

BÖLÜM 7

HEMOGLOBİN VOLGA HASTALIĞI, TEŞHİSİ VE TEDAVİSİ

Eren Kaan İPEK¹
Nazmiye BİTGEN²

GİRİŞ

Nadir hastalıklar, birçoğu ilerleyici, metabolik, kronik ve hatta bazıları ölümcül olabilen Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerdeki tanımıyla 2000'de 1 ya da daha az sıklıkta görülen, hastalıklardır. Bu hastalıkların %80'i genetik geçişli olup, literatürde yaklaşık 8000 nadir hastalık tanımlanmıştır. Bu hastaların yaklaşık %50'sini ise çocuklar oluşturmaktadır. Nadir hastalığa sahip çocukların %30'u ise 5 yaşını görememektedir. Bu durumun en temel sebebi; nadir hastalıkların %95'inin tedavisinin olmamasıdır. Türkiye'de her 16 kişiden 1'inde nadir hastalık görüldüğü düşünülürken, Türkiye'de 5 milyon, dünyada ise yaklaşık 350 milyon kişinin nadir bir hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Her bir nadir hastalığın kendine ait bir özelliği vardır. Bu özelliği dolayısıyla nadir hastalıklar için özel bakım ve tedavi yöntemlerine, ilaçlara, özel besinlere ve tıbbi cihazlara gereksinim duyulmaktadır. Hastalıklar nadir olsa da ortaya çıkan sonuçları hem hasta olan birey ve ailesi, hem de toplum açısından çok ağır olmaktadır (1).

Nadir hastalıkların bir grubunu da mutasyon tabanlı hemoglobinopatiler oluşturmaktadır. Hemoglobinopatilerin temeli mutasyon dayanaklı olması dolayısıyla nadir karşılaşılmaları ve çeşitli olmaları kaçınılmazdır. Şimdiye kadar açıklanmış 800'den fazla insan hemoglobinopati mutasyon varyantı bulunmaktadır (2). Bu hastalık varyantlarının tamamının bulunduğu, sadece talasemiler ve hemoglobinopatiler üzerine kurulmuş bir veritabanı (<http://globin.cse.psu.edu>) bulunmaktadır (3). Veri tabanı içerisinde hastalıkların belirtileri, spesifik tanı yöntemleri, tarihçeleri ve anemnezleri bulunmaktadır.

Hemoglobin (Hb) volga, 27. kodonda oluşan GCC>GAC mutasyonu dolayısıyla alanin aminoasitinin aspartik asit aminoasitine dönüşmesiyle ortaya çıkan

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., erenkaan3866@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, nazmiyebitgen@gmail.com,

bir hemoglobinopatidir (4). Hemolitik kronik anemi olarak sınıflandırılır (3). Heterozigot özellik gösterir (5). Kararsız hemoglobin yapısı dolayısıyla hemolitik sendrom ortaya çıkar. Bunun sebebi ise artan oto-oksidasyon oranı nedeni ile vücuttaki serbest radikallerin hemoproteini dengesiz hale getirmesidir. Bu dengesizlik eritrosit zarlarına zarar verir (6). Hastalığın fiziksel karakteristik bulguları, splenomegali (büyük dalak), hızlı değişen vücut ısısı olarak karşımıza çıkarken genel fiziksel bulguları ise standart anemi bulguları olan uzuvlarda morluk, sürekli yorgunluk ve soluk tendir (7). En önemli karakteristik laboratuvar bulguları ise Heinz cisimcikleri, düşük hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), anizositoz, retikülositoz ve düşük alanin transaminaz (ALT), genel laboratuvar bulguları ise düşük hemoglobin sayısı, düşük eritrosit (RBC) değerleridir (3). Bulgular yenidoğan evresinde ki çocuklar da ilk 3 aydan başlayarak 1 yıla kadar karşımıza çıkar. Bu derlemede Hb Volga hastalığı hakkında literatür taraması yapılmış ve hastalığın bulguları, tanısı ve tedavisi hakkında bilgiler verilmiştir.

Hemoglobin Volga

Hemoglobin eritrositlerin üzerinde bulunan, solunum organından dokulara oksijen, dokulardan solunum organına ise karbondioksit ve proton taşıyan proteindir. +2 değerlikli demir içeren hem molekülleri ile oksijeni bağlar. Eritrosit üretimi sırasında kemik iliğinde sentez edilir. Hb değerleri yaş, cinsiyet ve türe göre küçük farklılıklar gösterebilir, kanda belli bir değerin altında bulunmasına anemi, yüksek miktarda bulunmasına ise polisitemi denir. Hb moleküllerinin prostetik grubu hem, proteiniyse globindir (8).

Globin genlerinin yapısal varyantları hemoglobinopatiler olarak adlandırılır. Bazı varyantlar, orak hücre anemisi ve ilgili orak hastalıkları, kararsız hemoglobinlere bağlı hemoliz, oksijen afinitesi değişmiş hemoglobinler ve demirin +2 durumunda tutulamadığı hemoglobinler gibi klinik hastalıklarla ilişkilidir. Bununla birlikte, yapısal varyantların çoğu klinik olarak sessizdir ve genellikle diyabetiklerde HbA1C'nin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya kapiler zon elektroforezi ile ölçümü sırasında tesadüfen keşfedilir. Ek olarak, bir varyantın amino asit değişimi, yükte hiçbir farkla sonuçlanmadığında, varyant herhangi bir kromatografik teknikle tespit edilemeyebilir (9).

