

Antalya İlindeki Beta-Talasemi Gen Mutasyonları, Tek Merkez Sonuçları

Ayşegül UĞUR KURTOĞLU, Volkan KARAKUŞ, Özgür ERKAL, Erdal KURTOĞLU

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği, Genetik Kliniği ve Hemoglobinopati Tanı-Tedavi Merkezi

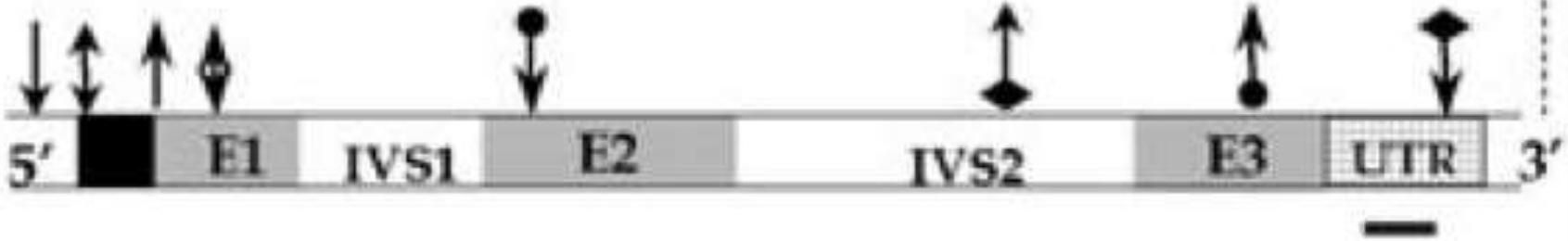
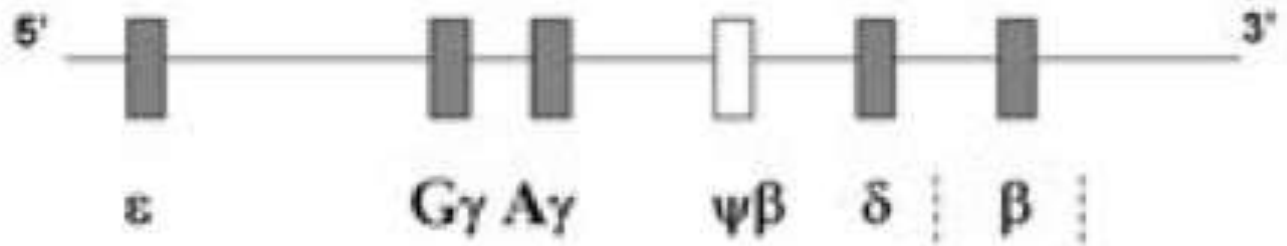
- **ÖZET**
- **Amaç:** Beta-Talasemi (β -Thal), β -globin geninde ortaya çıkan 300'den fazla mutasyonun neden olduğu sık görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Bu çalışmadaki amacımız Antalya Bölgesi'nin β -Thal açısından mutasyon haritasını ortaya çıkarmaktır.
- **Metod:** Bu çalışmaya Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talasemi Kliniği'nde takip edilen 146 β -Thal hastasının mutasyon analizleri dahil edildi. β -globin geninin mutasyon taraması için DNA dizi analizi yapıldı.
- **Bulgular:** 146 β -Thal hastasının mutasyon analizinde 14 farklı mutasyon saptandı. En sık karşılaşılan mutasyon IVS I.110 (G>A) (52.7%) idi. Bu mutasyonu sırası ile IVS I.6 (T>C) (14.4%), -30 T>A (8.2%), IVS II.1 (G>A) (8.2%) mutasyonlarının izlediği saptandı. Bu mutasyonların görülen tüm mutasyonların %83.5'ini oluşturduğu görüldü.
- **Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlar talasemi konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmaların önemini göstermektedir. Bu veriler ile Türkiye'de ulusal talasemi önleme programına katkı sağlanabilir.
- **Anahtar Kelimeler:** β -talasemi, β -globin geni, Mutasyon çeşitleri,

Giriş

- Beta talasemi, dünyada yaygın olarak görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal kan hastalıklardan biridir.



