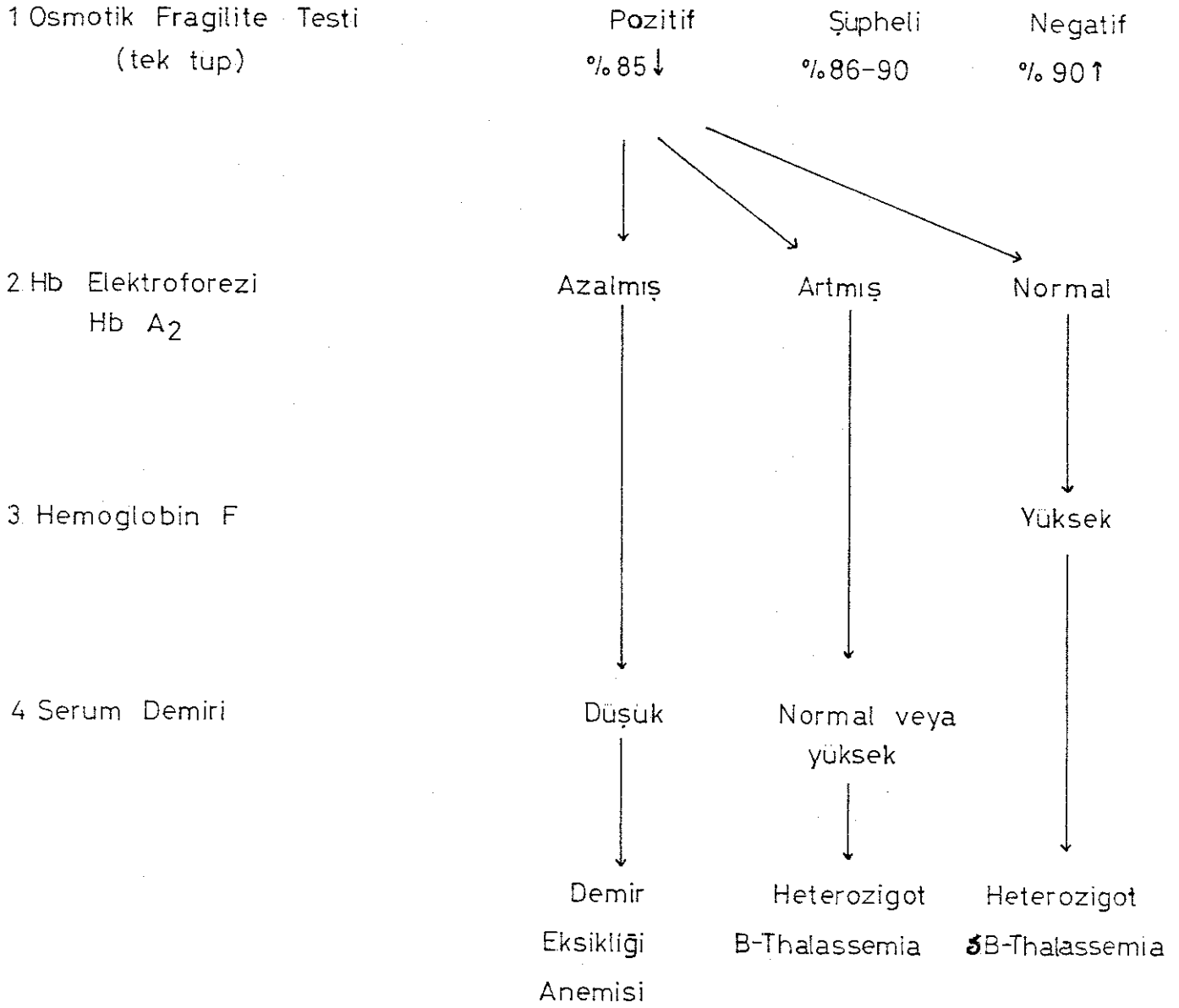
Toplum taraması ve genetik danışma ile Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde homozigot beta-thalassemiyalı doğum sayısında büyük ölçüde azalma olmuştur. (1,3)

Literatürler incelendiğinde Türkiye'de tek tüp OFT'ne dayalı bir toplum taraması yapılmadığını gördük. Cao ve arkadaşlarının önerdikleri şemada ufak bir değişiklik yaparak Antalya lise öğrencilerinde tek tüp OFT ile bir tarama yapmayı planladık. (Şema I)

Amacımız:

1. Antalya ve yöresinde şimdiye kadar yapılmamış olan toplum taramasıyla beta-thalassemia trait sıklığını saptamak.
2. Bu tarama sırasında okullarda thalassemia hakkında konferanslar vererek öğrencilerin thalassemia hakkında bilgi edinmelerini sağlamak.
3. Beta-thalassemia trait saptadığımız evlenme öncesi liseli öğrencilere genetik danışma vermek.

Şema: I B-Thalassemia'da Tarama Şeması



GENEL BİLGİLER

Normal insan hemoglobinleri iki farklı globin çiftinden oluşan bir tetramerdir. Tablo I'de özetlendiği gibi 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 (2,23,24,25,26,27,28).

Thalassemia sendromları, hemoglobinin globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapım hızında azalma veya tam yokluğu sonucu oluşan bir grup kalıtsal hastalıklardır. (1,2,3,23,24,25,26,27,28,29,30,31).

Normal erişkinde en çok bulunan hemoglobin HbA'dır. Bu hemoglobinin yapısında iki alfa, iki beta zinciri bulunur. Bu nedenle klinikte önemli talassemia'lar ağır hematolojik bulgu vermeleri nedeniyle alfa ve beta talassemialardır. Normal erişkinde % 2.5-3.5 HbA₂, % 1'den az HbF bulunur. Bu nedenle HbA₂'nin delta zinciri ve HbF'teki gama zincirinin yapımlarındaki bozuklukların erişkinleri etkilemeleri beklenmez. (1,2,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33)

Gerek alfa gerekse beta-talassemialarda globin sentezindeki yapım azlığına bağlı olarak hemoglobin düzeyi düşer. Bu nedenle talassemiada hipokrom, mikrositer anemi ve target hücreleri oluşur. Talassemiada ilgili globin zincirinde yapım hızının azalmasına karşılık diğer globin zinciri normal düzeyde yapılır. Bunun sonucu olarak yapım hızı normal olan globin hücre içinde birikir. Hücre içinde beta-talassemia'da (alfa 2), alfa talassemia'da ise kolaylıkla presipite olan HbH (beta 4) veya Hb Barts (gama 4) şeklinde birikir. Bunlar hücre zarına yapışarak zedelenmeye yolaçarlar. Bu hücreler dalak sinüzoidlerinden geçerken bu kısımları takılır ve kopar. Şekil bozukluğu olan KK'lerin yaşamı normal KK'lerden kısadır ve en fazla dalakta olmak üzere retiküloendoteliyal sistem hücreleri tarafından kısa bir süre içinde parçalanırlar. Hücre içinde globin birikimi normoblast düzeyinde gözlenir, bu tür normoblastlar kemik iliğinde normal olgunlaşma devrelerinden geçmeden parçalanır. Bunun sonucu talassemiada eritroblastik aktivite artmasına rağmen inefektif eritropoez vardır. KK yıkımının artmasına bağlı olarak dalak ileri derecede büyür. Karaci-

Tablo : I İNSAN GELİSİMİ SIRASINDA OLUŞAN HEMOGLOBİNLER

GELİŞİM DÖNEMİ	HEMOGLOBİN	ALFA BENZERİ ZİNCİRİ	BETA BENZERİ ZİNCİRİ	DOĞUMDA Hb ORANLARI (%)	3 YAŞIN ÜZERİNDE Hb ORANLARI (%)
EMBRYONİK	GOWER I GOWER II PORTLAND I	Zeta ₂ Alfa ₂ Zeta ₂	Epsilon ₂ Epsilon ₂ Gama ₂	— — —	— — —
FÖTAL	F F BART'S	Alfa ₂ Alfa ₂	Gama ₂ ^G Gama ₂ ^A Gama ₄	50 - 85 İZ, <0.5	0 - 2 —
ERİŞKİN	A A ₂	Alfa ₂ Alfa ₂	Beta ₂ Delta ₂	15 - 40 ≅ 0.3	95 - 98 1 - 3

(24, 25, 26, 27, 28)

ger ve dalak büyüklüğünün diğer nedeni myeloid metaplazidir. Eritroblastik aktivite arttığı için de kemik iliği genişler ve normalde doğumdan sonra ilik yapımı olmayan dalak ve karaciğer gibi organlarda da ilik yapımı başlar. (23, 25, 28, 30, 31, 32, 33)

BETA-THALASSEMİALAR

Beta-thalassemia genleri yaygın bir şekilde Akdeniz bölgesi, Orta-doğu, Hindistan, Pakistan, Güney Asya ve Afrika'ya dağılmıştır. Bu bölgeden göç edenler Amerika'ya, kuzey Avrupa'ya ve Avustralya'ya taşımıştır. (1, 3, 23, 29, 30, 33).

Son yıllarda gen haritalaması ve gen klonlama gibi moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla beta-thalassemiaların mekanizmasının anlaşılmasında ve tiplendirilmesinde büyük aşamalar olmuştur. (1, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

Beta-thalassemiada beta zincirinin yapım hızı normale göre azalmıştır veya hiç yapılamaz. Beta zincir yokluğu ile olan duruma β^0 thalassemia denir. β^+ thalassemiada ise beta zincir yapım hızı azalmıştır. β^0 ve β^+ thalassemia olgularının çoğunluğunda beta geniyle ilgili DNA parçasında bir bozukluk gösterilememiştir. Ancak β^0 thalassemiada çok az sayıda olguda beta geninde parsiyel delesyon veya ilgili DNA dizisinde mutasyon saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bir gene ait DNA dizisinin ek parçalara bölündüğü bulunmuştur. Bazı β^+ thalassemialarda beta genine ait DNA dizisi normal olmasına karşın araya giren bu parçalarda mutasyon olduğu saptanmıştır. Araya giren parçaların genetik bilginin taşınması için gerekli olduğu ve buradaki bir mutasyonun bilgi taşınmasını engelleyeceği hipotezi ileri sürülmüştür. Bazı β^0 thalassemialarda dengesiz bir mRNA saptanmışsa da bu bulgu tartışmalıdır. β^+ thalassemiada ise mRNA'da azalma vardır. (23, 24, 28, 29, 30, 32, 33)

Bu genetik bozukluğu homozigot olarak taşıyan, splenomegali, kemik değişiklikleri ve hemolitik anemi ile yaşamın erken devresinde belirgin olan major ve aynı genetik bozukluğun heterozigot durumunu gösteren minor tipleri

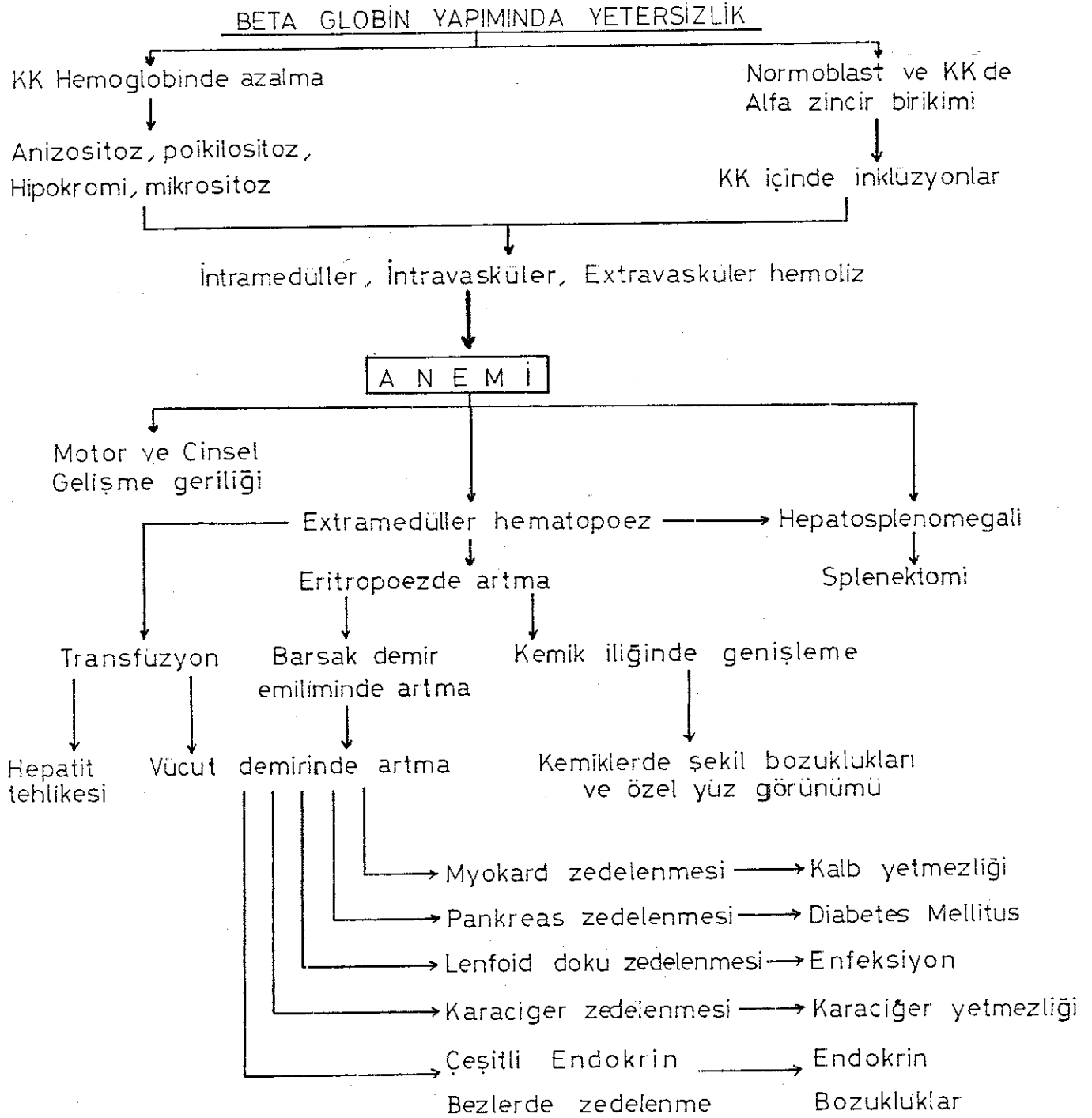
vardır.Orta derecede klinik bulgulara yol açan intermedia tipi ise homozigot veya heterozigot olabilir.(23,24,28,29,30,31,32,33)