Hemoglobinopatilerin çoğu yeni doğan hemoglobin taramasında tanımlanır, ancak bazıları daha sonra hemoglobin elektroforezi gerektirebilir. Hemolitik anemi için kapsamlı değerlendirmesi normal görünen veya beta-talasemi özelliği gibi hafif bir bozuklukla tutarlı görünen, ancak retikülositoz ile açıklanamayan hemolizi olan küçük bir hasta alt kümesi vardır (2).

Standart değerlendirmenin hemolitik aneminin etiolojisinin tanımlanamadığı hastalarda, konjenital dengesiz hemoglobinopati olasılığı dikkate alınmalıdır. Açıklanan 1000'den fazla küresel zincir mutasyonu arasında birkaç alfa ve beta globin mutasyonu oldukça kararsızdır ve önemli hemolize neden olur (10,11). Bu çocuklar genellikle hemolitik anemi, tempolu retikülositoz, sarılık ve splenomegali ile ortaya çıkar, ancak teşhis edilmesi zor olabilir (2).

Amino asitlerin ikamesi, silinmesi veya eklenmesinin doğası gereği, kırmızı hücre içinde kendiliğinden oksidasyona uğrama eğiliminde olan ve Heinz cisimleri adı verilen çözünmeyen inklüzyonlar oluşturmak üzere çöken hemoglobinler kararsız hemoglobinlerdir (12). Bunların varlığı, konjenital Heinz body hemolitik anemisi ile sonuçlanabilir. Bu durumdaki hastaların çoğunda nonsferositik hemolitik anemi bulunur. Anemi enfeksiyonlar ve sülfonamidler, piridyum ve sıtma ilaçları gibi oksidatif ilaçlar tarafından şiddetlenir. Normal kırmızı hücrenin sürekli fiziksel strese maruz kaldığı ve mikrosirkülasyondan geçebilmesi için arteriyollerde deforme olması gerektiği unutulmamalıdır. Dalağın mikrodolaşımında geçiş sırasında ≤ 3 mikron olan çözünmeyen Heinz cisimleri kırmızı hücreden koparılır (13). Bu gibi durumlarda, Heinz cisimleri, bazı zarlarla birlikte kırmızı hücreden çıkarılır ve periferik yaymada 'bite cells' (ısırık hücreleri) varlığına yol açar. K^+ ve Ca^{++} değişiklikleri gibi diğer rahatsızlıklar, Heinz cisimlerinin neden olduğu fiziksel hasara ikincildir (14).

Kararsız Hb'leri doğru bir şekilde teşhis etmenin zorluklarından biri, Hb elektroforezinde potansiyel olarak yanıltıcı sonuçlardır. Kararsız Hb varyantları, eritrosit içinde hızlı denatürasyon ve bozulmaya neden olur. Kalan Hb'lerin analizi, özellikle analiz toplandıktan sonra hızlı bir şekilde yapılmazsa, nispeten normal bir hemoglobin elektroforez paterni ortaya çıkarabilir (10). Bazı kararsız beta globin varyantları α -talasemi olasılığını düşündürmektedir (11). Böyle bir durumda ortamdaki karakteristik olmayan şiddetli hemoliz, β -globin gen dizilemesi de dahil olmak üzere daha kapsamlı bir değerlendirmeye gidilmelidir (2).

Hb Volga 11. kromozom üzerinde bulunan 27. kodonda alanin amino asidinin, aspartik aside dönüşmesi (GCC<GAC) ile oluşan mutasyondur ve heterozigot özellik göstermektedir (12). Hb Volga ilk olarak Rus bir çocukta (15) ve daha sonra üç nesilde etkilenen altı üyesi olan nispeten büyük bir Hollandalı ailede (16), ayrıca 4 yaşında Mısırlı bir çocukta (17) bulundu.

Hb Volga bir talasemi varyantıdır. Hb varyantlarının kimliği veritabanında 280 olarak kayıtlıdır. Bazı kayıtlarda Hb Drenthe olarak da bilinmektedir. Bunun sebebi ise Hollandalı aile üzerinde yapılan testlerde, ailede farklı bir hemoglobinopati olduğu düşünülmektedir. Aile üzerinde bulunan varyanta, ailenin soyismi

olan 'Drenthe' ismi verilmiştir. Bu tanı sonrasında uzmanlar Hb Drenthe varyantının da Hb Volga ile aynı varyant olduğunu, moleküler olarak göstererek açığa çıkarmıştır. Hala OMIM, ClinVar gibi bazı veritabanlarında Hb Drenthe olarak da karşımıza çıkabilmektedir (4,16).

Hastalığın önemli kılan noktalardan birisi hemolitik krizlere neden olmasıdır. Anlık olarak '>5' (16) ve hatta bazı kayıtlarda '>3' (12) noktasına kadar düşebilen krizler meydana gelebilmektedir. Bunun sebepleri arasında basitçe bir tabirle hemoglobinin, eritrositlere tutunamayacak kadar agresif olan yapısı gelmektedir. Agresif davranışı nedeniyle eritrosit yüzey zarlarına zarar verir. Bu durumda Hb'lerin eritrositlere tutunmasına engel olur (6).

