

## Talasemi Genetiğinde Zor Olgular

**Dr. Duran Canatan**

*Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya*

### Giriş

Talasemi sendromları, hemoglobinleri oluşturan globin zincirlerinin ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) yetersiz sentez oranının önemli ölçüde azalması, böylece dengesiz zincir sentezine yol açması sonucunda, eritrosit öncüllerine zarar vererek etkisiz eritropoeze veya olgun eritrositlere zarar vererek hemolitik anemiye veya her ikisini de sebep olması ile oluşan dünyada en sık gözlenen tek gen hastalıklarıdır (1). Alfa Talasemi sendromları yaklaşık 200 civarında delesyon ve nokta mutasyonları ve nadir büyük delesyon mutasyonları olarak üç grup mutasyon tipinden kaynaklanır. Delesyonel mutasyonlar en sık rastlanan mutasyon tipidir. nokta mutasyonlarının da, son yıllarda delesyon mutasyonları kadar yaygın olduğu yayınlanmıştır. Büyük delesyonel mutasyonlar; ATR-16 ve FIL gibi nadir varyantlar da vardır. (2). Beta Talasemi sendromlarında 350'den fazla mutasyon tanımlanmıştır, bunların çoğunluğu nokta mutasyonlarıdır, ayrıca nadir görülen büyük gen delesyonları, dominant  $\beta$ -talasemi mutasyonları,  $\beta$ -talaseminin olağandışı durumları; transkripsiyon faktöründeki mutasyonlar, bazal transkripsiyon ve DNA onarımını içerir ve  $\beta$ -talasemi fenotipiyle ilişkili trikotiyodistrofiye neden olur (3).  $\beta$ -talasemi yi etkileyen gen değiştiriciler hastanın fenotipi için önemlidir. Birincil değiştiriciler, HBB'yi etkileyen farklı gen bölgelerindeki mutasyonların (B0, B+, B++) konumu ilişkili fenotipik ciddiyeti belirler. İkincil değiştiriciler;  $\alpha/\beta$  globin dengesini bozan  $\alpha$ -globin zincirlerinin miktarını ve stabilitesini etkileyen gen ekspresyonu,  $\gamma$ -globin gen ekspresyonunda yer alan genlerin HBS1L-MYB, BCL11A, KLF1 ve C1orf77' etkisi olduğu durumlardır. Üçüncül değiştiriciler;  $\beta$ -talasemili hastaların komplikasyonlarını etkileyen VDR, HFE gibi gen varyasyonlarıdır. (4). Bu kadar geniş moleküler varyasyonları tanımlamak için, kullanılan moleküler genetik tanı yöntemleri; bilinen mutasyonlar için, ARMS, ters nokta blot (RDB), bilinmeyen delesyon mutasyonlar için Gap-PCR, MLPA ve nokta mutasyonlar için Sanger dizilimi kullanılır. Son yıllarda yeni nesil dizileme (YND) yöntemi, genetik varyantların hızlı, çoklu ve yüksek verimli tespitine olanak sağlayan hedefe yönelik panel testleri, tüm ekzom ve tüm genom analiz yöntemleri kullanılmaktadır (3,4). Bu çalışmada zor olguların genetiği gözden geçirilecek ve merkezimizde genetik tanısı zor olgulardan örnekler verilecektir.

**Alfa talasemi genetiğinde zor olgular;** Hb H hastalığı, ATR16 sendromu gibi hastalarda genetik yönünden zor olgulardır. HbH hastalığı: HbH hastalığı alfa talaseminin intermedia formu olarak bilinmektedir. Giderek tanımlanan genotip paternleri ve farklı etnik kökenlerdeki çok değişken fenotipik durumlar nedeniyle son zamanlarda en zorlu talasemi haline gelmiştir. HbH hastalığının karmaşık patofizyolojisi, bunun tam olarak anlaşılamayan bir sendrom olarak bilinmesine neden olmaktadır Delesyonel olmayan mutasyonla büyük delesyonel tipte mutasyonların kombinasyonlarının sadece delesyonel mutasyonların kombinasyonları sonucu gelişen Hb H hastalarına göre kliniklerinin daha şiddetli olduğu gözlenmiştir (5,6). ATR-16 sendromu: Alfa geni 16.cı kromozomun distal bölgesinde yer aldığından, 100 ila 1000 kb delesyonlar gelişimsel ve nörolojik anormallik riskini artırır (7).

**Beta talasemi taşıyıcı genetiğinde zor olgular;** taşıyıcılarda tam kan sayımında alyuvar indisleri normal ve HPLC veya elektroforez testleri normal olan durumlar; alfa-talasemininde birlikte kalıtımı, delta ve beta talasemi için çift heterozigotluk, sessiz mutasyonlar, bu

durumlara atipik taşıyıcılar adı verilmektedir. Sessiz taşıyıcı beta-talasemi, anemili hastaları değerlendiren klinisyen için tanısal bir zorluk teşkil etmektedir. taşıyıcıların poliadenilasyon sinyalindeki (AATAA-AATAAG) bir nokta mutasyonu açısından heterozigot olması (8), Beta-globin gen promotörü (-102 C>A) : Bir ailede ayrıca beta-globin gen promotörünün distal CACCC kutusunda yeni bir sessiz beta-talasemi mutasyonu -102 (C>A) olması(9), merkezimizde promotör bölgesinde bulunan yeni sessiz varyantın.-127G > C hastanın tanısını heterozigottan birleşik heterozigota çevirmesi (10) gibi durumlar taşıyıcılarda zor olgulardır.

