



T.C

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREİMLANTASYON GENETİK TANI TESTİNİN
TÜRKİYE'DEKİ TALASEMİ TAŞIYICISI ANNE ADAYLARINA
UYGULANMASINA YÖNELİK BİR ARAŞTIRMA**

MELİKE MENEKŞE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK YÖNETİMİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Berna Eren

İSTANBUL 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı: Sağlık Yönetimi
Program: Sağlık Yönetimi Tezli Yüksek Lisans
Tez Başlığı: Preimplantasyon Genetik Tanı Testinin Türkiye'deki Talasemi Taşıyıcısı Anne Adaylarında Uygulanmasına Yönelik Bir Araştırma
Öğrencinin Adı-Soyadı: Melike Menekşe
Savunma Sınavı Tarihi: 30 / 05 / 2019

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Haluk Özseri Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	
Tez Danışmanı	Dr. Öğr. Üyesi Berna Eren Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Haluk Özseri Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Berna Eren Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Mithat Kıyak İstanbul Okan Üniversitesi	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Melike Menekşe



,

İTHAF

Sevgili babam İsmail Menekşe ve sevgili annem Hadiye Menekşe'ye, biricik kardeşim Müge Menekşe Midilli'ye, biricik yeğenlerim Melis Ada Midilli ve Efecan Midilli'ye ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın hazırlanması ve yürütülmesi süresince her zaman desteğini ve yardımlarını hissettiğim, sabırla bana zaman ayıran dinleyen, önerileriyle bana yol gösteren saygı değer hocam Dr. Öğr. Üyesi Berna Eren'e,

Tez yazımında kaynak toplama aşamasında kıymetli bilgi birikimi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve zaman ayıran saygı değer hocam Dr. Cumhuriyet Gökhan Ekmekçi ve sevgili kardeşim Güven Yenmiş'e,

Desteklerini benden esirgemeyen, sevgili dostlarım Aslı Önder Gül, Zaliha Zerrin Ertem, Elif Teber Yeşilyurt'a,

Çalışmam boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşım Hakan Yılmaz'a,

Desteklerini eksik etmeyen ve daima yanımda olan aileme ve sevgili teyzem Nilüfer Şenkardeşler'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Genetik Hastalıklar	6
2.2. Hemoglobinopatiler	8
2.2.1. Hemoglobin	8
2.2.2. Anormal Hemoglobinler	10
2.3. Dünyada Hemoglobinopatiler	10
2.3.1. Dünyada hemoglobinopatilerin tarihçesi	10
2.3.2. Dünyada hemoglobinopatilerin epidemiyoloji	13
2.4. Türkiye’de Hemoglobinopatiler	14
2.4.1. Türkiye’de hemoglobinopatilerin tarihçesi	14
2.4.2. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyoloji	15
2.5. Hemoglobinopati Taramasında ve Tanısında Kullanılan yöntemler	15
3. TALASEMİ	19
3.1. Talasemi	19
3.1.1. Talaseminin epidemiyoloji	20
3.1.2. Alfa talasemiler	21
3.1.3. Beta talasemiler	22
3.1.3.1. Beta talasemilerde klinik sınıflandırma	23
3.1.3.2. Beta talasemide tedavi ve izleme	25
3.1.3.3. Beta talaseminin önlenmesi	26
3.1.3.3.1. Eğitim	27
3.1.3.3.2. Tarama	28
3.1.3.3.3. Genetik danışmanlık	29

3.1.3.3.4. Prenatal tanı (doğum öncesi tanı)	29
3.1.3.3.5. Preimplantasyon genetik tanı	31
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi	34
4.2. Evren ve Örneklem	34
4.3. Veri Toplama Yöntemi	34
4.4. Verilerin Analizi	34
5. BULGULAR	35
5.1. Harcamalar	37
5.1.1. PNT ve PNT sonucu talasemi hastası bebek teşhis edildiğinde gebeliğin sonlandırılması sonucunda oluşacak harcamalar	37
5.1.2. Talasemi hastası için devlet tarafından karşılanan harcamalar	38
5.1.3. Talasemi hastalığında tedavi amaçlı kök hücre transplantasyon harcamaları	38
5.1.4. Talasemili bebek oluşmamasına yönelik olarak talasemi taşıyıcısı çiftlere uygulanacak PGT ve IVF tedavisi harcamaları	39
5.2. Harcama Hesaplamaları	41
5.2.1. PNT ve PNT sonucu talasemi hastası bebek teşhis edildiğinde gebeliğin sonlandırılması sonucunda oluşacak harcamalar	41
5.2.2. Talasemi hastası için devlet tarafından karşılanan harcamalar	43
5.2.3. Talasemi hastalığında tedavi amaçlı kök hücre transplantasyon harcamaları	45
5.2.4. Talasemili bebek oluşmamasına yönelik olarak talasemi taşıyıcısı çiftlere uygulanacak PGT ve IVF tedavisi harcamaları	48
6. TARTIŞMA	52
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61
EK	70
ÖZGEÇMİŞ	72

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

CVS	Chorionic Villus Biopsy (Koryonik Villüs Biyopsisi)
DFO	Desferrioksamin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Hb	Hemoglobin
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
IVF	In Vitro Fertilizasyon
KIT	Kemik İliği Transplantasyonu
OFT	Ozmotik Frajilite Testi
OHA	Orak Hücreli Anemi
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGT	Preimplantasyon Genetik Tanı
PNT	Prenatal Genetik Tanı
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TGH	Tek Gen Hastalığı
TIF	Thalassemia International Federation (Dünya Talasemi Federasyonu)
UHK	Uluslararası Hemoglobinopati Konseyi
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta
ϵ	Epsilon
ζ	Tetra

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Sağlıklı kırmızı kan hücreleri	8
Şekil 2. Hemoglobin molekülü	9
Şekil 3. Sıtma bulaşma riski olan ülke ve bölgeler	11
Şekil 4. Dünyada sık görülen hemoglobinopatilerin dağılımı	14
Şekil 5. Türkiye'de hemoglobinopati önleme projesinin yürütüldüğü iller ...	15
Şekil 6. Normal HPLC raporu	17
Şekil 7. Talasemili HPLC raporu	18
Şekil 8. Hemoglobinopati kontrol programları ve hizmet yaklaşımları	27
Şekil 9. Bir hasta üzerinden SGK harcamalarının maliyeti	50
Şekil 10. Evlilik öncesi talasemi tarama programı akış şeması	58

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Türkiye’de yıllara göre her ikisi de taşıyıcı olan çift sayısı	35
Tablo 2. Türkiye’de doğum yılına göre yeni doğan hemoglobinopatili hasta sayıları	36
Tablo 3. Gebelikte teşhis ve tedavi için yapılan girişimler(SUT EK-2/C)	38
Tablo 4. Tıbbi nedenle tahliye fiyatı (SUT EK-2/C)	38
Tablo 5. Kemik iliği nakli (SUT EK-2/C)	39
Tablo 6. Moleküler tetkikler (EK-2/B)	39
Tablo 7. İnvitro fertilizasyon işlemleri (SUT EK-2/C)	40
Tablo 8. İnfertilite tetkikleri ve işlemleri (EK-2/B)	40
Tablo 9. Kök hücre vericisi kardeş doğmasına yönelik IVF tedavisi	40
Tablo 10. Fetal DNA elde edildikten sonra yapılan genetik tetkikler ve fiyatları.....	42
Tablo 11. Prenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması harcamaları (amniyosentez ile).....	42
Tablo 12. Prenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması harcamaları (Kordosentez ile).....	42
Tablo 13. Prenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması harcamaları (korion villus ile)	43
Tablo 14. 2014Yılında 709 hasta için SGK tarafından karşılanan reçeteler ...	43
Tablo 15. 2014 Yılında 709 hasta için SGK tarafından karşılanan hastane masrafları	44
Tablo 16. Genetik tarama için yapılacak işlemler ve tutarları	46
Tablo 17. PGT tedavisi ve kemik iliği nakli harcamaları	48
Tablo 18. Talasemili bebek oluşmamasına yönelik PGT ve IVF tedavisi harcamaları	49

ÖZET

Bir talasemi hastasının doğumunu önlemek için ‘prenatal tanı’ ve ‘preimplantasyon genetik tanı’ olmak üzere iki yöntem olmasına rağmen bunlardan sadece birincisi finansal olarak devlet tarafından desteklenmekte, diğeri ise genetik olarak uyumlu kök hücrelerinin nakli için gerekli olan verici kardeş durumunda desteklenmektedir. Sağlık Bakanlığı’nın PGT konusunda kapsamlı yönetmelikleri vardır, ancak bu metot hala talasemi taşıyıcısı çiftlerin sağlıklı çocuk sahibi olmaları için tavsiye edilen ilk basamak değildir. Ayrıca, SGK’nın talasemi hastaları ve taşıyıcılarının sağlıklı bir embriyo ile hamilelik sürecine başlayabilmeleri için bir politikası bulunmamaktadır. Halbuki talasemili çocukların doğumu PGT sayesinde önlenebilmektedir. Dolayısıyla ebeveynlerin PNT’nin var olan tek seçenek olmayıp PGT’nin daha iyi bir seçenek olabileceği konusunda bilgilendirilmeleri son derece önemlidir. Böyle bir bakış açısı oluşmuş gebeliği sonlandırma ihtiyacını ortadan kaldırması bakımından oldukça kayda değerdir. PGT sadece talasemi hastası doğum oranını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hayat boyu süren tedavi masraflarını da düşürecektir. Bunun da uzun vadede ülke ekonomisine katkıda bulunacağı açıktır.

Bu çalışmanın asıl amacı bütün taşıyıcı çiftlere PGT uygulamanın talaseminin görülme sıklığını düşürerek hastalığın ekonomik yükünü de azaltabileceğini tartışmaktır. Tartışmayı yürütürken konuyla alakalı istatistiksel verilerden, Sağlık Uygulama Tebliğinden (SUT) ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kayıtlarından yararlanılmıştır. Söz konusu verilerin analizi sonucunda PGT uygulamasının uzun vadede devlete olan maliyetinin daha düşük olduğu bulgusuna rakamlarla ulaşılmıştır. Ayrıca dünya literatüründe de vurgulandığı üzere Türkiye’de de nadir hastalıklarla ilgili araştırmada, veri toplama ve değerlendirmede, konuyla ilgili tarafların bilgilendirilmesi ve eğitiminde görülen eksiklikler dile getirilmiş; bu eksikliklerin giderilmesiyle PGT’nin hemoglobinopati programına dahil edilip talasemi taşıyıcısı çiftlerin talasemili çocuk sahibi olmalarının önüne geçilmesi ve böylelikle var olan programların güncellenerek kamuya olan mali yükün düşürülmesi gerektiği önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, Preimplantasyon genetik tanı, Hastalık yükü, Prenatal tanı, Hemoglobinopati

SUMMARY

A Study on the implementation of PGD test for expectant mothers in Turkey who are thalassemia carriers.

Although there are two methods of preventing the birth of a patient with Thalassemia which are called prenatal diagnosis (PND) and preimplantation genetic diagnosis (PGD), only the former is financially supported by the Turkish State and the latter is supported for a savior sibling in order to implant stem cells which are genetically compatible (HLA). Turkish Ministry of Health does have comprehensive directives concerning PGD, yet this method is still not the first recommended step for the carrier couples of thalassemia to have healthy children. Moreover, the social security institution of Turkey (SGK) lacks a policy for the patients with thalassemia minor and thalassemia major to begin a pregnancy period with healthy embryos while, in fact, the birth of children with thalassemia trait can be prevented thanks to PGD. Therefore, it is of utmost importance to inform parents that PND is not the only available choice and that PGD could be a better alternative. Such a perspective would be paramouly remarkable in that it precludes the need to terminate the affected pregnancy. Not only would PGD decrease the birth rate of patients with thalassemia, but it would also reduce the lifetime treatment cost of thalassemia, which would certainly contribute to the country's economy in the long run.

The main objective of this study is, as well as suggesting certain recommendations regarding the care approaches, to discuss that thalassemia carrier couples can be precluded from having children with thalassemia trait through the inclusion of PGD into hemoglobinopathy control program and that offering PGD to all carrier couples is likely to reduce the prevalence of thalassemia, hence the economic burden of the disease.

Keywords: Thalassemia, Preimplantation genetic diagnosis, Burden of disease, Prenatal diagnosis, Hemoglobinopathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaklaşık 6.500'den fazla tek gen hastalığı var olduğu öngörülmektedir (1). Bazıları milyonda bir görülebilecek kadar nadir iken; talasemi, insanda en sık görülen tekli gen bozuklukları arasında önde gelmektedir (2). Beta talasemide taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar çıkmaktadır (3).

2003 yılında tamamlanan İnsan Genom Projesi, birçok genetik hastalıkla ilişkili genleri tanımlamaya yardımcı olmuştur. Bunun sonucunda, bilim adamları hastalığın tanısını veya taşıyıcılık durumunu doğrulayabilecek ve gelecekteki hastalıkları ve hatta tedaviye yanıtı öngörebilecek genetik testler geliştirebilmişlerdir. Halen uygulanmakta olan 2000'den fazla genetik test bulunmaktadır (4).

Beta talasemi uzun ve zorlu tedavi protokolleri olan bir hastalık olmasının yanı sıra özel bakım giderleri nedeniyle çok yüksek maliyetli bir hastalıktır. Bir talasemi hastasının yıllık tedavi maliyeti 10.000 dolar civarındadır (3). Talasemi hastalığında kalıcı tedavi şekli günümüzde ancak Human Leukocyte Antigen (HLA) uyumlu allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile mümkün olmaktadır. Hastalığın sosyokültürel etkileri de gözönüne alındığında hastalıklı bireylerin doğmasının engellenmesi daha da önem kazanmaktadır (3).

Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT), genetik hastalıkların gebelik oluşmadan, implantasyon öncesi embriyolarda tanımlanmasını sağlayan bir yöntemdir. Hasta embriyolar gebelik öncesinde elimine edildikleri için sonraki haftalarda gebelik sonlandırılmasının önüne geçilmiş olunmakta; bu da PGT'nin Prenatal Tanı (PNT) yöntemlerine kıyasla en büyük üstünlüğünü oluşturmaktadır. Ancak PGT yönteminin uygulanabilmesi İn-Vitro Fertilizasyon (IVF) tekniklerinin kullanılmasını gerektirmektedir. Böylelikle, IVF ile elde edilen embriyolar arasından sağlıklı olanların seçilip transfer edilmesiyle gebelik oluşması amaçlanmaktadır. PGT, reproduktif tıp alanında klinik seçenek haline gelmiştir ve dünyada binlerce ailenin sağlıklı çocuklar dünyaya getirmesine yardımcı olmaktadır.

Türkiye'de PGT uygulaması, talasemi taşıyıcısı çiftler açısından PNT gibi ilk aşamada önerilen bir tanı yöntemi değildir; halen yalnızca embriyolarda HLA tiplemesi yolu ile kök hücre transplantasyonu gereken durumlarda kullanılmaktadır. Ancak, hasta çocuğu olan ailelerde verici olabilecek HLA uyumlu birey ve kök

hücre bankalarında uyumlu ilik veya kordon kanı bulabilme olasılıkları da düşüktür. Tedavide en iyi sonuç tamamen HLA uyumlu kardeş donörden yapılan transplantasyon ile alınabilmektedir. Bu nedenle, genetik kan hastalığı taşıyıcısı olan ve hastalıklı çocuk dünyaya getirmiş olan ailelere, sağlıklı ve hasta kardeşinin tedavisine imkan sağlayabilecek çocuk sahibi olabilmeleri amacıyla Preimplantasyon HLA Tiplemesi uygulanmakta; yürürlükteki yönetmelik bu uygulamayı desteklemekte, ancak diğer hiçbir PGT uygulamasına destek olmamaktadır. Taşıyıcılarda PGT ile sağlıklı embriyo bulma şansı %75 gibi çok daha yüksek iken, Kanun gereği sadece hasta bir çocuğu olan ailelerin HLA uyumlu embriyo bulma giderleri ödenmektedir, ancak uyumlu embriyo bulma şansı yaklaşık %18'dir (5).

Günümüzde IVF teknikleri ile elde edilen başarının %50'den yüksek olması ve buna bağlı olarak PGT tekniğinin avantaj taşınması göz önüne alınarak (5); bu çiftlere alternatif yöntem olarak önerilerek PGT maliyetinin tümünün veya bir kısmının devlet tarafından karşılanması durumunda, oluşmuş gebeliklerin sonlandırılması önlenebilecektir.

Bu çalışma, Türkiye'de ciddi bir halk sağlığı sorunu olan ve tek gen hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturan talasemi hastalığı üzerinden yapılmıştır. Çalışmada, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2003 yılından beri yürütülen Hemoglobinopati Kontrol Programı kapsamı'nda takibi yapılan talasemi hastalarının harcamaları gruplandırılmış ve bu harcamaların talasemi taşıyıcısı çiftlere PGT uygulanması halinde doğacak maliyet ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Talasemili hasta harcamaları hesaplanırken, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Medulla verileri üzerinden yapılmış hesaplamaların yer aldığı, Kazancı ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışma referans alınmıştır. Söz konusu çalışmada, harcamalar belirlenirken işlemlerin sağlık kuruluşlarındaki gerçek giderleri yani maliyetleri yerine, SGK'ya olan yükün vurgulanabilmesi için Sağlık Uygulama Tebliği'ndeki (SUT) işlem puanları üzerinden yapılan harcamalar kullanılmıştır (6). Bu çalışmada ise, hesaplamalar 05.07.2018 tarihindeki güncel SUT puanlarına göre revize edilerek yorumlanmıştır (7).

Maliyetlerin yüksek olmasından dolayı ailelere prenatal tanının tek seçenek olmadığını, preimplantasyon genetik tanının da bir alternatif olduğunun sağlık

hizmet sunucuları tarafından belirtilmesi ve ailelerin bilgilendirilmesi ile PGT işlemini seçen ailelere yönelik olarak daha etkili ve uygulanabilir politikalar geliştirilmesinin, hem toplumun sağlığı, hem de ülke ekonomisi açısından uygun olacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genetik Hastalıklar

Sağlık, “yalnızca hastalık ya da sakatlığın bulunmayışı değil; fiziksel, ruhsal ve sosyal tam bir iyilik halidir” (8). Bir insanın genetik yapısı, sağlığı belirleyen faktörler arasında, doğuştan edinilen ve kuşaklar boyunca aktarılma potansiyeli bulunan biyolojik özellikler olarak önemli bir yer almaktadır. Genler kişinin ailesinden geçen özellikleri taşıyan ve kromozomlar üzerine yerleşmiş, DNA dizininden oluşan en küçük yapı taşları olup, bu DNA hücre düzeyinde işlev gören proteinlerin oluşumunu sağlamaktadır (9).

Genetik hastalık, genlerde meydana gelen değişimler/genomik materyalde oluşan anormallik sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu anormallik, tek bir genin DNA'sındaki tek bir bazda oluşan ayrık mutasyondan bütün bir kromozomun veya bir kromozom kümesinin eklenmesini veya eksilmesini içeren büyüklüğe kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı genetik bozukluklar ebeveynlerden miras alınırken, diğer genetik hastalıklar önceden var olan bir gen veya bir grup gende edinilmiş değişiklikler veya mutasyonlar sonucu meydana gelir. Mutasyon genin protein yapım talimatlarını değiştirir ve proteinlerin ya hiç yapılmamasına ya da düzgün çalışmamasına neden olur. Mutasyonlar rastgele veya bazı çevresel maruziyetlerden dolayı oluşabilir (10, 9).

İnsanda görülen hastalıkların birçoğunda genetik bir komponent bulunmaktadır. Halen bilinen ve birçoğu ölümcül ya da ağır sakatlık nedeni olan 6000'den fazla genetik bozukluk vardır (4). Genetik hastalıklar, ciddi sorunlara yol açan ve tedavi olanakları hali hazırda sınırlı olan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bir genetik hastalık, nesilden nesile aktarılabilceği gibi, sadece ortaya çıktığı bireyle sınırlı da kalabilir. Her insan belli bir genetik hastalık riski taşımakla birlikte, bazı ailelerde bu risk daha fazla görülmektedir (11).

Genetik hastalıklar, genel olarak üç büyük grupta toplanmaktadır:

1. Kromozomal Hastalıklar: Kromozomların sayısı veya yapısındaki değişikliklerden kaynaklanır. Kromozom sayısındaki değişiklikler, belirli bir kromozomun normalden daha fazla veya daha az kopyası olduğunda; kromozom yapısındaki değişiklikler ise,

tek bir kromozomdaki materyal bozulduğunda veya bir şekilde yeniden düzenlendiğinde meydana gelir (12).

2. Multifaktöryel Hastalıklar: İki veya daha fazla gendeki mutasyonlar sonucu, ya da genler ile çevrenin birleşik etkisinden dolayı oluşabilirler. Genellikle yaşam tarzı ve çevrenin rolü vardır. Birden fazla faktörün neden olduğu anormalliklerin kalıtımını tahmin etmek zordur (9,13).