GCC>GAC nokta mutasyonu dolayısıyla alanin amino asidinin, aspartik asit amino asidine dönüşmesi Hb'lerle birlikte Splen (dalak)'da agresifleşmeye neden olmaktadır. Bu agresif versiyonu ile splen, büyüyerek kostal marjın altına inmektedir. Fiziksel muayeneler de öne çıkmaktadır. Bu agresif yapısı ile Hb'lerin yapısı ve hemolitik krizleri azaltmak için Splenektominin yararlı olduğu bildirilmiştir (18).

Hb Volga orta derecede şiddetli Heinz body hemolitik anemisine neden olan dengesiz bir b-globin varyantıdır. Farklı etnik kökenlere (7,12,16,19,20) dayanmaktadır. Heterozigotlarda retikülositoz ve bazofilik stippling ile anormal görünen eritrositler vardır ve heterozigotlar muhtemelen yüksek 2,3-bifosfogliserat (oksijeni giderilmiş hemoglobin formasyonu) konsantrasyonundan kaynaklanan düşük oksijen afinitesine sahiptir (21). Bu düşük oksijen afinitesi sadece hücrelere oksijen taşınmasında değil karbondioksitin de geri akciğere taşınmasını zorlaştırılmaktadır. Artan karbondioksit ile birlikte serbest radikallerin de atılımı zorlaşmaktadır. Serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarında, yenilenme ve tedaviyi yavaşlatmaktadır (21).

Bazı dengesiz hemoglobinlerde görüldüğü gibi, Hb Volga taşıyıcılarında HbA2 yükselmiş olabilir (22). Hb Volga, HPLC, izoelektrik odaklama veya elektroforez ile HbA2'den ayırt edilemez ve doğru laboratuvar tanısı zor olabilir (4). Bunun sebebi de eritrositlere tutunamayan ve eritrosit kenarlarında duran Hb'lerin retikülosit gibi görüntü vermesidir. Bu nedenle retikülositoz ile çok karıştırılmaktadır (4).

Hb Volga, artan bazofilik stipplinge ek olarak Heinz body oluşumu ve artan ısı dengesizliği ile de ilişkili dengesiz bir Hb'dir (18,23). Heinz body varlığı ve stabilite ölçümleri tanıda özellikle yardımcıdır, çünkü Hb Volga elektroforezde anormal bir model göstermez. Ayrıca, konjenital non-sferosit hemolitik anemisi olan bir hastada bol miktarda bazofilik stippling genellikle kırmızı hücreli pirimidin 50 nükleotidaz (P50N) eksikliğini düşündürmektedir (24,25). Anormal hemoglo-

binler arasında, Hb Volga hastalarında artmış bazofilik stippling meydana geldiği bilinmektedir (18,23). Artan bazofilik stippling ve normal P50N seviyesine yakın eşlik eden yüksek retikülosit sayısı ile ilişkili hemolitik aneminin Hb Volga'nın varlığını ima edebileceğini düşündürmektedir (12).

BULGULAR

Fiziksel Bulguları

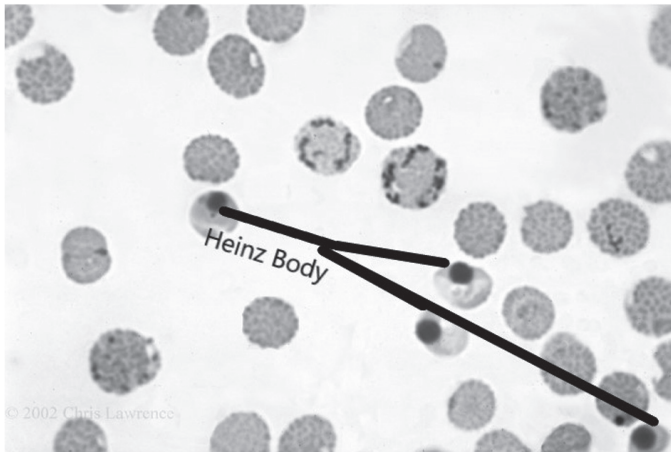
Hb Volga kronik bir anemi çeşidi olup, anemilerin önemli kısmında olduğu gibi uzuvlarda morluk, tırnak ve saçlarda kolay kırılma-dökülme, sürekli yorgunluk, soluk ten de bu hastalıkta da bulunmaktadır (2,4, 12,16,21). Bunun sebebi olarak hücrelere oksijenin yeterli taşınmaması ve karbondioksitin akciğere geri getirilememesi gösterilebilir.

Hb Volga'nın spesifik bulguları ise sürekli artan vücut ısı dengesizliği (18,23), splenomegali (kostal marjın 6-10 cm altına kadar) (2,4,12,16,21), soluk sarı konjoktiva (16) olarak karşımıza çıkabilmektedir.

