

İZMİR'İN ÇEŞME ALAÇATI VE URLA İLÇELERİ'NDE BETA TALASEMİ TAŞIYICILIĞI

Gülersu İRKEN*, Nur OLGUN*, Erbil ÜNSAL, Seval COŞKUNKAN***,
Oya ALTUNGÖZ**, Namık ÇEVİK*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Laboratuvarı**

ÖZET

Beta Talasemi'de taşıyıcılar basit hematolojik tetkiklerle tanınabilmekte, prenatal tanı yapılabil-mekte, böylece mortalite ve morbidite azaltılmaktadır. Araştırmamızda, Beta Talasemi'nin yaygın olduğu bilinen Ege Adaları ve Balkanlar'dan göçmenliğin fazla olduğu İzmir'in Çeşme, Alaçatı ve Urla ilçelerinde prevalansının ortaya konması ve ailelere bu konuda eğitim verilmesi amaçlanmıştır. 1885 öğrenci "Hb-A₂ Yüksek Beta Talasemi Taşıyıcılığı", anormal hemoglobin varyantları ve demir eksikliği anemisi yönünden değerlendirilmiştir. Çeşme ve yöresi ile Alaçatı'da 1029 öğrenciden 46'sında Beta Talasemi Taşıyıcılığı saptanmıştır (%4.5). 6 olguda Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı ortaya çıkarılmıştır (%0.6), 4 olguda Demir Eksikliği Anemisi bulunmuştur. Urla'da yaptığımız tarama çalışmasına 856 öğrenci alınmış, 39 olguda Beta Talasemi Taşıyıcılığı saptanmıştır (%4.6), 8 olgu demir Eksikliği Anemisi olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Beta Talasemi taşıyıcılığı

SUMMARY

Thalassemias are a heterogeneous group of heritable hypochromic anemias in varying degrees of severity. The relatively high distribution of carrier state of Beta Thalassemia in western regions has made us do a detailed study in the vicinity of İzmir. 1885 students, aged between 10-14, were selected by sampling method. 1029 were in Çeşme, Alaçatı and its villages. Samples under 80 fL were investigated and 46 children (4.5%) were detected as carriers. In addition, 6 children (0.6%) were found to have Sickle cell anemia trait, 4 children had Iron Deficiency Anemia. In other study in Urla, 856 children were selected and 39 (4.6%) were found to have Beta Thalassemia Trait, 8 had Iron Deficiency Anemia. Genetic counseling was given to the parents.

Key words: Beta Thalassemia trait.

Talasemiler, kalıtsal genetik hastalıklar arasında dünyada en sık görülen gurubu oluşturur. Talasemilerin hafif formlarını içeren yetmiş milyon taşıyıcı ve ağır formlarının bulunduğu kırkikibin çocuk, her yıl dünya nüfusuna eklenmektedir (1). Talasemi hastalarında, diğer otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda olduğu gibi ekspresyonda varyasyonlar çok enderdir. Bunun nedeni, ilgili gen çiftinin ikisinin de mutant olması ve normal

fonksiyon gören bir eşi bulunmamasıdır. Ancak, diğer otozomal resesif hastalıklardan farklı olarak, Talasemiler ve diğer hemoglobinopatilerde taşıyıcılar basit hematolojik testlerle tanınabilmekte, böylece risk altındaki toplum saptanabilmektedir. Hasta doğacakları belirlenen homozigot çocukların prenatal tanısı yapılarak terapötik abortus şansı doğmaktadır (2).

Türkiye'de, diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi en sık görülen β -Talasemi tipi, Hb A₂ yüksekliğiyle karakterize olanıdır. Ülkemizdeki genel prevalansı %2.1 olmakla birlikte, Doğu Anadolu illerinden Erzurum'da %0.6'ya kadar düşmekte, Ege bölgesi'nde Muğla'da ise %6.6'ya çıkmaktadır (3). İzmir'de β -Talasemi taşıyıcılığının ortaya çıkarılması amacıyla şimdiye kadar 3 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar il sınırları içinde kalmış olduğu için, taşıyıcılığın yaygın olduğu tahmin edilen, Ege adaları ve Balkanlar'dan göçmenliğin fazla olduğu Çeşme, Alaçatı ve Urla'da β -Talasemi taşıyıcılığı prevalansının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