- β -globin geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15.5),
- β -globin gen kümesi içinde yer almaktadır.
- β -globin zinciri 146 aminoasidi (kodlamak için gerekli bilgi, 3 ekson, 2 intron ve 5' ve 3' düzenleyici bölgelerden oluşan yaklaşık 1.8 kb)

11p15.5



- ↓ Transkripsiyon
- ↕ RNA Kırılması
- ⬆ Cap Bölgesi
- ⬇ RNA Parçalanması
- ↑ İniyatör Kodon

- ⬆ Çerçeve Kayması
- ⬇ Anlamsız Kodon
- ⬆ İnstabil globin
- Küçük Delesyon

- β -globin geninde genellikle nokta mutasyonlar oluşur
- 300'ü aşkın mutasyon
- bu mutasyonlar sonucu
- normalden az β globin zinciri sentezlenir ise;
“ β^+ talasemi”  Hb A var
- hiç β globin zinciri sentezlenmez ise;
“ β^0 talasemi”  Hb A yok

- Nadir de olsa bazı farklılıklar görülmekle birlikte,
- **β talasemi heterozigotlar;** hafif hemotolojik anormalliklere sahip olup, klinik olarak herhangi bir belirti göstermemekte ve “**talasemi minör**” olarak tanımlanmaktadırlar.
- **Beta talasemi homozigot** veya **çift heterozigotlar** ise, transfüzyon bağımlı, klinik ve hematolojik olarak ciddi hastalık tablosuna sahip olmakta, “**talasemi major (TM)**” ve “**talasemi intermedia (TI)**” olarak ifade edilmektedirler.

- Türk toplumunda β geninde 40'ı aşkın mutasyon tanımlanmıştır.
- Mutasyonların dağılımı bölgeden bölgeye değişiklik gösterir.
- IVS-I-110 Türkiye'de en sıklıkla rastlanan β -talasemi mutasyonudur (%40); bunu IVS-I-6, codon-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1 takip eder.

- moleküler patoloji, hastalık tablosunun değişkenliğini büyük ölçüde yansıtır.
- Bu çalışmada amacımız Antalya bölgesinde bulunan β -Thal mutasyonlarını tespit etmek idi.

Materyal -Metod

- Çalışmaya Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemoglobinopati tanı ve tedavi merkezinde takip edilen 146 β -Talasemi hastası katıldı.
- 124 transfüzyon bağımlı (TDT)
- 22 transfüzyon bağımlı olmayan (NTDT)

NTDT



(Transfüzyon ihtiyacı yılda 8'den az olan ve transfüzyon öncesi Hb seviyesinin > 7 g/dL)

Hastalarda CBC → Coulter LH 780

Ferritin → DXI 400

Beta gen mutasyonları PCR tekniği kullanılarak
DNA dizi analizi ile belirlendi.

Sonuçlar

Parameters	TDT (mean \pm SD)	NTDT (mean \pm SD)
<i>n</i> (%)	124 (84.9)	22 (15.1)
RBC ($10^{12}/L$)	3.37 \pm 0.31	3.41 \pm 0.21
Hb (g/dL)	8.91 \pm 0.78	8.21 \pm 0.79 ^a
PCV (L/L)	0.27 \pm 0.23	0.27 \pm 0.21
MCV (fL)	81.24 \pm 4.33	80.15 \pm 5.1
Ferritin (ng/mL)	1886.0 (843.0-3954.0)	808.0 (462.0-1457.0) ^a

Tablo 1. β -Talasemi hastalarında hematolojik ve biyokimyasal parametreler

HbVar Nomenclature	Variant	b Type	n (%)
<i>HBB</i> : c.93-21G>A	IVS-I-110 (G>A)	b ⁺	154 (52.7)
<i>HBB</i> : c.92+6T>C	IVS-I-6 (T>C)	b ⁺	42 (14.4)
<i>HBB</i> : c.-80T>A	-30 (T>A)	b ⁺	24 (8.2)
<i>HBB</i> : c.315+1G>A	IVS-II-1 (G>A)	b ⁰	24 (8.2)
<i>HBB</i> : c.92+1G>A	IVS-I-1 (G>A)	b ⁰	10 (3.4)
<i>HBB</i> : c.316-106C>G	IVS-II-745 (C>G)	b ⁺	8 (2.7)
<i>HBB</i> : c.135delC	codon 44 (-C)	b ⁰	7 (2.4)
<i>HBB</i> : c.25_26delAA	codon 8 (-AA)	b ⁰	7 (2.4)
<i>HBB</i> : c.17_18delCT	codon 5 (-CT)	b ⁰	6 (2.1)
<i>HBB</i> : c.82G>T	codon 27 (G>T)	b ⁺	3 (1.0)
<i>HBB</i> : c.316-3C>A	IVS-II-848 (C>A)	b ⁺	2 (0.6)
<i>HBB</i> : c.93-1G>C	IVS-I-130 (G>C)	b ⁰	2 (0.6)
<i>HBB</i> : c.-78A>C	-28 (A>C)	b ⁺	2 (0.6)
<i>HBB</i> : c.20delA	codon 6 (-A)	b ⁰	1 (0.3)
Total			292 (100.0)