HOMOZİGOT BETA-THALASSEMİA

Homozigot beta-thalassemia iki ağır thalassemia geninin aynı kişide bulunduğu zaman ortaya çıkan tablodur.Kişi ağır thalassemia geni için homozigot (β^0 / β^0), (β^+ / β^+) veya iki farklı ağır thalassemia geni için heterozigot (β^0 / β^+) olabilir.Bu ikinci duruma birleşik heterozigot denir.(1,24,25,29,30,31,32,33)

Doğumdan sonra gama zincir yapımı giderek azalır,beta zincir yapımı gama zincirinin yerini alır.Homozigot beta-thalassemiada doğumda anemi genellikle görülmez.Üçüncü aydan sonra giderek artan bir anemi vardır.Olguların çoğunda bir yaş civarında kan transfüzyon gereksinimi başlar.(1,23,24,25,26,29,30,31,32,33,35)

Hastalığın fizyopatolojisi Clegg ve Wheatherall tarafından ayrıntılı şekilde incelenmiştir.(Şema II).Beta zincirlerinde depresyon,göreceli olarak alfa zincirlerinde artmaya ve alfa zincirlerinin presipitasyonu ise erken KK öncül hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır.İnefektif eritropoez, homozigot beta-thalassemianın en dikkati çeken klinik bulgularını ortaya çıkarmaktadır.Diğer hemolitik durumların hiç birinde görülmemiş derecede kemik iliği genişler,myeloid/eritroid oran tersine döner ve erken polikromatik eritroblast safhasında maturasyon duraklaması olur.Bu durum kemikler,kan volumü,büyüme ve gastrointestinal demir absorpsiyonu üzerine etki yapar.Kemik korteksinde incelme,kaba trabeküler yapı,distorsiyon ve kemik kavitesinde kistik görünüş ortaya çıkar.Yüz ve kafa kemiklerindeki aynı değişiklikler ise, tipik mongoloid yüz görünümüne sebep olur.Genişlemiş kemik iliği ise kan volumünün artmasına sebep olur.Yüksek atılımlı kardiak yetmezlik yeterince tedavi görmeyen hastalarda erken ölüm sebebidir.Erken safhada gelişme geriliği kemik iliğinin aşırı aktivitesiyle assosiyedir.Gelişme geriliğinin en çok dikkati çeken müsküler dokunun eksikliğidir.Kemik iliğinin aşırı aktivitesi



gastrointestinal demir absorpsiyonunu da artırır. Böylece tedavi amacıyla yapılan transfüzyona bağlı demir yüklenmesine absorpsiyon artımına bağlı demir yüklenmesi de eklenmiş olur. KK'lerin yıkımlarının artması ve myeloid metaplaziye bağlı olarak hepatosplenomegali gözlenir. Yetersiz transfüzyon alanlarda kalp yetmezliğinden ölüm, sürekli yüksek transfüzyon alanlarda anemiye bağlı gelişme geriliği ve ölüm olmamasına karşın, ileri yaşlarda myokard, karaciğer, pankreas, tiroid, paratiroid gibi organlarda demir birikmesi sonucu gelişme geriliği yanında diğer semptomlar ölümü çabuklaştırmış olur. (1,24,25,28,29,30,31 32).

Homozigot beta-thalassemia'nın laboratuvar bulgularını şöyle özetleyebiliriz. Transfüzyon yapılmayan çocukta yaşamın ikinci yılında genellikle % 5 gramdan az Hb vardır. KK indisleri ciddi hipokrom ve mikrositozu yansıtar. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, bazofilik stipling ve nukleuslu KK'ler vardır. Retikülosit genellikle % 10'dan azdır. KK'lerin hipotonik tuzlu eriyiklerde dirençleri artmıştır. Hipersplenizm yoksa trombosit ve beyaz küre sayımı hafif bir şekilde yükselmiştir. Kemik iliğinde belirgin eritroid hiperplazi ve metilviolet ile en iyi görülen harap olmuş alfa zincirlerini içeren bir çok normoblast vardır. Homozigot beta-thalassemiada predominant hemoglobin HbF'dir, % 10 olguda HbA yokluğu görülür, HbA₂ değerleri değişebilir. Tanıyı kesinleştiren belirgin anomali, beta zincir yapımının yokluğu veya ciddi azlığı, beta/alfa oranının 0.25-0.3'den az olması ve kemik iliği eritroblastlarında çökmüş alfa zincir inklüzyonlarının bulunmasıdır. Diğer laboratuvar bozuklukları genellikle transfüzyonal hemosiderozis komplikasyonlarına bağlıdır. (24, 25, 28, 29, 30, 31)

Klinik bulguların başlaması yaşamın ilk yılında oluşur. Etkilenmiş çocuk kilo alamaz, ilerleyici solukluk yanında beslenme sorunları, diare, irritabilite, yineleyen ateş nöbetleri, hepatosplenomegaliye bağlı ilerleyen karın büyümesi ve enfeksiyonlardan tam bir şekilde düzelememe gibi bulgular ortaya çıkar. Eğer bu safhada tanı konur, uygun kan transfüzyonu rejimi başlarsa büyüme ve gelişme en azından bir sonraki dekata kadar göreceli olarak nor-

mal olabilir. Bununla birlikte **düzensiz** transfüzyon yapılsa tipik thalassemia tablosu bir kaç yıl içinde gelişir. (1,24,25,28,29,30,35,36). Erken çocuklukta **düzensiz** transfüzyon almış çocuklarda şu komplikasyonlar vardır: Ağır anemiyle birlikte yineleyen enfeksiyonlar, spontan fraktürler ve kemik deformitesine bağlı diğer komplikasyonlar, folik asit eksikliği, çinko ve diğer iz elementlerin eksikliği, kanamaya eğilim, hipersplenizm, safra taşları, bacak ülserleri, gelişme geriliği ve ekstramedüller hematopoezden kaynaklanan tümöral kitlelere bağlı değişik semptomlar vardır. **Düzenli transfüzyon almış** çocuklar göreceli olarak 10-11 yaşına kadar asemptomatiktir. Daha sonra hemakromatozis ile adultlerde görülen endokrin, kardiak, hepatik bozukluk işaretleri görülmeye başlar. İlk gözlenebilen değişiklik pubertede başarısızlık veya gerilemedir, bu genellikle seksüel maturasyon yetersizliği ile ilgilidir. 13-19 yaşları çocuklarda endokrin yetersizliğine bağlı komplikasyonlar ve daha sonra kalp semptomları gelişir. (1,24,25,28,29,30,31,35,36)

HOMOZİGOT BETA-THALASSEMİADA KOMPLİKASYONLAR

Hipersplenizm: İlerleyici hepatosplenomegali homozigot beta-thalassemiada değişmez bir bulgudur. Yüksek transfüzyon rejimi alan çocuklarda splenomegali daha az belirgin ve bu nedenle hipersplenizm komplikasyonları gecikmiştir. Şekilli elemanların dalakta toplanmasıyla anemi, trombositopeni ve nötrofopeni olur. Ciddi trombositopeni ile beraber kanama ve purpura önemli komplikasyondur. Dalak havuzunda engellenen KK'ler total KK kitlesinin % 9-40'ını oluşturur. (1,24,25,29,31,35,36)

Plazma volüm genişlemesi: Uygun transfüzyon almayanlarda genel bir bulgudur. Aneminin kötüleşmesine ve daha fazla kalp yüklenmesine neden olur.

Plazma volüm genişlemesi hepatosplenomegali ve kemik iliği genişlemesine bağlıdır. (1)

Demir yüklenmesi: Aşırı demir yüklenmesi, intestinal absorpsiyon artması hemoliz ve transfüzyona bağlıdır. Modell 11 yaşına ulaşan yüksek transfüzyon rejimi alan asemptomatik çocuklarda biriken demiri yaklaşık 28 gr hesapladı. (35)

Bu değerler hemakromatozis ile adultlerde görülen endokrin, kardiyak ve hepatik bozukluk işaretlerini gösterir. Hepatik bozukluklar yapılan karaciğer biopsilerinde hepatositlerde demir içeriğinin artması ve lizozimlerde artışla desteklenmiştir. (1,24,29,35)

Kardiyak komplikasyonlar: Uygun transfüzyon alan homozigot beta-thalassemiyalı çocukta ikinci dekata kadar kardiyak anormallik görülmez. Uygun transfüzyon almayan çocukta ekseriya kardiyomegali ve hiperdinamik sirkülasyona bağlı değişik üfürümler olabilir. İkinci dekatta kardiyak komplikasyonlar çok sık oluşur ve esas ölüm sebebidir. Bu dönemde olan en önemli kardiyak komplikasyonlar aritmiler, perikardit ve konjestif kalp yetmezliğidir. (1,24,25,29) Düzenli şelasyon tedavisinin kardiyak ölüm sıklığını azalttığı henüz gerçek değildir. Gerçekten yüksek dozlarda askorbik asit verildiğinde şelasyon ilaçlarının aksiyon potansiyelini arttırarak kardiyak fonksiyon üzerine zararlı etkisi olabileceği düşüncesi vardır. (1,37,38)

Endokrin fonksiyon bozuklukları ve gelişme geriliği: Homozigot beta-thalassemiada gelişme geriliği değişmez bir bulgudur. Özellikle 8-10 yaşlarda belirgindir, erken yaşlardaki gelişme geriliği anemi ve hipersplenizme **bağlanabilir**. Yüksek transfüzyon rejimi alan çocukların gelişmelerinin diğer çocuklara göre iyi olması bunu desteklemiştir. (39). İleri yaşlarda olan gelişme geriliğinde somatomedin eksikliği sorumlu tutulmuş nedeni de çinko eksikliğine bağlanmıştır. (39,40,41). Yüksek doz çinko tedavisinin gelişmeyi düzeltebileceği savunulmaktadır. (42,43,44)

Homozigot beta-thalassemiyalı olgularda büyüme gerileğine ek olarak seksüel gelişmede de bir gecikme söz konusudur. Bu olgularda sekonder seks karakterleri gecikmekte ve kız çocuklarda ilk menstruasyon sıklıkla ertelenmiş bazı olgularda ise hiç görülmemektedir. Olgularda görülen gonadal yetmezliğin nedeninin, hemosiderozis sonucu bu organlarda demir birikimi ve sekonder hipofiz hipofonksiyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmekte ise de, hipofizer tropik hormonların salgılanmasına ait bozukluk henüz kesinlik kazanmamıştır. (1,29,30,45)

ACTH sekresyonunun normalden yüksek bulunması, hedef organın yanıt-sızlığına bağlanmıştır. Plazmadaki bu yüksek ACTH düzeyinin melanofor uyarıcı etkisine bağlı olarak cilt pigmentasyonu artar. Olgular eutiroid olmasına karşın TSH yüksek, T_3 ve T_4 düşük bulunmuştur. Belirgin endokrin fonksiyon bozukluklarından birisi pankreas beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak kimyasal veya gizli diabetir. Diğer endokrin anormallikler bozulmuş adrenal fonksiyonu, hipoparatiroidizm, pitiuitar ve gonadal disfonksiyondur. Yapılan çalışmalar endokrin bozuklukların demir yüklenmesiyle assosiyе olduğunu, bir diğer faktörün de son organ fibrozisi olduğunu gösteriyor. (1,29,45,46)

Hepatik ve bilier komplikasyonlar: Hepatosplenomegali üniform olarak tüm homozigot beta-thalassemiada mevcuttur. Erken çocuklukta bu öncelikle ekstramedüller hematopoezden sonuçlanır, fakat süregelen kan transfüzyonlarında karaciğerde esas demir deposu oluşur. Splenektomiden sonra karaciğer ekseriya büyür. Başlangıçta Kupffer hücrelerinde sonra da parankimal hücrelerde demir birikir. Yaygın fibrozis gelişimi karaciğerde total demir yüküne dayanır, sonuçta siroz oluşur. (1,29)

Karaciğer fonksiyon testlerinin aniden bozulmasıyla oluşan hepatitis geneldir. Hepatit B yüzey antijeni ve anti HbS antikoru değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur. Antijen erkeklerde ve 7 yaş altında daha sıktır ve erken ölümle birlikte dir. Antikor kızlarda ve büyük çocuklarda daha sıktır ve yaşam süresi daha uzundur. (1). Yapılan çalışmalarda hepatitde en sık sebep non-A, non-B (C) hepatitistir. Hepatit olasılığını azaltmak için vericilerin hepatit yönünden taranması, taze veya konsantre donmuş kanların kullanılması gerekir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarıyla beraber olan diğer anormallikler, koagülasyon bozuklukları, hipergamaglobülinemi, hipoalbüminemi ve pigmentli safra taşlarının oluşmasıdır. (1,29)

Diş ve iskelet bozuklukları: Diş ve iskelet değişikliklerinin önemli bir nedeni kemik iliği kitlesinin genişlemesidir. Bunun yanında hipoparatiroidizm ve askorbik asit eksikliği de düşünülür. (1)

Nöromusküler bozukluklar: Alt ekstremitelerde myopatik sendromlar,

serebral iskemiyeye bağlı fokal nörolojik nöbetler, nörosanscriyel sağırlık, ekstramedüller eritropoetik dokunun yaygın kitle tümörlerinden kaynaklanan spinal kord basısı ve serebral tümöre benzer sendromlar kaydedilmiştir.(1)

Enfeksiyon:Thalassemiyalı çocuklar normal çocuklardan çok fazla enfeksiyona eğilimlidir.Streptokoksal enfeksiyonlar anemik çocuklarda,menenjitis,peritonitis,osteomyelitis gibi ciddi enfeksiyonlar hemoglobinin değerlerine bakmaksızın splenektomiden sonra oluşur.Perikardit büyük çocuklarda demir yüklenmesinden sonra sık görülür.Bir kaç çalışmacı tarafından demir yüklenmesinin enfeksiyonu artırdığı gözlemlendi.Plazma ve diğer sıvılardaki demir konsantrasyonunun bakteri ve mantar gelişmesinde önemi iyi bilinir.(1)

Vitamin ve iz elementler:Folat eksikliğinin biyokimyasal ve hematolojik belirtileri bir çok homozigot beta-thalassemiada bulunmuştur.Buna bağlı megaloblastik anemi gelişir.Uzun süreli folat kullanımında çok hasta yarar sağlamıştır.Yüksek transfüzyon alan,iyi beslenen çocuklarda folat eksikliği nadirdir.(47)

Vitamin B₁₂ değerleri genellikle normal veya yüksek bulunmuştur.Yalnız bir olguda vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı nöropati tanımlanmıştır.(48)

Kodell ve Beck lökosit askorbik asit konsantrasyonunda önemli bir azalma gösterdiler,bunun demir yüklenmesine bağlı olduğunun düşündüler.(37,38)

Uzun süre transfüzyon alan olguların bir çoğunda E vitamini eksikliği görüldü.Bu eksiklik KK harabiyeti nedeniyle hemolizi artırıyor.(24)

Prasad ve arkadaşları serum bakırını artmış,magnezyum ve çinkoyu azalmış buldular.(49).Arcasoy ve Çavdar ise serum çinkosunda belirgin azalma serum magnezyum değerlerini ise normal olduğunu göstermişlerdir.(50,51).