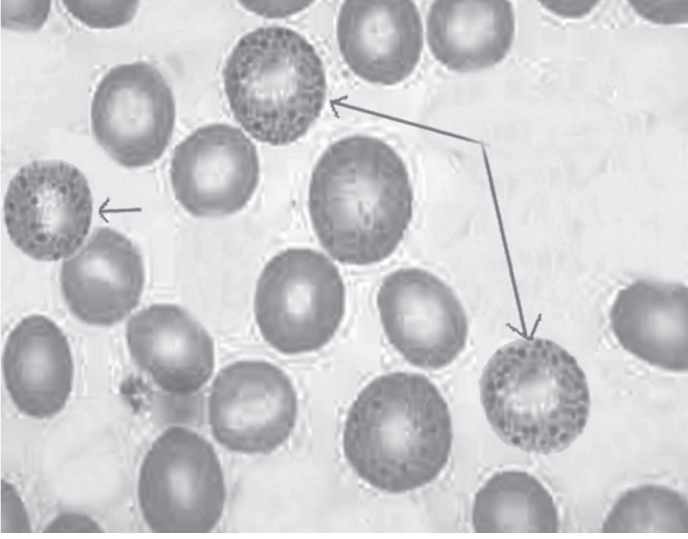
Laboratuvar Bulguları

Hb Volga'nın spesifik olmayan laboratuvar bulguları düşük eritrosit seviyesi (<4,7 milyon), 3' e kadar düşebilen Hb seviyesi (normal parametreleri 10.6-13.6) olarak karşımıza çıkabilmektedir (12,16).

Spesifik laboratuvar bulguları ise Heinz body oluşumları (Resim-1), bazofilik stippling (Resim-2), düşük MCHC ve ALT, anizositoz ve retikülositoz olarak karşımıza çıkabilmektedir (2,3,4,12,16,21).



Resim 1. Splenektomi Sonrası Hastada Alfa Talasemi Majörde Heinz Cisimleri ve Retikülositler (26)



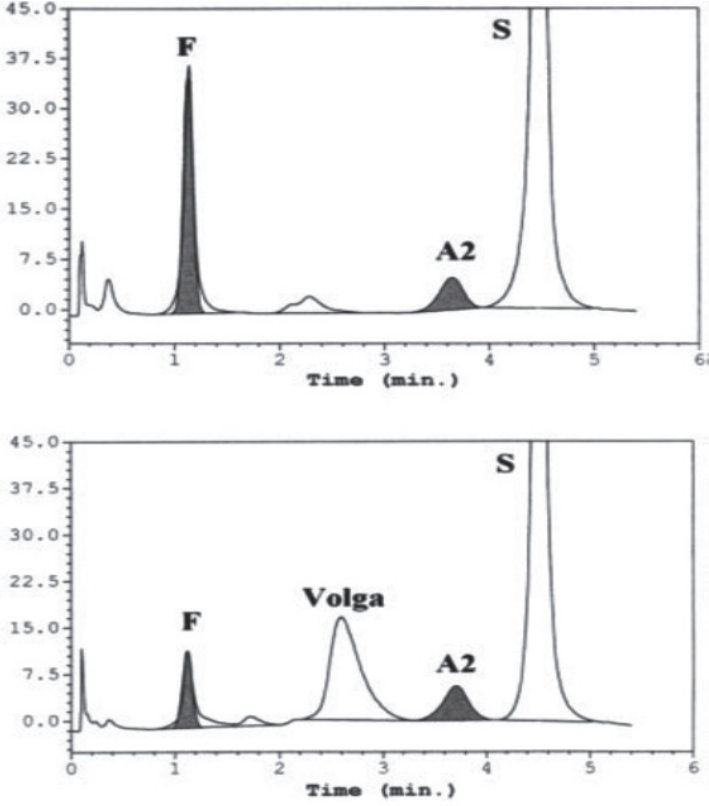
Resim 2. Bazofilik stippling (27).

TANI

Hematolojik Analiz

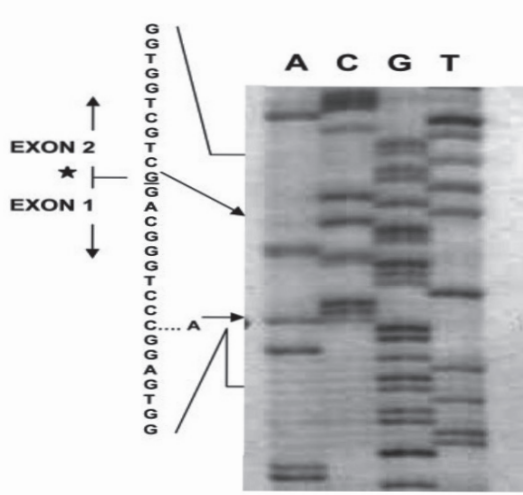
Öncelikle yapılacak tam kan sayımı sonuçlarından elde edilen verilere göre ileri analizlere geçilebilir. Veriler içinde düşük hemoglobin seviyesi, düşük hemoglobin konsantrasyonu, rikülositoz, anizositoz görüldüğü takdirde ileri tetkikler gerekebilir. Bu tetkiklerden ilki periferik yayma yapılarak Heinz Body oluşumlarının ve bazofilik stippling durumunun izlenmesidir. Heinz body oluşumlarının teşhisi yapıldıktan sonra HPLC yapılır (Tablo-1). Ancak çoğu klinik laboratuvar-da kullanılan HPLC sisteminde, HbA2 seviyesi HbS varlığında da yüksek olma eğilimindedir, muhtemelen aynı konum HbA2 seçilen HbS'nin posttranslasyonel modifikasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bu HPLC ile, HbS mevcut olduğunda b-talasemi mutasyon özelliği için bir teşhis kriteri olarak yüksek bir HbA2 seviyesinin daha az özgüllüğü vardır. Bu yüzden bu yöntemler de tam spesifik teşhis yapılması için moleküler analizlere ihtiyaç duyulmaktadır (2,4,7,12,23).

Tablo 1. Hb Volga teşhisi konulan bir hastaya ait HPLC görüntüsü (4).