3. Tek Gen Hastalıkları: Gregor Mendel'in ilk genetik çalışmasından dolayı Mendel kalıtım bozuklukları olarak da bilinirler. Mutasyon tek bir geni etkiler ve değişiklikler belirli bir enzim veya proteinin kaybına ya da hatalı sentezlenmesine sebep olur. Tek gen hastalıkları genellikle daha büyük kalıtım riski taşır (13). Mutasyona uğramış genin otozomal ya da X kromozomu üzerinde bulunmasına bağlı olarak otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklar olarak sınıflandırılırlar (14). Talasemiler ve orak hücreli anemi gibi kalıtsal hemoglobin bozuklukları (hemoglobinopatiler) en sık görülen tek gen hastalıklarındandır (15). Hemoglobinopatiler ve globin gen bozuklukları dünyada yaygın olarak görülen ve her yıl artan maddi yüke sebep olan resesif monogenik (tek gen) hastalıklarıdır (16).

2.2. Hemoglobinopatiler

Hemoglobin molekülünde bulunan alfa (α)-globin ve beta (β)-globin zincirlerinden birinin yapısında anormalliğe yol açan genetik bozukluktan kaynaklanan kalıtsal bir gurup hastalığa 'hemoglobinopati' adı verilmektedir. Hemoglobinopatiler dünyada en sık görülen genetik hastalıklar olup, hem gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak tüm ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Hemoglobinopatilerin en sık rastlanan çeşitleri talasemi ve orak hücre anemisi (17,18,19).

2.2.1. Hemoglobin

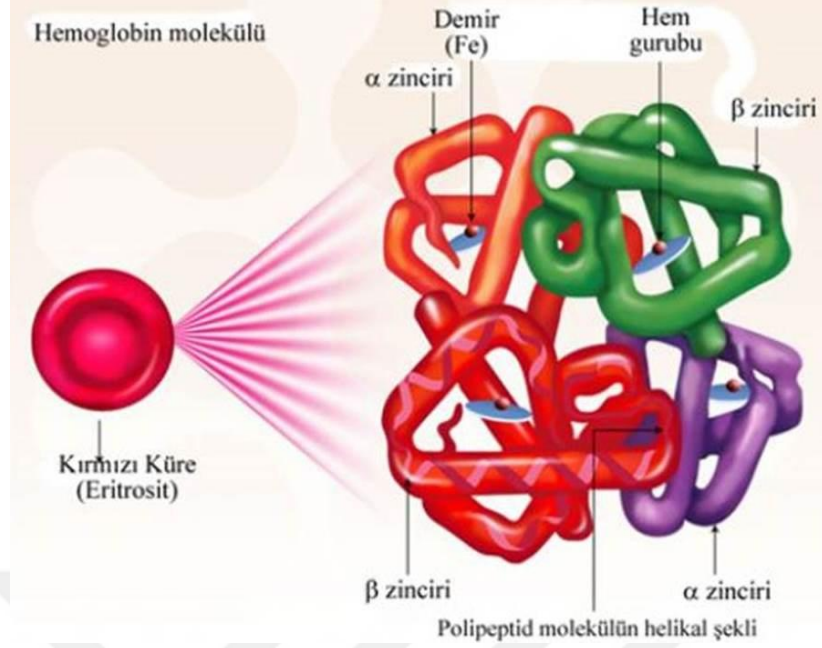
Kan, vücutta oksijen, besin maddeleri, hormonlar, vitaminler ve antikorları dokulara taşıyan, bu yolla organ ve dokuları besleyen ve bunun yanında oluşan karbondioksit ve atık maddeleri vücuttan uzaklaştıran yaşamsal sıvıdır (20). Kanda üç tür hücre bulunur: Beyaz kan hücreleri (lökosit), kırmızı kan hücreleri (eritrosit) ve kan pulcukları (trombosit) (Şekil 1).



Şekil 1. Sağlıklı kırmızı kan hücreleri.

Kaynak:https://i.sozcu.com.tr/wpcontent/uploads/2018/10/iecrop/hemoglobin_169_1538542003.jpg

Hemoglobin (Hb), kırmızı kan hücrelerinde bulunan, kana kırmızı rengini veren, bileşik bir proteindir. %94'ü globin adlı bir protein ve %4'ü hem olmak üzere iki kısımdan oluşur (20). Hem, demir ve kana kırmızı rengini veren porfirin içerir. Hemoglobin, molekülündeki hemlerde bulunan toplam 4 demir (Fe^{2+}) molekülü sayesinde akciğerlerden dokulara oksijen (O_2) molekülü taşımaktadır. Globin, hemoglobinin protein componentidir ve eşleşmiş çiftler halinde bulunan 4 polipeptit zincirden yapılmıştır (Şekil 2) (21).



Şekil 2. Hemoglobin molekülü.

Kaynak: <https://www.kan.gen.tr/eritrosit-hemoglobin.html>.

Hemoglobinin üretim ve sentezi alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ), epsilon (ϵ) ve zeta (ζ) globin genleri olmak üzere 6 genin kontrolündedir. Globin genleri Mendel kurallarına uygun olarak aktarılan kodominant genlerdir (20, 22).

Sağlıklı bir bireyde görülen hemoglobinler şunlardır:

1. HbA: 2 alfa (α) ve 2 beta (β) polipeptid zincirinden meydana gelir; normal bir yetişkinin vücudundaki hemoglobinin %95-97'sini oluşturur.

2. HbA2: Doğumdan 12 hafta sonra sentezlenmeye başlayan 2 alfa (α) ve 2 delta (δ) polipeptid zincirinden meydana gelir; normal bir erişkindeki hemoglobinin %2-3'ünü oluşturur.

3. HbF: Fetüsta ve yenidoğanda sentezlenen 2 alfa (α) ve 2 gama (γ) polipeptid zincirinden meydana gelir; gebeliğin ilerleyen haftalarında HbA'nın artması ile azalır. Sağlıklı bir yenidoğanda %80 oranında bulunur; 6 aylık bebekte %52'nin, 3-4 yaşında ise %1'in altına düşer.

4. Gebeliğin ilk 3 ayında fetüsta bulunan embriyonik hemoglobinler olarak da adlandırılan, 2 zeta (ζ) ve 2 epsilon (ϵ) polipeptid zincirlerinden oluşan Hb Gower I;

2 alfa (α) ve 2 ϵ polipeptid zincirlerinden oluşan Hb Gower II; ve 2 zeta (ζ) ve 2 gama (γ) polipeptid zincirlerinde oluşan Hb Portland (22, 23).

Hemoglobin varyantlarının veritabanının yer aldığı Globin gen sunucusu (<http://globin.cse.psu.edu>), yeni tanımlanan mutasyonlarla düzenli olarak güncellenmeye devam etmektedir (24,25).

Hemoglobinin otosomal resesif olarak kalıtılan genetik hastalıkları, anormal hemoglobinler ve talasemiler olmak üzere iki büyük gruba ayrılır (25).

2.2.2. Anormal hemoglobinler

Hemoglobin üretiminde rol oynayan alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) genlerinde meydana gelen mutasyonlardan yapısal değişikliğe neden olanlar anormal hemoglobinleri ortaya çıkarmaktadır. 1.000'in üzerinde anormal hemoglobin olduğu bilinmekle birlikte, yaklaşık 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup; çoğu heterozigot durumda bulgu vermediği için ancak tarama çalışmalarında saptanabilmektedir (22). Bunların 335'i beta zinciri varyantıdır (25).

Türkiye'de sık görülen anormal hemoglobinlerin başlıcaları Hemoglobin S (HbS), Hemoglobin C (HbC), Hemoglobin E (HbE), Hemoglobin D (HbD) ve Hemoglobin O-Arab'tır (22).

2.3. Dünyada Hemoglobinopatiler

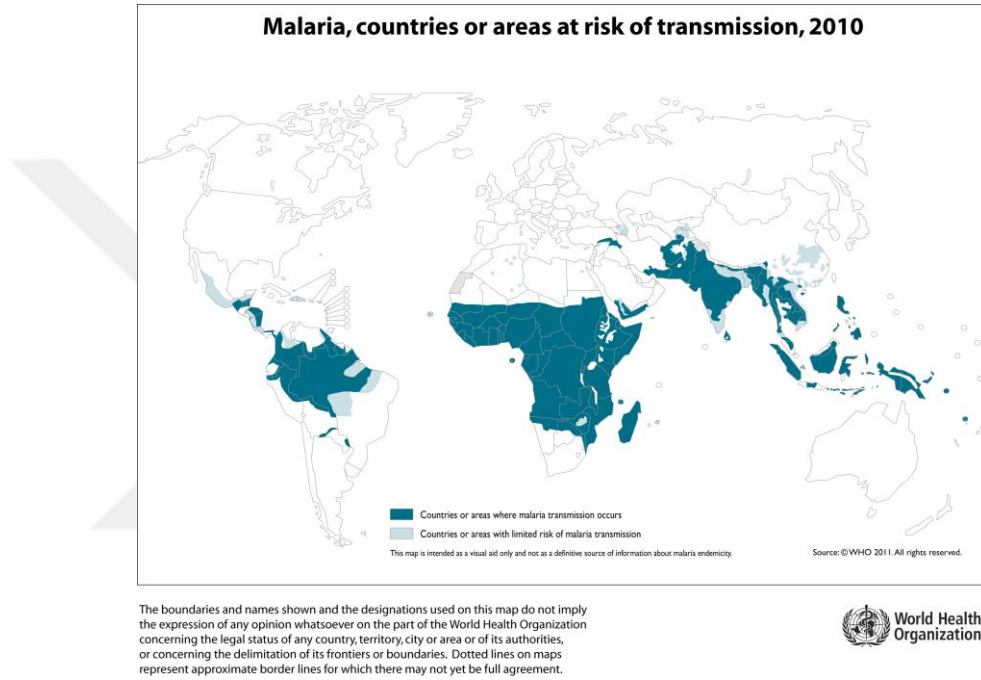
2.3.1. Dünyada hemoglobinopatilerin tarihçesi

Von Jaksch 1889'da lösemi şüphesi olan bir erkek çocuğun klinik durumunun lösemiden değil, 'Von Jaksch Anemisi'nden kaynaklandığını belirlemiştir. 1910'da 'Orak Hücreli Anemi' (OHA) Herrick tarafından, 20 yaşında hemolitik anemili bir hastanın periferik yaymasında kırmızı kan hücrelerinin orak şeklinde görülmesi ile tanımlanmıştır. 1917'de Emmel bir OHA hastasının babasında orak hücreleri görerek hastalığın kalıtsal olarak aktarıldığını belirtmiş (26,27); 1925'de 'Cooley Anemisi' Thomas B. Cooley tarafından tanımlanmıştır (23).

Talasemi terimi ilk kez 1932'de Whipple ve Bardford tarafından kullanılmıştır. Eski Yunanca'da Thalassa 'deniz' anlamına geldiği için 'Thalassaemia' deniz

anemisi olarak adlandırılmıştır. Talaseminin Mendel kurallarına uygun geçişini saptayan ise 1938 yılında Caminopetros olmuştur (23).

1945’de Silvestroni ve Bianco talasemiye ‘constitutional microcytic anemia’ olarak nitelendirdikten sonra, 1946’da Vezzoso talasemi dağılımının sıtma dağılımı ile benzer olduğunu göstermiştir (28). ‘Malarya Hipotezi’ olarak bilinen bu teoriye göre, sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde talasemi ve orak hücre anemisinin yaygın olduğu görülmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Sıtmanın bulaşma riski olduğu ülke ve bölgeler

Kaynak:http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_ITHRiskMap.JPG?ua=1

Malarya hipotezi, talasemi ve orak hücre anemisinin dünya üzerindeki dağılımı ile ilişkili en kabul gören hipotezdir. Allison (1961) orak hücre anemisi ile sıtma arasındaki ilişkiyi gösteren 3 bulgudan bahsetmiştir:

- 1) Orak hücre taşıyıcısı olan çocuklarda daha düşük parazitemi gözlemlenmesi;
- 2) Erişkin orak hücre anemisi hastalarına P. Falciparum verildiğinde enfeksiyon gözlenmemesi;

3) Doğu Afrika'da orak hücre geni görülme sıklığı ile sıtma endemisinin paralellik göstermesi (29,30).

OHA taşıyıcılarının eritrositlerinde malaryal parazitlerin yaşam döngüsünü tamamlayamadığı, malaryanın normal eritrositlerin parçalanmasına sebep olurken, orak hücreli eritrositlere daha az zarar verdiği tespit edilmiştir (26). Yapılan diğer araştırmalarda taşıyıcıların sıtmaya karşı korunduğu yayınlanmıştır (28,31).

Antalya'da malarya hipotezini desteklemek için yapılan çalışmada; Köprülüçay ırmağı boyunca köy taramaları yapılmış; sıtma görülmeyen dağlık bölgelerdeki köylerde beta-talasemi prevalansı %3-4 civarında bulunurken, sıtmanın sık görüldüğü deniz kenarındaki köylerde beta-talasemi prevalansının %12-13 olduğu görülmüştür (32).

Chini ve Valeri'ye (1949) göre kafa kemiklerinde değişiklikler olan ilk insanlar Sicilya'da yaşamış, bu özellik Amerika'nın ilk yerlilerinde, Peru'nun İnkalarında, Kolombiya yerlilerinde, Meksika Azteklerinde, Yucatan'da Maya yerlilerinde de görülmüştür (28).

Anormal hemoglobinler Neel ve itano tarafından 1950'de hemoglobin elektroforezinde tanımlanmıştır. HbE+beta talasemi Chernof ve arkadaşları tarafından 1956 yılında yayınlanmıştır. 1950-1960 yılları arasında Aksoy, Minich, Vella, Whetherall, Chernoff, Lie Injo, Chatterjia ve Vong gibi farklı ülkelerden araştırmacılar talasemiye tanımlamış ve yayınlarında talasemiye ele almışlardır. 1960'lı yıllarda Wolman tarafından talasemide transfüzyon rejimleri yayınlanmış; Ciba tarafından "Desferrioxamine" elde edilmiş ve ilk olarak 1970'lerin başında kullanılmaya başlanmıştır. 1972 yılında Kan ve ark. orak hücreli anemide prenatal tanı çalışmaları yapmışlardır. 1960-1980 yılları arasında yapılan, alfa, beta, gama ve delta globinlerin farklı genlerde olduğu ile ilgili çalışmalar sonucunda talasemilerin genetik heterojenitesi olduğu saptanmıştır. Talaseminin patolojisi ile ilgili çalışmalar 1980'den sonra yayınlanmış ve ilk başarılı transplantasyon uygulaması 1981'de Edward Thomas ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle eyaletinde, hiç transfüzyon almamış 14 aylık bir erkek hastaya tam uyumlu kız kardeşinden yapılmıştır. Oral şelatör (L1) ilk olarak 1990'lı yıllarda kullanılmaya

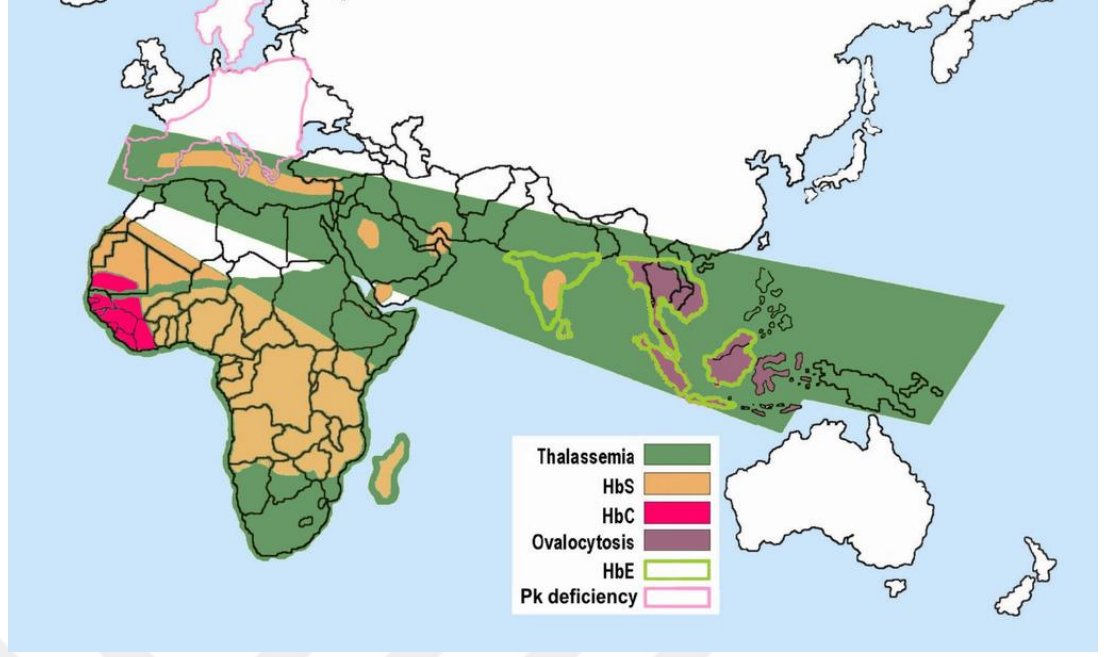
başlanmış ve oral şelatör kullanımı 2000'li yıllarda ICL670 ile devam etmiştir (28,33,34,35).

1987'de Dünya Talasemi Federasyonu (Thalassemia International Federation-TIF) kurulmuştur. Bu sivil toplum örgütünün 60 ülkeden 98 Ulusal Talasemi Derneği üyesi vardır. Türkiye TIF'e 2006'da üye olmuştur (36).

2.3.2. Dünyada hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Herediter Hastalıklar Programı Başkanı Bernadette Modell ve ekibi 1980'li yıllarda Afrika, Amerika, Avrupa, Orta Doğu Bölgesi, Güneydoğu Asya Bölgesi ve Batı Pasifik bölgesi olmak üzere 6 DSÖ bölgesinden veri toplamaya başlamış (22,28,36); 2008 yılında 1988 ve 2006 tarihleri arasındaki verileri yayınlamışlardır (36).

Modell ve Darlison (2008), hemoglobin bozukluklarının 229 ülkenin %71'inde önemli bir sağlık sorunu olduğunu ve bu ülkelerdeki doğumların tüm dünyadaki doğumların %89'unu oluşturduğunu ifade etmişlerdir (37). Dünya nüfusunun en az %5.2'si ve hamile kadınların %7'sinden fazlası anormal bir hemoglobin geni taşımakta, ve her yıl 300.000 ila 400.000 çocuk ciddi bir hemoglobin bozukluğu ile doğmakta olup, bunların %83'ü orak hücre hastalığı, %17'si talasemidir (37,38). Bu doğumların %90'ı düşük ya da orta gelir düzeyi olan ülkelerde gerçekleşmektedir (39). Yüksek gelirli ülkelerde doğan çoğu çocuk kronik bir rahatsızlıkla hayatta kalırken, düşük gelirli ülkelerde doğanların çoğu 5 yaşından önce ölmektedir: hemoglobin bozuklukları dünya çapında 5 yaşın altındaki çocuk ölümlerinin %3.4'ünü oluşturmaktadır (37). Orak hücre hastalığı tanısı alan doğumların %70'i Afrika'da görülürken, dünya nüfusunun en az %2'si alfa talasemi taşıyıcısıdır (15). 'Dünyadaki çiftlerin yaklaşık %1.1'i hemoglobin bozukluğu olan çocuk sahibi olma riski altındadır (19,37).



Şekil 4. Dünyada sık görülen hemoglobinopatilerin dağılımı

Kaynak: Vergin C. Dünyada Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği. 2014: 4(1).

2.4. Türkiye’de Hemoglobinopatiler

2.4.1. Türkiye’de hemoglobinopatilerin tarihçesi

Dünyada hemoglobinopatiler ile ilgili çalışmalar 19. yüzyıla uzanırken, Türkiye’de bu konuda ilk çalışmalar 1950’li yıllarda Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından başlatılmıştır (28). Prof. Aksoy, 1950’lerde Afrika kökenli fakat beyaz tenli Eti Türkleri’nde orak hücre anemisini saptamış ve Afrika kökenli hastalar ile benzerlik gösteren yapıları olduğundan bahsetmiştir (27,32). 2002 yılında Prof. Dr. Çiğdem Altay son 40 yılda yapılmış olan anormal hemoglobin çalışmalarını tarayarak en sık görülen anormal hemoglobinlerin profilini ve yaygınlığını göstermiştir (23,28).

30 Aralık 1993 tarihinde 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkarılmış (40); 23 Haziran 2000 tarihinde “Ulusal Hemoglobinopati Konseyi’ (UHK) kurulmuştur. 24 Ekim 2002 tarihinde ‘Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopatiler ile Mücadele ve Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği’ yayınlanmış (41); 08.05.2003 tarihinde, Sağlık

gerekmektedir. Talasemi taşıyıcılarının tespitinde kullanılan testler iki basamaklı olarak uygulanmaktadır. Önce basit, güvenilir ve maliyeti düşük testler ile taşıyıcı şüphesi olan kişiler sağlıklı kişilerden ayrılmakta; daha sonra spesifik testler kullanılarak talasemi taşıyıcılığı kesinleştirilmektedir (45).