β -Talasemi taşıyıcılığı prevalansını ortaya koymak amacıyla Çeşme merkez, Çiftlik, Ovacık, İldırı ve Gemiyan köyleri ile Alaçatı ve Urla'da yaşları 10 ile 14 arasında değişen 1885 öğrenci çalışma kapsamına alınmıştır. Bu bölgelerdeki 10 ilk ve orta dereceli okula gidilmiş, öğrencilerden 4 ml EDTA'lı venöz kan örneği alınıp Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda "Coulter STKS" sayacı ile tam kan sayımı ile eritrosit indeksleri değerlendirilmiştir. Bunlardan ortalama eritrosit hacmi (OEH) 80 fL'nin altında olanlar ileri incelemeye alınmış ve bu olgularda "Quick Microcolon Chromatography" ile Hb A₂ ölçümü, selüloz asetat elektroforez "Beckman" ile pH 6'da hemoglobin elektroforezi yapılmıştır. Hb A₂ değeri \geq 4.0 bulunanlar β -Talasemi taşıyıcısı

olarak kabul edilirken Hb düzeyi 11 gr/dl'nin altında, mikrositozu olan ve eritrosit dağılım aralığı (RDW) değeri 15'in üstünde olanlar "Demir Eksikliği Anemisi" yönünden değerlendirilmişlerdir (4). İleri incelemeye alınan olgulardan 6'sında Hb-S taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu olgulara "Sodyum metabisülfid" kullanılarak oraklaşma testi yapılmış, hepsinde eritrositlerin oraklaştığı saptanmıştır (5).

BULGULAR

Çeşme ve yöresinde çalışma gurubunu oluşturan 1029 öğrencinin yaş ortalaması 13.15 ± 0.89 'dur. Bunlardan 486'sı kız (%47), 543'ü erkektir (%53). 310 olguda (%30) OEH 80 fL'nin altında bulunmuş ve ileri incelemeye alınmışlardır. Çeşme ve yöresi için elde edilen "Hb-A₂ yüksek β -Talasemi" prevalansı %4.5 bulunmuştur. İleri incelemeye alınan olgulardan 6'sında "Hb-S taşıyıcılığı" saptanmıştır. Bu sonuçla, Çeşme yöresinde "Orak Hücreli Anemi Taşıyıcısı" oranı %0.6, "Demir Eksikliği Anemisi" ise 4 olguda (%0.39) saptanmıştır.

İzmir'in Urla ilçesinde 856 öğrenci değerlendirmeye alınmıştır. Öğrencilerin yaş ortalaması 12.75 ± 1.19 bulunmuştur. Bunlardan 440 tanesi kız (%51.4), 416 tanesi erkektir (%48.6). 226 olguda (%26.4) OEH 80 fL'nin altında bulunmuş ve ileri incelemeye alınmışlardır. Urla ilçesinde Hb-A₂ yüksek β -Talasemi prevalansı %4.6 bulunmuştur. Eritrosit indekslerine dayanarak yapılan değerlendirmede, 8 olguda (%0.93) "Demir Eksikliği Anemisi" ortaya konmuştur (Tablo I).

Tablo I. Çeşme ve yöresi ile Urla'da ele alınan olguların analizi, Beta Talasemi ve Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı.

Bölge	Çeşme ve yöresi	Urla İlçesi
Öğrenci sayısı	1029	856
Yaş Amlığı	10-14	10-14
Kızlar	486 (%47)	440 (%51.4)
Erkekler	543 (%53)	416 (%48.6)
OEHS 80 il	310 (%30)	226 (%26.4)
Hb-A ₂ ≥ 4.0	46 (%4.5)	39 (%4.6)
Orak Hücreli Anemi Taşıyıcısı	%0.6	(-)

Beta Talasemi taşıyıcılarının OEHS'ne göre dağılımı tablo II'de görülmektedir. OEHS 75-80 il arasında olan olgu sayısı 47, taşıyıcılık oranı %55 bulunmuştur.

Tablo II. Beta Talasemi taşıyıcılarının OEHS'ye göre oransal dağılımı.

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

TARTIŞMA

Beta Talasemi Taşıyıcıları'nın belirlenmesinde, tarama yöntemlerinin ucuz ve pratikliği yanısıra güvenilirliği de önem taşır. Elektronik hücre sayıcılarıyla yapılan tam kan sayımı öncesinde, birinci basamak testi olarak yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip oz-