Doğru ve arkadaşları ise 20 homozigot beta-thalassemiyalı olguda plazma,eritrosit ve sağtaki çinko düzeyinde anlamlı bir düşüş olduğunu,idrara çinko atılımında belirgin artma olduğunu gösterdiler.(52).Ertuğ ve arkadaşları da aynı bulguları desteklemişler ve çinko tedavisinin büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkilerini belirtmişlerdir.(42).Çinko eksikliği sekonder olarak,idrara çinko atılımının artması ve absorpsiyon azalması sonucu oluşuyor.Bu sekon-

der çinko eksikliği de somatomedin düzeyini etkileyerek gelişme geriliğine neden olabileceği ileri sürülmektedir.(40,41,42,43,44,50,51,52,53)

Kanama ve koagülasyon bozuklukları:Özellikle uygun olmayan transfüzyon alanlarda siktir,en önemli sorun da epistaksistir.Neden olarak trombositopeni,trombositopati ve büyük çocuklarda demir yüklenmiş karaciğerin bozuk fonksiyonu sonucu protrombin zamanının uzamasıdır.(1,24,29,30)

Renal bozukluklar:Poststreptokoksik nefrit sıklığında bir artış görüldüğüne dair yayınlar vardır.Sistemik renal fonksiyon çalışmalarında anemi derecesine bağlı orta derecede fonksiyon bozukluğu görüldü.(1)

Diğer bozukluklar:Hiperürisemiye bağlı gut artropatisi,kemik iliği kitlesine bağlı orta kulak enfeksiyonları ve nazal tıkanıklık,demir ve melanin artmasına bağlı cilt pigmentasyonu,kanın sıvısal özelliği ve yüksek hemoglobin F değerleri ve yüksek oksijen affinitesi artmasına bağlı internal malleol üzerinde bacak ülserleri siktir.(1,24,29,30)

Thalassemiyalı çocukların zeka gelişmesi normaldir.Seks ve boy gelişme geriliğinden dolayı özellikle adölesanlarda psikolojik sorunlar geneldir.(1)

PROGNOZ

Homozigot beta-thalassemiada prognoz hakkında kesin bir şey söylemek zordur.Yüksek transfüzyon rejimi alan çocuğun hastalık durumu değişir,bu yolla tedavi edilen çocukların çoğu ikinci dekat sonuna kadar yaşar.(54,55).Demir yüklenmesine bağlı ölüm şelasyon tedavisiyle değişir.(56,57,58).Erken çocuklukta veya ikinci dekatın başına kadar ölümler ciddi anemiye yol açan uygun olmayan transfüzyonlar,enfeksiyonlar,kanama ve trombositopeniye sebep olan hipersplenizm veya araya giren başka enfeksiyonlardan sonuçlanır.(1).İkinci ve üçüncü dekat ölümleri özellikle myokardiumu tutan demir yüklenmesinden olur.Eğer çocuğa uygun transfüzyon yapılırsa ve ciddi enfeksiyonlar veya araya giren hastalıklar görülmez ise ikinci bazen üçüncü dekata kadar yaşayabilir.(1,24,29,30,35,54,55,56,57,58)

TEDAVİ

Halen Thalassemiyalı olgularda genetik defektin düzeltilmesi mümkün değildir. Bu nedenle tedavi hastalığın ikincil sonuçları olan anemi, hipersplenizm, ve aşırı demir birikimini önlemeye yöneliktir. Tedavide temel kan transfüzyonudur; buna, düzenli şelasyon tedavisi, splenektomi, enfeksiyonla mücadele ve iyi bakım eklenir. (1,24,29,30,35)

Kan transfüzyonu: Son 15 yıldan önce transfüzyon, olguda derin aneminin sebep olduğu klinik semptomlar ortaya çıktığı zaman yapılırdı. 1964'de Wolman yüksek transfüzyon rejimi dediği hemoglobini 9-10 gr/dl üstünde tutmaya yönelik tedaviyi uygulamaya başlamıştır. (59). Bu değerler çocukta normal gelişmeyi, karaciğer ve dalakta fazla büyümeyi ve thalassemik yüz görünümü oluşmamasını sağlar. Bu rejim bir çok merkezlerde uygulanarak başarılı sonuçlar alınmıştır. (9,35,39,54,55,59,60)

Son zamanlarda hemoglobini 12 gr/dl üzerinde tutacak şekilde hiper transfüzyon rejimleri uygulanıyor. Bu rejimde gelişme daha normal, tam eritropoez baskılanması sonucu kemik değişiklikleri ve hepatosplenomegali minimal, gastroentestinal demir absorpsiyonu ve kalbin çalışma yükü de azalıyor. (61)

Ayrıca normal vericilerden alınan kandan elde edilen genç KK'lerin (neocyt) hastalara verilmesiyle, bunların yaşam sürelerinin daha uzun olmasından, hem demir birikiminin daha az olduğu hem de transfüzyon gereksiniminin azaldığı savunulmaktadır. (61)

Yine son zamanlarda Hb ni 14 g/dl ve Hkt %33 üzerinde tutacak şekilde süper transfüzyon rejimi öneriliyor. Bu rejimin diğer iki transfüzyon rejimine nazaran her yönden daha etkili olduğu savunuluyor. (1,61)

Splenektomi: Eğer dalak aşırı büyük ve fiziksel rahatsızlığa sebep oluyorsa, transfüzyon gereksinimleri belirgin artmışsa veya trombositopenik purpuradan kanamaya kadar belirgin hipersplenizm bulguları varsa splenektomi endikedir. (1,9,24,29,35,62)

Splenektomize edilmiş olgu özellikle pnömokok, H. influenza tip F,

menenģekok enfeksiyonları yönünden yüksek risk altındadır.Bu enfeksiyonlar 5 yaş altında çok daha tehlikeli olduğundan mümkünse splenektomi 5 yaş üzerine çıkana kadar ertelenmelidir.Antibiyotik proflaksisi sonucu sepsis sıklığı azaldığından splenektomi sonrası oral penisilin verilir.Pnömokoksal aşı ve H.influenza aşısı enfeksiyonları önlemede yardımcıdır.(1,24,29,35)

Selasyon tedavisi:Son zamanlarda thalassemiyalı olgularda en çok uğraşılan konu,transfüzyon ve diyetle kazanılan aşırı demirin yan etkilerini elimine etmektir.Bu amaçla streptomyçes pilosus'tan elde edilen desferrioxamine (DF) kullanılmaktadır.Spesifik demir bağlayıcısı olan bu ilaç vucuttaki birikmiş demirin idrar ve feçesle atılımını sağlar.(1,9,24,25,29,35,37,55,57,58,63,64)

DF günlük 20-40 mg/kg veya 0.5-1.5 gr/gün dozunda intramüsküler, intravenöz veya subkutan yolla kullanılırsa da, tek doz intramüsküler tedavi artık terk edilmiştir.Subkutan ve intravenöz infüzyon 10-12 saatte gidecek şekilde ayarlanır.Son zamanlarda özel infüzyon pompaları ile evde selasyon tedavisi tercih edilmektedir.(1,24,29,35,37,55,57,58,63,64)

Bir çok olguda desferal alımı ile askorbik asit alımı idrar demir atılımını artırır.Özellikle 6 yıldan fazla transfüzyon alanlarda etkilidir.Desferale vitamin C eklenmesi,vitamin C'nin kardiyak toksisiteyi artırmasından dolayı kişisel prensip olarak tayin edilmişse de,14 yaş altındaki çocuklarda desferal ile birlikte 250 mg/gün oral vitamin C komplikasyonsuz olarak kullanılmıştır.(1,24,29,35,38,55).Bunun yanında diyet demiri azaltılmalıdır,yemeklerle çay içimi diyetdeki demir formlarının absorpsiyonunu azalttığından öneriliyor.(65)

Desferrioxamin'den başka bu amaçla kullanılabilecek diğer bir ilaç 2-3 dihidrobenzoikasitdir.Oral yolla günde 25 mg/kg dozda önerilen bu ilaç halen klinik inceleme aşamasında olup,zamanla DF'nin yerini alabileceği sanılmaktadır.(1,9,24,66)

Çinko tedavisi:Homozigot beta-thalassemiyalı olgularda sekonder çinko eksikliğinin somatomedin yapımını azaltarak gelişme üzerine olumsuz

etkisi biliniyor. Bu olgulara 400-600 mg çinko sülfat / gün verilmesiyle doza bağımlı olarak lineer büyüme saptanmıştır. Ayrıca çinko tedavisinin bu olgularda diğer etkileri yanında bacak ülserlerini de düzelttiği görülmüştür. (40, 42, 43, 44)

Homozigot beta-thalassemiyalı olgulara ayrıca folik asit ve E vitamini öneriliyor. Folik asit megaloblastik anemiye, E vitamini ise antioksidan etki ile hemolizi önüyor. Bunun yanında E vitamini desferalin idrarla demir atılım etkisini azaltıyor. (1, 24, 47, 62)

Genel bakım: Bu hastalığın düzenlenmesinde transfüzyon, splenektomi ve şelasyon tedavisi yanında muhtemelen en önemli görüş bu hastaların genel bakımındır. Özellikle erken çocukluk döneminde, büyüme ve gelişme yönünden, diş gelişimi durumu, kronik orta kulak veya adenoid enfeksiyonlar yönünden dikkatle izlenmelidir. Enfeksiyonun erken tedavisi çok önemlidir. Splenektomi sonrası profilaktik antibiyotik, pnömokoksal aşı etkilidir. Sepsis olduğunda gerekli uygun antibiyotik tedavisi yanında akut demir toksisitesinin hipoksi ve asidoz yapmasından dolayı 250 mg/kg/24 saat DF infüzyonu ve hipoksiyi önlemek için hemoglobin düzeyi 14 gr/dl'de tutulmalı ve ek olarak 100 mg hidrokortizon verilmelidir. (1)

Tedavide gelecek görüşler: 1. Yeni şelasyon ajanları 2. Genç KK transfüzyon rejimi 3. Kemik iliği transplantasyonu 4. Spesifik gen tedavisi; iki teorik yaklaşım vardır. a-Defektif beta genini bir normal genle değiştirmek b-Fötal hemoglobin sentezini adult yaşamda kalışını teşvik etmek. (3)

BETA-THALASSEMIA INTERMEDIA

Klinik ve hematolojik bulgular açısından thalassemia major'dan daha hafif seyreden, geç çocukluk veya ergenlik devrelerine kadar kan transfüzyonuna gereksinim göstermeyen thalassemiyalı bu grupta toplanır. (1, 24, 28, 29, 30, 31, 67)

Thalassemia intermediada klinik bulgular çok değişkendir. Bazı olgularda beta-thalassemia majordaki gibi ağır kemik değişiklikleri ve thalasse-

mik yüz görünümü varsa da bazı olgular tamamen normaldir. Splenomegali hepsinde olabilir, gelişme geriliği genellikle yoktur. Barsaktan demir emilimi arttığı için transfüzyon yapılmayan olgularda da hemosiderozis gözlenebilir. Yalnız bu devamlı transfüzyon alanlara göre 10-20 yıl sonra görülür. (1,24,28,29,30,67)

Thalassemia intermedia periferik yayma bulguları, KK indisleri ve kemik iliği yapısı yönünden thalassemia majora benzerlik gösterir. Hemoglobinin değeri 6-12 gr/dl arasında değişir. Hemoglobinin elektroforezinde genellikle HbF yüksektir, HbA ise genetik yapıya göre % 0-80 arasında değişir. Bunlarda genetik yapı olarak bir kromozomda ağır bir thalassemia geni (β^0 veya β^+) ve homolog kromozomda da hafif bir thalassemia geni vardır. Bu durumda çift heterozigot yerine, iki anormal gen alleli olduğu için birleşik heterozigot terimi kullanılmaktadır. (1,23,24,28,29,30,32,33,67). Beta-thalassemia intermedia'nın bir çok tipleri vardır. (68,69)

BETA-THALASSEMIA TRAIT (HETEROZİGOT BETA-THALASSEMIA)

Beta-thalassemia trait'de genellikle klinik semptomlar yoktur. KK değişik çapta ve şekilde, orta hipokromik anemi ile ekseriya demir eksikliği anemisi gibi yanlış tanı konur ve tedavi edilir. (1,23,24,25,29,30)

Beta-thalassemia trait tanısı genetik danışma ve demir eksikliğinden ayırdetmek içindir. Laboratuvar olarak anemi olsun olmasın eritrosit ortalaması volümü (ECV), Hb daima azalmıştır, KK osmotik direnci artmıştır (fragilite azalmıştır). HbF hafifçe yüksek, HbA₂ genellikle daima yüksektir. Hipokromik mikrositer anemi ve osmotik fragilite azalması demir eksikliğinde de vardır. Ayırdetmek için Hb elektroforezi, serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve KK protoporfirin (PEP) ölçülmelidir. (1,9,24,25,28,29,30). Demir eksikliği olan beta-thalassemia traitlerde HbA₂ değeri düşük bulunursa da demir tedavisinden sonra bu değer yüksek bulunmuştur. (9,70,71)