Hemoglobinopati taramaları farklı gruplarda yapılmaktadır:

1. Evlilik öncesi tarama: İdeal olan, evlilik öncesinde çiftlerin her ikisinin de tarama testine tabi tutulmasıdır. İmkanlar ve maliyet gözönüne alındığında bu her zaman mümkün olamadığından; önce eşlerden biri, tercihan erkek, bu testten geçirilmekte, eğer adayın taşıyıcı olduğu tespit edilirse diğer eşe de test uygulanmaktadır. Evlilik öncesi HPLC Varyant Hemoglobin Analiz Yöntemi ya da eritrosit indeksleri ile birlikte Hb elektroforezi testleri kullanılmaktadır (45).

2. Talasemi testi yaptırmamış, fakat çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin taranması: Evlenmeden önce tarama testi uygulanmamış olan ve çocuk sahibi olmak isteyen kadınlara Hb elektroforezi ya da HPLC yöntemi ile tarama testi uygulanmaktadır. Kadının taşıyıcı olduğu tespit edilirse eşine de test uygulanmaktadır. Her iki eşin de taşıyıcı olduğu tespit edilen çiftlere genetik danışmanlık ve rehberlik hizmeti verilip gerekli olması durumunda doğum öncesi tanı metodları uygulanarak talasemi hastası çocuk doğması önlenmektedir (45).

3. Hasta ve taşıyıcı olduğu belirlenen bireylerin diğer aile fertlerinin ve akrabalarının taranması: Talasemi, otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan akraba evliliklerinde daha sık görülmektedir. Bu nedenle, hasta kişilerin ailelerinin taranması önemlidir (45).

4. Öğrencilere yönelik hemoglobinopati eğitimi ve tarama programları: Öğrenciler ve öğretmenlerin eğitimi ile tarama sonucunda hasta olduğu belirlenen öğrencilerin ailelerine genetik danışmanlık verilmesini içermektedir. Bu tarama şekli ile her il düzeyinde taşıyıcılık oranları belirlenebilmektedir. Tanı yöntemi olarak osmotik frajilite testi (OFT) önerilmektedir (45).

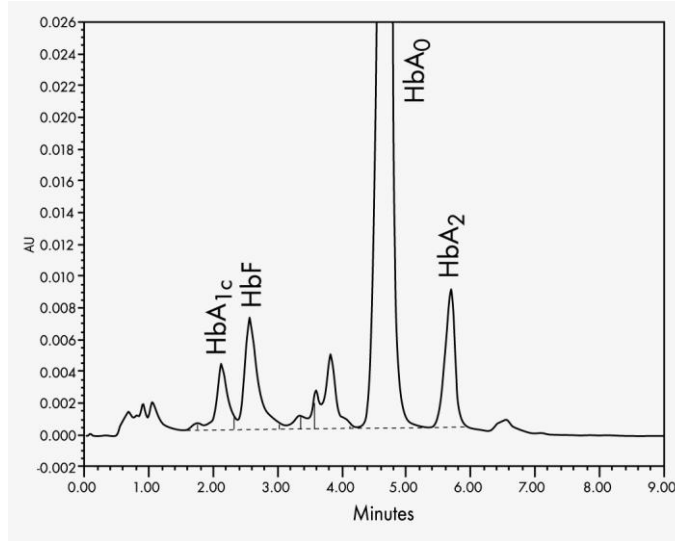
5. Hekim isteği ile hemoglobinopati testi: Tüm uzman ve pratisyen hekimlerin, özellikle de Hematoloji, Pediatri ve Dahiliye uzmanlarının, laboratuvar bulgularını göz önünde bulundurarak hastalarını tanı merkezlerine sevk etmeleri yoluyla Hb

elektroforezi ya da HPLC Varyant Analiz Yöntemi ile taşıyıcı olup olmadıkları tespit edilmektedir (45).

6. Kişinin kendi isteği ile hemoglobinopati testi.

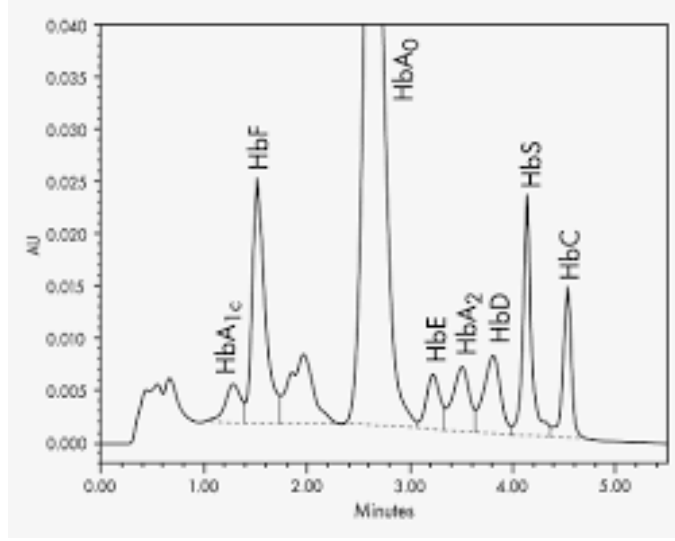
Hemoglobinopatilerde tarama ve tanı için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır (3,22,45,46,47,48):

1. Tek tüp osmotik fragilite testi (Tamponlu NaCl (%0.36),
2. Tam kan sayımı,
3. Hb elektroforezi,
4. HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) (Şekil 6, 7),
5. Kapiller elektroforez,
6. İzoelektrik fokus,
7. Serum demiri,
8. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyon ölçümü,
9. Çinko protoporfirin (ZnP) ölçümü
10. Globin zincir analizi
11. DNA analizi.



Şekil 6. Normal HPLC raporu

Kaynak: https://www.chromsystems.com/media/catalog/product/1/5/15330_hemoglobin-2_e.jpg



Şekil 7. Talasemili HPLC raporu

Kaynak: https://www.chromsystems.com/media/catalog/product/1/5/15330_hemoglobin-2_e.jpg

Taşıyıcılarda hafif kansızlık vardır ve demir tedavisi fayda sağlamaz. Hasta olanlarda ise ağır kansızlık bulunur; anne, baba ve çocuğa kan sayımı, hemoglobin elektroforezi ve genetik tetkikleri yapılarak kesin tanı konulur (3).

3. TALASEMİ

3.1. Talasemi

Ailesel veya genetik bir defekt nedeniyle hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden birinin yapımında yetersizlik veya herhangi bir bozukluk olduğu durumlarda talasemi sendromları ortaya çıkmaktadır (3,22).

Talasemi, alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) olarak tanımlanan hemoglobin zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen heterojen bir grup kalıtsal kan hastalığı olup otozomal resesif geçiş gösterir (22). Klinikte en sık görülen talasemiler alfa ve beta talasemilerdir (6). Özelliği alfa veya beta globin zincirlerinin ya az sayıda olması ya da hiç yapılamamasıdır (24). Alfa zincir yapımındaki azlık alfa talasemiye, beta zincir yapımındaki azlık beta talasemiye neden olmaktadır (3,49). Vücudun yeterli miktarda ve kalitede kan üretimi engellendiğinden hastalıklıhipokrom mikrositer anemi ile karakterizedir (20,22).

Alfa ve beta zincirlerin genetik kontrolü iki ayrı gen kümesi tarafından yapılmaktadır. Alfa globin gen kümesi 16. kromozom üzerinde, beta globin gen kümesi 11. kromozom üzerinde bulunur. Bu gen kümeleri alfa ve beta globinlerin embriyonik, fetal ve yetişkin versiyonları için belirgin genlerin yanında düzenleyici bölgeleri de içine alır. Talasemik mutasyonlar bu genlerin herhangi birini etkileyebilir. En yaygın talasemi formları alfa ve beta globin genlerindeki ve ilgili düzenleyici sekanslardaki kusurlar nedeniyle ortaya çıkar. Klinik fenotip veya hastalığın şiddeti, alfa veya beta globin genlerinin ve düzenleyici bölgelerinin genetik kusurlarının tipine ve sayısına bağlı olarak önemli ölçüde değişir (24). Belli bir hastalığın mutasyonu (genotipi) ile hastalığın klinik şiddeti (fenotipi) arasındaki ilişkiye “Genotip/Fenotip” korelasyonu denir (50). Talasemi taşıyıcılığı mikrositoz, hipokrom ve hafif anemi üretir. Taşıyıcı bireyler herhangi bir problem ile karşılaşmazlar, ancak kendi durumlarının farkında olmaları, demir tedavisinin yanlış kullanımını önlemek, genetik ve üreme danışmanlığını kolaylaştırmak için önemlidir (24). Talasemide ilgili genler hem erkeklere hem de kadınlara eşit şekilde geçer, çünkü bu geçiş cinsiyet gözetmeksizin otozomal bir yol izler (51).

3.1.1. Talaseminin epidemiyolojisi

Dünya popülasyonunun yaklaşık %5'inde hemoglobın molekölü alfa veya beta zincir varyasyonu göstermekte olup (51); 2013 itibariyle yaklaşık 280 milyon insanda talasemi vardır ve bunların yaklaşık 439.000'i ağır hastalık tablosu göstermektedir (52). Kadınlar ve erkekler benzer hastalık oranlarına sahiptir (53).

Talasemi en çok İtalyan, Yunan, Orta Doğu, Güney Asya ve Afrika kökenli insanlar arasında yaygındır (54). Bununla birlikte, bazı etnik grupların talasemiye daha yatkın oldukları bilinmektedir. Bu gruplarda nüfusun %5 ila % 30'unda talasemi belirtileri görölmektedir (51). Bu oran bölgelere göre Afrika'da % 15, Uzak Doğu'da %6.5, Orta Doğu'da, %5.5, Batı Pasifik bölgesinde %3, Amerika'da %3 ve Avrupa'da %1.5 şeklinde dağılmaktadır. Bu oranlara göre taşıyıcı sayılarına bakıldığında, dünyada 269 milyon taşıyıcı olduğu ve bu taşıyıcıların 9.2 milyonunun gebe olduğü görölmektedir. Bununla birlikte, Afrika'daki 88 milyon taşıyıcının 4 milyonu, Uzak Doğu'daki 90 milyon taşıyıcının 2.7 milyonu, Batı Pasifik'teki 48 milyon taşıyıcının 1.2 milyonu, Orta Doğu'daki 20 milyon taşıyıcının 700 bini, Amerika'daki 15 milyon taşıyıcının 400 bini ve Avrupa'daki 8 milyon taşıyıcının 20 bininin gebe olduğunu yapılan çalışmalar göstermektedir (28). Alfa-talasemi özellikle Güneydoğu Asya kökenli popülasyonlar arasında yaygındır ve Sahra Altı Afrika ve Batı Pasifik bölgelerinde çok sayıda taşıyıcı vardır. Beta-talasemi ise, Akdeniz, Afrika ve Güney Asya kökenli popülasyonlar arasında yaygındır (51). Talasemiye bağılı ölümler, 1990'da 36.000'den 2015 yılında 16.800'e düşmüştür (55,56).

Türkiye'de talaseminin 77 yıllık bir geçmişi vardır. 1970'lerde Prof. Dr. Ayhan Çavdar ve Prof. Dr. Ayten Arcasoy, sağlıklı Türk toplumunda talasemi taşıyıcı sıklığını %2.1 olarak tespit etmişlerdir. İlk prenatal tanı işlemini 1983 yılında Prof. Dr. Çiğdem Altay ve arkadaşları (32); ilk otolog kemik iliğı naklini ise 1984 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde Prof. Dr. Önder Berk ve ekibi gerçekleştirmiştir (57). Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar 1987'de Prof. Dr. Nejat Akar ve ark. tarafından yayınlanmıştır (23,28). 1992'de Prof. Dr. Nazlı Başak ve ark. beta talaseminin moleküler spektrumu üzerine bir çalışma yapmış (23,28,57); 1992 yılında ilk otolog periferik kan hematopoietik hücre transplantasyonu uygulanmıştır (57). 1993'de çıkarılan 3960 sayılı Kalıtsal Hastalıklarla Mücadele

Kanunu'nu takiben (40), Sağlık Bakanlığı tarafından Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuş ve bu merkezlerde hastaların tedavilerinin yanında tarama çalışmalarına başlanmıştır (58). 1994-2000 yılları arasında, İl Hıfzıssıhha Kurul kararları ile İzmir, Muğla, Antalya, Mersin ve Hatay' da evlenecek çiftlere talasemi ve hemoglobinopati taraması zorunlu hale getirilmiştir. 2002 yılında Prof. Dr. Çiğdem Altay son 40 yılda yapılmış olan anormal hemoglobin çalışmalarını tarayarak Türkiye'de en çok HbS, HbD, Hb E ve Hb O Arab bulunduğunu ve bunların dışında 42 anormal Hb daha olduğunu göstermiştir. Türkiye'de ilk HLA uyumlu preimplantasyon genetik tanı 2004 yılında Prof. Dr. Semra Kahraman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 19.04.2005'de Türkiye'de faaliyet gösteren talasemi derneklerinin biraraya gelmesiyle Talasemi Federasyonu kurulmuştur (32).

Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı %2.1 civarında olmakla birlikte, taşıyıcılık oranı farklı bölgelerde artmakta ve %13'e kadar çıkmaktadır: Antalya'da %13, Edirne'de %6.4, Urfa'da %6.6, Aydın'da %5.1, Antakya'da %4.6, İzmir'de %4.8, Muğla'da %4.5, İstanbul'da %4.5 olarak tespit edilmiştir. Akdeniz, Ege ve Trakya taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerdir (3). Adana bölgesinin çok göç alması ve özellikle Hatay'ın bazı bölgelerinde akraba evliliklerinin sık olmasının yanı sıra, eğitim eksiklikleri ve doğum hızının yüksek olması da eklendiğinde Türkiye'de beklenenden çok beta talasemili çocuk doğmaktadır. Akdeniz bölgesindeki yerleşim yerlerinde hemoglobinopati ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte, 2014 yılında 115.330 nüfuslu Kadirli'de yapılan kapsamlı bir çalışmada, beta talasemi taşıyıcılık oranlarının Türkiye ortalamasının üzerinde, Çukurova ve Akdeniz bölgesinin beta talasemi ortalamasının altında seyrettiği tespit edilmiştir (43).

3.1.2. Alfa talasemiler

Alfa talasemiler, α -globin zinciri sentezinin azalmasıyla ortaya çıkar (22). Moleküler kusurlar, alfa talasemide en çok rastlanan delesyonlar ve nadir rastlanan nokta mutasyonlarından oluşur (22,59). Alfa globin genini ilgilendiren 500'ü aşkın mutasyon bulunmakta olup, klinik tablo etkilenen gen sayısına göre değişiklik göstermektedir (22). Bir alfa globin genini etkileyen küçük delesyonlar daha çok Afrika kökenli insanlarda görülürken, her bir kromozom üzerinde her iki alfa globin genini etkileyen daha büyük DNA delesyonları daha çok Güneydoğu Asya'da

görülmektedir. Alfa globin nokta mutasyonları ve yapısal varyantları daha az yaygın olmakla birlikte, iyi bilinen alfa talasemi formlarıdır (24).

Alfa talasemiler taşıyıcı durumuna göre iki ve klinik olarak anlamlılık durumuna göre iki olmak üzere dörde ayrılır (22,59):

1. Sessiz taşıyıcı ($-\alpha/\alpha\alpha$): Tek bir α -globin gen delesyonundan kaynaklanır; kişiler asemptomatik olup bütün hematolojik parametreleri normaldir, transfüzyona gereksinim bulunmaz.
2. Alfa Talasemi taşıyıcısı ($-\alpha/-\alpha$ veya $--/\alpha\alpha$): Çift α -globin gen delesyonu vardır; kişiler klinik olarak normaldir, ancak hafif düzeyde anemi görülebilir; transfüzyona gereksinim bulunmaz.
3. Hemoglobin H (HbH) Hastalığı ($--/-\alpha$): Üç α -globin gen delesyonu bulunur; kişiler klinik olarak geniş bir spektrum gösterir. HbH hastalığının farklı genetik formlarından dolayı bazı hastalarda zaman zaman transfüzyon gereksinimi olabilir.
4. Hemoglobin Bart's Hidrops Fetalis (Hb Bart's) Sendromu ($--/--$): Dört α -globin gen delesyonu bulunan en ciddi tiptir; yenidoğan döneminde ölüm ile sonuçlanmayan durumlarda düzenli transfüzyon ile yaşam devam eder.

Alfa talasemilerde klinik şiddet, etkilenen allellerin sayısına göre değişmektedir (22, 24,50,60).

3.1.3. Beta talasemiler

Beta talasemiler, anne ve babadan çocuklara kalıtsal olarak geçen ve önlenemez bir kan hastalığıdır (1,6). β -globin zinciri sentezinin azalmasıyla ortaya çıkar (22). Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zinciri az da olsa yapılıyorsa β^+ talasemi olarak isimlendirilmektedir (22,59). Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur (3). Beta talasemide 300'ün üzerinde genetik mutasyon saptanmış olup, mutasyonlar genellikle nokta mutasyonu şeklindedir ve delesyonlar çok az görülür (22,24). Hemoglobin yapısındaki bu bozukluk kırmızı kan hücrelerinin hızla yıkılmasına ve bunun sonucunda aneminin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (3).

İnsanda her bir özelliğe ait genlerden 2 adet bulunur ve biri anneden, diğeri babadan geçer (3). Oldukça küçük ve yapısal olarak basit bir gen olan beta globin geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15.5), beta globin gen kümesi üzerinde yer almaktadır. Beta talasemiye yol açan moleküler defektler, 1987’de rutin kullanıma gen PCR yöntemi ve direkt DNA dizi analizi ile incelenmeye başlanmıştır; buna bağlı olarak beta talasemiye yol açtığı bilinen mutasyonların sayısı hızlı bir artış göstermiştir (25). Beta talasemi açısından bakıldığında, anne ve babadan gelen globin geni normal ise çocuk sağlıklı; bu genlerden herhangi biri değişikliğe uğramış ise çocuk taşıyıcı; her ikisi de değişikliğe uğramış ise çocuk hasta olarak dünyaya gelmektedir (3).

Bu geçiş Mendel kurallarına göre olmaktadır. Bir beta talasemi taşıyıcısı ile taşıyıcı olmayan normal bir kişinin evlenmesi durumunda doğacak her çocuk için %50 taşıyıcı ve %50 sağlıklı olma olasılığı vardır. Bu durumda hastalık ortaya çıkmamaktadır; ancak çocuklarda taşıyıcılık olup olmadığının araştırılması gereklidir. İki taşıyıcının evlenmesi durumunda ise doğacak her çocuk için %25 hasta, %50 taşıyıcı ve %25 sağlıklı olma olasılığı vardır. Özellikle akraba evliliklerinde bu oran çok arttığından taşıyıcı kişilerin evlilik öncesi gerekli tetkikleri yaptırmaları büyük önem kazanmaktadır (3).

3.1.3.1. Beta talasemilerde klinik sınıflandırma

Beta talasemi klinik olarak 4 şekilde görülmektedir:

1. Talasemia minima (sessiz taşıyıcı): Globin sentezindeki azalma orta derecede olup, HbA2 düzeyleri ve periferik yaymaları normal olan hastalardır. MCV’leri hafif düşük olabilir. Hemogloblin elektroforezi normaldir ve tanı gen analizi ile konur. Ebeveynler sessiz taşıyıcı olduğunda homozigot çocuk dünyaya gelmesi halinde çocukta orta derecede anemi görülebilir; nadiren transfüzyon ihtiyacı ve hepatosplenomegali gözlemlenir (3,22).
2. β -Talasemi Minör (heterozigot taşıyıcı): Hafif hipokrom mikrositer anemi görülür. Hemogloblin elektroforezinde Hemogloblin A2 ve Hemogloblin F hafif yükselmiştir. Talasemi taşıyıcılığı bir hastalık olmayıp tedavi gerektirmemektedir; ancak enfeksiyon, gebelik ve stres durumlarında nadiren transfüzyon ihtiyacı duyulabilir (3,61).

3. β -Talasemi İntermedia (homozigot hasta): Talasemi minor ile talasemi majör arası klinik belirti gösteren talasemi tipidir. Taşıyıcı anne ve babadan çocuğa geçen her iki beta globin geni de defektlidir. Genellikle bir yaşından sonra tanı konulur. Klinik bulgular beta talasemi majör (BTM) kadar ağır olmayıp kansızlık daha hafiftir. Yaş ilerledikçe kemik iliği genişlemesine bağlı kemik değişiklikleri görülür. Demir emiliminin artması sonucunda demir birikim bulguları görülebilir. Talasemi majöre yakın olan tip 1, orta form olarak tanımlanır ve hastalar transfüzyona gereksinim duyarlar. Tip 2 veya hafif seyirli tipleri transfüzyon gereksinimi olmaksızın hafif anemi ile belirti gösterir (3,22,60,61,62).