Moleküler Analiz

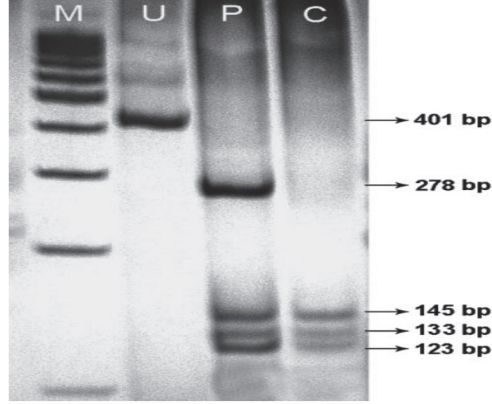
Genetik geçişli hastalıklarda fiziksel ve hüresel olarak ne kadar spesifik görüntüler olsa da kesin ve net teşhis için gerekli olan moleküler analizdir. Günümüze kadar Hb Volga için hematolojik analizler ve HPLC sonrasında kesin tanı için de moleküler analizler kullanılmaktadır (4,12). Yapılan analizlerde elektroforez sonrası RT-PCR, daha sonra ise sekanslama kullanılmış ve 27. kodonda bulunan GCC>GAC mutasyonu kanıtlanmıştır (Resim-3) (4).



Resim 3. Hb Volga hastalığında mutasyonu gösteren elektroforez jeli görüntüsü. RT-PCR ürününün ekson 1/ekson 2 sınırı boyunca dizilenmesi, mRNA transkriptinde intron I dizisinin atlanmasını ve kodon 27'de C>A değişikliğini gösterir.
* ekson 1/ekson 2 sınırını gösterir (GGC AG/G CTG) (4,12).

Daha sonra elektroforez ve HaeIII analizi yapılmıştır. b-cDNA (ters transkriptaz şablonu) dizilimi hastanın kodon 27'de Hb Volga GCC>GAC için heterozigot olduğunu göstermiştir. Hb Volga C>A mutasyonunun varlığı, HaeIII restriksiyon enzimi ile analiz edilerek doğrulanmıştır (12).

Normal bir bireyden 401-bp b-cDNA PCR ürününü, HaeIII restriksiyon enzimi ile sindirilmesi sonucunda 123, 133 ve 145 bp'lik üç parça üretir. b27 mutasyonu HaeIII sindirme bölgesini ortadan kaldırdığı için, Hb Volga mutasyonlu bir bireyin b-cDNA'sı sindirilmeden kalır ve HaeIII ile sindirildiğinde 278 ve 123 bp'lik parçalar üretir. Herhangi bir sindirilmemiş 401-bp PCR ürününün olmaması, tamamen sindirim reaksiyonunun varlığını gösterir. Resim-4, kodon 27 mutasyonu için normal bir bireyden ve heterozigot hastadan HaeIII ile sindirilmiş b-cDNA ürünlerini gösterir.



Resim 4. Normal bir birey ile heterozigot hastanın HaeIII ile sindirilmiş b-cDNA ürünlerinin poliakrilamid jeldeki görüntüsü

Şerit M, moleküler ağırlık işaretçisi (100-bp merdiven);

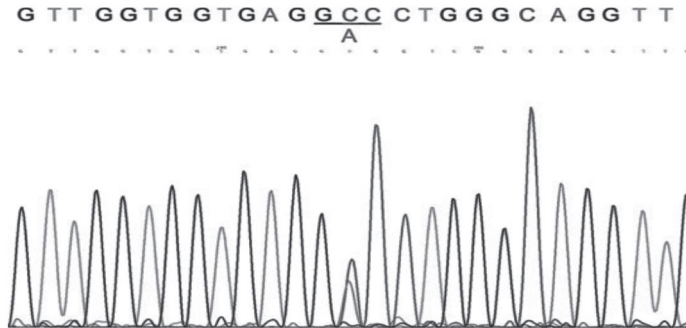
Şerit U, sindirilmemiş amplifiye b-cDNA;

Şerit C, sindirimden sonra normal kontrolün, 145-, 133- ve 123-bp fragmanları;

Şerit P, Heterozigot Hb Volga taşıyıcısı, 278- ve 123-bp bantları, mutant b-cDNA'yı Hb Volga mutasyonu olarak gösterir.

*b27 (GCC>GAC) mutasyonunun varlığı, bir HaeIII kesme bölgesini ortadan kaldırarak, 145-, 133- ve 123-bp'lik üç fragman yerine 278- ve 123-bp fragmanları ile sonuçlanır. Herhangi bir sindirilmemiş 401-bp PCR ürününün olmaması, tamamen sindirim reaksiyonunun varlığını göstermiştir (4,12).

Elektroforez ve HaeIII restriksiyon enzimi ile analizi sonrası ortaya çıkan sonuçlar mutasyon varlığını dönemin şartlarında kanıtlamıştır. Sonrasında ise bir hasta hücresinde RT-PCR ile sekanslama gerçekleştirilerek mutasyonun varlığının kanıtı daha da netleştirilmiştir (Resim-5) (4).



Resim 5. Yapılan RT-PCR ve sekanslama sonrasında 27. kodonda bulunan GCC>GAC mutasyonu. Bu mutasyonun aminoasit değişimi olduğu da dizi sayesinde tam netlik kazanmıştır (4).