Beta-thalassemia zorunlu taşıyıcılarından (genetik çalışmalardan) bir nadir örneğinde HbF ve HbA₂ normaldir, anemi yoktur, KK'ler normaldir, bunlara sessiz taşıyıcı denir. Bu taşıyıcılarda beta-thalassemia varlığını kanıtlamak için globin sentez çalışmalarıyla beta/alfa oranına bakılır. Normalde

beta/alfa oranı 1.0 ,heterozigot beta-thalassemiada 0.5-0.7 ,homozigot beta-thalassemiada 0.25 bulunmuştur.(23,24,29,31,72,73)

HbA₂ ve HbF değerlerine göre beta-thalassemia traitleri şöyle sınıflayabiliriz: (1,23,24,28,29,30,32)

- 1.Yalnız HbA₂ yüksekliği
- 2.HbA₂ ve HbF yüksekliği
- 3.Yalnız HbF yüksekliği (delta-beta-thalassemia trait)
- 4.HbA₂ ve HbF normal olan sessiz taşıyıcılar

Beta-thalassemianın diğer formları arasında delta-beta-thalassemia, Hb Lepore,herediter persistent fetal Hb ve yapısal hemoglobinopatilerle beraber olan beta-thalassemiolar vardır.(1,2,3,9,23,24,25,28,29,30,32,33)

ALFA-THALASSEMIALAR

Hemoglobinin alfa zincir yapımındaki kalıtsal eksiklikler sonucu tanımlanan klinik tablolar alfa-thalassemia sendromlarını oluşturur.Beta-thalassemianın tersine,alfa-thalassemia genellikle azalmış sayıda alfa globin yapı genlerinin sonucudur.Klinik sendromlar her zaman DNA analizi ile mevcut olan alfa gen sayısına dayanmaz.Alfa geni defekti olan bazı alfa-thalassemia sendromları olabilir.(1,2,9,23,24,25,27,28,29,30,32,33,36)

Alfa-thalassemia bir çok etnik gruplarda oluşabilir,özellikle Çin, Uzakdoğu ve Asya'da geneldir,fakat Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde de görülür.(1,3,9,24,30).Türkiye'de alfa-thalassemia trait sıklığı % 0.25'dir.(7,9,10)

Alfa-thalassemia ile birlikte olan başlıca klinik sendromlar şunlardır: (1,9,24,25,28,29,30,32,33,36)

- 1.Heterozigot alfa-thalassemia (alfa-thalassemia-1)
- 2.Hafif heterozigot alfa-thalassemia (alfa-thalassemia-2)
- 3.Hb constant spring sendromları
- 4.HbH hastalığı
- 5.Hb Bart's hidrops fetalis sendromu

Alfa-thalassemia ~~trait~~de HbA₂ normal veya hafifçe azalmıştır, HbF normal, alfa-thalassemia-1'de EOv, EOHb ve osmotik fragilite azalmıştır, fakat alfa-thalassemia-2'de normaldir. Yeni doğanda Hb Bart's varlığı alfa-thalassemia tanısında en önemli bulumdur. Post neonatal periodda ise alfa-thalassemia tanısını koymak oldukça zordur. (1,9,24,25,28,29,32,36)

Konumuz beta-thalassemiolar olduğundan alfa-thalassemia ayrıntısına girmiyoruz.

THALASSEMİA SENDROMLARINI ÖNLEME

Thalassemia ve benzer genetik bozuklukları önlemede; toplum taraması ile taşıyıcı sıklığını belirlemek, genetik danışma ile taşıyıcıların birbirleriyle evlenmesini veya çocuk yapmasını engellemek, prenatal tanı ile etkilenmiş fötusları saptayarak terapötik abortusa gitmek gerekir. Bunun için yapılacak dört önemli işlem vardır: 1. Sağlık eğitimi, 2. Toplum taraması, 3. Genetik danışma, 4. Prenatal tanı. (1,3,17,74,75,76)

1. Sağlık eğitimi: Bu amaçla radyo ve televizyonda açık oturumlar ve konferanslar düzenlemek, okul, klüp ve benzeri yerlerde eğitim konuşmaları yapmak, açık ve sade dille yazılmış kitapçıklar dağıtmak, haftalar düzenlemek mümkündür. (1,3,17,74,75,76)

2. Toplum taraması: Riskli bir toplumda thalassemia tiplerinin yaygınlığını ve taşıyıcı sıklığını hesaplamak için dikkatli bir prospektif toplum taraması planlanmalıdır. Bu bilgi laboratuvar çalışmalarını programlamada esastır. (3). Cao ve arkadaşları thalassemia için toplum taramasında uygun bir şema hazırlamışlardır. (21,22). Hedef toplum hakkında karar verilmelidir, örneğin tüm toplum mu taranacak, yoksa riskli gruplar mı taranacak? Tüm toplum tarandığında basit, pahalı olmayan osmotik fragilite testi gibi bir test ilk e-leme için uygundur.

Hemoglobinopatileri taramada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde laboratuvar stratejisi farklıdır. Beta-thalassemia trait taramasında kesin tanı yöntemi HbA₂ ölçümü olmasına rağmen pahalı ve uğraşlı bir yöntemdir. Bir ön taramada EOHb ölçümü ve artmış osmotik direnç ölçümü üç sebeple değerlidir.

Birincisi genetik danışma gerektiren alfa-thalassemliaları ortadan kaldırmak, ikincisi ölçülecek HbA₂ sayısını ekonomik olarak azaltmak, üçüncüsü HbA₂ ölçümü ile tanıyı kesinleştirmektir.(3)

Gelişmiş ülkelerde taramada üç olası yaklaşım şunlardır:

1.EOHB ölçümü;elektronik olarak KK indisleri ölçülür.

2.EOHB ölçümü + alkali pH'da sellüloz asetat Hb elektroforezi;Bütün beta-thalassemia traitleri yükselmiş HbF ve HbA₂ ile ayırır ve keza göreceli olarak yüksek EOHB ile karışmış olabilen bazı beta-thalassemia traitleri,anormal hemoglobinopatileri de ayırır.

3.EOHB ölçümü + Elektroforez + HbA₂ ölçümü;bu idealdir,ancak normal HbA₂'li sessiz thalassemia traitler gözden kaçabilir.Bu tür zorunlu taşıyıcıları globin zincir sentezi ortaya çıkarır.Bu testler pahalıdır,gelişmekte olan ülkelerde her yerde uygulanması zordur.Gelişmekte olan ülkelerde ilk tarama yöntemi olarak tek tüp osmotik fragilite testi idealdir.(3)

Tek tüp OPT,KK'lerin artmış osmotik direncini ölçen bir yöntemdir. Normal KK'ler hipotonik tuzlu su solüsyonlarında tamamen lizise uğrarken thalassemlialı olguların KK'leri yüzey/volüm oranının artmasından dolayı daha az lizise uğrar,yani osmotik dirençleri artmıştır.(19)

Tek tüp OPT ile KK'lerin osmotik dirençleri % 0.32 NaCl,% 0.36 NaCl ve tyrode solüsyonlarında Yunanistan,Tayland ve Yugoslavya'da ayrı ayrı çalışmalarda ölçülüyor.Sardinia'da % 0.4 NaCl,İtalya'da % 0.9 NaCl solüsyonları ile tek tüp OPT ölçülüyor.(18,19,20,21,22).Bunun yanında ilk defa Flatz tarafından gliserinli % 0.36 tuzlu su içinde KK'lerin % 50'si hemolize olana kadar geçen süre ölçülüyor,buna osmotik indeks deniyor (GLT 50).Bu yöntem beta-thalassemia trait taramasında daha sonraları Rajnoldi ve Gottfried tarafından da kullanılıyor ve olumlu sonuç alınıyor.(77,78,79)

Yapılan çalışmalar gösteriyor ki beta-thalassemia traitlerde,% 0.36 tamponlu NaCl solüsyonunda tek tüp OPT % 100'e yakın pozitif sonuç veriyor.(20). Aynı test demir eksikliği anemisinde ve alfa-thalassemia traitlerde % 80,HbE traitlerde % 68,HbS traitlerde %40,nadir Hb variantlarında % 78 pozitif sonuç

vermiştir.(20)

3.Genetik danışma:Hasta ve aile fertlerine bu genetik hastalık hakkında yeterli bilgi vermek ve onlardan bu yolla gerekli tıbbi önlemlerin alınmasında her türlü izin ve işbirliğini sağlamaktır.Yüksek sıklık gösteren bölgelerde gelişmiş tarama programları ile birlikte genetik danışma ideal modeldir.(1,3,18).Yapılan karşılaştırılmalı çalışmada sağlık eğitimi alan gruplarda genetik danışmanın daha etkili olduğu görülmüştür.(76).

4.Prenatal tanı:Sekiz haftalık kadar fötusta beta zincir sentezi incelenmiş ve etkilenen bebeğin beta zincir sentezinin azaldığı daha sonraki dönemde fötal kan analiziyle gösterilmiştir.Fötal kan örnekleri ya fütoskopi veya plasentozisle 18-20 haftalıkda homozigot beta-thalassemia tanısını koydurur.(1,3,22,26,80,81,82,83,84)

Bugün DNA hybridizasyonu tekniğiyle tanınabilen DNA anormallikleri çok az beta-thalassemia ve benzeri bozukluklarda bulunmuştur.Diğer yandan alfa-thalassemia sendromlarında bu yöntemle alfa delesyonları ortaya çıkarılabilir.Hemoglobinopatilerin prenatal tanısı için bir diğer işlem de DNA haritasıdır.(1,29,30,80,81,82,83,84)

Avrupa ve Akdeniz merkezlerinde yapılan çalışmalar bu önleyici programların çok etkili olduğunu göstermiştir.Homozigot beta-thalassemiyalı doğum hızı İngiltere'de Kıbrıs kökenlilerde %80,Asya kökenlilerde % 40,Güney Sardinia'da % 60,İtalya'nın Ferrara bölgesinde % 90,Yunanistan'da %50 ve Kıbrıs'ta %70 azalmıştır.(3)

Koruyucu önlem,genetik danışma ve prenatal tanının uygulanmasına karar verebilmek için herşeyden önce ülkemizin her bölgesinde thalassemia taraması yapılarak bu kalıtsal hastalığın sıklığı saptanmalıdır.Biz de bu düşünceye dayanarak Antalya lise öğrencilerinde tek tüp OPT yöntemiyle yaptığımız beta-thalassemia trait taramasını sunuyoruz.

OLGULAR VE YÖNTEM

1. TARAMA SAFHALARI: Antalya lise ve dengi okullarında tek tüp OFT ile yapılan beta-thalassemia trait taraması dört safhada gerçekleşti.

Birinci safha: Tüm okullar dolaşarak okul müdürlüklerine hastalık ve tarama hakkında bilgi verildi. Okul müdürlüklerinden okulun tam listesi alındı. Tüm öğrencilerde tarama yapılması zaman ve maddi olanaklar nedeniyle mümkün olmadığından basit örnekleme yöntemi kullanılarak rastgele öğrenciler seçildi.

İkinci safha: Her okula gidildiğinde, okulun tüm öğrencilerine thalassemia ve çalışma yöntemi hakkında basit ve anlaşılabilir bir şekilde bilgi verildi. Konferans sonrası rastgele seçilen öğrencilere tek tüp OFT uygulandı.

Üçüncü safha: Tek tüp OFT sonuçları okullara gidilerek öğrencilere bildirildi. Tek tüp OFT pozitif ve şüpheli çıkan öğrencilere ileri tetkikler için neler yapılacağı anlatıldı. Bu öğrencilerden hemoglobin, hematokrit, periferik yayma, serum demiri ve hemoglobin elektroforezi için kan alındı. Alınan kanlardan Hb, Hkt ve PY Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hematoloji laboratuvarında incelendi. Serum demiri (SD) ve Hb elektroforezi için kanlar hazırlanarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji bölümüne gönderildi ve orada çalışıldı.

Dördüncü safha: Çalışmalarla belirlenen kesin tanı sonuçları okullara gidilerek müdürlüklere bildirildi ve ayrıca öğrencilerin ev adreslerine mektupla gönderildi. Demir eksikliği anemisi çıkan öğrencilere demir tedavisi verilerek üç ay sonra kontrole gelmeleri istendi. Beta-thalassemia trait çıkan öğrenciler de aileleriyle beraber hastaneye davet edildi. Bu öğrenciler ve ailelerine thalassemia tipleri ve genetiği hakkında tekrar bilgi verildi. Taşıyıcı bir kişinin başka bir taşıyıcıyla evlendiğinde doğabilecek kötü sonuçlar ve evlenme öncesi evleneceği eşinde de taşıyıcılık yönünden testlerin mutlaka yapılması gerektiği anlatıldı.

2. OLGULAR: Çalışma, 1982-1983 öğretim yılında Antalya merkezinde bulunan 10 lise ve dengi okul öğrencilerinde yapıldı. Çalışmaya katılan 1097 öğ-

rencinin 613'ü erkek (%55.8) ve 484'ü kızdı (%44.2), yaşları 13-22 ($\bar{x} \pm SD$: 16 \pm 1.2) arasındaydı. Öğrencilerin 743'ü (%67.7) Antalya'lı, 354'ü (%32.8) diğer illerdendi. (Tablo II)

Tablo II : Çalışmaya katılan 1097 öğrencinin yaş, cins, doğum yerine göre dağılımı

YAŞ (YIL)		CİNS		DOĞUM YERİ	
DAĞILIM	$\bar{x} \pm SD$	KIZ % (n)	ERKEK % (n)	ANTALYA % (n)	DİĞER İLLER ^x % (n)
13-22	16 \pm 1.2	44.2 (484)	55.8 (613)	67.7 (743)	32.3 (354)

^x Diğer iller: 73 Burdur, 36 Isparta, 34 Ankara, 23 Konya, 22 İstanbul, 11 Adana, 11 Mersin, 10 Afyon, 9 İzmir ve 1-8 arasında değişen çeşitli iller

Öğrencilerin liselere göre dağılımı; Antalya Lisesi'nden 400, Çağlayan Lisesi'nden 175, Endüstri Meslek Lisesi'nden 112, İmam Hatip Lisesi'nden 116, Kız Meslek Lisesi'nden 71, Özel Antalya Lisesi'nden 32, Sağlık Meslek Lisesi'nden 38, Teknik Lise'den 17, Ticaret Lisesi'nden 120, Yavuz Selim Lisesi'nden 26 öğrenci çalışmaya katıldı. (Tablo III)

Tablo III: LİSELERE GÖRE ÖĞRENCİLERİN CİNSİYET VE DOĞUM YERİ DAĞILIMI

LİSE ADI	ERKEK		KIZ		ANTALYA		DİĞER İLLER		TOPLAM
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Antalya L.	209	52.3	191	47.7	254	63.5	146	36.5	400
Çağlayan L.	101	57.8	74	42.2	112	64	63	36	175
Endüstri M.L.	112	100	-	-	82	73.2	30	26.8	112
İmam Hatip L.	77	72.7	29	27.3	81	69.8	25	30.2	116
Kız Meslek L.	-	-	71	100	55	77.4	16	22.6	71
Özel Ant. L.	18	56.3	14	43.7	20	62.5	12	37.5	32
Sağlık M.L.	-	-	38	100	21	55.2	17	44.8	38
Teknik Lise	17	100	-	-	11	64.7	6	35.3	17
Ticaret L.	61	50.9	59	49.1	84	70	36	30	120
Y.Selim L.	18	55.6	8	44.4	23	88.4	3	11.6	26
TOPLAM	613	55.8	484	44.2	743	67.7	354	32.3	1097

3. YÖNTEMLER: 1097 öğrenciye ilk önce Silvestroni ve Bianco'nun tanımladıkları yönteme uygun olarak tek tüp OPT uygulandı. Tek tüp OPT, KK'lerin Hipotonik tuzlu suda osmotik direncini ölçen bir yöntemdir. (20)

A. Solüsyonların hazırlanması:

I. Stok solüsyon: %10 NaCl tamponlu solüsyon

1.54 mol/L NaCl (90 gr)

0.096 mol/L Na_2HPO_4 (13.65 gr)

0.015 mol/L $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.43 gr)

1 litre distile su ile tamamlanır.