motik fragilite testleri ön planda kullanılmıştır. Bunlar içinde %0.36'lık NaCl solusyonu ile Flatz ve Flatz'ın tek tüp gliserinli ozmotik fragilite testi, en sık başvurulan yöntemlerdir (6-8). Günümüzde eritrosit indekslerinin hesaplanabildiği araçlarla ortalama eritrosit hacmi (OEHS) ve ortalama eritrosit hemoglobini (OEHS) değerleri en basit, en hızlı ve ekonomik olmalarıyla üst sıraya yerleşmişlerdir. Yunanistan, İtalya'nın Sardinya ve Ferrara bölgesi ve Kıbrıs gibi taşıyıcılık oranı yüksek bölgelerde anormal hemoglobinler de yüksek oranda buldukları için, taramalarda Hb A₂ ölçümleriyle birlikte Hemoglobin Elektrofrezisi aynı basamakta yapılmaktadır (7,9). Akdeniz ülkeleri ile birlikte Türkiye'de en sık Beta Talasemi Taşıyıcılığı tipi, Hb A₂ yüksek olanıdır. Bu nedenle, yapılan tarama çalışmalarında Hb A₂ ölçümü, pahalı olmasına karşın ön planda kullanılmalıdır. Burada gözönünde tutulması gereken bir nokta, Hb A₂ düzeyinin düşük eritrosit indeksleriyle birlikte değerlendirilmesinin önemidir. İki kriter birarada bulunduğu, taşıyıcılığı kuvvetle destekler. Toplumda Hb A₂ düzeyi yüksek bulunan normal bireyler de olabileceği, 1993 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada, Sardinya'lı iki ailede normal eritrosit indeksleri ve globin zincir sentez oranı ile normal DNA sekans analizi saptanmasına karşın, Hb A₂ düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuç taşıyıcılık değil, "Dominant kalıtılan izole Hb A₂ yüksekliği" olarak yorumlanmıştır (10). Bunun yanısıra, yapılan Talasemi taramalarında Hb

A₂ düzeyleri üst sınırdan bulunan olguların özellikle bir Talasemi taşıyıcısıyla evlenmesi durumunda, ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir. Konuyla ilgili, İtalya'da 1993'te yapılan bir araştırmada, eritrosit indeksleri normal ya da düşük bulunan, ama Hb A₂ düzeyleri üst sınırdan olan 125 olgudan 37'sinde β, β ve δ ya da α globin genlerinde moleküler defektler ortaya çıkarılmıştır (11). Çeşme ve köyleri ile Alaçatı'da 1029 çocuk üzerinde yaptığımız tarama çalışmasında, "Hb A₂ Yüksek Beta Talasemi Taşıyıcılığı" prevalansını %4.5 olarak bulduk. Aynı değer, Urla ilçesinde 856 çocukta yaptığımız çalışma sonucunda %4.6 olarak ortaya çıktı. Tablo III'te Türkiye'de çeşitli bölgelerde yapılan taramalarda Beta Talasemi prevalansı görülmektedir. Bu çalışmada ortaya çıkarılan oranlar İzmir merkezine göre daha yüksektir. Bunun nedeni, tarama yaptığımız bölgede Balkanlar'dan gelen göçmenlerin fazla olmasına bağlanabilir. Bulduğumuz değerler Türkiye ortalamasının üzerinde olup, bölgeye özel bir tarama ve genetik danışma programının oluşturulması gereğine işaret etmektedir. Bölgedeki sıklığını belirlemenin önemli olduğunu düşündüğümüz Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı oranı Çeşme ve yöresinde %0.6 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, genel Türkiye ortalaması sınırları içindedir (1,2). İzmir'de yapılan bir araştırmada bu oran %0.1, Muğ-

la'daki bir çalışmada da %0.5 bulunmuştur (12,13).

Tablo III. Türkiye'de Beta Talasemi Taşıyıcılığı Prevalansı

	Olgu Sayısı	Taşıyıcılar	%	Ref No.
Muğla	392	26	6.6	13
İzmir-Merkez	897	34	3.8	12
Antalya	1095	22	2.0	14
Denizli	1006	37	3.6	15
Anadolu	3140	71	2.2	16
Bursa-M.K.paşa	895	24	2.6	17
K.Maraş-Elbistan	1109	9	0.9	19
Batı Trakya	102	11	10.7	19
Türkiye geneli			2.1	16

Çeşme ve yöresi ile Urla'da yaptığımız tarama çalışmalarında diğer bir nokta, Beta Talasemi taşıyıcılığı prevalansının önemli derecede yüksek olmasına karşın gerek bölgedeki sormuşturmamızda, gerekse bölge hastalarının gönderildikleri hastanemizde Talasemi Major hastalarının beklenen sıklıkta görülmemesi olmuştur. Akraba evliliklerinin yüksek olduğu bilinen Türkiye'de, 1988 Hacettepe Nüfus Etüdüleri Merkezi'nin verilerine göre bu oran %21 olarak bulunmuştur. Bu evliliklerin büyük çoğunluğunu birinci derece kuzen evlilikleri oluşturmaktadır. Ancak, akraba evliliği görülme oranı doğu bölgelerimizde %30'lara çıkarken, Batı Anadolu'da %12 düzeyinde kalmaktadır. İzmir'de 1993 yılında yapılan bir çalışmada da akraba evliliği görülme oranı %5 bulunmuştur (7). Bu sonuç, Talasemi Major hastalarının neden beklenenden az olduğunu açıklayabilir.