TEDAVİ

Hb Volga taşıyıcıları üzerinde yapılan splenektomi, hem hastanın klinik durumunda hem de hemoglobin konsantrasyonu ve bilirubin konsantrasyonu gibi hematolojik değişkenlerde iyileşmelere yol açan olumlu bir sonuca sahip olabilir (18). Hb Volga taşıyıcılarında daha yüksek oranda hemoglobin ootoksidasyonu ve dolayısıyla serbest oksijen radikal akışında bir artış olduğu bilinmektedir (6).

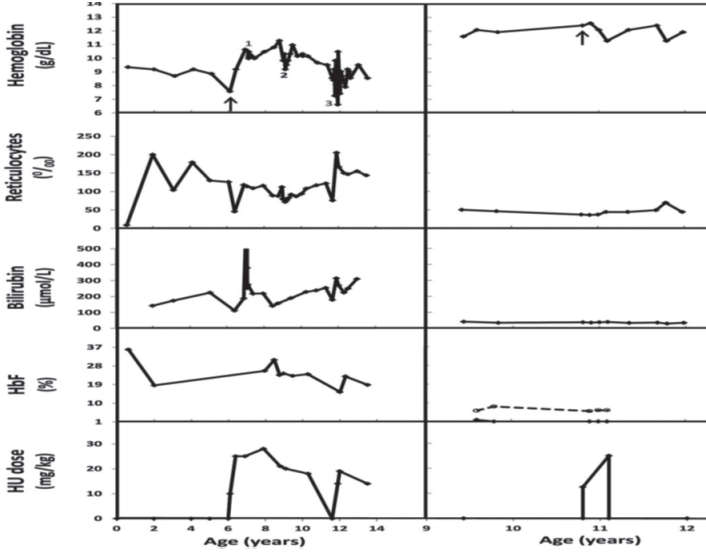
Hb volga teşhisli bir hastada splenektomi sonrasında özellikle eritrosit zar akışkanlığı seviyesinde olan artış ($0.350 > 0.339$) normal kontrollere hala ulaşmasa da önemli bir artış olarak kaydedilmiştir. Membran artışı eritrositlerin yaşlanma sürecinde akışkanlık, muhtemelen lipid peroksidasyonu ve lipid doymamışlığının derecesiyle ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bu durum eritrosit yaşam süresini artırmaktadır. Bu artışla birlikte hasta plazmasında lipid peroksit seviyesi de bir artış göstermiştir. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz, kırmızı hücre zararını oksidatif saldırıya karşı koruduğu bilinen enzimlerdir (28). Bu enzimlerin splenektomi öncesi yapılan kantitatif tayini hastada süperoksit dismutaz aktivitesinin normal kontrollerle benzer olduğunu, katalaz aktivitesinin yaklaşık %40 arttığını ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin biraz azaldığını göstermiştir (29). Splenektomiden sonra bu enzimatik aktivitelerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Benzer şekilde, lipidleri peroksidasyondan koruyan ana plazma faktörleri olan transferrin ve seruloplazmin her zaman düşük seviyelerde mevcut olup (22), normal kırmızı hücre metabolizması ile bağlantılı diğer enzimatik aktiviteler normal değerlerde bulunmuştur (18).

Orak Hücre Hastalıkları durumunda sıkça başvuru alan hidroksiüre (HU) tedavisi Hb Volga tedavisi için denenmiştir. HU tedavisi HbF artırması ile bilinir ve atakların önlenmesinde önemli bir rol oynar (30). Özellikle hücre sayılarını artırmak için kullanılan bir tedavi yöntemidir fakat yan etkileri de kanser, derin ven trombozu gibi ağır tablolar getirdiği için dikkatli bir şekilde uygulanmalı ve hastalar takip edilmelidir (30).

2016'da yapılan bir çalışma da klinik kararsız hemoglobin hikayesi bulunan 2 çocuk da HU tedavisi denenmiştir. Hastalardan birisi Hb Volga diğeri ise Hb Köln hastasıdır. Hb volga hikayesi bulunan hastanın baba ve babanın ailesinden birkaç kişide Hb Volga heterozigot olduğu tespit edilmiştir (5). HU tedavisine, ilk olarak 10 mg/kg/günde başlanmış ve 1 ay sonra 25 mg/kg/güne kadar artırılmıştır. Hemoglobin konsantrasyonları tedavinin başlangıcında 7.6 g/dL'den 10 aylık tedaviden sonra 10.6 g/d Lye yükselmiştir. Hastanın değişen süreçlerine göre ayarlanan dozlarla birlikte hastaya 7 yıl boyunca uygulanmıştır. Bu tedavi süresince Hb ortalaması 9.8 g/dl, ferritin seviyeleri referans sınırının oldukça üzerinde,

HbF yüzdeleri %19 ile başlayıp artan doza oranla %31 oranına kadar yükseldiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte laktat ve bilirubin parametrelerinde değişim kaydedilmemiştir (Tablo-2) (5).

Tablo 2. Hb Volga (sol paneller) ve Hb Köln (sağ paneller) hastalarının HU tedavisi öncesi ve tedavi sürecinde elde edilen laboratuvar parametreleri (5).



SONUÇ

Hb Volga aminoasit değişikliği dolayısıyla kararsız ve agresif şekilde ortaya çıkan hemoglobinlerin yeterince oksijenlenmemesi ile karakterize bir hastalıktır (12,21). Agresif yapısı dolayısıyla eritrosit yüzey zarlarına zarar verdiği için yüzeyde gerekli bölgeye tutunamaması normal karşılanabilir. Hemoglobinlerin yerleştiği bölge dolayısı ile retikülosit olarak okunma ihtimali de hastalığın yanlış teşhis ihtimalini artırabilir.