II. %1 NaCl tamponlu solüsyon:

%10'luk stok solüsyonundan hazırlanır

III. Tamponlu %0.36 NaCl solüsyonu (test solüsyonu):

%1 NaCl solüsyonundan 360 ml alınır, distile su ile 1 litreye tamamlanır.

B. Yöntem:

I. Bir tüpe 5 ml %0.36 NaCl, bir tüpe de kör için 5 ml distile su konur.

II. Her iki tüpe, parmak ucundan 0.02 ml kan otomatik pipetle alınarak iki-üç defa boşaltma işlemi yapılır.

III. 5 dakika beklenir, tüpler iyice çalkalanır.

C. Hemoliz yüzdesini hesaplama: Hemoliz yüzdesini hesaplamak için, her iki tüp 5 dakika 3000 devirde santrifüj edilir. Solüsyonun üstündeki Hb (HbO_2 gibi) 540 nm fotoelektrik kalorimetrede absorbands (optik dansite) ile ölçülür. Kan örneğinin tam hemolizine uyan absorbands 5 ml distile su içinde 0.02 ml kanın Hb solüsyonundan elde edilir. Her iki örnekte hemoliz yüzdesi şöyle hesaplanır.

$$\% \text{ Hemoliz} = \frac{A^{540}(\text{tamponlu } \%0.36 \text{ NaCl solüsyonundaki absorbands})}{A^{540}(\text{distile sudaki tam hemoliz absorbandsı})}$$

Negatif: %91-100

Şüpheli: %86-90

Pozitif: %85 ve daha az hemolizi gösteriyor

Çalışmamızda okullarda öğrencilerin parmak uçlarından otomatik pipetle (Mande Scientific Co.L.T.D.) aldığımız 0.02 ml kan önceden hazırlanan 5 ml distile su ve 5 ml %0.36 tamponlu NaCl bulunan tüplere boşaltıldı, 5 dakika bekledikten sonra ağızları kapatıldı ve çalkalandı. Kan örnekleri daha sonra hastaneye götürülerek 5 dakika 3000 devirde santrifüj edildi, Bousch-Lomb Spectronic-80 spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü ve hemoliz yüzdeleri hesap edildi.

Tek tüp OPT pozitif veya şüpheli bulunan öğrenciler için tekrar okullara gidildi. Hb tayini için 5 ml Drapkin solüsyonuna 0.02 ml kan alındı, hastanede Coulter-Counter Hemoglobinometrede ölçüldü. Hkt tayini için kapiller tüplere alınan kanlar santrifüj edilip ölçüldü. Periferik yaymaları lam üzerine ince yayma şeklinde alındı. Wright boyasıyla boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi. Serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi için demineralize tüplere 4-5 ml kan alındı, serumları tekniğe uygun hazırlandı. Hb elektroforezi için içinde 0.5 ml oksalat bulunan tüplere 4.5 ml kan alındı, tekniğine uygun bir şekilde hemolizatlari hazırlandı. Hazırlanan serum ve hemolizatlar özel buzluk içinde Ankara'ya götürüldü. Ankara Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum demiri tekniğine uygun ölçüldü. Fakat total demir bağlama kapasitesi, bekletilmeden çalışılması gerektiği için, ölçülemedi. Normal serum demir değerleri 98 ± 27 mikrogramdır. (85). Hb elektroforezi pH 8.6 sellüloz asetat elektroforezi uygulanarak yapıldı. Sellüloz asetat elektroforezinde normal HbA₂ ortalama ve SD: 3.1 ± 1.02 'dir, bir SD alındığında 4.2 ve üstü HbA₂ için yüksek kabul edildi. (9)

BULUNMLAR

Antalya'da 1097 sağlıklı lise öğrencisinde yapılan tek tüp OPT'ne göre 1014 negatif (%92.44), 29 şüpheli (%2.65) ve 54 pozitif (%4.91) sonuç elde edildi. (Tablo IV)

Tek tüp OPT pozitif veya şüpheli bulunan 83 öğrenci hemoglobin, hematokrit, periferik yayma, serum demiri ve hemoglobin elektroforezi yönünden incelendi. HbA₂ değerleri 22 olguda (%26.5) yüksek bulunurken, 61 olguda (%63.5)

normal bulundu. Serum demiri ise 40 olguda (%48.2) normal, 37 olguda (%44.6) düşük ve 6 olguda (%7.2) yüksek bulundu. (Tablo V)

Tablo IV: ANTALYA LİSE ÖĞRENCİLERİNDE %0.36 TAMPONLU NaCl SOLÜSYONUNDA

TEK Tüp OFT SONUÇLARI

NEGATİF		POZİTİF		ŞÜPHELİ		TOPLAM	
n	%	n	%	n	%	n	%
1014	92.44	54	4.91	29	2.65	1097	100

Tablo V: TEK Tüp OFT GÖRE POZİTİF VE ŞÜPHELİ 83 OLGUDA HEMOGLOBİN ELEKTROFORZİ VE SERUM DEMİRİ SONUÇLARI

		YÜKSEK	NORMAL	DÜŞÜK
HbA ₂	n	22	61	-
	%	26.5	63.5	-
SD	n	6	40	37
	%	7.2	48.2	44.6

1097 olgunun tanıya göre dağılımını incelersek (Tablo VI), yüksek HbA₂ değerleriyle karakterize beta-thalassemia trait sayısı 22, sıklık %2'dir. Demir eksikliği anemisi sayısı 29, sıklık %2.64'dür. OFT pozitif veya şüpheli olup da hematolojik değerleri normal bulunan olgu sayısı 32, sıklık ise %2.92'dir. Bu değer aynı zamanda testin yalancı pozitiflik oranını yansıtır.

Tablo VI: 1097 OLGUDAN OFT DEĞERİ POZİTİF VEYA ŞÜPHELİ BULUNAN 83 OLGUNUN TANIYA GÖRE DAĞILIMI

TANI	n	%
Beta-thalassemia trait	22	2.0
Demir eksikliği anemisi	29	2.64
Normal bireyler	32	2.92

Hb elektroforezine göre 83 olgunun 21'inde HbA₂ yüksekliği, birinde hem HbA₂ hem HbF yüksekliği bulundu. Böylece beta-thalassemia trait sayısı 22, sıklığı %2'dir. (Tablo 7). Bu beta-thalassemia traitlerin 15'i Antalya'lı, çalışmaya katılan öğrencilerin ise 743'ü Antalyalıydı. O halde Antalya'lı öğrenciler arasında sıklık %2.01'dir. Diğer illerden 354 öğrencide beta-thalassemia trait sayısı 7, sıklık ise %1.97'dir.

Tablo VII:1997 ANTALYA LİSE ÖĞRENCİSİNDE BETA-TALASSEMİA TRAIT ORANI

Beta-thalassemia trait	n	%
Yalnız HbA ₂ yüksekliği	21	1.91
HbA ₂ ve HbF yüksekliği	1	0.09
TOPLAM	22	2.00

83 olgunun HbA₂ değerlerini incelersek (Tablo VIII), beta-thalassemia trait olan 22 olguda dağılım %4.2-8.4 ($\bar{x} \pm SD: 5.8 \pm 1.5$), demir eksikliği anemisi olan 29 olguda dağılım %2.7-4.1 ($\bar{x} \pm SD: 3.6 \pm 0.4$), normal bulunan 32 olguda dağılım %2.5-4.1 ($\bar{x} \pm SD: 3.5 \pm 0.4$) bulunmuştur. HbA₂ değerleri normal bireylerde ve demir eksikliği olanlarda normal değerlerin üst sınırlarında olduğu dikkati çekmiştir.

Tablo VIII: 83 OLGUNUN HbA₂ DEĞERLERİ

TANI	OLGU SAYISI	ORTALAMA $\bar{x} \pm SD$	DAĞILIM (%)
Beta-thalassemia trait	22	5.8 \pm 1.5	4.2-8.4
Demir eksikliği anemisi	29	3.6 \pm 0.4	2.7-4.1
Normal bireyler	32	3.5 \pm 0.4	2.5-4.1

83 olgunun serum demirleri incelendiğinde (Tablo IX), demir eksikliği anemisi olan 29 olguda %16-60 mikrogram ($\bar{x} \pm SD: 37.4 \pm 16.5$), beta-thalassemia trait olan 22 olguda %16-206 mikrogram ($\bar{x} \pm SD: 82 \pm 43.5$), normal bulunan 32 olguda %72-138 mikrogram ($\bar{x} \pm SD: 94.4 \pm 23.1$) bulunmuştur.

Tablo IX: 83 OLGUNUN SERUM DEMİRİ SONUÇLARI

TANI	OLGU SAYISI	ORTALAMA $\bar{x} \pm SD$	DAĞILIM (%µgr)
Beta-thalassemia trait	22	82 \pm 43.5	16-206
Demir eksikliği anemisi	29	37.4 \pm 16.5	16-60
Normal bireyler	32	94.4 \pm 23.1	72-138

Beta-thalassemia trait tanısı alan 22 olgunun demografik ve hematolojik özellikleri tablo X'da özetlenmiştir. 22 olgunun 7'si kız, 15'i erkekti. Yaşları 14-20 arasında ($\bar{x} \pm SD: 16.4 \pm 1.7$) dağılmaktaydı. Olguların 15'i Antalya'lı, 2'si Ankara'lı, diğerleri Adana, Sivas, Afyon, Gaziantep ve İzmirliydi.

Tek tüp OPT hemoliz dağılımı %51-89 arasındaydı ($\bar{x} \pm SD: 79.5 \pm 10.8$), Hb değerleri 8.3-14.8 gr/dl ($\bar{x} \pm SD: 11.1 \pm 1.9$), hematokrit değerleri %25-42

Tablo X.BYTA-TYALASÇI İA TRAIİERİNE DEMOGRAFİK VE HEMATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

NO:	OLGU:	YAŞ: (yıl)	CIHS:	MERKEZİ: (Doğum yeri)	OFF: (%)	Hb: (gr/dl)	İkt: (%)	PY: (KK'de morf.değ.)	HbA: (%) ²	HbF: (%)	SD: (% var)
1	H.I.	16	K	Antalya	88	10.5	30	+	5.1		38(Fe eksikliği)
2	T.Ş.	19	E	Antalya	82	12.2	36	+	5.1		38(Fe eksikliği)
3	R.K.	19	E	Antalya	63	9.5	27	+	8.4		76
4	M.Ş.	18	E	Antalya	56	8.9	28	++	8.2		56(Fe eksikliği)
5	M.D.	15	E	Antalya	51	9.7	28	+	6.7		106
6	H.A.	16	E	Ankara	78	11.7	34	+	5.1	2.7	90
7	H.I.	14	E	Ankara	68	10.3	30	+	8.0		38(Fe eksikliği)
8	N.T.B.	14	E	Antalya	87	9.3	28	+	8.1		138
9	Z.Ş.Ş.	17	K	Adana	88	9.6	30	++	5.7		122
10	K.D.	17	E	Sivas	85	12.5	40	+	5.9		76
11	A.Ş.	15	K	Antalya	88	9.6	30	++	6.8		90
12	Y.H.	15	K	Antalya	82	11.0	36	+	6.5		90
13	H.Ö.	17	E	Antalya	81	10.7	31	+	7.8		110
14	A.Ö.	17	E	Antalya	84	13.1	40	+	5.7		60(Fe eksikliği)
15	H.Y.	16	E	Antalya	88	12.4	36	+	4.5		38(Fe eksikliği)
16	A.T.	15	K	Antalya	88	8.3	25	++	4.2		16(Fe eksikliği)
17	H.Ş.	19	E	Antalya	87	14.8	42	+	4.5		72
18	Y.K.	20	K	Afyon	72	9.9	28	+	4.5		44(Fe eksikliği)
19	U.B.	15	K	İzmir	84	8.7	25	+	4.4		138
20	H.K.	17	K	Antalya	87	15.4	40	N	4.2		206
21	F.A.	15	K	Gaziantep	83	12.5	36	+	4.3		72
22	M.B.	16	E	Antalya	80	13.2	38	+	4.2		90

($\bar{x} \pm SD: 32.6 \pm 5.3$) arasında değişmekteydi. Bir olgu dışında tüm olguların KK'lerinde anizositoz, poikilositoz, polikromazi, target hücreleri ve bazofilik stippling gibi morfolojik değişiklikler vardı. Olguların hemoglobin elektroforezleri incelendiğinde HbA₂ değerleri %4.2-8.4 ($\bar{x} \pm SD: 5.8 \pm 1.5$) arasında değişmektedir. Yalnız bir olguda aynı zamanda %2.9 HbF değeri bulunmuştur. Olguların serum demiri %16-206 μgr ($\bar{x} \pm SD: 82 \pm 43.5$) arasında değişmektedir. Tabloda görüldüğü gibi sekiz olgunun serum demirleri düşüktü. Bunlarda aynı zamanda demir eksikliği anemisi de vardı.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan 29 olgunun demografik ve hematolojik özellikleri tablo XI'de özetlenmiştir. 29 olgunun 15'i kız, 14'ü erkek, yaşları 14-20 ($\bar{x} \pm SD: 16.2 \pm 1.6$) arasındadır. Olguların 21'i Antalya'lı, 3'ü Burdur'lu, diğerleri Ankara, Muğla, Konya, Erzincan ve Malatyalıydı.

