

HEMOGLOBİNOPATİLERDE HEMATOLOJİK VERİLERİN GENETİK TANIYA KATKISI

Prof. Dr. Fatma Gümruk

Hacettepe University Department of Pediatrics, Pediatric Hematology Unit, Ankara, Turkey
e-mail: fgumruk@hacettepe.edu.tr

ABSTRACT

Beta thalassemia is the most common hemoglobinopathy in Turkey. The overall frequency of beta- thalassemia is 2% with a heterogeneous distribution. Molecular studies indicated the presence of more than 35 different mutations associated with beta-thalassemia In Turkey, β -thalassemia mutations are very heterogeneous although frequencies of these mutations show some regional differences . The most common β -thalassemia mutation is IVSI-110(G-A).

The hematological and genetic heterogeneity in beta thalassemia in the world and in our country has been widely described.

The prediction of the type of the beta thalassaemia mutation in subjects with thalassemia carriers or thalassemia homozygotes/compound heterozygotes is not always possible by routine hematological examination . There are some significant differences in hematological parameters in patients with specific mutations beta thalassemia gene.

Presence of silent/mild/severe beta thalassemia mutations, alpha gene numbers and gamma chain production influence the phenotypic expression of the disease and the hematological findings.

Giriş

Hemoglobinopatiler dünyada en sık görülen otosomal resesif geçişli hematolojik hastalıklardan olup Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre taşıyıcı sıklığı dünyada yaklaşık %7 civarında ve her yıl 300.000 -500.000 arasında hemoglobinopatili çocuk doğmaktadır.

Ülkemizde ise ortalama β talasemi taşıyıcılığı %2 olup , anormal hemoglobinlerden en sık görüleni olan (HbS)Orak hücreli anemi taşıyıcılığı ise %0.6 civarındadır.

Talasemiler hemoglobinin globin zincirlerinde yapım azlığı veya hiç yapılamaması sonucu ortaya çıkan hematolojik hastalıklardır. Erişkinde major hemoglobin HbA olması nedeniyle klinikte önemli olan ve en sık görülen talasemiler HbA yı oluşturan alfa ve beta globin genleri ile ilgili alfa ve beta talasemilerdir. Alfa talasemiler daha çok Uzak Doğu ülkelerinde beta talasemiler ise Akdeniz ülkelerinde sık görülmektedir. Alfa ve beta globin genlerinin kontrolü 16 numaralı kromozom üzerinde yer alan Alfa gen kumesi ile 11 numaralı kromozom üzerinde yer alan Beta gen kumesi olmak üzere iki farklı gen grubu tarafından kontrol edilmektedir.

Dünyada ve ülkemizde beta talasemiye yol açan moleküler defektler oldukça iyi incelenmiştir. Beta talasemide 200 den fazla talasemiye yol açan mutasyon tanımlanmıştır. Talaseminin yaygın olduğu ülkelerde talasemi mutasyonları genellikle sınırlı sayıda mutasyon ile karakterize iken ülkemizde talasemi mutasyonları moleküler düzeyde son derece heterojendir. Türkiye deki en yaygın mutasyon IVSI-110 (G-A) mutasyonu dur ve ağır talasemi major klinik tablo ile karakterizedir. Beta talasemilerde 35 den fazla mutasyon saptanmıştır. Talasemiye yol açan mutasyonlar ülkemizde bazı bölgesel dağılım özellikleri göstermekle birlikte hemen her mutasyon ülkemizin her bölgesinde gözlemlenmektedir.

Türkiye de ve diğer ülkelerde beta talasemilerdeki moleküler düzeyde gözlenen heterojenite klinik ve hematolojik bulgularda gözlenmektedir. Beta talasemilerde farklı moleküler patolojiler klinik ve hematolojik olarak farklılıklarla presente olurlar. Ağır Beta 0 veya Beta + mutasyonlu beta talasemi taşıyıcılarda eritrosit indeksleri hb paternleri ,ve alfa beta zincir oranlarında karakteristik özellikler vardır. Klasik beta talasemi taşıyıcılarda eritrosit sayıları yüksek, MCV ve MCH değerleri belirgin düşüklük gibi karakteristik özellikler gözlenir. Ortalama Hb düzeyleri normalden 2 gr kadar düşüklük gösterebilmektedir. Periferik yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz ve anisotroz gibi karakteristik özellikler ile hedef hücreler ve bazofilik noktalanma görülür. Beta talasemilerdeki en önemli karakteristik hematolojik bulgu HbA2 düzeyindeki artıştır. HbA2 düzeyi tipik olarak % 2-4 arasındadır.

Ülkemizde moleküler düzeyde gözlenen heterojenite klinik ve hematolojik bulgularda da gözlenmektedir. Beta talasemi taşıyıcı veya her iki beta genide defektif bireylerde rutin hematolojik bulgular ile moleküler mutasyonunun tahmini her zaman mümkün olamamaktadır. Bazı mutasyonların heterozigotlarında veya homozigotlarında hematolojik bulgularda özgün farklılıklar gözlenmektedir.

Çok yüksek HbA2 düzeyleri promotör bölge içindeki delesyonel mutasyonları işaret etmektedir. Eritrosit indeksleri anormal olup HbA2 normal olan bireylerde ise ek delta talasemi varlığı klasik Beta talasemi taşıyıcılarında beklenen HbA2 artışı yerine düşüklüğe neden olmaktadır. Eritrosit indeksleri ve HbA2 normal olan bireyler ise sessiz beta talasemi taşıyıcıları olup beta genin promotör bölgesindeki mutasyonlar bu tipde taşıyıcılığa neden olmaktadır.

Beta talasemi homozigotu veya çift heterozigotu olan hastalarda alttaki beta gen mutasyonunun yol açtığı beta gen sentez yokluğu , azlığı yanı sıra birlikte HbF artış varlığı veya yokluğuna göre çok farklı hematolojik bulgularla karşımıza çıkmaktadırlar. Beta talasemilerde beta gen defektleri dışında alfa, gama gibi diğer globin ekspresyonlarındaki ek anomalilerin eşlik etmesi Beta talaseminin klinik ve hematolojik bulgularında farklılığı neden olabilmektedir.

Beta talasemilerde beta genindeki mutasyonların çok çeşitliliği yanı sıra diğer globin genlerindeki farklılıklarında birlikte olması bu çeşitliliği artırmakta ve bu nedenle sadece basit hematolojik bulgularla moleküler tanı ihtimalini güçleştirmektedir. Bazı olgularda vakaların beta moleküler patolojilerinin çalışılmış olması bile ek diğer moleküler patolojiler varlığını ekarte ettirmemekte ek diğer anomalilerinde çalışılması gerekliliğini göstermektedir.

Beta talasemilerde etyopatogenezindeki moleküler çeşitlilik nedeniyle özellikle prenatal tanı veya preimplantasyon tanı gibi moleküler çalışma gerekliliği olan durumlarda sadece hematolojik veya sadece beta gen mutasyonları değil eşlik edebilecek diğer globin gen anomalilerinde varlığında düşünülerek çalışmaların yapılması uygun yaklaşımlardır.