Hemoglobinopatiler ve talasemiler birbirlerine çok benzer semptomlar ortaya çıkarmaktadır. Hematolojik ve fiziksel muayenelerde, spesifik olacağı düşünülen Heinz body, kostal marjın altında splen, retikülositoz gibi sonuçlar olsada, Hb Volga tam olarak moleküler olarak teşhis edilmesi gereken bir durumdur. Sekanslama sonrasında ortaya çıkacak mutasyonun tespiti, tedavinin de doğru yapılmasında ön ayak olacaktır (4,12).

Haslığın teşhisi için rutin hematolojik ve fiziksel muayeneden sonra en önemli aşama moleküler testlerdir. Mutasyonun tespiti ve diğer hemoglobinopati var-

yantlarından ayrılması hem tanı hem de tedavi açısından çok değerlidir. Hasta hayatını önemli ölçüde değiştiren ve etkileyen bir hastalık olması teşhis edilmesinin değerini ortaya çıkarmaktadır. Sadece Hb Volga özelinde değil diğer hemoglobinopatilerin teşhisi için de en değerli testler moleküler testlerdir. Ayırıştırıcı ve netleştirici bir tanı için sekanslama ve mutasyon analizi ön plana çıkmaktadır. Günümüzde Hb Volga teşhisi kolay olsa da hastanın hayatı boyunca takip edilmesi gerekebilir. Splenektomi gibi tedavilerin faydalı olduğu düşünülse bile hastalığın tam bir tedavisi olmadığı düşünülmektedir (12,21). Bu sebeple hastanın değişen kan hücre değerleri, karaciğer fonksiyon testleri belirli periyotlarla takip edilmelidir.

Mutasyon olarak da bakıldığında özellikle karaciğer enzimlerinde önemli rolleri olan alanin ve aspartik asit aminoasitlerinin dengesinin de bozulması (4,16) ve agresif dalak yapısı (2,4,12,16,21), karaciğerin uzun vadede sorunlar yaşayabileceği anlamına gelebilir.

Özellikle kız çocuklarında mens dönemlerinde düşen kan değerlerine ek olarak Hb Volga hastalığının da etkisi ile birlikte gelişen hemolitik krizler de tehlike arz etmektedir. Bu durum küçük yaşlarda farkedilmesini ve takibini önemli kılmaktadır. Halihazırda kan kaybının yüksek olduğu mens dönemlerinde hastayı zayıf düşüren ve tedaviyi de zorlaştıran bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

Yeterince oksitlenmediği için atılmayan ve ortaya çıkan serbest radikaller de (21) vücut içinde ileriye dönük DNA hasarı, doku hasarları gibi ağır tablolar çıkarabileceği düşünülebilir. Hızla düşen ve çıkan vücut sıcaklığı da (2,4, 12,16,21), hastanın hücresel ve metabolik yapısında sorunlar ortaya çıkarabilir. Özellikle semptomatik tedaviler eşliğinde hastalık odaklı tedavilerde denenmiştir (4,16). Bir nokta mutasyonu ile amino asit değişimi ile ortaya çıkan hastalık olması dolayısıyla, kök hücre ve gen tedavisi hastalık için düşünülebilir tedaviler arasındadır. Yeni tedavi çeşitleri arasında olması dolayısıyla denenmemiş bir tedavilerdir. Bu durum sonuçların bilinmemesini de beraberinde getirmektedir. Sürekli gelişmekte ve yenilenmekte olan bu tedavi çeşitleri hastanın takibi ile birlikte değerlendirilebilir. Gelişen tıp ve sağlık sistemlerinde bulunabilecek daha hedef odaklı tedaviler hastanın hayatını daha kaliteli ve hastalıktan etkilenmediği durumlara çevirebilir.