4. β -Talasemi Majör (ağır hasta): Homozigot veya çifte heterozigot talasemi hastaları için kullanılan bir tanımdır. Akdeniz anemisi olarak da bilinir. Anne ve baba taşıyıcı olduğu için, çocuğa geçen iki globin geni de defektlidir, β globulin zinciri oluşmadığından HbA oluşmamaktadır. Derin anemi yaşamın 3-6. aylarında başlar. Hastalarda klinik olarak gelişme geriliği, halsizlik, solgunluk, iştahsızlık, huzursuzluk, enfeksiyona meyil, hepatomegali ve splenomegali görülür. Kan transfüzyonuna bağımlıdır; tedaviye başlanmazsa hemoglobin düzeyi 2 gr/dl'ye düşebilir, bu da ciddi anemi ve metabolik stres sonucu kalp yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilir İnefektif eritropoeze ve ekstrameduller hematopoeze bağlı olarak, yüz ve kafa kemikleri başta olmak üzere hastalarda kemik deformiteleri ve tipik yüz görünümü ortaya çıkar. Bu hastalar hayat boyu düzenli tedavi görmek zorundadırlar. 3-4 haftada bir yapılan kan transfüzyonu ile hemoglobin düzeyinin 9.5-10 gr/dl seviyesinde tutulması sağlanır; uzun dönemde kanın içeriğindeki demirin organlarda birikimi sonucu klinik patolojiler ortaya çıkmasını önlemek üzere düzenli demir şelasyon tedavilerinin uygulanır (3,49,61,63,64).

Bu sınıflandırma fenotipe dayalıdır. Hastalıkta genotip-fenotip ilişkisi orta düzeyde olduğu ve modifiye edici faktörler bulunduğundan genotipi tam olarak yansıtmamaktadır (65).

3.1.3.2. Beta talasemide tedavi ve izleme

1925 yılında Cooley'in hastalığı ilk kez tanımlamasını takiben (1) uzun yıllar paliyatif tedavi uygulanmış ve hemoglobin düzeyleri 3-4g/dL seviyelerine inen çocuklara, düzeyi 6-7 g/dL'ye yükseltecek kadar kan transfüzyonu yapılmıştır. Bu nedenle hastalar, kronik inaktivite veya patolojik kırıkların komplikasyonları nedeniyle ortaya çıkan ağır enfeksiyonlarla hayatlarının ilk on yılında kaybedilmiştir (66).

Talasemi majör hastalarının tedavilerinde yaşanan gelişmeler, 1960'larda hipoksinin düzeltilmesi için uygulanan transfüzyon tedavisi; 1970'lerde demir yükünün azaltılması için uygulanan şelasyon tedavisi, 1980'lerde talasemide kesin tedavi yöntemi olan kemik iliği transplantasyonu, 2000'li yıllarda ise oral şelatörlerin eklenmesi olarak özetlenebilmektedir (66).

Tıp dünyasında yaşanan gelişmelerle, talasemi majör, fatal seyirli genetik bir bozukluk olmaktan çıkmış, kişinin normal veya normale yakın uzunlukta yaşam sürmesine olanak veren kronik bir hastalığa dönüşmüştür (66).

Günümüzde homozigot beta talasemi vakaları açısından hastalıksız yaşam şansı, kök hücre nakli olmakla birlikte, bu yöntemden hastaların sadece küçük bir kısmı yararlanabilmekte; hastaların büyük çoğunluğu ise ancak düzenli transfüzyon uygulamaları ve demir şelasyon tedavisi yoluyla hastalığı yöneterek kaliteli ve uzun bir yaşam olanağı bulabilmektedirler (67).

Talasemi majörde tedavi prensipleri şunlardır (49,68):

1. Güncel tedaviler:

a) Eritrosit transfüzyonu: Amaç, dokuların oksijenlenmesini sağlayacak, büyümeyi engellemeyecek, kemik iliğindeki inefektif eritropoezi baskılayabilecek Hb düzeyinin sağlanmasıdır. Bu yolla normal büyüme ve gelişme sağlanmakta, kemik deformiteleri önlenmekte; anemi komplikasyonları ortadan kalkmakta ve sonuçta yaşam uzamaktadır. 1964'de Irvy Wolman hemoglobin değerinin 8g/dL'nin üzerinde tutmanın sağladığı yararlar üzerinde çalışmıştır (66).

b) Demir şelasyon tedavisi: Amaç, vücutta transfüzyonlarla oluşan demir birikiminin önlenmesi, oluşan demir birikiminin azaltılması ve artmış vücut demir

birikimine bağlı olarak ortaya çıkacak komplikasyon ve organ disfonksiyonlarının önlenmesidir. Böylece, yaşam kalitesi ve süresi artmaktadır.

c) Splenektomi: Hipersplenizm gelişmiş olgularda dalağın alınması gerekebilmektedir. Özellikle ocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle, düzenli ve yeterli transfüzyonlarla endikasyon genellikle beş yaşından sonra ileri yaşlara ertelenebilmektedir.

d) Komplikasyonların izlem ve tedavisi: Morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyak, endokrin ve hepatik komplikasyonların izlenmesi, erken tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

e) Psikolojik destek: Kronik hastaların tamamında olduğu gibi çok önemli olup özellikle şelasyon tedavisine uyumu arttırarak prognozu etkilemektedir.

2. Küratif tedavi:

a) Kök Hücre Transplantasyonu: Talasemili hastalarda tedavi sağlayan tek yaklaşımdır. Sağlıklı bir kişinin kemik iliği, periferik veya umbilikal kord kanından alınan sağlıklı kök hücreler, hastanın kemik iliğine aktarılmaktadır. HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre transplantasyonu, halen en sık uygulanan, olmakla birlikte, HLA uygun kardeş donör bulma şansı % 25'tir.

3.1.3.3. Beta talaseminin nlenmesi

Beta talasemi önlenebilir bir hastalıktır. Bununla birlikte, düzgün tedavi edilmezse yaşam süresini kısaltmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hastalığın tedavisi, aile ve ocuk açısından maddi ve manevi olarak zordur.



Şekil 8. Hemoglobinopati kontrol programları ve hizmet yaklaşımları
Kaynak: <https://docplayer.biz.tr/6207045-Dunya-da-ve-turkiye-de-talasemi-ve-hemoglobinopati-durumu.html>

Talasemi önleme programları eğitim, tarama, moleküler mutasyon saptanması, genetik danışmanlık ve prenatal tanı çalışmalarının bir arada uygulanması ile başarıya ulaşmaktadır (69,70).

3.1.3.3.1. Eğitim:

Talasemi önleme programlarında eğitim bileşeni önemlidir ve iki bölümde yapılması önerilmektedir (69):

1. Mesleki Eğitim: Hekimler, özellikle kadın doğum uzmanları ve pratisyen hekimler; birinci basamak hizmeti veren kuruluşlarda çalışan hemşire ve ebeler ile genetik danışmanlık veren kişilerin doğru bilgi kaynağına ulaşma, yönlendirme yapmadan danışmanlık verme ve sürekli hizmet içi eğitim olanakları konularında eğitilmeleri önemlidir (69).

2. Halk Eğitimi: Halkın bilinçlenmesi ve hastalığın önemi kavramasına yönelik olarak; okullarda talaseminin önemi ve klinik bulgularının ders veya konferanslar düzenlenerek anlatılması; yetişkinlere evlilik öncesi tarama testleri sonuçları ile ilgili genetik danışmanlık verilmesi; hasta ve hasta yakınlarına hastalığın özellikleri,

dikkat edilmesi gereken noktalar ve psikolojik sorunlar konusunda eğitim çalışmaları yapılmalıdır (69).

Bir toplumdaki taşıyıcılık oranının yüksek olması, rastlantısal olarak iki taşıyıcının evlenme ve hasta çocuk sahibi olma olasılığını da o kadar yükseltmektedir. İki taşıyıcının evlenmesi sonucunda çocuğun %25 oranında hastalıklı doğma ihtimali vardır. Akraba evliliklerinde hastalıklı çocuk doğma riski daha da arttığından dolayı, bu kişilerin evlilik öncesi gereken tetkikleri yaptırmaları çok önemlidir. Türkiye’de yapılan her dört evlilikten birinin akraba evliliğı olması ve akraba evliliklerinin %70’inin 1. derece akrabalar arasında yapılması nedeniyle, talaseminin görülme sıklığı artmaktadır (71,72).

Bu nedenle, taşıyıcı kişilere taşıyıcı biri ile evlenmeleri durumunda beta talasemi hastası çocuk sahibi olabileceklerinin anlatılması (3); ikisi de taşıyıcı olan çiftlerin bilinmesi ve çocuk sahibi olmadan önce genetik danışmanlıktan yararlanmaları (71), özellikle akraba evliliklerinin riski arttırdığı konusunda halkın bilgilendirilmesi (70), hastalığın önlenmesi açısından gereklidir.

Eğitim programları düzenlenirken önce hedef kitlenin belirlenmesi, hedef kitlenin bilgi düzeyi ve eksikleri konusunda veri varsa kullanılması, yoksa araştırma yapılması gerekmektedir (69).

3.1.3.3.2. Tarama

Dünya genelinde hemoglobinopati önleme programları kapsamında taramalarda kullanılan beş yöntem bulunmaktadır: geniş aile taraması, yenidoğan taraması, evlilik öncesi tarama, gebelik öncesi tarama, gebelik taraması. Bu yaklaşım üç aşamalı olarak şekillendirilmektedir (73):

1. Yeni gebelik durumunda doğacak her çocuğun %25 ihtimalle hasta olacağı konusunda ailelerin bilgilendirilmesi yaklaşımı ile, geniş aile yapılarının hakim olduğu bölgelerde hasta çocuk doğum oranları önemli derecede azalmaktadır (73).

2. Çiftlerin ikisinin de taşıyıcı olduğu durumlarda prenatal tanı uygulanması yaklaşımı, hasta çocuk doğumunun önlenmesinde daha az etkilidir. Ayrıca, prenatal tanı uygulamaları ekonomik, tıbbi, sosyal ve hukuki faktörler nedeniyle sınırlandırılmış olabilmektedir (73).

3. Bilgilendirme ve taşıyıcı tarama amacıyla yapılan programlar tüm popülasyona yönelik olarak yürütülmektedir (73).

Hastalığın sık görüldüğü yerlerde evlenecek çiftlerin evlilik öncesi talasemi taşıyıcılığı yönünden taranmaları, hastalığın oluşmasını engellemek açısından önemlidir. Özellikle taşıyıcılığın yüksek olarak görüldüğü bölgelerde hasta ve taşıyıcı bireylerin akrabaları da taşıyıcılık yönünden değerlendirilmelidir (70).

Eşlerin ikisinin de taşıyıcı olduğunun belirlendiği durumlarda eşlere danışmanlık hizmeti verilmeli ve çiftler genetik tanı merkezlerine yönlendirilmelidir. Çiftlerin her gebeliğin ilk 2 aylık erken döneminde doktora başvurması ve gerekli tetkiklerin yaptırılması sağlanmalıdır (70). Evlilik öncesi tarama kolay uygulanması ve ekonomik olması sebebiyle tercih edilmektedir. Ancak, talasemi önleme programlarına rağmen her yıl beta talasemili yeni bebekler doğmaya devam etmektedir. Moleküler yöntemlere dayanan kesin tanı konmuş homozigot ve çift heterozigot gebeliklerin saptanarak sonlandırılması bir diğer aşamadır (2).

3.1.3.3.3. Genetik danışmanlık

Genetik hastalıkların önlenmesinde en etkili yollardan biri genetik danışmanlıktır. Hastalara, ailelerine ve yakınlarına hastalığın klinik özellikleri, hastalığın ortaya çıkmasında kalıtımın rolü ve akrabalarda tekrarlama riskleri, bu riske karşı prenatal tanı ve çocuk sahibi olmaya yönelik alternatif yöntemler anlatılmaktadır. Genetik danışmanlıkta amaç, ailelerin değerleri ve dini inançları ile uyumlu hareket etme tarzını seçmelerini ve hastalığın maddi ve manevi yüklerine karşı en iyi uyumu sağlamalarını sağlamaktır. Ailelere genetik danışmanlığın hasta bir çocukları olmadan önce verilmesi yoluyla riskli toplumlarda tarama testleri ile taşıyıcıların tespiti mümkün olmaktadır (74).

3.1.3.3.4. Prenatal tanı (doğum öncesi tanı)

Prenatal tanı, fetüs veya embriyodaki hastalıkların doğum öncesi dönemde tanı yöntemleri kullanılarak tespit edilmesi işlemidir (75,76). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan talasemi majörün ortadan kaldırılmasında tüm dünyada önerilen en yaygın yöntemdir (77). Özellikle risk taşıyan gebeliklerde fetüse ait hastalıkların teşhisi ve doğumu takiben bebekte oluşabilecek ve müdahale gerektirebilecek durumların önceden öğrenilmesi, hastalığın varsa doğum öncesi dönemde tedavisine

ve doğum sonrasında gerekli önlemlerin alınmasına ve tedavinin planlanmasına olanak sağlamaktadır (75,76,78).

Prenatal dönemde tanısı konulan bazı hastalıklar için yasal çerçeve dahilinde ve ailenin isteği doğrultusunda gebelik sonlandırılması da mümkün olabilmektedir (76). Prenatal tanının amacı sadece anormalliklerin doğum öncesinde saptanması ve gebeliğin sonlandırılması olmayıp risk altındaki ailelerin sağlıklı çocuklara sahip olmasına olanak sağlanmasıdır (75).

Prenatal tanı uygulamaları, 1966'da Steele ve Breg'in amniyotik sıvıdan alınan hücrelerin analizi ile fetüsün kromozom yapısının belirlenebileceğini göstermeleri ile başlamış ve 1970'lerde koryonik villus örneklemesinin kullanıma girmesiyle devam etmiştir (2). Hemoglobinoopatilerde ilk prenatal tanı 1974 yılında plasental aspirasyon ile elde edilen fetal kan örneğinden globin zincir sentez analizi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de ilk prenatal tanı 1981 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Çiğdem Altay öncülüğünde yapılmış; 1989'da DNA inceleme yöntemlerine geçilmiştir (58).

Prenatal tanıda amniyosentez, koryon villus biyopsisi ve kordosentez olmak üzere 3 yöntem vardır. Bu yöntemler, tercih edilme sıklığına göre aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır (22):

1. Koryonik Villus Biyopsisi (CVS): Ultrason eşliğinde, anestezi gerektirmeden, ince bir iğne ya da kanülle, annenin karın duvarından ya da doğum kanalı yoluyla girilerek plasentanın bir parçasını oluşturan koryonik villuslardan biyopsi ile örnek alınması ve bu doku kullanılarak test yapılması işlemidir (75). Bilen ve ark. (2015), 8. gebelik haftasından itibaren uygulanabildiğini belirtse de; Mayo Clinic en erken 10. gebelik haftasında, Yenilmez ve Tuli (2013) gebeliğin 9-12. haftalarında uygulanabildiğini; Özyüncü ve Beksaç (2007) ise daha erken haftalarda yapılacak işlem sonucu fetal anomali ve fetal kayıp riskinin artacağını belirtmektedirler. CVS, gebeliğin daha erken döneminde uygulanabildiği, fetüse doğrudan müdahale olmadığı ve fetal zarlara zarar verilmediği için diğer yöntemlere göre tercih edilmektedir. Özellikle DNA çalışmaları için yeterli miktarda materyal elde edilmekte; doğrudan metafaz ya da diğer aşamalardaki hücreler değerlendirmeye alınabileceği gibi, kültür ve sitogenetik çalışmalar da yapılabilmektedir (79). Elde

edilen dokuda kültür yapılmaksızın moleküler inceleme için DNA elde etmek mümkün olduğundan tek gen hastalıkları açısından pozitif aile öyküsünün bulunduğu durumlarda özellikle tercih edilebilmektedir (2).

2. Amniyosentez: Amniyon sıvısı, bebeğin doğumdan önceki yaşam ortamı olup tüm salgılarını içermektedir (2). Bu sıvıdan, anestezi gerektirmeden, ultrason eşliğinde ince bir iğne ile annenin karın duvarından girilerek 10-20 cc örnek alınmakta; sıvı içerisindeki bebeğe ait döküntü hücreleri kültüre edilmekte ve kromozom elde edilerek genetik inceleme yapılmaktadır (75,79). Gebeliğin 16. haftasından itibaren 22. haftaya kadar yapılabilir (75,76,79). Alınmasındaki kolaylık ve yansıttığı metabolik durumların önemi nedeniyle önemli bir tanı aracı olmakla beraber (2); bu yöntem ile DNA gebeliğin daha ileri haftalarında elde edilebildiğinden CVS örneğinden elde edilen DNA'nın incelenmesi en tercih edilen uygulamadır (77).

3. Kordosentez: Anestezi gerektirmeden, ultrason eşliğinde, göbek kordonundan fetüse ait kan örneğinin alınarak incelenmesidir. Amniyosentezde olduğu gibi karyotip elde edilerek genetik tanıya gidilmektedir. Gebeliğin 16. haftasından itibaren, ancak ideal olarak 18-20. haftalar arasında uygulanır. Eğer gebelik 20 haftadan büyükse immatür doğum riski vardır (77,75). Geç dönemde uygulanabilmesi dezavantaj olsa da, sonucun kısa sürede alınması sebebiyle gecikmiş olgularda tercih edilen bir yöntemdir (2). Başarısız amniosentez uygulamalarından sonra kullanılacak prenatal tanı yöntemi olarak önerilmektedir (75).

Her üç analiz yöntemi ile de kesin tanı konmakla beraber (75); bu işlemlerde fetüsten invaziv yöntemle numune alınıyor olması ve sonrasında az da olsa gebeliğin düşükle sonuçlanma ve hamileliğin sonlandırılmak zorunda kalınma riski olması PNT'nin dezavantajlarıdır (80).

3.1.3.3.5. Preimplantasyon genetik tanı

Türkiye'de hemoglobinopatiler ve talasemilerde genetik tanı için son yıllarda PGT ve IVF yöntemi kullanılmaktadır (22). PGT, in vitro fertilizasyon yöntemleri kullanılarak geliştirilmiş ve farklı gelişim aşamalarındaki embriyoların uterusu transferinden önce, potansiyel olarak ortaya çıkması muhtemel kromozomal

anomalileri belirlemek amacıyla tanı testlerinin uygulanması işlemidir (76,81). Blastomer aşamasında biyopsi yapılarak alınan tek bir hücrede özel teknikler kullanılarak, taranan hastalığa ait gen bölgesi tanımlanabilmekte ve kalıtsal hastalığı taşıyan embriyolar elenirken, sağlıklı embriyoların transferi ile etkilenmemiş çocukların dünyaya gelmesi mümkün olabilmektedir (82,76). Prenatal tanı testlerinin uygulanması ve test sonuçlarının pozitif çıkması durumunda etik kurallar da devreye girdiği için PGT, PNT'ye göre daha avantajlı olmaktadır (78).

PGT'nin en önemli avantajı, ilerleyen haftalarda gebelik sonlandırmasının engellenmiş olması (81,82) ve hastalıktan etkilenmemiş embriyo ile hamileliğin başlamasının sağlanmasıdır (80). Bu nedenle, bazı çalışmalarda prenatal tanıya alternatif olarak gösterilmektedir. Ancak, bu yöntemin uygulanabilmesi için IVF tekniklerinin kullanılması gereklidir (82).

PGT ilk olarak 1968 yılında Edwards tarafından uygulanmasına rağmen, son 20 yılda IVF uygulamalarında sağlanan ilerlemeler ile klinik önem kazanmıştır (81). Beta talasemi için ilk PGT 1998'de (77); HLA uyumlu ilk PGT 2001'de yapılmıştır (80). Günümüzde PGT ile, yapısal kromozomal anormallikler, talasemi gibi tek gen hastalıkları, HLA tiplendirmesi ve geç başlangıçlı genetik predispozisyonu olan hastalıklar için kullanılmakta (81); talasemi dahil tüm hemoglobinopatiler ve moleküler tanısı yapılmış birçok genetik hastalık tanımlanabilmektedir (82).

Prenatal tanı; genetik hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı çocukların dünyaya gelmesi amacıyla yapılan çalışmalar arasında önemli yer tutmaktadır (76). PGT; ailelerin gebelik kayıpları nedeniyle yaşadığı sıkıntılar, doğan hasta çocukların yaşamları boyunca karşılaştıkları sağlık problemleri, hastalıkların tedavisindeki güçlükler ve yüksek tedavi maliyetleri değerlendirildiğinde çok daha faydalı ve ucuz bir tanı yöntemidir.

Talasemide doku tiplemesi (HLA-typing) işlemi de aynı anda uygulanabilmekte ve embriyoların doku tipi belirlenebilmektedir. Çocuklarına talasemi tanısı konmuş ailelerde anne, baba ve çocuğa ait doku tiplerinin belirlenmesini takiben, hastalık taşımayan embriyolar arasından doku tipi hasta çocuk ile uyumlu olanlar seçilebilmektedir. PGT yöntemi ile saptanan gebeliklerde, sağlıklı doğan çocuğun kordon kanı ve kemik iliğinden birinin ya da her ikisinin de kullanılabilmesi

sayesinde hasta çocuklar tedavi edilebilmektedir. Böylelikle aile, PNT sonrası uygulanma ihtimali olan gebelik sonlandırılmasına bağlı tıbbi ve psikolojik travmalardan korunmuş olmaktadır (82).