Olguların tek tüp OFT hemoliz dağılımı %63-89 ($\bar{x} \pm SD: 81 \pm 7.1$), Hb değerleri 7.2-15.3 gr/dl ($\bar{x} \pm SD: 11.8 \pm 2.1$), hematokrit değerleri %21-45 ($\bar{x} \pm SD: 34 \pm 6.4$) bulundu. İki olgu dışında diğerlerinde KK'lerde morfolojik değişiklikler vardı. Olguların HbA₂ değerleri %2.7-4.1 ($\bar{x} \pm SD: 3.6 \pm 0.4$) bulundu. 29 olgunun 25'inde HbA₂ değerleri normal ortalama değerlerin üst sınırındaydı. Olguların serum demir değerleri ise %16-60 μgr ($\bar{x} \pm SD: 37.4 \pm 16.5$) bulundu. Üç olguda %16 μgr , altı olguda %20 μgr , beş olguda %28 μgr yani olguların yarısında serum demirleri oldukça düşüktü.

Beta-thalassemia trait ve demir eksikliği bulunan olguların liselere göre dağılımı tablo XII'de özetlenmiştir.

Antalya lisesinde 5 olguda beta-thalassemia trait (%1.25), 5 olguda demir eksikliği (%1.25); Çağlayan lisesinde 4 olguda beta-thalassemia trait (%2.27), 9 olguda demir eksikliği (%5.11); Endüstri Meslek lisesinde 1 olguda beta-thalassemia trait (%0.89), 1 olguda demir eksikliği (%0.89); İmam Hatip lisesinde 6 olguda beta-thalassemia trait (%5.66), 5 olguda demir eksikliği (%4.71); Kız Meslek lisesinde 2 olguda beta-thalassemia trait (%2.81), 3 olguda demir eksikliği (%4.22); Özel Antalya lisesinde 1 olguda beta-thalassemia trait (%3.12); Sağlık Meslek lisesinde 1 olguda beta-thalassemia trait (%2.63), 1 olguda demir

Tablo XI: DİRİR MİSİLLİĞİ AHERİSİ SAPTEAN OLGULANIN DEMOGRAFİK VE HEMATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

NO:	OLGU:	YAŞ: (yıl)	CİNS:	İBİLEKERİ: (Doğum yeri)	OPT: (%)	Hb: (gr/al)	Hct: (%)	PY: (KK'de morf.değ.)	HbA ₂ : (%)	SD: (% gr)
1	Z.U.	15	E	Antalya	88	14.9	40	+	3.5	20
2	R.K.	20	E	Burdur	81	12.7	35	+	2.8	20
3	H.T.	18	E	Antalya	88	14.2	40	N	3.5	44
4	Ö.Z.	16	E	Burdur	89	8.8	25	++	3.0	56
5	H.D.	15	K	Antalya	86	9.0	27	+	3.3	50
6	M.S.	18	K	Muğla	88	10.6	30	+	2.8	20
7	M.E.	17	E	Antalya	84	15.3	45	N	3.9	44
8	M.S.	15	E	Burdur	83	14.9	42	+	2.7	20
9	N.A.	16	K	Antalya	86	10.1	30	++	2.9	16
10	H.S.	16	E	Antalya	73	12.3	36	+	3.8	56
11	H.Y.	15	K	Ankara	82	9.5	27	++	4.1	56
12	S.A.	15	K	Antalya	73	13.5	39	+	3.7	28
13	H.B.	14	K	Antalya	79	10.7	30	+	4.0	60
14	S.E.	18	K	Antalya	86	13.2	39	+	3.8	60
15	A.A.	19	E	Antalya	88	10.7	32	+	3.6	28
16	N.B.	15	E	Antalya	88	7.2	21	++	3.8	60
17	F.A.	20	K	Erzincan	86	10.5	28	+	3.8	44
18	G.K.	15	K	Konya	78	12.4	36	+	4.1	56
19	M.E.	15	E	Antalya	87	13.0	39	+	3.9	20
20	A.Ü.	16	K	Malatya	83	9.4	30	++	3.6	38

Tablo XI: (Devam)

NO:	OLGU:	YAS: (yıl)	CINS:	MEMLEKETİ: (Doğum yeri)	OPT: (%)	HB: (gr/dl)	Hkt: (%)	PY: (KK'lerde morf. değ.)	HB _{A2} : (%) ²	SD: (% per)
21	Ö.E.	15	K	Antalya	76	13.1	40	+	3.7	44
22	B.A.	16	E	Antalya	72	12.4	32	+	4.1	56
23	E.Ç.	17	K	Antalya	75	13.3	35	+	3.8	16
24	M.D.	16	K	Antalya	87	14.1	40	+	3.8	16
25	K.D.	15	E	Antalya	79	8.2	23	+	3.6	28
26	Ö.B.	16	K	Antalya	66	11.2	32	+	3.9	28
27	B.K.	16	E	Antalya	84	11.9	34	+	4.1	28
28	E.E.	14	E	Antalya	63	13.5	40	+	4.1	20
29	Ş.E.	17	K	Antalya	72	12.4	32	+	4.1	56

Table XII: ANTALYA'DAKİ LİSELERE GÖRE BULGULARIN BAŞLIĞI

LİSE ADI	KATILAN ÖĞRENCİ SAYISI	BETA-THALASSEMİA TRAIT		DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	
		n	%	n	%
Antalya L.	400	5	1.25	5	1.25
Çağlayan L.	175	4	2.27	9	<u>5.11</u>
Endüstri M.L.	112	1	0.89	1	0.89
İmam Hatip L.	106	6	<u>5.66</u>	5	4.71
Kız Meslek L.	71	2	2.81	3	4.22
Özel Ant. L.	32	1	3.12	-	-
Sağlık M.L.	38	1	2.63	1	2.63
Teknik L.	17	-	-	-	-
Ticaret L.	120	2	1.88	4	3.77
Y.Selim L.	26	-	-	1	3.84
TOPLAM	1097	22	2.00	29	2.64

eksikliği (%2.63);Ticaret lisesinde 2 olguda beta-thalassemia trait (%1.88), 4 olguda demir eksikliği (%3.77);Yavuz Selim lisesinde 1 olguda demir eksikliği (%3.84) bulundu.

Beta-thalassemia trait oranı en yüksek İmam Hatip lisesinde bulundu (%5.66),bu okulun öğrencilerinin %69.8'i Antalya'lıydı.Demir eksikliği oranı en yüksek Çağlayan lisesinde bulunmuştur ki bu okula gelen öğrencilerin çoğunluğu düşük sosyoekonomik çevredendi.

Bulularımızı özetleyecek olursak:

1.Tek tüp OFT 1097 olguya uygulandı,1014 negatif (%92.44),29 şüpheli (%2.65),54 pozitif (%4.91) sonuç elde edildi.

2.HbA₂ değeri yüksekliğiyle karakterize beta-thalassemia trait sayısı 22,sıklığı %2 bulundu.743 Antalyalı öğrencide 15 beta-thalassemia trait bulundu (%2.01).

3.Serum demiri 37 olguda düşüktü,yalnız sekiz olguda aynı zamanda HbA₂ yüksekliği vardı.Bu nedenle sadece demir eksikliği anemisi bulunan olgu sayısı 29,sıklığı %2.64'tür.

4.HbA₂ ve serum demir değerleri 32 olguda normal bulundu.Bu olgular yalancı pozitif olarak kabul edildi.Sıklığı %2.92'dir.Bunlar alfa-thalassemia veya beta-thalassemiyanın nadir formları olabilir,bu yönden incelenmesi uygun görüldü.

5.Demir eksikliği bulunan olguların 25'inde HbA₂ değerleri normal ortalama değerlerin üst sınırındaydı,üç aylık demir tedavisinden sonra bu olguların HbA₂ değerleri yeniden ölçülecek.

6.Beta-thalassemia trait oranı en yüksek İmam Hatip lisesinde (%5.66), demir eksikliği anemisi en yüksek Çağlayan lisesinde (%5.11) bulundu.

TARTIŞMA

Giriş bölümünde değindiğimiz gibi toplum taraması, hereditör hastalıklardan korunmada en önemli adımdır. Otozomal resessif hastalıklarda taşıyıcılar genellikle sağlıklıdır. ve taşıyıcı olduklarından habersizdir. Ancak kendileri gibi diğer bir taşıyıcıyla evlenirlerse çocuklarında belli oranda hastalık görülür. Hastalıktan korunmada ise yegane etkili yaklaşım, hasta çocuk dünyaya gelmeden anne ve babanın uygun testlerle incelenmesidir. (1,3,11,12,13,14,15,16,17)

Toplum taramalarında kullanılacak yöntemlerin güvenilir, spesifik, ucuz, kolay uygulanabilir ve kısa zamanda sonuç alınabilir olması gerekmektedir. (1,3)

Thalassemia olgularında, diğer otozomal resessif geçen hastalıklarda olduğu gibi, altta yatan moleküler genetik defekti düzeltmek mümkün olmadığından tedavi hastalığın ikincil semptomlarını önlemeye yöneliktir. (1,3,9,11,12,13,14,15,16,17,23,24,25,35)

Başta Akdeniz ülkeleri olmak üzere thalassemia sendromlarının sağlık sorunu olduğu tüm ülkelerde önleyici yöntemler için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. (1,3)

Thalassemia sendromlarında Cao ve arkadaşlarının önerdikleri kitle tarama şeması çok benimsenmektedir. Bu tarama şeması incelendiğinde yapılan tetkikler sırasıyla ECV, EOHb, tek tüp OFT, Hb elektroforezi, HbA₂ ölçümü, HbF ölçümü ve dağılımı, SD ve TDBK, inklüzyon cisimi aranması, globin zincir çalışmaları ve alle çalışması yer almaktadır. (21,22)

Beta-thalassemia trait taramasında en kesin tanı yöntemi HbA₂ ölçümü olmasına rağmen, her yerde özellikle toplum taramasında kullanılması ekonomik ve pratik yönden zordur. (1,3,9,10). Bu taramada ölçülecek HbA₂ sayısını azaltmak için ECV, EOHb ve tek tüp OFT gibi ilk eleme testlerinin yapılması uygun olur. (1,3). ECV ve EOHb elektronik aletlerle yapıldığından, bu aletlerin her yerde bulunması zordur ve ayrıca kullanılmasında teknik elemanlar gerekmektedir. Bu nedenle, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, tek tüp OFT en uygun

ilk eleme yöntemi olarak kullanılabilir.(3)

1945 yılında Silvestroni ve Bianco tarafından uygulanmaya başlanan OFT, KK'lerin hipotonik tuzlu su içinde osmotik direncinin ölçümüne dayanan bir testtir. O zamandan beri çeşitli merkezlerde değiştirilerek kullanılmıştır. (18,19,20,21,22,77,78,79,86,87)

Silvestroni, Bianco ve arkadaşları İtalya'nın Latium bölgesinde 1975-1979 yılları arasında 138.501 lise öğrencisini tarayarak 3343 (%2.41) beta-thalassemia trait saptadılar. Taramada ilk eleme olarak tek tüp OFT ve periferik yayma kullandılar. İkinci safhada diğer tanı testlerini yaptılar. Sonuçta beta-thalassemia trait bulunan olguların geriye dönüp tek tüp OFT ve periferik yaymalarına baktıklarında %88 olguda tek tüp OFT pozitif ve KK'de morfolojik değişiklikler buldular. Olguların %10'unda ya OFT pozitif veya KK morfolojik değişiklikleri vardı. %2 olguda ise OFT negatif ve KK morfolojisinin normal olduğunu gördüler. (18,19)

Cao ve arkadaşları 1978'de Sardinia adasında yaptıkları toplum taramasında EOY, tek tüp OFT ve diğer tanı testleri kullanarak %12.6 beta-thalassemia trait saptadılar. Tek tüp OFT'de %0.4 NaCl kullandılar, %6.5 oranında yalancı pozitif sonuç elde ettiler. (21,22)

Son yıllarda bir çok araştırmacılar çeşitli ülkelerde beta-thalassemia trait taraması yaparken değişik solüsyonlarda OFT ile olumlu sonuçlar aldılar. (77,78,79,86,87)

Beta-thalassemia trait taramasında tek tüp OFT'nin önemini gösteren en önemli çalışma Kattamis, Efremov ve Pocrakul tarafından 1981'de Yunanistan, Yugoslavya ve Tayland'da yapılmıştır. Bu üç grup tarafından yapılan çalışmada üç değişik solüsyonda (%0.36 tamponlu NaCl, %0.32 tamponlu NaCl, Tyrode solüsyonu) tek tüp OFT değişik gruplarda uygulanmıştır. Beta-thalassemia traitlerde %0.32 tamponlu NaCl ve Tyrode solüsyonunda tek tüp OFT %80 pozitif sonuç verirken, %0.36 tamponlu NaCl solüsyonunda %96-100 pozitif sonuç vermiştir. Buradan %0.36 tamponlu NaCl solüsyonunda tek tüp OFT'nin çok hassas ve etkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde %9.1 yalancı pozitif, beta-thalassemia

traitlerde %2 yalancı negatif sonuç alınmıştır. Bunun yanında demir eksikliği anemisi ve alfa-thalassemia traitlerde %80, HbE traitlerde %68, HbS traitlerde %40 ve nadir Hb variantlarında %78 tek tüp OFT pozitif sonuç vermiştir. (20)

Kattamis ve arkadaşları 1981'de Yunanistan'ın Lesbos adasında, %0.36 tamponlu NaCl solüsyonuyla tek tüp OFT'nin beta-thalassemia traitlerde %99 pozitif, sağlıklı kişilerde %9.4 yalancı pozitif olduğunu göstermişlerdir. (86)

Biz de çalışmamızda, diğer çalışmalarda olduğu gibi, lise öğrencilerini seçtik. Nedeni ise, thalassemia hakkında verilen bilgileri daha iyi anlamaları, bu konuda daha bilinçli olmaları dolayısıyla rahat diyalog kurulması ve evlenme öncesi uygun yaşta olmalarıdır.