KAYNAKÇA

1. Nadir Hastalıklar Ağı. (10.02.2022 tarihinde <https://www.nadirhastaliklaragi.org.tr/> adresinden ulaşılmıştır).
2. Yates AM, Mortier NA, Hyde KS, et al. The diagnostic dilemma of congenital unstable hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*; 2010; 55(7):1393-1395. doi: 10.1002/pbc.22702.
3. Hemoglobin Varyantları ve Talasemi Veritabanı. (10.02.2022 tarihinde https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3?mode=output&display_format=page&i=280 adresinden ulaşılmıştır).
4. Luo HY, Heeney M, Wang WC, et al. Hemoglobinopathies mimicking Hb S/beta-thalassemia: Hb S/S with alpha-thalassemia and Hb S/Volga. *Am J Hematol*; 2006; 81(5):361-365. doi: 10.1002/ajh.20562.
5. Loovers HM, Tammenga N, Mulder AB, et al. Clinical Course of Two Children with Unstable Hemoglobins: The Effect of Hydroxyurea Therapy. *Hemoglobin*; 2016; 40(5):341-344. doi: 10.1080/03630269.2016.1232655.
6. Carrell RW, Winterbourn CC, Rachmilewitz EA. Activated oxygen and haemolysis. *Br J Haematol*; 1975; 30(3):259-264. doi: 10.1111/j.1365-2141.1975.tb00540.x.
7. Plaseska D, Koceva S, Rasovic N, et al. Hb Volga [beta 27(B9)Ala-->Asp]: detection of a de novo mutation by Ava II digestion of PCR-amplified DNA. *Hemoglobin*; 1993; 17(3):209-215. doi: 10.3109/03630269308998895.
8. Perutz MF, Rossmann MG, Cullis AF, et al. Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by X-ray analysis. *Nature*; 1960; 185(4711):416-422. doi: 10.1038/185416a0.
9. Sabath DE. Molecular Diagnosis of Thalassemias and Hemoglobinopathies: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol*; 2017; 148(1):6-15. doi: 10.1093/ajcp/axq047.
10. Benz EJ, Ebert BL, Hoffman R, et al. Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: chap 43. p. 645-652.
11. Bunn HF, Nagel RL, Orkin SH, et al. Hematology of Infancy and Childhood. Vol. 7. Philadelphia: Saunders; 2009. *Hemoglobins: Normal and Abnormal*; p. 911-948.
12. Sözen M, Karaaslan C, Oner R, et al. Severe hemolytic anemia associated with Hb Volga [beta27(B9)Ala-->Asp]: GCC-->GAC at codon 27 in a Turkish family. *Am J Hematol*; 2004;76(4):378-82. doi: 10.1002/ajh.20128.
13. Marengo-Rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*; 2006; 19(3):239-45. doi: 10.1080/08998280.2006.11928171.
14. Winterbourn CC, Carrell RW. Studies of hemoglobin denaturation and Heinz body formation in the unstable hemoglobins. *J Clin Invest*; 1974; 54(3):678-89. doi: 10.1172/JCI107806.
15. Idelson LI, Didkowsky NA, Filippova AV, et al. Haemoglobin Volga P27, (B9) ala-wasp, a new highly unstable haemoglobin with a suppressed charge. *FEBS Lett*; 1975, 58:122-125. doi: org/10.3109/03630267809005360
16. Kuis-Reerink JD, Jonxis JH, Niazi GA, et al. Hb-Volga or alpha 2 beta 2 27(B9) Ala replaced by Asp. An unstable hemoglobin variant in three generations of a Dutch family. *Biochim Biophys Acta*; 1976; 439(1):63-69. doi: 10.1016/0005-2795(76)90161-6.
17. Brennan SO, Ekert H, Tauro G, et al. *New Zealand Med. J.*, 1976; 83:162.
18. Falcioni G, Grelloni F, Bertoli E, et al. Influence of splenectomy on the properties of erythrocytes with hemoglobin Volga disease. *Clin Chim Acta*; 1991; 196(2-3):153-158. doi: 10.1016/0009-8981(91)90068-n.
19. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat*; 2002; 19(3):225-233. doi: 10.1002/humu.10044.

20. Wang WC, Carter H, Choitz HC, et al. Characterization of Hb Volga [β 27(B9)Ala \rightarrow Asp] and Hb J-Wenchang-Wuming [α 11(A9)Lys \rightarrow Gln] in the population of the United States. *Hemoglobin*; 1993;17(1):67-71. doi: 10.3109/03630269308998886.
21. Ockelford PA, Liang AY, Wells RM, et al. Hemoglobin Volga, β 27 (B9) Ala \rightarrow Asp: Functional and Clinical Correlations of an Unstable Hemoglobin, *Hemoglobin*; 1980; 4(3-4): 295-306. doi: 10.3109/03630268008996212.
22. Steinberg MH, Adams JG 3rd. Hemoglobin A2: origin, evolution, and aftermath. *Blood*; 1991; 78(9):2165-2177.
23. Blanke S, Johnsen A, Wimberley PD. Hb Volga [B27 (B9) Ala \rightarrow Asp], a possible de novo mutation in a Danish person. *Hemoglobin*; 1989;13(5):489-491. doi: 10.3109/03630268908998087.
24. Ozsoylu S, Gurgey A. A case of hemolytic anemia due to erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *Acta Haematol*; 1981; 66(1):56-58. doi: 10.1159/000207094.
25. Balta G, Gumruk F, Akarsu N, et al. Molecular characterization of Turkish patients with pyrimidine 5' nucleotidase-I deficiency. *Blood*; 2003; 102(5):1900-1903. doi: 10.1182/blood-2003-02-0628.
26. Spencer S. Eccles Health Sciences Library University Of Utah- *Health Education Assets Library*- (11.02.2022 tarihinde <https://collections.lib.utah.edu/ark:/87278/s6dn775k> adresinden ulaşılmıştır).
27. *The Largest Library of Medical Education in the World*. (11.02.2022 tarihinde www.statpearls.com adresinden ulaşılmıştır).
28. Falcioni G, Grelloni F, De Sanctis G, et al. Enzymatic antioxidative defence of erythrocytes in an Italian family with Hb Volga or alpha 2 beta 2 27 (B9) Ala \rightarrow Asp. *Clin Chim Acta*; 1988; 178(3):345-347. doi: 10.1016/0009-8981(88)90243-4.
29. Bozzi A, Mavelli I, Finazzi A, et al. Enzyme defense against reactive oxygen derivatives. II. Erythrocytes and tumor cells. *Mol Cell Biochem*; 1976; 10(1):11-16. doi: 10.1007/BF01731676.
30. Helvacı M. Sick Cell Diseases. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2015; 6(22): 25-34. doi: 10.17944/mkutfd.34012.