Traeger-Synodinos'a (2013) göre PGT, PNT'ye kıyasla var olan bazı dezavantajlarına rağmen, başarılı olduğu takdirde sonuçları itibarıyla son derece değerli bir yöntemdir. PGT, özellikle iki hedef kitle için çok değerli bir üreme ve tedavi seçeneğidir: doğurganlık sorunu yaşayan aileler veya geleneksel PNT sonrasında hamileliğin sonlandırmasını yaşayan aileler; ve eşlerden birinin talasemi olduğu, diğerinin ise taşıyıcı olduğu aileler (80). Taşıyıcılık sıklığının yüksek olduğu ülkeler için PGT, talasemili çocuk doğumlarını önlemede PNT'ye göre avantajlı bir seçenek olmaktadır (82).

Gebelik öncesi tanı, hastaların yaşamları boyunca karşılaştıkları sağlık sorunları, hastalığın tedavisinde yaşanacak zorluklar ve yüksek tedavi maliyetleri gözönüne alındığında, ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olmalarını sağlamadığı ve hastalar için tedavi şansı sunduğu için önemlidir. PGT ve HLA tipleme, hematopoetik kök hücre transplantasyonuna ihtiyaç duyan talasemili çocukların tedavisi açısından umut veren değerli bir yöntemdir (82).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Bu çalışma, talasemi hastalığının önlenmesi kapsamında Türkiye’de uygulanmakta olan prenatal tanı testlerinin SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınması durumunun araştırılması ve PGT’nin geri ödeme kapsamına alınmasının değerlendirilmesi amacıyla, tanımlayıcı bir araştırma olarak yapılmıştır.

4.2. Evren ve Örneklem

Bu çalışmada herhangi bir örneklem kullanılmamış; analiz, ikincil kaynaklardan elde edilen istatistiksel veriler ve güncel SUT verileri üzerinden yapılmıştır.

4.3. Veri Toplama Yöntemi

Bu çalışmada, literatür çalışması olarak talasemi konusunda dünyada ve Türkiye’de yapılmış olan epidemiyolojik ve maliyet analizi çalışmaları araştırılmış; ayrıca güncel istatistiksel sayılar ve SUT verileri toplanmıştır.

4.4. Verilerin Analizi

Araştırmacı tarafından ulaşılabilen en güncel istatistiksel sayılar ve güncel SUT verileri kullanılarak Türkiye’de uygulanan prenatal tanı testlerinin ve özellikle PGT’nin maliyeti hesaplanmıştır.

4.5. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma sırasında taranan farklı tarihlerdeki birçok kaynakta talasemi ile ilgili istatistiksel verilerin aynı olması ve Sağlık Bakanlığı tarafından yıllık olarak yayımlanan istatistikler arasında talasemi verilerinin bulunmaması, doğru ve güvenilir istatistiksel sayılara ulaşmayı zorlaştırmıştır.

5. BULGULAR

Beta talasemi anne ve babadan çocuklara Mendel kurallarına uygun olarak aktarılan otosomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır. Beta talasemi Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur.

DSÖ verilerine göre dünyada beta talasemi prevalansı %1.5 ile %15 arasında değişmekte, hatta bazı etnik gruplarda %30'lara kadar çıkabilmektedir. Ayrıca dünyada 269 milyon taşıyıcının 9.2 milyonunun gebe olduğu ve Avrupa'daki taşıyıcı gebe sayısının ise 20 bin olduğu yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (22;28).

Taşıyıcıların, genetik danışma ve doğum öncesi prenatal tanı yöntemleri ile belirlenebilmesi yoluyla engellenebilir bir hastalık olmasına rağmen her yıl yaklaşık 365.000 talasemi hastası doğmakta ve tedavi görmektedir (6). Türkiye'de yapılan her dört evlilikten biri akraba evliliğidir. Ortalaması %25 olan akraba evliliklerinin %70'i birinci derece akrabalar arasında gerçekleşmekte ve akraba evlilikleri nadir görülen otosomal resesif geçişli hastalıkların toplumdaki sıklığını arttırmaktadır (72). Beta talasemi düzgün tedavi edilmezse yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ağır ve maliyetli bir hastalıktır (3). Bu sebeple hastalıklı bireylerin doğmasını engellemek çok önemlidir.

Türkiye'de beta talasemi taşıyıcı sıklığının %2,1 olduğu ve ülke nüfusunun yaklaşık 78.000.000 olduğu dikkate alındığında günümüzde 1.638.000 taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir (5,6).

Tablo 1. Türkiye'de yıllara göre her ikisi de taşıyıcı olan çift sayısı.

YILLAR	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015(İlk 6 ay)	Toplam
TOPLAM	899	993	796	572	472	1457	1203	621	7013

Kaynak: Kazancı EG, Bektemür G, Bener S, Beylik U. Talasemi hastalığında preimplantasyon genetik tanı ve tedavisinin geri ödeme kapsamına alınmasının değerlendirilmesi. Sağlık Akademisyenleri Dergisi 2017; 4(3):135-146.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından Hemoglobinopati Kontrol Programı kapsamında 2008 yılından beri toplanmakta olan verilere göre, 2008 yılından 2015 (ilk 6 ay) yılına kadar her ikisi taşıyıcı olan toplam 7.013 yeni çift bildirilmiştir

(Tablo 1). Bu veriler dikkate alındığı ve son yılların istatistikleri izlendiğinde tahmini olarak yıllık ortalama 1.200 yeni çiftin evlendiği söylenebilir.

Tablo 2. Türkiye’de doğum yılına göre yeni doğan hemoglobinopatili hasta sayıları.

DOĞUM YILI	HASTA SAYISI
2004	305
2005	297
2006	233
2007	157
2008	168
2009	150
2010	147
2011	128
2012	114
2013	61
2014	34
TOPLAM(11 YIL)	1794
YILLIK ORTALAMA	163

Kaynak: Kazancı EG, Bektömür G, Bener S, Beylik U. Talasemi hastalığında preimplantasyon genetik tanı ve tedavisinin geri ödeme kapsamına alınmasının değerlendirilmesi. Sağlık Akademisyenleri Dergisi 2017; 4(3):135-146.

Kazancı ve ark. (2017) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’ndan alınan ve Hemoglobinopati Kontrol Programı kapsamındaki 41 ilden derlenmiş olan verilere dayanarak, hastaların doğum yıllarına göre incelendiğinde 2004-2014 yılları arasında 1.794 hemoglobinopatili hasta olduğunu ve yıllık ortalama yeni hasta sayısının 163 olduğunu ifade etmektedir (Tablo 2). Buna göre, 2004’de 305 olan hasta sayısı, 2012’de 114’e kadar düşmektedir. 2013 ve 2014 yıllarında doğmuş hastaların teşhisinin konması ve bildirim süreçlerinin devam etmesinden dolayı bu yılların verilerinin düşük olduğu öngörülmektedir. Bu verilere göre, 2012 yılına kadar doğan tüm hastaların belirtilerinin ortaya çıktığı ve teşhisinin konulduğu kabul edilirse; 2004 ve 2012 yıllarında (2012 yılı dahil) doğmuş yıllık ortalama hasta sayısının 189 olduğu hesaplanmaktadır. Sağlık Bakanlığı’nın 2002 yılı verilerinde 300-400

civarında olan hasta sayısının son yıllarda 200 hasta civarına düştüğü görülmektedir. Yine bu verilere göre, 2004’de 305, 2005’de 297 olarak bildirilen hasta sayıları 2002’deki sayıları doğrular yöndedir. Hasta sayılarının 2009 yılından itibaren 100 ile 150 arasında olduğu ve her geçen yıl azalma eğiliminde olduğu anlaşılmaktadır (6).

Ayrıca Hemoglobinopati Kontrol Programı’nın uygulandığı 41 ilde 2017 yılında evlenecek çiftlerin %87’si taranmıştır. 2003 yılından itibaren 19.480 hasta ve 409.654 taşıyıcı saptanmıştır. Hemoglobinopati Kontrol Programı çerçevesinde hemoglobinopatili doğan bebek sayısının 300’den 100’ün altına düştüğü bu çalışma ile de doğrulanmaktadır (83). Tablo 2’deki veriler Türk Halk Sağlığı Kurumu’na ait veriler olup Kontrol Programı kapsamındaki 41 ilin verileridir; Türkiye’nin tamamını yansıtmamaktadır (6).

Bu çalışma Türkiye’de ciddi halk sağlığı sorunu olan ve tek gen hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturan talasemi hastalığı üzerinden yapılmıştır. Türk Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2003 yılından beri yürütülen Hemoglobinopati Kontrol Programı Kapsamında takibi yapılan talasemi hastalarının harcamaları gruplandırılmış ve talasemi taşıyıcısı çiftlere PGT uygulandığında doğacak maliyet ile karşılaştırılmıştır.

5.1. Harcamalar

Çalışmanın başlıkları Kazancı ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışma temel alınarak belirlenmiş olup, fiyatlar 05.07.2018’de güncellenen SUT fiyatları üzerinden değerlendirilmiştir.

5.1.1. PNT ve PNT sonucu talasemi hastası bebek teşhis edildiğinde gebeliğin sonlandırılması sonucunda oluşacak harcamalar

Prenatal tarama için yapılacak harcamaların SUT kodları ve işlem puanları Tablo 3’e göre hesaplanmıştır. Gebeliğin sonlandırılmasına yönelik harcamaların SUT kodları ve işlem puanları Tablo 4’e göre hesaplanmıştır.

Tablo 3. Gebelikte teşhis ve tedavi için yapılan girişimler (SUT EK-2/C)

GEBELİKTE TEŞHİS VE TEDAVİ İÇİN YAPILAN GİRİŞİMLER (SUT EK-2/C)				
PAKET KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
P619950	Amniyosentez	Prenatal genetik tetkikler hariç	360,84	213,98
P619960	Fetal kan numunesi (Kordosentez)		700,73	415,53
P620000	Korion villus alınması		525,59	311,68

Tablo 4. Tıbbi nedenle tahliye fiyatı (SUT EK-2/C)

TIBBİ NEDENLİ TAHLİYE FİYATI (SUT EK-2/C)				
PAKET KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
P620370	Tıbbi nedeni tahliye (10 hafta ve daha üstü)	Sağlık kurulu raporu ile tıbbi gerekçe belirtilmelidir.	514,50	305,10

5.1.2. Talasemi hastası için devlet tarafından karşılanan harcamalar

Kan transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, desferoksamin, deferiprone, deferasiroks, destek tedavi, viral bulaş kontrolü ve izlem, osteoporoz, kalp yetmezliği, aritmi, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, splenektomidir. Bu maliyetler hesaplanırken 2014 yılı SGK Medula verileri kullanılmıştır (6).

5.1.3. Talasemi hastalığında tedavi amaçlı kök hücre transplantasyon harcamaları

Kök hücre transplantasyonu için yapılacak harcamaların SUT kodları ve işlem puanları Tablo 5'e göre hesaplanmıştır.

Tablo 5. Kemik iliği nakli (SUT EK-2/C)

KEMİK İLİĞİ NAKLİ (SUT EK-2/C)				
PAKET KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
P704970	Hematopoietik hücre nakli, allojenik (Kardeş veya akrabadan)	Sağlık Bakanlığı Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyon Listesinde yer alan verici tipi tanımlamasına göre Kurumca karşılanır.	156.323,51	92.699,84
P704971	Hematopoietik hücre nakli, allojenik (Akraba dışından)	Sağlık Bakanlığı Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyon Listesinde yer alan verici tipi tanımlamasına göre Kurumca karşılanır.	306.749,62	181.902,53
P704972	Haploidentik nakil, allojenik (En az 2 HLA antijeni uyumsuz nakiller)		286.094,53	169.654,06

5.1.4. Talasemili bebek oluşmamasına yönelik olarak talasemi taşıyıcısı çiftlere uygulanacak PGT ve IVF tedavisi harcamaları

PGT tarama, IVF, Embriyo (Blastomer) biyopsi için yapılacak harcamaların SUT kodları ve işlem puanları Tablo 6, 7, 8 ve 9'a göre hesaplanmıştır.

Tablo 6. Moleküler tetkikler (EK-2/B)

9.C.-MOLEKÜLER TETKİKLER (EK-2/B)				
Tüm aşamaları ve tüm problemler dahildir.				
Preimplantasyon genetik tetkikler, prenatal genetik tetkikler, hematolojik maligniteler, organ ve doku nakli merkezi bulunan sağlık hizmet sunucularında transplantasyon yapılacak alıcı ve verici adaylarına yapılan tetkikler hariç bu başlık altında yer alan kodlar birbiri ile faturalandırılmaz. Tıbbi endikasyonlara bağlı zorunluluklar dışında kişinin kendi isteğine bağlı olarak yapılan DNA testleri Kurumca karşılanmaz. Bkz. SUT 2.4.4.G-2 maddesi.				
KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
908716	DNA dizi analizi 1-20 reaksiyon	Bir adet faturalandırılır.	1.180,44	700,00
908726	PCR Multiplex	Bir adet faturalandırılır.	168,63	100,00
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	Bir adet faturalandırılır.	590,22	350,00
908717	DNA dizi analizi 21 ve üzeri reaksiyon	Bir adet faturalandırılır.	1.854,97	1.100,00

Tablo 7. İnvitro fertilizasyon işlemleri (SUT EK-2/C)

İNVİTRO FERTİLİZASYON İŞLEMLERİ (SUT EK-2/C)				
PAKET KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
P621044	Kök hücre vericisi kardeş doğmasına yönelik invitro fertilizasyon (İVF)	2.4.4.İ.2 Maddesine bakınız	4.182,12	2.480,00
P621045	İnvitro fertilizasyon (İVF)		4.182,12	2.480,00
P621046	Freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi		1.011,80	600,00

Tablo 8. İnfertilite tetkikleri ve işlemleri (EK-2/B)

İNFERTİLİTE TETKİKLERİ VE İŞLEMLERİ (EK-2/B)				
KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
704645	Embriyo Freezing	Bir hasta için ömrü boyunca bir adet faturalandırılır.	241,19	143,03

Tablo 9. Kök hücre vericisi kardeş doğmasına yönelik IVF tedavisi

2.4.4.İ-2 - Kök hücre vericisi kardeş doğmasına yönelik IVF tedavisi
<p>(1) Hasta çocuk sahibi olup, tedavisinin başka tıbbi bir yöntemle mümkün olmaması ve tıbben zorunlu görülmesi halinde bu çocuğun tedavisi amaçlı preimplantasyon genetik tarama yapılarak uygun kök hücre vericisi kardeş doğmasına yönelik olarak, bünyesinde kemik iliği transplantasyon merkezi bulunan üçüncü basamak sağlık hizmeti sunucuları sağlık kurumları tarafından hasta çocuk adına düzenlenen bu durumların belirtildiği genetik uzmanının yer aldığı sağlık kurulu raporuna dayanılarak yapılan IVF tedavilerine ilişkin giderler, SUT'un 2.4.4.İ-1 maddesinde yer alan hükümler uygulanmaksızın Kurumca karşılanır. Bu durum dışında preimplantasyon genetik tarama ve bu işlem ile birlikte yapılan IVF bedelleri Kurumca karşılanmaz.</p>
<p>(2) Aileler, söz konusu sağlık kurulu raporuna istinaden Kurumla sözleşmeli/protokollü üremeye yardımcı tedavi merkezlerinden (tüp bebek merkezi) birine başvurabilirler.</p>
<p>(3) Sağlık Kurulu raporu ile belirlenen ilaç dozları için SUT'un 4.2.42.C maddesinde yer alan hükümler geçerlidir.</p>

PNT ve PNT sonucu talasemi hastası bebek teşhis edildiğinde gebeliğin sonlandırılması sonucunda oluşacak harcamalar, talasemi hastalığında tedavi amaçlı

kök hücre transplantasyon harcamaları ve talasemili bebek oluşmamasına yönelik olarak talasemi taşıyıcısı çiftlere uygulanacak PGT ve IVF tedavisi harcamaları için örnek hasta fatura örneklerinin kullanıldığı çalışma baz alınmıştır (6).

Talasemi hastası için devlet tarafından karşılanan harcamalarda ise SGK Medula verileri üzerinden yapılmış olan çalışmalar baz alınmıştır (6,84).

Gebelik takibi ve doğum dönemindeki diğer harcamalar her durumda SGK tarafından karşılandığı için hesaba katılmamıştır. Ayrıca, kişilerin ödedikleri katkı payları, cepten yaptıkları harcamalar, splenektomi vb. harcamaları arttırıcı yönde etkisi olan tedaviler için SGK tarafından yapılan harcamalar da hesaba katılmamıştır.

Çalışma, her ikisi de taşıyıcı olan çiftlerin sayıları üzerinden yapılmıştır. Çiftlerden birinin hasta, diğerinin taşıyıcı olduğu durumlar için sayının bilinmemesi ve nadir olduğu görüşüyle hesaplama yapılmamıştır.

5.2. Harcama Hesaplamaları

5.2.1. PNT ve PNT sonucu talasemi hastası bebek teşhis edildiğinde gebeliğin sonlandırılması sonucunda oluşacak harcamalar

Fetal DNA elde etmek için gebelik sırasında uygulanan teşhis ve tedavi girişimlerini gösteren SUT kodları Tablo 3’de gösterilmiştir; bu işlemlerden biri tercih edilerek fetaluygulanmaktadır. Fetal DNA elde edildikten sonra yapılan işlemler Tablo 10’da gösterilmiştir. Tablo 3’deki teşhis ve tedavi girişimlerinden hangisi seçilirse, seçilen yöntemin maliyetine, Tablo 10’da gösterildiği gibi fetal DNA elde edildikten sonra yapılan genetik testlerin harcamaları 1.150 TL dahil edilecektir.

Tablo 10. Fetal DNA elde edildikten sonra yapılan genetik tetkikler ve fiyatları

Fetal DNA Elde Edildikten Sonra Yapılan Genetik Tetkikler ve Fiyatları				
KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI
908716	DNA dizi analizi 1-20 reaksiyon	Bir adet faturalandırılır.	1.180,44	700,00
908726	PCR Multiplex	Bir adet faturalandırılır.	168,63	100,00
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	Bir adet faturalandırılır.	590,22	350,00
TOPLAM			1.939,29	1.150,00

Prenatal genetik tetkikler sonucunda talasemi tanısı kesinleşen fetüs ailenin rızası ile tahliye edilecek olursa, Tablo 3 ve Tablo 10'daki harcamalara ilave olarak Tablo 4'de gösterildiği gibi 305,10 TL lik bir harcama daha gerçekleşecektir. Ailenin fetüsün tahliye edilmesine razı gelmediği durumda talasemi hastası bir bebek dünyaya gelmektedir.

Prenatal tanı yöntemi ile talasemili bebek doğmamasına yönelik harcamalar Tablo 3'deki fetal DNA elde edilmiş yöntemlerindeki farklılıklara göre, hesaplanmıştır. Fetal DNA'nın amniyosentez ile elde edilmesi durumunda 1.669,08 TL (Tablo 11), kordosentez ile elde edilmesi durumunda 1.870,63 TL (Tablo 12), koryon villus ile elde edilmesi durumunda 1.766,78 TL (Tablo 13) harcama gerçekleşeceği görülmektedir.

Tablo 11. Prenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması sarcamaları (amniyosentez ile)

Prenatal Tanı ve Gebeliğin Sonlandırılması Harcamaları (Amniyosentez ile)	
SIRA İŞLEMLER	İŞLEM TUTARI
1 Amniyosentez	213,98
2 Fetal DNA elde edildikten sonra yapılan genetik tetkikler ve fiyatları	1.150,00
3 Tıbbi nedenli tahliye (10 hafta ve daha üstü)	305,10
TOPLAM	1.669,08

Tablo 12. Prenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması harcamaları (kordosentez ile)

Prenatal Tanı ve Gebeliğin Sonlandırılması Harcamaları (Kordosentez ile)	
SIRA İŞLEMLER	İŞLEM TUTARI
1 Fetal kan numunesi (Kordosentez)	415,53
2 Fetal DNA elde edildikten sonra yapılan genetik tetkikler ve fiyatları	1.150,00
3 Tıbbi nedenli tahliye (10 hafta ve daha üstü)	305,10
TOPLAM	1.870,63

Tablo 13. Prenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması harcamaları (korion villus ile)

Prenatal Tanı ve Gebeliğin Sonlandırılması Harcamaları (Korion villus ile)	
SIRA İŞLEMLER	İŞLEM TUTARI
1 Korion villus alınması	311,68
2 Fetal DNA elde edildikten sonra yapılan genetik tetkikler ve fiyatları	1.150,00
3 Tıbbi nedenli tahliye (10 hafta ve daha üstü)	305,10
TOPLAM	1.766,78

5.2.2. Talasemi hastası için devlet tarafından karşılanan harcamalar

Talasemi hastası için devlet tarafından karşılanan harcamaların hesaplanmasında, 2013 yılı Kasım ve Aralık ayında talasemi raporu almış olan 709 hastanın 2014 yılında SGK Medula'ya gönderilen tedavi giderleri üzerinden yapılmış olan çalışma referans alınmıştır (6).