Tablo 2: β -globin gen mutasyonları

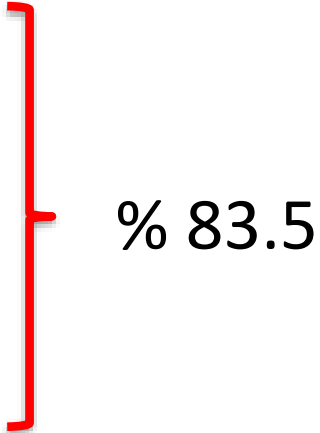
Mutation ^a	HbVar Nomenclature <i>n</i> (%)	Total Number <i>n</i> (%)	TDT <i>n</i> (%)	NTDT <i>n</i> (%)
IVS-I-110 (G>A)	<i>HBB</i> : c.93-21G>A	59 (60.8)	56 (57.7)	3 (3.1)
IVS-I-6 (T>C)	<i>HBB</i> : c.92+6T>C	14 (14.4)	8 (8.2)	6 (6.1)
-30 (T>A)	<i>HBB</i> : c.-80T>A	8 (8.2)	2 (2.1)	6 (6.1)
IVS-II-1 (G>A)	<i>HBB</i> : c.315+1G>A	5 (5.2)	4 (4.2)	1 (1.0)
codon 8 (-AA)	<i>HBB</i> : c.25_26delAA	3 (3.1)	2 (2.1)	1 (1.0)
codon 44 (-C)	<i>HBB</i> : c.135delC	2 (2.1)	2 (2.1)	-
IVS-I-1 (G>A)	<i>HBB</i> : c.92+1G>A	2 (2.1)	2 (2.1)	-
codon 5 (-CT)	<i>HBB</i> : c.17_18delCT	2 (2.1)	2 (2.1)	-
IVS-II-848 (C>A)	<i>HBB</i> : c.316-3C>A	1 (1.0)	1 (1.0)	-
IVS-I-130 (G>C)	<i>HBB</i> : c.93-1G>C	1 (1.0)	1 (1.0)	-

Tablo 3.Homozigot β talasemi gen mutasyonları n= 97

TDT: 80, NTDT: 17

Compound Heterozygous Mutations	Total	TDT	NTDT
IVS-I-110 (G>A)/IVS-I-6 (T>C)	10	8	2
IVS-I-110 (G>A)/IVS-II-1 (G>A)	8	8	–
IVS-I-110 (G>A)/IVS-I-1 (G>A)	5	5	–
IVS-I-110 (G>A)/IVS-II-745 (C>G)	4	4	–
IVS-I-110 (G>A)/–30 (T>A)	3	3	–
IVS-I-110 (G>A)/–28 (A>C)	2	2	–
IVS-I-110 (G>A)/codon 27 (G>T)	2	2	–
IVS-I-110 (G>A)/codon 44 (–C)	1	1	–
IVS-I-110 (G>A)/codon 5 (–CT)	1	1	–
IVS-I-6 (T>C)/–30 (T>A)	1	1	2
IVS-I-6 (T>C)/codon 5 (–CT)	1	1	–
IVS-I-6 (T>C)/codon 44 (–C)	1	1	–
–30 (T>A)/codon 44 (–C)	1	1	–
–30 (T>A)/IVS-II-745 (C>G)	1	1	–
–30 (T>A)/IVS-II-1 (G>A)	1	1	–
IVS-II-1 (G>A)/IVS-II-745 (C>G)	2	2	–
IVS-II-1 (G>A)/codon 27 (G>T)	1	1	–
IVS-II-1 (G>A)/codon 6 (–A)	1	–	1
IVS-II-1 (G>A)/IVS-I-1 (G>A)	1	1	–
IVS-II-745 (C>G)/codon 8 (–AA)	1	1	–
Total	49 (100.0%)	44 (89.7%)	5 (10.3%)

Tartışma

- IVS-I-110 (% 52.7)
 - IVS-I-6 (% 14.4)
 - -30 (% 8.2)
 - IVS-II-1 (% 8.2)
- 
- % 83.5

**Altay IVS-I-110 , IVS-I-6, codon 8, IVS-I-1 ve -30 (T>A)

**Yüzbaşıoğlu Arıyürek; IVS-I-110, codon 8, IVS-I-1 ve IVS-I-6 (çukurova)

- Talasemi hastalarında mutasyon analizlerinin yapılması



bu hastalarda tedavi yaklaşımını planlarken etkili olacağını düşünmekteyiz.



Teşekkürler.....