Beta Talasemi Taşıyıcılığı'nın Türkiye ortalamasının belirgin olarak üzerinde bulunduğu İzmir bölgesinde, üniversiteler ve tüm çocuk

hastanelerinin Sağlık Bakanlığı ile birlikte çalışarak düzenli bir tarama programı oluşturması gerekliliği üzerinde durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nienhuis AW, Wolf L. The Thalassemias. Hematology of Infancy And Childhood. Ed By Nathan DG, Oski FA; Philadelphia, WB Saunders Company 1993; 784-857.
2. Jones KL. Genetics, Genetic Counseling And Prevention Via Early Fetal Recognition. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation; Philadelphia, WB Saunders Company, 1988; 648.
3. Arcasoy A. Türkiye'de Talassemia Sıklığı. Ankara Talassemia Derneği, 1991.
4. Oski A. Iron Deficiency In Infancy And Childhood. The New England J Med 1993; 329: 190-193.
5. Brown, BA. Hematology: Principles and procedures. Ist. Philadelphia: Lea and Febiger 1973; 58.
6. Ünsal E, Çetingül N, Öztop S. Heterozigot Beta Talasemi'nin Ortaya Çıkarılmasında Ozmotik Frajilite Testlerinin Önemi. Ege Üniv. Tıp Fak. Dergisi 1989; 28 (1): 163-169.
7. Aydınok Y. Ege Bölgesi'nde 1124 lise öğrencisinde Beta Talasemi Taşıyıcılığı. Uzmanlık tezi, İzmir 1993.
8. Raghavan K, Lokeshvar MR, Birevar N. Evaluation of Naked Eye Single Tube Red Cell Osmotic Fragility Test In Detecting Beta Talassemia Trait. Indian Pediatr. 1991 28 (5): 469-472.
9. Cao A, Rosatelli C, Pirastu M. Thalassemian In Sardinia: Molecular Pathology. Phenotype-Genotype Correlation and Prevention. Am J Ped Hematol Oncol 1993; 84: 166-168.
10. Gasperini D, Cao A, Paderi L. Normal Individuals With High Hb A₂ Levels. Br J Haematol. 1993; 84: 166-168.
11. Galanello R, Barella S, Ideo A, Gasperini D, Rosatelli C, Paderi L, et al. Genotype of Subjects with Borderline Hemoglobin A₂ Levels: Implication For Beta Thalassemia Carrier Screening. Am J Hematol 1994; 46: 79-81.
12. Aydınok A, Aydınok Y, Çetingül N ve ark. Ege Bölgesi'nde Beta Talassemia Taşıyıcılığı. Talassemia Sempozyumu, Ankara 1991.
13. Turan F, Uysal Z, Kemahlı S. Muğla İli'nde Beta Talassemia Ve Anormal Hemoglobin Sıklığı. Talassemia Sempozyumu, Ankara, 1991.
14. Canatan D, Arcasoy A, Çavdar AO. Tek tüp ozmotik frajilite testi ile Beta Talassemia Trait Taraması. Doğa. 1985; 9: 130-135.
15. Sözmen M, Uysal Z, Yeşil N, Akar N, Arcasoy A. Denizli'de anormal Hb ve Hb A₂ yüksekliği ile karakterize Beta Talassemia taşıyıcılığı araştırması, Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası. 1990; 43: 959-964.
16. Arcasoy A, Çavdar AO. Türkiye'de Talassemia insidansı. Talassemia Sempozyumu. TÜBİTAK yayımları. Ankara

- 1981; 540: 13-17.
17. Akar N, Uysal Z, Yeşil N, Ince E, Arcasoy A. Mustafakemalpaşa ve köylerinde anormal hemoglobin ve Hb A₂ yüksekliği ile karakterize Beta Thalassemia taşıyıcılığı araştırması. Doğa. 1990 14 (4): 551-554.
 18. Canatan D, Arcasoy A. Elbistan yöresinde anormal hemoglobin ve Hb A₂ yüksekliği ile karakterize Beta Thalassemia taşıyıcılığı araştırması. Doğa. 1990; 14: 555-561.
 19. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, Dinçol G, Erdem Ş, Baştesbihçi S. Survey on hemoglobin variants Beta Thalassemia, G-6PD deficiency and haptoglobin types in Turks from Western Thrace. J Med Genet. 1985; 22: 288-290.