Tablo 14. 2014 Yılında 709 hasta için SGK tarafından karşılanan reçeteler

2014 Yılında 709 Hasta İçin SGK Tarafından Karşılanan Reçeteler							
	HASTA SAYISI	REÇETE SAYISI	İLAÇ KUTU SAYISI	BEDELİ	HASTA BAŞI REÇETE SAYISI	HASTA BAŞI İLAÇ KUTU SAYISI	HASTA BAŞI İLAÇ BEDELİ
Tanı ayrımı yapılmaksızın	709	8.222	62.988	10.938.505	11,6	88,8	15.428
Talasemi rapor tanı ayrımı yapılarak		3.152	30.723	9.667.232	4,4	43,3	13.635

Buna göre, Tablo 14'de yer alan 709 hasta için talasemi tanı ayrımı yapılmadığı durumda, 8.222 adet reçetede yer alan 62.988 kutu ilaca SGK tarafından 10.938.505 TL ödeme yapıldığı görülmektedir. Bu da, hasta başına yıllık ortalama 11,6 reçetede yer alan 88,8 kutu ilaca SGK tarafından 15.428 TL ödeme yapıldığı anlamına gelmektedir.

Aynı tablodaki 709 hastaya talasemi rapor tanı ayrımı yapıldığı durumda ise, 3.152 adet reçete'de yer alan 30.723 kutu ilaca SGK tarafından 9.667.232 TL ödeme yapılmış olup; bu da hasta başına yıllık ortalama 4,4 reçetede yer alan 43,3 kutu ilaca SGK tarafından 13.635 TL ödeme yapıldığını göstermektedir.

Bu durum, tanı ayrımı yapılması durumunda söz konusu 709 hasta için hasta başı ilaç maliyetinin daha düşük olacağını göstermektedir.

Tablo 15. 2014 Yılında 709 hasta için SGK tarafından karşılanan hastane masrafları

2014 Yılında 709 hasta için SGK tarafından karşılanan hastane masrafları					
BRANŞ	HASTA SAYISI	BAŞVURU SAYISI	TOPLAM BEDEL	HASTA BAŞI BAŞVURU SAYISI	HASTA BAŞI HASTANE BEDELİ
Acil	709	2.434	83.770	3,4	118
İç Hastalıkları		5.244	679.698	7,4	959
Çocuk Hastalıkları		16.861	3.364.784	23,8	4.746
Toplam		24.539	4.128.252	34,6	5.823
Tanı Ayrımı Yapılmaksızın Toplam Bedel					21.251 (15.428+5.823)
Talasemi Rapor Tanı Ayrımı Yapılarak Toplam Bedel					19.458 (13.635+5.823)

Tablo 14’de ele alınan 709 hastanın 2014 yılında SGK tarafından karşılanan hastane masraflarına bakıldığında, 2.434 kez acile, 5.244 kez iç hastalıklarına, 16.861 kez çocuk hastalıklarına olmak üzere yılda toplam 24.539 kez hastaneye başvurdukları görülmektedir. Hasta başına başvuru ortalaması 34,6’dır. Toplam 24.539 başvuru için sunulan sağlık hizmetlerinin bedeli olarak SGK tarafından hasta başı ortalama 5.823 TL, toplam 4.128.254 TL ödeme yapılmıştır (Tablo 15).

Talasemi rapor tanı ayrımı yapılmadığı durumda, ilaç ve sağlık hizmet bedeli olarak hasta başına 15.428 TL ilaç ve 5.823 TL sağlık hizmetleri bedeli olmak üzere, SGK tarafından yıllık toplam 21.251 TL ödenmiştir. Oysa, talasemi rapor tanı ayrımı yapıldığı durumda, hasta başına 13.635 TL ilaç ve 5.823 TL sağlık hizmetleri bedeli olmak üzere, SGK tarafından yıllık toplam 19.458 TL ödendiği hesaplanmıştır.

Bu hastaların ortalama yaşam sürelerinin 45 yıl olduğu ve kök hücre transplantasyonu yapılmadığı düşünüldüğünde ortalama bir hasta ömrü boyunca SGK tarafından ortalama ilaç ve sağlık hizmet bedeli olarak $21.251 \text{ TL} \times 45 \text{ Yıl} = 956.295 \text{ TL}$ harcama yapılması öngörülmektedir. Yalnızca talasemi rapor tanı ayrımı kodu ile yazılan ilaçlar ve sağlık hizmet bedeli hesaba katıldığında ise, bir hasta ömrü boyunca SGK tarafından yapılması öngörülen harcama $19.458 \text{ TL} \times 45 \text{ Yıl} = 875.610 \text{ TL}$ olarak hesaplanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı 2002 yılı verilerine göre yıllık ortalama 350 yeni hasta doğduğu varsayıldığında, yeni hastalar için SGK harcamaları her yıl $21.251 \text{ TL} \times 350 \text{ hasta} = 7.437.850 \text{ TL}$ artacak ve bu artış yıllar içinde kümülatif olarak devam edecektir.

Ancak, Hemoglobinopati Kontrol Programı'nın uygulanmaya başlamasıyla, talasemili doğan hasta sayısı 350'lerden 100'lere düşmüştür. Tablo 11'deki verilere göre hesaplama yapılacak olursa 2004'de doğan 305 hasta için SGK tarafından yapılan yıllık ödemelere 6.481.55 TL eklenirken ($21.251 \text{ TL} \times 305 \text{ hasta} = 6.481.55 \text{ TL}$), 2012 yılında 114 hasta için SGK tarafından yapılan yıllık ödemelere 2.422.614 TL eklendiği görülmektedir ($21.251 \text{ TL} \times 114 = 2.422.614 \text{ TL}$) Rakam kümülatif olarak artmakla beraber Hemoglobinopati Kontrol Programı'nın uygulanması sonucunda kümülatif artıştaki oranın hasta sayısındaki azalmaya paralel olarak düştüğü görülebilir.

5.2.3. Talasemi hastalığında tedavi amaçlı kök hücre transplantasyon harcamaları

Talasemi hastalığında tedavi amaçlı kök hücre transplantasyonu uygulamasında, nakil yapılacak hastaya uygun verici var ise herbir donör ve hasta için genetik tarama harcamaları ayrı ödenmek üzere Tablo 6'daki SUT fiyatları üzerinden ödeme yapılmaktadır. Hasta ve donörlere yapılacak herbir genetik tarama için de Tablo 6'daki uygulanacak işlem kodları üzerinden işlem yapılmaktadır.

Ancak, talasemi hastasına nakil yapılacak uygun donör bulunamadığı durumlarda, hasta çocuğun tedavisine yönelik olarak talasemili olmayan ve HLA yönünden uygun verici olan kardeş (kurtarıcı kardeş) doğmasına yönelik PGT tedavileri de nakil harcamalarına eklenmektedir.

Bu süreçte, Tıbbi Genetik Uzmanı söz konusu hastalığa ve HLA yönünden uygunluğa yönelik olarak aile içerisindeki genetik profili çıkartabilmek amacıyla talasemi hastası çocuğun, annesinin, babasının ve birinci derecedeki aile fertlerinin genetik olarak taramasını yapmaktadır. Örneğin, talasemi hastası çocuk sahibi aile 4 kişilik çekirdek bir aile ise, ailenin genetik taranmasında; talasemi hastası çocuk, kardeş, anne, baba, annenin babası ve annesi, babanın babası ve annesi olmak üzere toplam 8 genetik tarama yapılmaktadır.

Tablo 16. Genetik tarama için yapılacak işlemler ve tutarları

Genetik Tarama İçin Yapılacak İşlemler ve Tutarları			
KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI İŞLEM TUTARI
908717	DNA dizi analizi 21 ve üzeri reaksiyon	Bir adet faturalandırılır.	1.854,97 1.100,00
908726	PCR Multiplex	Bir adet faturalandırılır.	168,63 100,00
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	Bir adet faturalandırılır.	590,22 350,00
TOPLAM			2.613,82 1.550,00

Genetik taramaların her biri için Tablo 16'daki SUT kodları üzerinden ödeme yapılmaktadır. Buna göre, 4 kişilik çekirdek bir ailenin talasemi ve HLA yönünden taranması için $8 \times 1.550 \text{ TL} = 12.400 \text{ TL}$ lik bir harcama oluşmaktadır.

Bu taramalar sonucunda aile bireylerinde HLA uyumlu verici bulunamadığı durumlarda, Tıbbi Genetik Uzmanı tarafından uygunluk verilme durumuna göre Kadın Doğum Uzmanı tarafından kurtarıcı kardeş için PGT tedavisine başlanmaktadır. PGT kapsamında Kadın Doğum Uzmanı tarafından yapılan IVF işlemleri Tablo 7'deki SUT işlem kodları üzerinden faturalandırılmaktadır.

IVF tedavisi Tablo 7'de gösterildiği gibi SUT eki EK-2C listesinde belirtilen tutarlar esas alınarak faturalandırılmaktadır. Embriyo freezing bedeli, sadece birinci denemeden sonra Tablo 8'de gösterilen SUT eki EK-2B listesinde yar alan tutar esas alınarak faturalandırılabilir.

IVF tedavisinin, freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi ile yapılması durumunda işlemler, Tablo 7'de yer alan SUT eki EK-2C listesinde belirtilen P621046 kodlu "freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi" işlemi üzerinden faturalandırılmaktadır. Bu durumda, söz konusu işlem deneme sayısına dahil edilmektedir. Bir IVF tedavisi siklusunda hamilelik gerçekleşene kadar hastaya ayaktan reçete edilen ilaçların toplam tutarı SUT 4.2.42.C maddesindeki kurallar doğrultusunda 2.700 TL olarak hesaplanmıştır.

Mikroenjeksiyon işleminden sonra Tıbbi Genetik Uzmanı tarafından oluşturulan embriyolardan 3. veya 5. günde Embriyo/Blastomer Biyopsisi işleminde embriyoların taranması ile birlikte aynı talasemi hastası çocuk, anne, baba olmak üzere 3 genetik tarama ve elde edilen embriyo sayısınca tarama Tablo 16'daki SUT kodları üzerinden yapılmaktadır. Fakat embriyolara ait yapılan taramalar SGK'ya fatura edilememektedir.

Tıbbi Genetik Uzmanı tarafından talasemi ve HLA yönünden uygun bulunan embriyolar bir gün içerisinde Kadın Doğum Uzmanına bildirilmekte ve transfere uygun olduğu tespit edilen embriyo veya embriyolar anne adayına transfer edilmektedir. Bir transfer işleminde anne adayına kaç embriyo transfer edilebileceği ile ilgili SUT'da kısıtlamalar bulunmaktadır. Yeterli ve uygun sayıda embriyo elde edilmiş ise transfer edilmeyen embriyolar Tablo 8'de bulunan SUT işlem ve tutarındaki "Embriyo Freezing" işlemine tabi tutulmaktadır.

İlk denemede hamileliğin gerçekleşmediği durumlarda, yapılacak olan 2. ve 3. IVF denemeleri dondurulmuş embriyolar üzerinden ilk aşamalar atlanarak freezing işlemi uygulanan embriyonun transfer işlemi üzerinden yapılmaktadır. Bu şekilde gerçekleştirilen 2. ve 3. IVF denemelerinin faturalandırılması Tablo 7'deki SUT işlem kodu üzerinden yapılmaktadır. Uzmanlar her iki denemenin arasında en az iki ay olması gerektiğini vurgulamaktadır.

Tüm bu bilgilere dayanarak talasemi hastası olmayan HLA uyumsuz bir kardeşi bulunan ve HLA uyumlu kemik iliği için kurtarıcı kardeş doğmasına karar verilen talasemi hastası için PGT tedavisi ve kemik iliği nakli harcamaları Tablo 18'de incelenmiştir.

Tablo 17. PGT tedavisi ve kemik iliği nakli harcamaları

PGT Tedavisi ve Kemik İliği Nakli Harcamaları						
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI	İŞLEM ADEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
908717	DNA dizi analizi 21 ve üzeri reaksiyon	1.854,97	1.100,00	8	8.799,98	
908726	PCR Multiplex	168,63	100,00	8	800,00	
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	590,22	350,00	8	2.800,00	
ARA TOPLAM					12.399,98	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI	İŞLEM ADEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
908717	DNA dizi analizi 21 ve üzeri reaksiyon	1.854,97	1.100,00	3	3.299,99	
908726	PCR Multiplex	168,63	100,00	3	300,00	
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	590,22	350,00	3	1.050,00	
ARA TOPLAM					4.649,99	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI	İŞLEM ADEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P621044	Kök hücre vericisi kardeş doğmasma yönelik invitro fertilizasyon (IVF)	4.182,12	2.480,00	1	2.480,00	İlk IVF Uygulaması
704645	Embriyo Freezing	241,19	143,03	1	143,03	
Birinci deneme için yazılan ayaktan ilaçların harcamaları					2.700,00	İlaç gideri uzman görüşüne göre oluşturulmuştur
ARA TOPLAM					5.323,02	İlk IVF Harcamaları Toplamı
1. DENEME SONUNDAKİ TOPLAM HARCAMA					22.372,99	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI	İŞLEM ADEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P621046	Freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi	1.011,80	600,00	1	600,00	İkinci IVF Uygulaması
İkinci deneme için yazılan ayaktan ilaçların harcamaları					2.700,00	İlaç gideri uzman görüşüne göre oluşturulmuştur
ARA TOPLAM					3.300,00	İkinci IVF Harcamaları Toplamı
2. DENEME SONUNDAKİ TOPLAM HARCAMA					25.672,99	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI	İŞLEM ADEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P621046	Freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi	1.011,80	600,00	1	600,00	Üçüncü IVF Uygulaması
Üçüncü deneme için yazılan ayaktan ilaçların harcamaları					2.700,00	İlaç gideri uzman görüşüne göre oluşturulmuştur
ARA TOPLAM					3.300,00	Üçü IVF Harcamaları Toplamı
3. DENEME SONUNDAKİ TOPLAM HARCAMA					28.972,99	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI	İŞLEM TUTARI	İŞLEM ADEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P704970	Hematopoietik hücre nakli, allojenik (Kardeş veya akrabadan)	156.323,51	92.699,84	1	92.699,84	Kemik İliği nakli harcamaları
PGT+KİT (IVF 1. Denemede Olursa)					115.072,84	
PGT+KİT (IVF 2. Denemede Olursa)					118.372,84	
PGT+KİT (IVF 3. Denemede Olursa)					121.672,84	

5.2.4. Talasemili bebek oluşmamasına yönelik olarak talasemi taşıyıcısı çiftlere uygulanacak PGT ve IVF tedavisi harcamaları

PGT kapsamında sağlıklı çocuk sahibi olmak isteyen taşıyıcı aileler Kadın Doğum Polikliniği'ne başvurduklarında çiftler önce üreme yönünden değerlendirilmekte; üreme yönünden bir sorun olmadığına karar verilirse genetik yönden araştırılması için Tıbbi Genetik Uzmanı'na yönlendirilmektedir. Tıbbi Genetik Uzmanı söz konusu hastalığa yönelik olarak ailedeki genetik profili çıkartmak amacıyla anne ve babanın yanında birinci derece aile fertlerini genetik yönden araştırmakta; anne, baba, annenin annesi ve babası, babanın annesi ve babası

olmak üzere 6 genetik tarama yapılmaktadır. Bu genetik taramada Tablo 6'daki uygulanacak işlem kodları üzerinden işlem yapılmaktadır. Emriyo ve aile bireylerine yapılan genetik tarama yalnızca talasemi için yapılacağından HLA uyumuna bakılmadığından Tablo 18'deki gibi fatura edilmektedir.

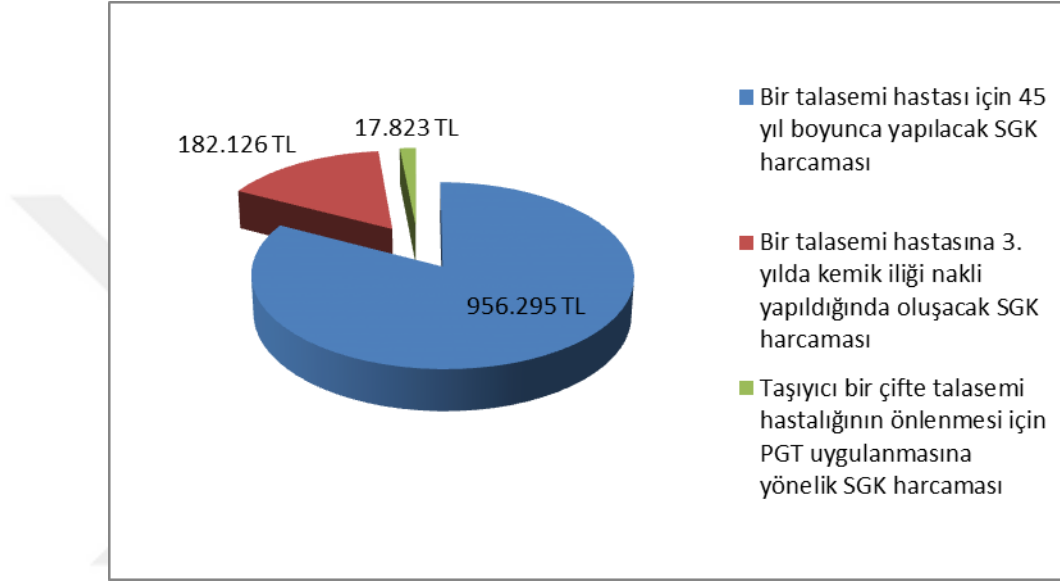
Tablo 18. Talasemili bebek oluşmamasına yönelik PGT ve IVF tedavisi harcamaları

Talasemili Bebek Oluşmamasına Yönelik PGT ve IVF Tedavisi Harcamaları					
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM TUTARI	İŞLEMEDEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
908716	DNA dizi analizi 1-20 reaksiyon	700,00	6	4.200,01	
908726	PCR Multiplex	100,00	6	600,00	
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	350,00	6	2.100,00	
ARA TOPLAM				6.900,01	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM TUTARI	İŞLEMEDEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
908716	DNA dizi analizi 1-20 reaksiyon	700,00	2	1.400,00	
908726	PCR Multiplex	100,00	2	200,00	
908741	STR analizi (17 ve üzeri STR aralığı için)	350,00	2	700,00	
ARA TOPLAM				2.300,00	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM TUTARI	İŞLEMEDEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P621045	İnvitro fertilizasyon (IVF)	2.480,00	1	2.480,00	
704645	Embriyo Freezing	143,03	1	143,03	
Birinci deneme için yazılan ayaktan ilaçların harcamaları				2.700,00	İlaç gideri uzman görüşüne göre oluşturulmuştur
ARA TOPLAM				5.323,03	İlk IVF Harcamaları Toplamı
1. DENEME SONUNDA TALASEMİLİ BEBEK DOĞMAMASINA YÖNELİK IVF HARCAMASI				14.523,03	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM TUTARI	İŞLEMEDEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P621046	Freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi	600,00	1	600,00	İkinci IVF Uygulaması
İkinci deneme için yazılan ayaktan ilaçların harcamaları				2.700,00	İlaç gideri uzman görüşüne göre oluşturulmuştur
ARA TOPLAM				3.300,00	İkinci IVF Harcamaları Toplamı
2. DENEME SONUNDA TALASEMİLİ BEBEK DOĞMAMASINA YÖNELİK IVF HARCAMASI				17.823,03	
KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM TUTARI	İŞLEMEDEDİ	TOPLAM Tutar	AÇIKLAMALAR
P621046	Freezing işlemi uygulanan embriyonun transferi	600,00	1	600,00	Üçüncü IVF Uygulaması
Üçüncü deneme için yazılan ayaktan ilaçların harcamaları				2.700,00	İlaç gideri uzman görüşüne göre oluşturulmuştur
ARA TOPLAM				3.300,00	Üçü IVF Harcamaları Toplamı
3. DENEME SONUNDA TALASEMİLİ BEBEK DOĞMAMASINA YÖNELİK IVF HARCAMASI				21.123,03	

Türkiye'de henüz talasemili olgularda akraba dışı nakil yapılmamıştır. Bunun başlıca sebebi aile içi vericisi olduğu halde sıra bekleyen çok hasta olması ve yeterli sayıda akraba dışı gönüllü vericileri içeren bir doku bankası bulunmamasıdır (35). Bu nedenle akraba dışı nakiller hesaplamalara katılmamıştır.