Çalışmamız Silvestroni, Bianco ve arkadaşlarının Latium bölgesi lise öğrencilerinde yaptıkları çalışma gibi dört safhada gerçekleşti. (18,19). Birinci safhada thalassemia hakkında bilgi verildi, ikinci safhada 1097 öğrenciye %0.36 tamponlu NaCl solüsyonunda tek tüp OFT, üçüncü safhada tek tüp OFT pozitif ve şüpheli olan 83 öğrenciye Hb, Hkt, PY, SD ve Hb elektroforezi uygulandı. Dördüncü safhada bu çalışmalar sonucu beta-thalassemia trait ve demir eksikliği anemisi bulunan olgular hastaneye davet edilerek genetik danışma ve demir tedavisi verildi.

Çalışmaya katılan 1097 olgudan 22'sinde beta-thalassemia trait (%2), 29'unda demir eksikliği anemisi (%2.64) ve 32'sinde yalancı pozitiflik (%2.92) saptandı. Retrospektif çalışma yapmadığımızdan beta-thalassemia trait ve demir eksikliği anemisinde yalancı negatiflik sonuçlarını bilemiyoruz.

%0.36 tamponlu NaCl solüsyonunda tek tüp OFT sonuçlarımız Yunanistan, Yugoslavya ve Tayland serileriyle karşılaştırıldığında uygunluk gösteriyordu. (Tablo XIII). Yunanistan'da iki ayrı seride %91.6 ve %89.6, Yugoslavya'da %84.1 ve Tayland'da %82.9 negatif sonuç alınırken Antalya'da %92.4 negatif sonuç alınmıştır. Böylece diğer çalışmalarda da olduğu gibi yaklaşık %90 kişi ilk adımda elenmiş oluyor ve diğer pahalı testler daha az kişiye uygulanacağından ekonomik yönden avantaj sağlanıyor.

Tablo XIII: YUNANİSTAN, YUGOSLAVYA, TAYLAND VE ANTALYA'DA SAĞLIKLI KİŞİ-LERDE YAPILAN %0.36 TAMPONLU TUZLU SUDA TEK TÜP OFT SONUÇLARI

TESTİN YAPILDIĞI YER	NEGATİF		ŞÜPHELİ		POZİTİF		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yunanistan ^(x)	110	91.6	-	-	10	8.4	120	100
Yunanistan ^(x)	269	89.6	-	-	31	10.4	300	100
Tayland ^(xx)	29	82.9	2	5.7	4	11.4	35	100
Yugoslavya ^(xxx)	323	84.1	24	6.2	37	9.6	384	100
Antalya	1014	92.4	29	2.7	54	4.9	1097	100

(x):Kattamis ve ark.(1981)

(xx):Pootrakul(1981)

(xxx):Efremov (1981)

Biz tek tüp OFT pozitif veya şüpheli bulunan olgular arasında diğer laboratuvar incelemeleri normal olan 32 kişi saptadık; bu, 1097 olguda %2.92 yalancı pozitifliği yansıtır. Oysa sağlıklı kişilerde aynı solüsyonla tek tüp OFT yapılan Yunanistan + Tayland serisinde %9.1, Yunanistan (Lesbos adası) serisinde %9.4 ve Yugoslavya serisinde %5.7 yalancı pozitif sonuçlar elde edilmiştir. (20,86). (Tablo XIV). Bu yalancı pozitiflerin bir kısmının alfa-thalassaemia trait veya beta-thalassaemianın diğer nadir formları olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda olduğu gibi, test daha dikkatli yapıldığında yalancı pozitiflik oranının daha düşük çıkacağını vurguluyoruz.

Tablo XIV: YUNANİSTAN + TAYLAND, YUNANİSTAN, YUGOSLAVYA VE ANTALYA'DA %0.36TAMPONLU TUZLU SUDA TEK TÜP OFT YALANCI POZİTİFLİK SONUÇLARI

TESTİN YAPILDIĞI YER	SAĞLIKLI OLGU SAYISI	YALANCI POZİTİF	
		n	%
Yunanistan+Tayland ^(x)	455	41	9.1
Yunanistan (Lesbos) ^(xx)	308	29	9.4
Yugoslavya ^(xxx)	384	22	5.7
Antalya	1097	32	2.9

(x):Kattamis, Pootrakul (1981)

(xx):Kattamis ve ark. (1981)

(xxx):Efremov (1981)

Çalışmamızda beta-thalassaemia trait saptadığımız 22 olgunun geriye dönüp OFT sonuçları incelendiğinde %63.6 olguda pozitif, %36.4 olguda ise şüp-

heli pozitif olduğunu gördük. Demir eksikliği anemisi saptadığımız 29 olgunun OFT sonuçları incelendiğinde ise %58.6 pozitif ve %41.4 şüpheli pozitif olduğunu gördük. Retrospektif olarak, diğer çalışmalarda tek tüp OFT'nin beta-thalassemia traitlerde %96-100, demir eksikliği anemisinde %80 civarında pozitif olduğunu görüyoruz. (20). Buradan tek tüp OFT'nin özellikle iki amaca yönelik olduğunu söyleyebiliriz.

Beta-thalassemia trait saptadığımız olguların geriye dönüp periferik yaymalarını değerlendirdiğimizde bir olgu dışında diğerlerinde KK'lerde morfolojik değişiklikler vardı. (Tablo X). Silvestroni, Bianco ve arkadaşlarının yaptıkları taramada ilk adımda tek tüp OFT ve periferik yayma incelendi. Beta-thalassemia traitlerin %98'inde tek tüp OFT pozitif ve KK'de morfolojik değişiklikler olduğunu gösterdiler. (18). Buradan şu sonucu çıkarabilirsiniz: Diğer testlerin yapılamadığı durumlarda her yerde rahat ve kolay yapılabilen tek tüp OFT ve periferik yayma ile beta-thalassemia traitlerin yaklaşık %98'ini saptayabiliriz.

Demir eksikliği anemisi olan 29 olgunun HbA₂ düzeyleri $\bar{x} \pm SD: 3.6 \pm 0.4$ bulundu (Tablo VIII). Normal değerlerimiz ise 3.1 ± 1.02 idi. 29 olgunun 25'inde HbA₂ düzeyi normal ortalama değerlerin üst sınırındaydı. Bunun yanında beta-thalassemia traitli olgularımızın sekizinde de serum demir düzeyi düşüktü. Düşük serum demir düzeyinin HbA₂ düzeyini düşürdüğünü ve demir tedavisinden sonra HbA₂ düzeylerinde bir yükselme olduğunu yapılan çalışmalar göstermiştir. (1, 9, 70, 71). Bu nedenle serum demir düzeyi düşük olan olgularımıza 5 mg/kg/gün demir tedavisi vererek, 3 aylık bir tedaviden sonra Hb elektroferezlerini yeniden yapmayı planladık. Bu tedavi sonrası beta-thalassemia trait sayısında artma olabileceğini tahmin ediyoruz.

1097 olgunun %67.7'si Antalya'lı, %32.3'ü diğer illerden Antalya'ya gelip yerleşen öğrencilerdi. Beta-thalassemia trait sıklığı Antalyalı öğrenciler arasında %2.01, diğer illerden gelen öğrenciler arasında ise %1.97 bulundu. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda beta-thalassemia trait sıklığı güney illerde genel topluma göre daha yüksek bulunmuştur. (1, 3, 18, 19, 21, 22, 88). Biz de

çalışmamızda Antalya'da daha yüksek sıklık bekliyorduk. Düşük bulma nedenlerimiz, olgularımızı basit örnekleme yöntemiyle öğrenciler arasından rastgele seçtiğimizden öğrencilerin ancak %70'i Antalya'lı bulundu. Bu oran %100 olsaydı sıklık artabilirdi. İkinci bir neden de, daha önce değindiğimiz gibi, demir eksikliği tesbit ettiğimiz olgular arasında demir tedavisinde sonra yüksek sayıda beta-thalassemia trait beklememizdir.

Okullara göre en yüksek beta-thalassemia trait sıklığı İmam Hatip Lisesinde (%5.66), en düşük oran ise Endüstri Meslek Lisesinde (%0.89) bulundu. Her iki okulun da %70'i Antalyalı öğrenciler olmasına rağmen bu farklılık çalışmaya katılan öğrenci sayısının az olmasına bağlanabilir.

Demir eksikliği anemisi ise Çağlayan lisesi (%5.11) ve İmam Hatip lisesi (%4.71) gibi öğrencilerinin çoğunluğu düşük sosyoekonomik bölgelerden gelen liselerde en yüksekti.

Türkiye'de tek tüp OFT ile herhangi bir tarama yapılmadığından bulgularımızı karşılaştıramıyoruz.

Çalışmamız süresince okullarda thalassemia hakkında bilgiler vermemiz tüm öğrenciler arasında geniş ilgi uyandırdı. Rastgele seçilen öğrenciler dışında gönüllü olarak başvuran epeyce öğrenciye de tek tüp OFT uyguladık, fakat istatistiksel değerlendirme sonuçlarını etkilememesi için bunları çalışmaya kaydetmedik. Çalışma sonuçları okullara ve ailelere bildirildiğinde bir kaç aile dışında ters tepkiler görmedik. Öğrenciler ve aileler çalışmadan memnun kaldıklarını ve buna benzer çalışmaların tüm topluma uygulanması için öneride bulundular. Beta-thalassemia trait saptanan öğrenciler ve ailelerine hastanede ayrıntılı genetik danışma verildi.

Thalassemia olgularındaki moleküler genetik bozukluğu bugün için düzeltmek mümkün değildir. Tedavi ancak hastalığın ikincil sorunlarını düzeltmeye yöneliktir. Özellikle thalassemia majorlu olguların ciddiyeti ve ağırlığı gözönüne alınacak olursa, hasta çocuğun doğumunun engellenmesi en doğru yoldur. Böylece thalassemiada koruyucu tedavi ön plana geçmektedir. Gerçekten yararlı olabilmek için annenin hiç bir hasta çocuk doğurmadan önce ailenin hastalık hak-

kında uyarılması gerekmektedir. Bu ise iyi bir heterozigot araştırmasıyla toplum taranarak ilerideki risk yönünden bireylerin uyarılmasıyla gerçekleştirilir. (1,3,9,10,11,12,13,14,15,16,17,17,24,30,32,35,36)

D.S.Ö. toplantısında da vurgulandığı gibi toplum taramaları, genetik danışma ve antenatal tanı yöntemleri, bugün bir çok ülkede homozigot beta-thalassemiyalı doğum oranını büyük ölçüde azaltmıştır. Toplum taramalarında özellikle gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de ekonomik, spesifik, güvenilir bir yöntem olan tek tüp OFT tercih edilmelidir. (3)

Tek tüp OFT'nin beta-thalassemia traitleri saptaması yanında ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olan demir eksikliğini de ortaya çıkarması dikkate alınmalıdır.

Yaptığımız okul taraması özellikle beta-thalassemia riski yüksek olan güney bölgemizde tüm topluma uygulanmalıdır. Böylece toplumda gerçek sıklık ortaya çıkacak ve beta-thalassemiyanın bu yörelerde ne kadar ciddi sorun olduğu belirlenecektir. Taşıyıcıların belirlenmesiyle bunların evlenmesi veya çocuk yapması engellenerek, bu ciddi hastalığın önüne geçilmiş olunacaktır.

Sonuçta diyebiliriz ki, TEK TÜP OSMOTİK FRAGİLİTE TESTİ;

1. Beta-thalassemia traitde spesifiktir.

2. Her yerde kolay uygulanabilir.

3. Pratikdir.

4. Oldukça ekonomiktir.

5. Kısa zamanda geniş halk kitleleri taranabilir.

6. Aynı zamanda demir eksikliğini de ortaya çıkarır.

7. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde beta-thalassemia trait taraması yanında demir eksikliği taraması için de ideal bir testtir.

ÖZET

Bu çalışma 1982-1983 öğretim yılında Antalya merkezinde bulunan lise ve dengi okullardaki sağlıklı öğrenciler arasında basit örnekleme yöntemiyle seçilen 1097 öğrencide yapılmıştır.

Tek tüp OFT'nin beta-thalassemia trait taramasında etkinliği yapılan çalışmalarda olumlu bulunduğundan, bu 1097 öğrenciye parmak ucundan alınan kanla tek tüp OFT uygulanmıştır.

Tek tüp OFT negatif çıkan 1014 öğrenci ilk adımda beta-thalassemia trait yönünden elenmiş oldu. Geri kalan 83 öğrenciye Hb, Hkt, PY, SD ölçümü ve Hb elektroforezi uygulandı.

Çalışmada, 22 öğrencide beta-thalassemia trait (%2), 29 öğrencide demir eksikliği anemisi (%2.64), 32 öğrencide yalancı pozitiflik (%2.92) bulundu. Tüm öğrencilere tek tüp OFT ile beraber aynı zamanda Hb elektroforezi uygulanmadığından testin yalancı negatifliği hakkında bilgi veremiyoruz.

Bu taramayla beta-thalassemia trait yanında, demir eksikliği anemisi tesbit etmemiz ve bu olguların tedavisi de çalışma amacı yönünden dikkate alınmalıdır.

Toplum taramalarında, özellikle bizim ülke gibi gelişmekte olan ülkelerde tek tüp OFT çok basit, beta-thalassemia trait için spesifik, her yerde uygulanabilen ve pratik olan bir yöntemdir.

Yaptığımız bu çalışma Türkiye çapında, özellikle riski yüksek olan güney illerimizde yaygınlaştırılmalıdır. Böylece Türkiye'de beta-thalassemia trait sıklığı hakkında daha sağlıklı sonuçlar elde edilmiş ve taşıyıcılar saptanarak homozigot beta-thalassemianın önlenmesinde en önemli adım atılmış olur.