Sonuç olarak:

Bir talasemi hastasının 45 yıl yaşadığı düşünülerek ve KİT yapılmadığı durumda; bir talasemi hastasına 3. yıldan sonra KİT yapılması durumunda ve talasemi hastalığının PGT ile önlenmesi durumunda oluşacak SGK harcamaları Tablo 18'deki hesaplamadan alınarak karşılaştırılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Bir hasta üzerinden SGK harcamalarının maliyeti

KİT uygulanması için HLA uyumlu bir kardeş doğması en az 3 yıllık bir süre gerektirdiği için hesaplamada, talasemi hastasına 3 yıldan sonra KİT uygulanmasına yönelik maliyet hesaplanmıştır. Bahsedilen 3 yıllık sürenin uzaması durumunda bu sürenin uzadığı her yıl için 21.251TL'lik SGK harcaması 182.126TL olan SGK harcamasının üzerine eklenecektir. Yapılan hesaplamalarda IVF tedavisinin 2. denemede başarılı olduğu varsayılmıştır. IVF tedavisinin 3. denemede başarılı olması durumunda ise 3. IVF uygulaması için oluşan ve Tablo 18'de gösterilen 3.300TL tutar da maliyetlere eklenecektir.

Tüm hesaplamalardan görüleceği üzere; talasemi hastası olarak dünyaya gelecek her birey için KİT uygulaması yapıldığı takdirde SGK harcaması 182.126TL iken; KİT uygulaması yapılmadığı durumlarda hastanın da 45 yıl boyunca yaşadığı varsayıldığında, 956.295TL SGK harcaması oluşmaktadır. Bu harcamalara cepten yapılan harcamalar, hasta bireyin ve ailesinin işgücü kaybı ve hastalığın hasta kişi ve

evresi üzerinde yaratacağı psikolojik boyutlar gibi faktörler de eklendiğinde hastalığın ülke ekonomisine yükünün daha da artacağı grlmektedir. Oysa, talasemi taşıyıcısı çiftlerde daha ilk gebelikten itibaren PGT uygulamasının geri ödeme kapsamına alınması ve PGT gibi yeni nleme yöntemlerinin talasemi nleme programına katılması ile oluşacak SGK harcaması 17.823TL ile sınırlı kalmaktadır.



6. TARTIŞMA

- **Talasemi taşıyıcısı çiftlerde PGT ile sağlıklı embriyo bulma şansı, sağlıklı ve HLA uyumlu embriyo bulma şansından daha yüksektir.**

Türkiye’de PGT halen embriyolarda HLA tiplemesi yolu ile kök hücre transplantasyonu gerektiğinde kullanılmaktadır. Hasta çocukların ailelerinde kendilerine verici olabilecek HLA uyumlu birinin bulunma olasılığı ne yazık ki düşüktür. Ayrıca, kök hücre bankalarında uyumlu ilik veya kordon kanı bulabilme ihtimali de yok denecek kadar azdır. En iyi tedavi sonucu ise tamamen HLA uyumlu kardeş donörden yapılan transplantasyon neticesinde alınabilmektedir. Bundan dolayı, genetik olarak kan hastalığı taşıyıcısı olan ve hastalıklı çocuk dünyaya getirmiş olan ailelerin hem sağlıklı olan, hem de hasta kardeşinin tedavisine imkan sağlayabilecek yeni bir çocuk sahibi olabilmeleri amacıyla Preimplantasyon HLA Tiplemesi uygulanmaktadır. Halen yürürlükte olan yönetmelik de bu uygulamayı desteklemekte; ancak diğer hiçbir PGT uygulamasına destek vermemektedir. Taşıyıcılarda PGT ile sağlıklı embriyo bulma şansı %75 gibi çok daha yüksek iken, kanun gereği sadece hasta bir çocuğu olan ailelerin HLA uyumlu embriyo bulma giderleri ödenmektedir.

Uyumlu embriyo bulma şansı yaklaşık %18’dir (5). Aydın ve Yücel’in (2017) çalışmasında, tüp bebek merkezine 16 farklı gen hastalığı için başvurmuş olan 22 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu hastaların 10’unda tek gen hastalıklarından Hemofagositik Lenfositosis, Fankoni A, Beta talasemi, Lökosit adezyon defekti, Multiple herediter ekzositoz ve HLA uyumu aranmış; 12 hastada ise HLA uyumu aranmadan İnfantil tip polikistik böbrek, Gangliosidoz Beta talasemi, Epidermolizis Bulloza, Krabbe hast, Mukopolisakkaridoz tip 3B Cockayne send, Mukopolisakkaridoz Tip 6, Mukopolisakkaridoz Tip 5A, Meckel-Gruber sendromu ve Kistik fibrozis araştırılmıştır. PGT uygulanan 22 hasta 2 farklı grupta değerlendirilmiş; bir grupta tek gen hastalığına bağlı mutasyon ve KİT için sağlıklı verici kardeş amaçlı HLA uyumuna bakılırken, diğer grupta ise HLA uyumu aranmaksızın tek gen hastalığına bağlı mutasyon aranmıştır. Hastaların ortalama yaşlarının 33 olduğu çalışmada, toplam 22 hastada 244 embriyoya PGT işlemi uygulanmıştır. TGH mutasyonu bulunmayan veya taşıyıcı olup HLA uyumu olan ya

da HLA uyumuna bakılmaksızın TGH mutasyonu bulunmayan 36 embriyo transferi yapılmış ve embriyo transferi yapılan 24 siklusta 15 gebelik (%62.5) elde edilmiştir. Gebelik başına canlı doğum oranı 13/15 (%86.67) olarak bulunmuştur. PGT ile sağlıklı ve HLA uyumlu embriyo bulma şansı ile HLA uyumuna bakılmaksızın sağlıklı embriyo bulma yüzdeleri karşılaştırıldığında, TGH'na bağlı mutasyon ve HLA uyumu aranan 10 hastadan elde edilen 130 embriyonun 22'si (%16.92) sağlıklı, fakat HLA uyumsuz, 6'sı (%4.9) sağlıklı ve HLA uyumlu bulunmuştur. HLA uyumu aranmaksızın TGH'na bağlı mutasyon bulunan 12 hastadan elde edilen 114 embriyonun ise 24'ü (%21.05) sağlıklı fakat HLA uyumsuz, 15'i (%13.15) sağlıklı ve HLA uyumlu bulunmuştur. Bu sonuç, PGT ile sağlıklı embriyo bulma oranının sağlıklı ve HLA uyumlu embriyo bulma oranından yaklaşık %2.5 kat fazla olduğunu göstermektedir (80) Bu oran da talasemi taşıyıcısı çiftlerin PGT ile sağlıklı bebek sahibi olma oranı % 75 iken, sağlıklı ve HLA uyumlu bebek sahibi olma oranının %25 olduğunu doğrular niteliktedir.

- **PGT uygulamasında IVF gereksinimi vardır ve günümüzde IVF başarı şansı yüksektir.**

Nedeni bilinen kalıtsal kan hastalıklarının önlenmesinde PNT ve PGT yöntemleri kullanılabilir. Son yıllarda Türkiye'de PGT ve IVF yöntemi hemoglobinopatiler ve talasemilerde kullanılmaktadır (22) Günümüzde IVF teknikleri ile elde edilen başarının %50'den yüksek olması PGT tekniğinin en önemli avantajını oluşturmaktadır (5).

Aydın ve Yücel'in (2017) 244 embriyoya PGT işlemi uygulanan çalışmasında, ; TGH mutasyonu bulunmayan veya taşıyıcı olup HLA uyumu olan ya da HLA uyumuna bakılmaksızın TGH mutasyonu bulunmayan 36 embriyo transferi yapılmış; embriyo transferi yapılan 24 siklusta 15 gebelik (%62.5) elde edilmiş ve gebelik başına canlı doğum oranı ise 13/15 (%86.67) olarak bulunmuştur (85). Bu oranlar IVF ile bebek sahibi olma oranlarının günümüzde %50'nin üzerinde olduğunu doğrular niteliktedir. PNT'nin, PGT'ye göre avantajı IVF gereksinimi olmaması iken dezavantajı abortus ile sonuçlanma ihtimali olmasıdır. Günümüzde IVF başarı oranlarının artması PGT'nin avantajını arttırmaktadır.

Hemoglobinopati Kontrol Programı ile talasemili hasta sayılarının ciddi olarak düştüğü öngörülmekle birlikte güncel hasta ve taşıyıcı sayılarına ulaşmakta zorluklar yaşanmaktadır.

Yaprak (2004), DSÖ verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranının %5.1 olduğunu belirtmiş (86) olup, Türkiye’de genel taşıyıcılık oranının %2.1 olduğu belirtilmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi’nin verilerine göre, Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde bulunan 16 merkezde, toplam 377.339 sağlıklı kişinin taranması ile son beş yılda belirlenen oranların %0.7-%13.1 olduğu belirtilmektedir (87). Ayrıca, dünyada 269 milyon taşıyıcı bulunduğu; bu taşıyıcıların 9.2 milyonunun gebe olduğu; Afrika’daki 88 milyon taşıyıcının 4 milyonunun, Uzak Doğu’daki 90 milyon taşıyıcının 2.7 milyonunun, Batı Pasifik’teki 48 milyon taşıyıcının 1.2 milyonunun, Orta Doğu’daki 20 milyon taşıyıcının 700 bininin, Amerika’daki 15 milyon taşıyıcının 400 bininin ve Avrupadaki 8 milyon taşıyıcının 20 bininin gebe olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (28).

Canatan (2011), Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi’nin 1995-2000 yılları arasında Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde bulunan 16 merkezde taranan toplam 377.339 sağlıklı kişide ortalama talasemi taşıyıcı sıklığının %4.3 bulunduğunu belirtmiştir (36). Değişik kaynaklarda Türkiye’de talasemi taşıyıcılığının %2.1 olduğu belirtilmektedir (3,5,6,32). 2002 yılında kayıtlı hasta sayısının 4513 olduğu yayınlanmıştır (36).

Canatan (2014), Türkiye’de yaklaşık 5500 kayıtlı hasta olduğunu; 2002’de hasta çocuk doğum sayısının 272 olduğunu ve talasemi önleme programı sayesinde bu sayının 2010’da 25’e düştüğünü belirtmiştir (32).

Kaya ise (2014), 2003’de talasemili doğum sayısının yaklaşık 400 olduğunu, 2008’de bu sayının 31’e düştüğünü belirtmiştir (73).

Canatan (2011), 2003’de evlenen çiftlerin %30’u taranırken 2008’de %81’inin tarandığını ve 2002’de hasta doğum sayısının 262 iken 2008’de 23 olduğunu belirtmiştir (36).

Kazancı ve ark. (2017)yıllara göre hasta doğum sayılarını 2004’de 305, 2005’de 297, 2006’da 233, 2007’de 157, 2008’de 168, 2009’da 150, 2010’da 147, 2011’de 128, 2012’de 114, 2103’de 61 ve 2014’de 34 olarak belirtmiş; 2013 ve 2014’deki

sayıların henüz tanı almamış hastalar bulunabileceğinden dolayı düşük görünmüş olabileceğini vurgulamıştır (84). Bu tarihlerde doğmuş hasta sayılarına şimdi bakılacak olursa farklılık gösterme olasılığı çok yüksektir. Hastalığın teşhisinde gecikme olmuş olabileceği gibi, hastanın kayıtlara geçmesinde de gecikme olmuş olabilir.

Yapılan bu çalışmanın önemli olma sebeplerinden biri de taşıyıcı ve hasta sayılarının kaynaklarda farklılık göstermesi ve rakamlara ulaşmanın zorluğunun görülmesidir. 2017’de yayınlanan Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı’nda talasemi hasta ve taşıyıcı sayıları yer almamaktadır (88). Bu da bize taşıyıcı ve hasta envanterinin güncellenmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca Ulusal Veri Bankası oluşturmanın önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

- **Talasemili bir hastanın yaşam süresi önemli bir kriterdir.**

Beta talasemi zor ve maliyetli bir hastalık olmasının yanında düzgün tedavi edilmezse yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ağır bir hastalıktır (3). Talasemide yaşam süresini belirleyen en önemli faktörün kalpte depolanan demir miktarı olduğu yapılan araştırmalar ile ortaya konmuştur (89). Talaseminin özellikle de globin zincir üretimini etkileyen çoklu gen mutasyonu varsa ölümcül bir hastalık olduğu bilinmektedir. 2013 yılında talasemi kaynaklı 25.000 ölüm gerçekleşmiştir. 1990 yılındaki 36.000 olan ölüm sayısı düşünüldüğünde talasemi kaynaklı ölümlerde önemli oranda azalma dikkat çekmektedir (51). Bununla birlikte, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında önemli eşitsizlikler devam etmektedir (24). Yapılmış olan farklı çalışmaların sonuçları göstermiştir ki bu eşitsizliklerin bir nedeni de, hastaların yaşam sürelerindeki farklılıklarda uzmanlaşmış merkezlerde tedavi almış olmalarının etkili olduğudur (66). Son 30 yılda düzenli transfüzyon ve etkin demir şelasyonu ile yaşam kalitesinde ve süresinde belirgin iyileşme olmasına rağmen tedaviye uyumlu hastalarda 30 yaşına ulaşma oranı %50-60, uyumsuz hastalarda ise %10 olarak belirlenmiştir (35). Bu çalışmada yapılan hesaplamalarda her yıl doğan hasta sayıları kullanılmıştır. Fakat talasemili bir hastanın ortalama yaşam süresi net olarak belirlenememiştir. Hastaların yaşam süresini iyileştirmeye yönelik çalışmalar olduğu gözönünde bulundurulmuş; Kazancı ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında olduğu gibi, talasemili bir hastanın 45 yıl

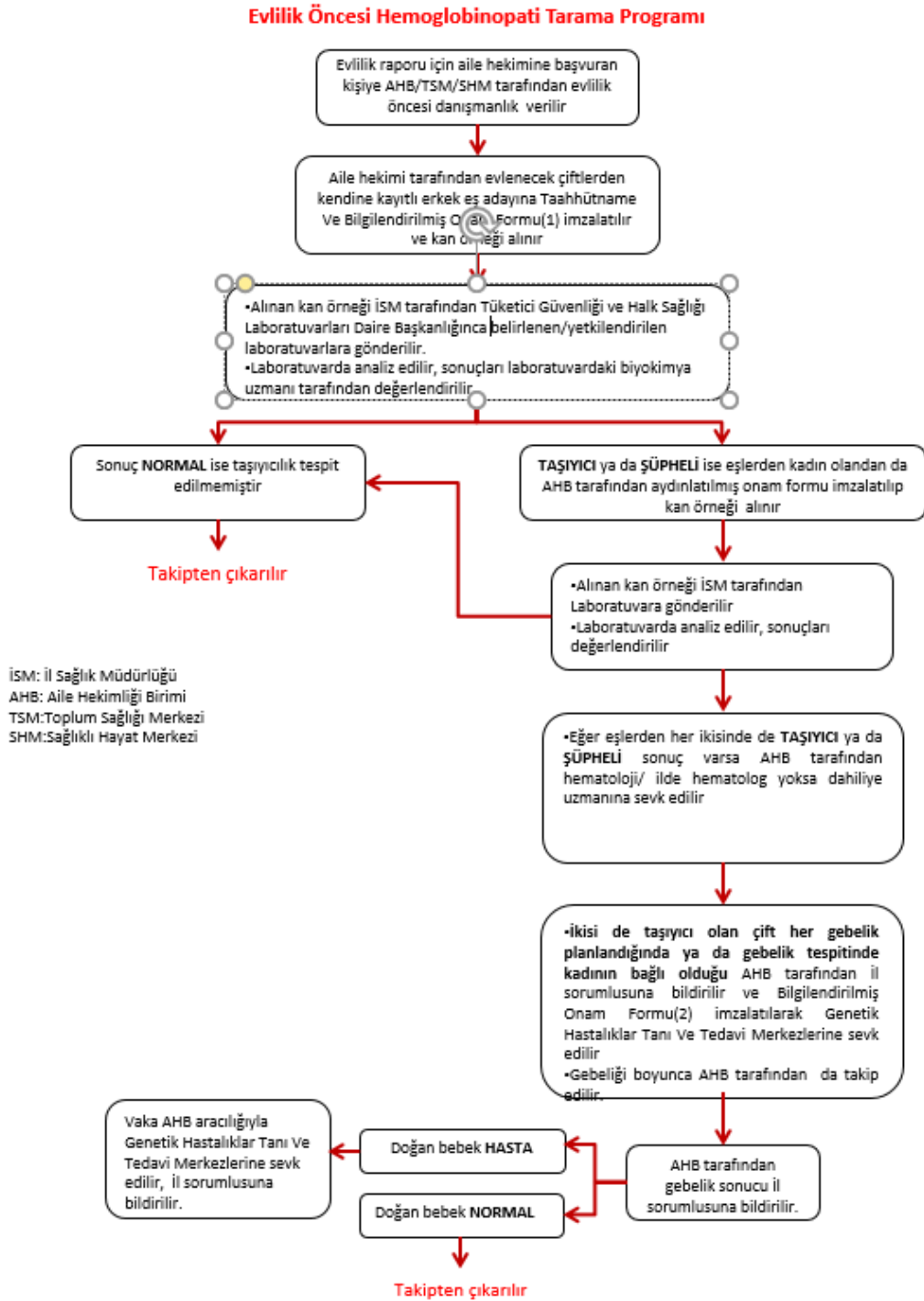
yaşayacağı öngörülerek hesaplamalar yapılmıştır (6). Bu sayılarda farklılıklar olabilir.

- **Talasemi ve korunma yöntemleri ile ilgili bilgi ve eğitim eksiklikleri bulunmaktadır.**

Talasemi taşıyıcısı bireylerin talasemi hastalığı ile ilgili ciddi bilgi eksikliği olduğu ve verilen eğitimlerle bilgi düzeyinin anlamlı seviyede arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (90). Türkiye’de beklenenden çok beta talasemili bebek doğmasının sebeplerinin başında eğitim eksikliği, buna bağlı akraba evlilikleri ve doğum hızının yüksek olması gelmektedir (43). Halbuki talaseminin önlenebilir bir hastalık olduğu bilinmekte ve talasemi önleme programları ile ciddi yol katedildiği görülmektedir. Talasemi önlem programlarının başarılı olabilmesi için eğitim, tarama, moleküler mutasyon saptanması ve prenatal tanı çalışmalarının bir arada uygulanması gerekmektedir (69). Tarama programlarının amacı her ikisi de taşıyıcı çiftleri belirlemek, sağlıklı bebek sahibi olabilmeleri için gereken çalışmaları yürütmek, hemoglobinopatilerden kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi engellemektir (91). Mevcut uygulamada evlilik öncesinde evlilik raporu almak için aile hekimine başvuran erkek adaya talasemi testi uygulanmakta; erkek eş adayında talasemi taşıyıcılığı saptanır ya da sonuç şüpheli çıkacak olursa kadın eş adayına da talasemi testi uygulanmaktadır. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Ek-3 Akış Şeması’nda süreç tarif edilmiştir (91). Eğer eşlerin her ikisinin de taşıyıcı olduğu tespit edilirse gebelik takibe alınmaktadır.

Bu aşamada PGT’nin genetik danışma için başvuran ailelere prenatal tanıya alternatif bir çözüm olarak sunulması ve ailelerin karar sürecinde PGT’yi değerlendirip karar vermelerinin sağlanması desteklenebilir. PGT’nin PNT’ya alternatif olarak sunulması ailelerin gebelik sürecinde talasemili bebek sahibi olacaklarını öğrendiklerinde yaşayacakları psikolojik travmayı önleyecek aynı zamanda inançları doğrultusunda abortusu kabul etmeyecek aileler için bir seçenek olacaktır. Ailelerin PGT konusunda bilgilendirilmesi ile talasemili doğacak çocuk sayısının azalacağı öngörülebilir. Ayrıca eğitim programlarının içeriği PGT gibi yeni yöntemler uygulamaya alındığında güncellenmelidir. Eğitim verecek personelin

bilgileri de genetik gelişmeler doğrultusunda yenilenmeli ve eğitimler tekrar edilmelidir.



Şekil 10. Evlilik öncesi talasemi tarama programı akış şeması (92)

Kaynak: Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı Saha Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, 2018.

- **Hastalığın psikolojik boyutu da önemlidir.**

Talasemi gibi kronik hastalıklarda hastalığın klinik belirtileri üzerine eğilirken kronik hastalığı olan çocuk ve ergene yaklaşımın önemi atlanmamalıdır. Avcı (2007) çalışmasında, kronik hastalıkların hasta ve ailesi için ne kadar yıpratıcı bir süreç olduğuna, hasta çocuğun büyüdükçe hastalığı daha çok sorguladığına hatta bu hastalığı kendisine verilmiş bir ceza olarak gördüğüne dikkat çekmiştir. Ayrıca, bu hastalarda ailelerin aşırı kollamacı yaklaşımından dolayı kaygı, beceri eksikliği ve duygusal güçsüzlük gibi olumsuz özellikler geliştiğini, bunların en önemlilerinden birinin umutsuzluk olduğunu belirtmiştir (83).

- **PGT diğer nadir hastalıkların tanısı açısından da önemlidir.**

Nadir hastalıklar, “genel nüfusa kıyasla az sayıda insanda görülen hastalıklar ve bu hastalıkların nadir olarak görülmesiyle ilgili olarak ortaya çıkan belirli sorunlar” olarak tanımlanmakta ve Avrupa’da 2000’de 1 kişide görülen hastalıklar nadir kabul edilmektedir. Neredeyse tüm genetik hastalıklar nadir hastalıklardır (93).

PGT nadir hastalıklarda tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (85, 94, 95, 96). Nadir hastalıklar, 1990’lardan bu yana Avrupa Birliği’nin öncelikli gündem konularından biridir. İsveç, Danimarka ve İtalya gibi ülkelerde nadir hastalık merkezlerinin açılması, veri tabanlarının oluşturulması gibi ilgili konularda pek çok çalışma yürütülmektedir. Ancak, nadir hastalıkların tanı, tedavi, hasta bakım maliyetlerinin devlet tarafından karşılanması bakımından bir uyum bulunmamaktadır. Örneğin Danimarka, İspanya, Birleşik Krallık gibi ülkelerde PGT maliyetleri devlet tarafından karşılanmakla birlikte; diğer Avrupa ülkelerinde birbirinden farklı kısıtlamalar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise eyaletler birbirinden bağımsız hareket etmekte; PGT maliyetlerini sadece Massachusetts ve Illinois eyaletlerinde devlet ödemekte, diğer eyaletlerde devlet ödemelere katılmamakla birlikte PGT’yi kendi imkanlarıyla uygulayan bireylere de sınırlamalar getirmemektedir. Japonya’da, nadir hastalıklar konusunda yürütülen çalışmalar 1972’ye kadar uzanmaktadır. Japonya hem nadir hastalıklarla ilgili çalışmalarını fonlamakta, hem de hastalara tam mali destek sağlamaktadır. Tayvan ve Güney Kore de nadir hastalıklar konusunda hastaları mali açıdan destekleyen diğer Asya ülkeleridir (97, 98).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm bulguların ışığında yapılan araştırma PGT ve tedavisinin riskli bireylerin evliliklerinde ilk gebelikten itibaren geri ödeme kapsamına alınması durumunda sağlık harcamalarının azalacağı ve hastalığı taşıyan genlerin sonraki nesillere aktarılmayacağını göstermiştir.

PGT programının desteklenmesi uzun vadede ülke ekonomisine olumlu yönde kazanç sağlayacak ve sağlık harcamalarında ciddi azalmaya neden olacaktır.

Bu çalışma hasta ve taşıyıcı envanterinin güncellenmesi gerektiğini ülkemizde ne kadar talasemi hastası bulunduğu bilgisine ulaşamadığını da göstermekte; bu da ulusal veri bankası oluşturmanın önemini göstermektedir.

Talasemi önleme programı başta olmak üzere bu tarz önleme programlarına SMA, Kistik fibroz, Huntington gibi diğer nadir hastalıklarda da ihtiyaç duyulmaktadır. SMA hastalığında da bakım giderlerinin çok yüksek olduğu bilinmektedir.

Talasemi önleme programına yeni yöntemlerin eklenmesinin hem aile sağlığı, hem ülke ekonomisi, hem hasta psikolojisi açısından iyi olabileceği öngörülmektedir.

Prenatal tanının kimlere yapılması gerektiği ülkelerin sağlık politikalarına, toplumların gereksinimlerine göre yanıtlanması gereken bir sorudur.

Trager-Synodinos (2013) özellikle eşlerden birinin talasemi, diğerinin taşıyıcı olduğu çiftlerde PGT'nin çok değerli bir yöntem olduğuna değinmektedir (80). Fakat bu sayılara ulaşmak mümkün olmadığı için, çalışmada bu ihtimal hesaplamalara da katılmamıştır.

Bu konuya etik yönden bakıldığında ülke ekonomisine olumlu olarak sağlayacağı etkinin yanında maddi olarak ölçülemeyecek faydalarının olacağı gerçeği gözönünde bulundurulmalıdır. Hasta bireylerin ve ailelerinin hastanede geçirecekleri zaman, yaşanacak iş gücü kaybında önleneceği düşünülmelidir. Talasemili bir çocuğun tedavi sırasında yaşadığı tüm sıkıntılar ve şuan tedavisi için tek çözüm olan HLA uyumlu transplantasyon tedavisinin bile getireceği psikolojik yükün maddi olarak ölçülemeyeceği de üzerinde düşünülmesi gereken önemli bir gerçektir (99). Talasemi taşıyıcısı anne adaylarının bu tekniklerden faydalanabilmesi

için ekonomik ve sosyal destek verilmesi ile medikal abortusa gerek kalmadan preimplantasyon genetik tanı ve uygulaması yöntemi ile talasemili doğumların azalması ve bir süreç içerisinde sifira inmesi çok büyük bir başarı olacaktır.

Orak hücre anemisini dünyadan 36 yıl sonra teşhis etmiş (1910-1946), transplantasyonu 24 yıl sonra (1980-2004) uygulamış bir ülke olarak ülke ekonomisine sağlayacağı katkıdan çok, Türkiye'nin önlenebilir hastalıklarla mücadele etmede gelişmiş ülkeler seviyesine çıkartılmasıyla sağlayacağı başarı düşünülmelidir.



KAYNAKLAR

1. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki Genetik Hastalıklar. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi Mayıs 2007; 19-20:5-15.
2. Yenilmez ED, Tuli A. İnvaziv olmayan bir prenatal tanı yöntemi: Maternal plazmada serbest fetal DNA. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2013; 22(3):317-334.
3. Akdeniz Anemisi (Beta Talasemi) taşıyıcılığı ve hastalığı. Talasemi Hasta Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği: Ekim 2017 [Elektronik Kaynak] http://thd.org.tr/THD_Halk/print.asp?sayfa=akdeniz_anemisi
4. Ben-Senior, L. 10 Most Common Genetic Diseases. 22 May 2018. Erişim Yeri <https://www.labroots.com/trending/infographics/8833/10-common-genetic-diseases>
5. Ekmekçi CG. Tek Gen Hastalıklarının Preimplantasyon Genetik Tanı Yöntemi ile Tedavisinin Yaygınlaştırılması. Ders Notu; 2018.
6. Kazancı EG, Bektemür G, Bener S, Beylik U. Talasemi hastalığında preimplantasyon genetik tanı ve tedavisinin geri ödeme kapsamına alınmasının değerlendirilmesi. Sağlık Akademisyenleri Dergisi 2017; 4(3):135-146.
7. T.C. Resmi Gazete. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. Sayı: 30469 (Mükerrer), Başbakanlık Basımevi, Ankara. 5 Temmuz 2018.
8. Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Sözlüğü. Bakanlık Yayın No: 814, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2011.
9. Genetic Diseases. 17 April 2018. Erişim yeri <https://medlineplus.gov/geneticdisorders.html>
10. Conrad Stöppler, M. Genetic Diseases (Inherited) Symptoms, Causes, Treatments, and Prognosis. 23 March 2018. Erişim Yeri https://www.medicinenet.com/genetic_disease/article.htm#what_is_a_genetic_disease_how_is_it_defined

11. Durmaz B, Durmaz AA, Özkınay F, Çoğulu Ö. Genetik danışmanlık ve önemi. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2011; 33:259-265
12. Chromosomal Disorders. Genetic Alliance UK. 10 May 2016. Erişim Yeri <https://www.geneticalliance.org.uk/information/learn-about-genetics/chromosomal-disorders/#>
13. Types of Genetic Diseases. Stanford Children's Health. Erişim yeri <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=types-of-genetic-diseases-90-P02505>
14. Apak MY, Semerci CN. Tek gen hastalıkları ve genetik danışma. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2005;1(2):24-9.
15. Vergin C. Dünyada Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği 2014; 4(1):1-10.
16. Özbolat G, Tuli A. Talasemi ve ilgili hemoglobinopatilerin moleküler tanı yöntemleri: Günümüz ve gelecek. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2017; 3(3):599-616.
17. Gürgey A. Anemiden eritrositoza hemoglobinopati. İçinde XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Kitabı; 3-7 Kasım 2010, Belek-Antalya; s. 15-18.
18. Ratip S. Hemoglobinopatiler. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2011;4(3):53-63.
19. Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. Int. Jnl. Lab. Hem. 2013;35:297-305.
20. Eleftheriou A. Talasemi Hakkında Herşey. Antalya, Dünya Talasemi Federasyonu Yayınları: 2005; s.12.
21. Marengo-Rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2006 Jul; 19(3):239-245.
22. Bozkurt EN. (Ed), Hemoglobinopati Tanı Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bakanlık Yayın No : 978-975-590-620-1, 2016.
23. Hemoglobinopati Tanı Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Bakanlık Yayın No: 978-975-590-620-1. Ankara, 2016.

24. Chonat S, Quinn CT. Current Standards of Care and Long Term Outcomes for Thalassaemia and Sickle Cell Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1013:59-87.
25. Başak AN. Talasemi Moleküler Genetiği. *Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel Moleküler Hematoloji Kursu.* 99-106.
26. Söylemez-Gökyer D, Kayaaltı Z. Türkiye’de orak hücreli anemi dağılımı, patofizyolojisi ve demir toksisitesi. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2016; 20:92-99.
27. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. s. 93-100.
<http://www.turkhematolojiderneği.com.tr/thdData/userfiles/file/orak.pdf>
28. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de Talasemi ve Anormal Hemoglobinler. İçinde *Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı ve Tedavi.* Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s.11-19.
29. Allison AC. Genetic factors in resistance to malaria. *Ann N Y Acad Sci.* 1961 Jun 7;91:710-729.
30. Allison AC. The discovery of resistance to malaria of sickle-cell heterozygotes. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 2002;30(5):279 –287.
31. Luzzatto L. Sickle Cell Anaemia and Malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012; 4(1): e2012065. Published online 2012 Oct 3.doi:[10.4084/MJHID.2012.065](https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.065)
32. Canatan D. Türkiye’de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. *HematoLog. Türk Hematoloji Derneği* 2014; 4(1):11-22.
33. Anak S, Yeşilipek A. Talasemide Kemik İliği Transplantasyonu. İçinde *Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı ve Tedavi.* Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 231-242.
34. Yeşilipek A. Beta talasemi major hastalarında hematopoetik kök hücre transplantasyonu ve Türkiye’de gelinen son durum. *HematoLog. Türk Hematoloji Derneği* 2011; 1(1):239-247.
35. Yeşilipek MA. Beta talasemi majorlu hastalarda hematopoetik kök hücre transplantasyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2014; 23(1):49-59.

36. Canatan D. Dünya’da ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopati durumu (Powerpoint slaytlar). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Talasemi Okulu. Ankara, 2011. Erişim yeri <https://docplayer.biz.tr/6207045-Dunya-da-ve-turkiye-de-talasemi-ve-hemoglobinopati-durumu.html>
37. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization 2008 Jun; 86(6):480–487.
38. Kazgan T, Yağcı-Küpelı B. Talasemilerde solunum sistemi bozuklukları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2017;26(3):352-377.
39. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Sep;2(9):a011692. doi: 10.1101/cshperspect.a011692.
40. T.C. Resmi Gazete. Kalıtsal Hastalıklarla Mücadele Kanunu. Sayı: 3960, Başbakanlık Basımevi, Ankara. 30 Aralık 1993.
41. T.C. Resmi Gazete. Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği. Sayı: 24916, Başbakanlık Basımevi, Ankara. 24 Ekim 2002.
42. Hemoglobinopati Kontrol Programı Genelgesi 2005 / 62. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara. 08 Nisan 2005.
43. Ulutaş KT, Şahpaz F, Sarıcı İŞ, Uluganyan M, Akçimen B, Çelik M, Can Y, Kuru İ. Evlilik öncesi hemoglobinopati taraması: Kadırlı, Türkiye beta-talasemi açısından riskli bir bölge mi? Türk Biyokimya Dergisi 2014; 39(3):357–361.
44. Kılınç Y. Orak Hücre Anemisi: Tanı, Takip, Tedavi ve Transfüzyon. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 255-262.
45. Tunç B, Timur İH. Tarama Programları ve Yöntemleri. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 39-48.
46. Kutlar F. Diagnostic approach to hemoglobinopathies. Hemoglobin. 2007;31(2):243-50.

47. Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up. December 2015. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim Yeri https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf
48. Thalassemiyas: Diagnosis and Tests. Cleveland Clinic. 14 July 2018. Erişim Yeri <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14508-thalassemiyas/diagnosis-and-tests>
49. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İçinde Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011. Türk Hematoloji Derneği. 2011; VIII. Blm:79-97.
50. Baysal E. Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Genotip-Fenotip İlişkisi. İçinde Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınoğ Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 61-65.
51. Smith Y. Thalassemia Prevalence. 23 August 2018. Erişim yeri <https://www.news-medical.net/health/Thalassemia-Prevalence.aspx>
52. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
53. Kulkarni ML. Clinical Methods in Paediatrics. Jaypee Brothers Publishers. 2005. p.21.
54. Thalassemiyas. NHLBI. 09 September 2016. Erişim Yeri <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/thalassemiyas>
55. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1.
56. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2013. Lancet 2014 Dec 17; 385(9963):117-71. [doi:10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
57. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T. Hematopoetik kök hücre nakli ve tarihçesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2014; 23(1):1-7
58. Şaşmaz İ. Türkiye’de taramalarda ve prenatal tanıda son durum (Powerpoint slaytlar). 6. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu. Adana, 2018. Erişim yeri <http://www.tphd.org.tr/wp-content/uploads/2018/05/4.-Prenatal-Tan%C4%B1da-Son-Durum-I%CC%87lgen-S%CC%A7as%CC%A7maz.pdf>
59. Karakaş Z. Alfa talasemi. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği 2014; 4(1):117-133.
60. Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Prensipler. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 101-107.
61. Sönmez Ç, Öztürk-Kaymak A, Güntaş G. Halk sağlığı problemi olan talasemilerde laboratuvar. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2014; 71(4):221-228.
62. Gümrük F. Talasemi İntermedia. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 247-253.
63. Yazman D. Talasemi Majörde Klinik. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 95-99.
64. Muncie, Jr, HL. (2018). Beta Thalassemia. Erişim yeri <https://rarediseases.org/rare-diseases/thalassemia-major/>
65. Özkınay F. Hemoglobinopatilerde genetik patoloji ve moleküler tanı yöntemleri. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği 2014; 4(1):30-44.
66. Ağaoğlu L. Talasemi Majorda Yaşam. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s: 21-27.
67. Aydınok Y. Beta talasemi tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2007;3(10):42-54.

68. Kan Hastalıkları. Talasemi ve Orak Hücre Taşıyıcılığı Nedir? Adana Talasemi ve Orak Hücre Anemi Hastaları Derneği. Erişim Yeri http://www.atoder.org.tr/?page_id=10
69. Kemahlı S, Acar A. Talasemide Eğitim. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 35-38.
70. Talasemilerde kalıtım, tarama programları, prenatal tanı ve tanısal yaklaşımlar. İçinde Talasemi Hasta Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği: Ekim 2017 [Elektronik Kaynak] http://thd.org.tr/THD_Halk/?sayfa=talasemi
71. Sağlık Bakanlığı Basın Açıklaması. 7 Mayıs 2016. Erişim Yeri <https://www.saglik.gov.tr/TR,2310/basin-aciklamasi.html>
72. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü. Hemoglobinopati Kontrol Programı. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 29-34.
73. Kaya H. Evlilik öncesi tarama testlerinin önemi. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği 2014; 4(1):229-237.
74. Ridolfi F. Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Genetik Danışma. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 67-72.
75. Öznur M, Ercan ÜG. Prenatal tanı ve yöntemleri. Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yaşama Sanatı 2014; 33:52-55.
76. Yüreğir ÖÖ, Büyükkurt S, Koç F, Pazarbaşı A. Prenatal (doğum öncesi) tanı. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2012; 21(1):80-94.
77. Özyüncü Ö, M.Sinan Beksaç MS. Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Prenatal Tanı. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 73-81.
78. Koçak DY, Kızılkaya Beji N, Büyükkayacı Duman N. Prenatal Tanı Yöntemlerinde Etik Yaklaşım. JAREN 2015; 1(2):86-90.

79. Bilen E, Yüksel M, Sezik M, Köse SA, Tola EN. Gebeliğin 11-14 haftasında karyotipleme amaçlı koryon villüs biyopsisi: 42 Olgunun değerlendirilmesi. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi 2015; 6(1):1-3.
80. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. Int J Lab Hematol. 2013; 35(6):571-579.
81. Göktolga Ü, Korkmaz C, Bahçe M, Ceyhan ST, Keskin U, Başer İ. Preimplantasyon genetik tanı: GATA sonuçları. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49:245-249.
82. Kahraman S, Sağlam Y, Karadayı H, Karlıkaya G. Talasemi ve Preimplantasyon Genetik Tanı. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 83-93.
83. Avcı A. Kronik Hastalığı Olan Çocuk ve Ergene Yaklaşım. İçinde Talasemi ve Hemoblobinopatiler: Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y, Eds, Antalya, Talasemi Federasyonu: 2007; s. 227-230.
84. Canatan D. Rakamlarla Talasemi. Hemoglobinopati Konseyi.
85. Aydın T, Yücel B. Tek gen hastalıkları nedeniyle preimplantasyon genetik tanı uygulanan hastalarımızın retrospektif analizi: Üç yıllık deneyimimiz. Bozok Tıp Dergisi 2017; 7(4):42-5.
86. Yaprak I. Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. Sted 2004; 13:58-9.
87. Kızıler AR, Aydemir B, Kurtoğlu E, Uğur A. Beta talasemi minörlü hastalarda eser element ve oksidatif hasar ilişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2009; 14(1):28-32.
88. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. Bora Başara B, Soytutan Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA (Eds). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yayın No 1106, 2018.
89. Yağcı M. Hemoglobinopatiler ve gebelik. Türkiye Tıp Dergisi 2001; 8(3):143-152

90. Ketten HS, Çitil M, Çelik YC, Işık O. Talasemi konusunda verilen eğitimlerin talasemi taşıyıcılarının bilgi düzeyi üzerine etkisinin belirlenmesi. Ankara Med J 2015; 15(4):184-190.
91. Hemoglobinopati Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim yeri <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/1530-hemoglobinopati-kontrol-program%C4%B1.html>
92. Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı Saha Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, 2018.
93. Nadir Hastalıklar Hakkında. Orphanet. Erişim yeri: <http://www.orpha.net/national/TR-TR/index/nadir-hastal%C4%B1klar-hakk%C4%B1nda/>
94. Kahraman S, Pirkevi C. Preimplantasyon genetik tanıda (PGT) ülke uygulamaları. BLAST Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Bülteni Nisan 2019.
95. Çetinkaya M. Hangi PGT teknolojisi ne zaman ve nasıl etkin maliyet ile kullanılabilir? BLAST Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Bülteni Nisan 2019.
96. Balcı V. Popülasyon tarama testlerinden PGT uygulamalarına tek gen hastalıklarının önlenmesi. BLAST Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Bülteni Nisan 2019.
97. Hedley, V. et. al. 2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe. RD-ACTION WP6 Output, July 2018.
98. Bayefsky MJ. Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. Reproductive BioMedicine and Society Online 2016; 3:41–47.
99. Şentürk V, Yaylı M, Civelek AY. Bir hastanın güncesi: Kemik iliği nakli yapılan hastalara psikososyal yaklaşım. Kriz Dergisi 2004; 12(1):55-65.

EK 1



SAYI: ATADEK-2017/19
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Melike Menekşe,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Preimplantasyon Genetik Tanı Testinin Türkiye’deki Talasemi Taşıyıcısı Anne Adaylarında Uygulanmasına Yönelik Bir Araştırma”** başlıklı proje 14.12.2017 tarih 2017/19 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2017-19/28 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "I. H. ULUS".

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Başkanı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Preimplantasyon Genetik Tanı Testinin Türkiye'deki Talasemi Taşıyıcısı Anne Adaylarında Uygulanmasına Yönelik Bir Araştırma

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Melike Menekşe

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (X) Revizyon ()* Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 14.12.2017

Karar Numarası: 2017-19/28

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(X)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		(X)	()
Prof.Dr. Mert Ülgen		(X)	()
Doç.Dr. Ükke Karabacak		(X)	()
Doç.Dr. A.Elif Eroğlu Büyükoğner		(X)	()
Doç.Dr. Berrin Karadağ		()	()
Yrd.Doç.Dr. Fatih Artvinli		()	()
Yrd.Doç.Dr. Günseli Bozdoğan		(X)	()

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Melike	Soyadı	Menekşe
Doğ.Yeri	Üsküdar / İSTANBUL	Doğ.Tar.	10.11.1978
Uyruğu	T.C	Email	melikemenekse@hotmail.com

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi MBA	2007
Lisans	İstanbul Üniversitesi Biyoloji	2001
Lise	Üsküdar Halide Edip Adıvar Lisesi	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	İşletme Müdürü	Acıbadem Labmed	2016-
2.	İşletme Sorumlusu	Acıbadem Labmed	2014-2016
3.	İşletme Uzmanı	Acıbadem Labmed	2011-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eğit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):