KAYNAKLAR

1. Weatherall, D.J., Clegg, J.E.: The thalassaemia syndromes (3rd edition)
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1981
2. Bunn, H.F., Forget, B.G., Ranney, H.M.: Human hemoglobins Philadelphia, W.B.
Sounders Company, 1977
3. WHO Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. Report of
a WHO working group on the community control of hereditary anemias.
No HMG/WG/81.4 Geneva, WHO, 1981
4. Aksoy, M., İkin, E.V., Maurant, A.E., and Lehmann, H.: Blood groups, Hemoglobins and
Thalassaemia in Turkish in Southern Turkey and Eti Turks. J. Brit. Med. 2:937, 1958
5. Aksoy, M. and Erdem, Ş.: Abnormal hemoglobins and thalassaemia in Eti Turks
living in Antakya. Med. Bull. İstanbul, 1:296, 1968
6. Aksoy, M., Dinçol, G. and Erdem, Ş.: Survey on hemoglobin variants beta-thalasse-
mia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in
Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya).
Hum. Hered. 30:3, 1980
7. Çavdar, A.O., Arcasoy, A.: The incidens of beta-thalassaemia and abnormal hemog-
lobins in Turkey. Acta Hemat. 45:312, 1971
8. Çavdar, A.O., and Arcasoy, A.: Hemoglobin A₂ (B₂) abnormality in Turkey.
Clin. Sci. 10:248, 1973
9. Arcasoy, A., Çavdar, A.O., Cin, Ş., Gözdeşoğlu, S., Babacan, E., Erten, J., Ertem, U.,
ve Cöğüş, S.: Türkiye'de thalassaemia ve anormal hemoglobin insidansı. Nuray
Matbaası, Ankara, 1978
10. Arcasoy, A., Çavdar, A.O.: Türkiye'de thalassaemia insidansı. Thalassaemia simpoz-
yumu, TBTA, Ankara, 1981
11. Population screening for carriers of recessively inherited disorders.
(Editorial) Lancet, 27:679, 1980
12. Modell, B., Mauzouras, M., Camba, L., Ward, R.H.T., Fairweather, D.V.I.: Population
screening for carriers recessively inherited disorders. Lancet, 11:806, 1980
13. Mauzouras, M., Ioannou, P., Camba, L., and Modell, B.: Thalassaemia as model recessive

- genetic disease in the community. *Lancet*, 13:574, 1980
14. Cao, A., Furbetta, M., Galanello, R.: Screening for thalassemia. *Lancet*, 29:1189, 1980
15. Barrai, I. and Vullo, C.: Screening for beta-thalassemia heterozygotes. *Lancet*, 6:1257, 1980
16. Loukopoulas, D., Tassiopoulou, A., Fessas, P.: Screening for thalassemia. *Lancet*, 29:1188, 1980
17. Aksoy, M.: Beta-thalassemiada genetik danisma ve proflaksi. *Thalassemia simpozumu*, TBTAk, Ankara, 1981
18. Silvestroni, E., Bianco, I., Graziani, B., Carboni, C., and D'arca, S.U.: First premarital screening of thalassemia carriers in intermediate schools in Latium. *Journal of Medical Genetics*, 15:202, 1978
19. Silvestroni, E., Bianco, I., Graziani, B., Carboni, C., Valente, M., Lerone, M., and D'arca, S.U.: Screening of thalassemia carriers in intermediate schools in Latium. Results of four year's work. *Journal of Medical Genetics*, 17:161, 1980
20. Kattamis, C., Efremov, G., and Pootrakul, S.: Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detecting beta-thalassemia trait. *Journal of Medical Genetics*, 18:266, 1981
21. Cao, A., Galanello, R., Furbetta, M.P., Garbato, L., et al.: Thalassemia types and their incidence in Sardinia. *Journal of Medical Genetics*, 15:443, 1978
22. Cao, A., Furbetta, M., Galanello, R., Melis, A., Angius, A., et al.: Prevention of homozygous beta-thalassemia by carriers screening and antenatal diagnosis in Sardinia. *Am. J. Human Genet.* 33:592, 1981
23. Weatherall, D.J., Clegg, J.B.: Molecular basis of thalassemia. *Br. Med. Bull.* 32:262, 1976
24. Neinhuis, A.W., Propper, R.D.: The thalassemias, Disorders of hemoglobin synthesis. In. (Eds) Nathan, D.G., Oski, F.A.: *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia; W.B. Saunders Comp. 1981
25. Willoughby Michael, L.N.: *Pediatric Hematology*, Edinburg, Churchill, Livingstone, 1977
26. Wood, V.G.: Hemoglobin synthesis during human fetal development. *Br. Med. Bull.* 32:282, 1974

- 27.Çavdar,A.O.:Anormal hemoglobinler (hemoglobinopatiler) ders notları,1979
- 28.Altay,Ç.:Hemoglobinopatiler I:Thalassemia sendromları.Katkı,3 (9/2):1068,1982
- 29.Dhene-Frempong,K.,Schwartz,E.:Clinical features of thalassemia.
Ped.Clin.North.Am. 27:403,1980
- 30.Arcasoy,A.,Çavdar,A.O.:Thalassemia sendromları,homozigot ve heterozigot thalassemiada klinik,hematolojik ve genetik analiz.A.Ü.Tıp Fak.Mec.Supp.35,1970
- 31.Arcasoy,A.:Thalassemia sendromları ders notları,1979
- 32.Burka,E.R.:The pathogenesis of thalassemia.In abstracts of International Istanbul Symposium on abnormal hemoglobins and thalassemia (Istanbul,August, 24-27,1974) TETAK,Ankara,1975
- 33.Çavdar,A.O.:Thalassemiada bioşimik ve genetik değişiklikler.Ankara Üniversitesi Basımevi.Ankara,1973
- 34.Furbetta,M.,Tuveri,T.,Rosatelli,C.,et al:Molecular mechanism accounting for milder types of thalassemia major.J.Pediatrics.103:35,1983
- 35.Modell,B.:Management of thalassemia major.Br.Med.Bull. 32:270,1976
- 36.Aksoy,M. and Erdem,Ş.:The thalassemia syndromes.Acta-haemat. 24:291,1965
- 37.Modell,C.B. and Beck,C.:Long-term desferroxamine threapy in thalassemia.
Ann.N.Y.Acad. Sci. 232:201,1974
- 38.Charlton,R.W.,and Bothwell,I.H.:Iron,ascorbic acid and thalassemia.Birth Defects,12:63,1976
- 39.Kattamis,C.,Toliliatds,N.,et al.:Growth in children with thalassemia:Effect of different transfusion regimens.Arch.Dis.Child. 45:502,1970
- 40.Arcasoy,A.,Çavdar,A.O.:Growth retardation in beta-thalassemia (Editorial correspondence) J.Pediatrics,99 (4):671,1981
- 41.Öner,G.,Bor,N.:Serum somatomedin-A activity and insülin levels in zinc deficiency.Nutr.Rep.Int. 18:749,1978
- 42.Ertuğ,H.:Homozigot beta-thalassemiada çinko tedavisi.Uzmanlık tezi,Ankara,1980
- 43.Arcasoy,A.,Çavdar,A.O.,Ertuğ,H.,Gürpınar,F.:Zinc treatment in homozygous beta-thalassemia (A preliminary study).International Istanbul Symposia on haematology,1981
- 44.Arcasoy,A.,Çavdar,A.O.,Ertuğ,H.:Thalassemia ve çinko tedavisi.Thalassemia

- simpozyumu, TBBAK, Ankara, 1981
45. Mc Intosh, N.: Endocrinopathy in thalassemia major. *Arch. Dis. Child.* 51:195, 1976
 46. Flynn, D.M., Fairney, A., Jackson, D. and Clayton, E.E.: Hormonal changes in thalassemia major. *Arch. Dis. Child.* 51:828, 1976
 47. Luhby, A.L., Cooperman, J.M. et al.: Folic acid deficiency in thalassemia major. *Lancet* 2:490, 1961
 48. Luhby, A.L., Cooperman, J.M. et al.: Vitamin B₁₂ metabolism in thalassemia major. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 165:443, 1969
 49. Prasad, A.S., Diwany, M., Gabr, M., Sanstead, H.H., Mokhtar, N. and Hefny, A.E.: Biochemical studies in thalassemia. *Ann. Inter. Med.* 62:87, 1965
 50. Arcasoy, A., and Çavdar, A.O.: Changes of trace minerals in thalassemia. *Acta Haemat.* 53:341, 1965
 51. Arcasoy, A., and Çavdar, A.O.: Zinc deficiency in beta-thalassemia (letter) *J.R. Soc. Med.* 75 (8):671, 1982
 52. Doğru, Ü., Arcasoy, A. and Çavdar, A.O.: Zinc levels of plasma, erythrocyte, hair and urine in homozygote beta-thalassemia. *Acta Haemat.* 62:41, 1979
 53. Saenger, P., Schwartz, E., Mankenson, A.L., Graziano, J.H., New, M.I. and Hilgartner, M.W.: Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *J. Pediatrics* 96:214, 1980
 54. Nechelers, T.F., Chong, S. et al.: Intensive transfusion therapy in thalassemia major. An eight year follow up. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 232:179, 1974
 55. Weinär, M., Kartpatkin, N., et al.: Cooley's anemia: High transfusion regimen and chelation therapy. Results and Perspective. *J. Pediatr.* 92:653, 1978
 56. Pippard, M.J., Callender, J.T., et al.: Prevention of iron loading in transfusion dependent thalassemia. *Lancet* 1:1178, 1978
 57. Modell, B., et al.: Survival and desferrioxamine in thalassemia major. *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 10(284):1091, 1982
 58. Murray, A.: Survival an desferroxamine in thalassemia major (letter) *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 8:(284):1401, 1982
 59. Wolman, I.J.: Transfusion therapy in Cooley's anemia: Growth and health as

- related to long range hemoglobin levels. A progress report. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 119:736, 1964
60. Brook, C.G., Thompson, E.N. et al.: Growth in children with thalassemia major - an effect of two different transfusion regimens. *Arch. Dis. Child.* 44:612, 1969
61. Propper, R.D., Button, L.N., et al.: New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood.* 55:55, 1980
62. Aksoy, M.: Beta-thalassemiada tedavi yöntemleri. *Thalassemia simpozyumu, TBTAk*, Ankara, 1981
63. Cohen, A., Martin, M., and Schwartz, E.: Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia. *J. Pediatr.* 99:689, 1981
64. Graziano, J.H., Piomelli, S., Hilgartner, M., Giardina, P., Karpatkin, M., Andrew, M., Iacano, N., Seaman, C.: Chelation therapy in beta-thalassemia major III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J. Pediatr.* 99:695, 1981
65. Alarcon, P.A., Donovan, M.E., Forbes, G.B., Landau, S.A., Stockman, J.A.: Iron absorption in thalassemia syndromes and its inhibition by tea. *New England Journal of Med.* 100:5, 1979
66. Propper, R., Schurn, V.D., Nathan, D.G.: Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload. *N. Eng. J. Med.* 294:1421, 1976
67. Aksoy, M.: Thalassemia intermedia? A genetic study in 11 patients. *J. Med. Genet.* 7:47, 1970
68. Aksoy, M., Dinçol, G., Erdem, S.: Different types beta-thalassemia intermedia. A genetic study in 12 patients. *Acta haemat.* 59:178, 1978
69. Aksoy, M., Bernek, E., Almış, G., Kutlar, B.: Beta-thalassemia intermedianın çeşitli tipleri. *Thalassemia simpozyumu, TBTAk*, Ankara, 1981
70. Wasi, P., Distangsingchan, P., Nakorn, S.: The effect of iron deficiency on the levels of hemoglobin A₂ and E. *J. Lab. Clin. Med.* 71:85, 1968
71. Galanello, R., et al.: Hemoglobin A₂ in iron deficient beta-thalassemia heterozygotes. *Hemoglobin*, 5 (6):549, 1981
72. Aksoy, M., Almış, G., Bernek, E.: Globin chain synthesis in beta-thalassemia with normal hemoglobin A₂ and F. *Hemoglobin*, 3:263, 1979

73. Aksoy, M., Erdem, S., Dinçol, D.: Beta-thalassemia with normal levels of hemoglobins F and A₂ simple heterozygous and homozygous forms and doubly heterozygous state with beta-thalassemia with increased hemoglobin A₂ study in seven families. In: International Istanbul symposium on abnormal hemoglobins and thalassemia. Ed. M. Aksoy, Ankara, Turkey, 1975
74. Rossiter, M.A., Solomon, M., Marsh, G.R., Reeve, J.D., Peckham, C.S.: Education, screening and genetic counselling in thalassemia. *Br. Med. J.* 6:678, 1980
75. Silvestroni, E., Bianco, I.: Education, screening and genetic counselling in thalassemia. *Br. Med. J.* 12:149, 1980
76. Lawrence, F., Peter, T.R., and Mack, L.J.R.: Genetic counselling for beta-thalassemia trait following health screening in a health maintain comparison of programmed and conventional counselling. *Am. J. Human. Genet.* 33:984, 1981
77. Flatz, S.D., Flatz, G.: Population screening for beta-thalassemia. *Lancet* 20:638, 1980
78. Cantu-Rojnoldi, A., Ferrari, M., Pietri, S., Travi, H.: Glycerol lysis time for beta-thalassemia trait. *Lancet*, 20:638, 1980
79. Gottfried, E.L.: Screening for beta-thalassemia. *Lancet*, 11:606, 1980
80. Kazzain, E.H.: Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *N. Eng. J. Med.* 292:1125, 1975
81. Alter, B.P.: Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies and other hematologic diseases. *J. Pediatr.* 95:501, 1979
82. Alter, B.P.: Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: A status report. *Lancet*, ii:1152, 1981
83. Gürgey, A., Altay, Ç.: Thalassemia ve hemoglobinopatilerin prenatal tanısı. Thalassemia simpozyumu, TBTA, Ankara, 1981
84. Cao, A. et al.: Hematological and obstetric aspects of antenatal diagnosis beta-thalassemia: Experience with 200 cases. *J. Med. Genet.* 19(2):81, 1982
85. Çavdar, A.O., Arcasoy, A.: Hematologic and biochemical studies of Turkish children with pica. *Clin. Pediatr.* 11:215, 1972
86. Kattamis, C., Mallias, A., Mavromati, A.M., Matsaniotis, N.: Screening for beta-thalassemia. *Lancet*, 24:930, 1981
87. Screening for beta-thalassemia (Editorial) *Lancet*, 12:566, 1981
88. Cao, A. et al.: Beta-thalassemia types in southern Sardinia. *J. Med. Genet.* 18:196, 1981