**Beta-Talasemi intermedia veya transfüzyona bağlı olmayan talasemide (TBOT) genetiği zor olgular:**  $\beta$  geninde Cod 8 (-AA) ( $\beta 0$ ) ve  $c.*+96T>C$  ( $\beta++$ ) birlikteliği talasemi örneğinde olduğu gibi,  $\beta$  geninde ki sessiz mutasyonlar ile ciddi hastalık mutasyonu ile birlikteliği TBOT tablosu yaratmaktadır. (11). Membranopatiler veya enzimopatiler ile birliktelik:TBOT olarak izlenen ancak 'alışılmadık şiddette' hastalık şiddetinin temelini rutin hematolojik ve genetik incelemelerle açıklanamadığı durumlarda, kırmızı hücre hastalıkları için YND ile daha ileri analizler yapıldıktan sonra membranopatiler veya enzimopatiler ile birlikte olduğu ortaya çıkmaktadır (12). Alfa globin gen üçlemesi :Heterozigot/homozigot  $\beta$ -talasemide bir  $\alpha$  gen sayısal değişikliği ile birlikte mevcut olduğunda, talaseminin klinik ve hematolojik fenotipi,  $\alpha$  delesyonu ( $-\alpha/\alpha$ ) durumunda hafif anemiye veya  $\alpha$  triplikasyonu durumunda ciddi anemiye dönüşebilir. Bir  $\alpha\alpha$  (anti 3.7) triplikasyonunun bir arada bulunması,  $\beta$ -talaseminin şiddetinde önemli bir faktör olarak kabul edilir ve daha fazla globin zincir dengesizliğine neden olarak  $\beta$ -talaseminin fenotipik şiddetini şiddetlendirir (13).

**$\epsilon\gamma\delta\beta$  Talasemi:**  $\epsilon\gamma\delta\beta$  talasemi, çoğunlukla Kuzey Avrupa kökenli çocuklarda tanımlanan,  $\beta$ -talaseminin nadir bir formudur. Hastalığın nadirliği ve heterojen klinik görünümü göz önüne alındığında tanı zordur. Nadir görülmesine rağmen, in utero ve/veya neonatal transfüzyon gerektiren şiddetli neonatal anemisi olan yenidoğanlarda ve ayrıca mikrositik anemisi olan daha büyük bebeklerde, daha sık görülen kırmızı kan hücresi bozuklukları dışlandıktan sonra  $\epsilon\gamma\delta\beta$  talasemi tanısı düşünülmelidir (134).

**Fetal hemoglobin düzenlemesi:** Artan fetal hemoglobin (HbF) seviyeleri, globin zincir dengesizliğini düzenleyerek  $\beta$ -talaseminin ciddiyetini iyileştirebilir. HbF değişiminin ana düzenleyicilerinin (HBS1L-MYB, BCL11A, KLF1 ve C1orf77) keşfedilmesi ile  $\beta$ -talasemi hastalarının tedavisi için farmakolojik ve genetik tedavilere yol açmıştır (15).

**Genetiği zor olguların çözümünde yeni bir araç olarak yeni nesil dizileme:** Yeni nesil dizileme (YND), küçük dizi değişikliklerinin saptanması için çok uygundur,  $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemiye neden olan ilk inversiyon/delesyon olayı YND yaklaşımını kullanarak tanımlanmıştır. Kombine YND ve biyoenformatik stratejisinin oldukça başarılı olduğu ve rutin de kullanımı kanıtlanmıştır (16). Nadir talasemi genetik varyantlarının üçüncü nesil dizilemeye dayalı analizi: Talaseminin, özellikle de nadir görülen talasemi varyantlarının kesin tanısının konulması hala zordur. Bu çalışmada kullanılan PacBio Sequel II platformundaki uzun menzilli PCR ve uzun molekül dizilimi, HBA1, HBA2 ve HBB genlerinin tamamını kapsayarak ve talasemi varyantlarının yaygın ve nadir türlerinin çoğunun tanısı konmuştur. Bu çalışmada 100 şüpheli talasemi olgusu üçüncü nesil dizilemeye tabi tutulmuş, geleneksel genetik tanı yöntemleriyle karşılaştırılmış, üç yapısal varyant olgusu ve yedi tek nükleotid varyasyonu olgusu olmak üzere on nadir klinik açıdan anlamlı varyant olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak nadir talasemi varyantlarının nadir olmadığını, ancak geleneksel yöntemlerle tanıda yanılmalar olabileceği, üçüncü nesil dizilemenin nadir talasemi genetik varyantı için umut verici bir yöntem olduğunu vurgulanmıştır. (17).

**Merkezimizden olgu örnekleri:** Merkezimizde talasemi genetiğinde kullandığımız algoritma şöyledir; önce bilinen ve sık görülen mutasyonlar için, alfa veya beta strip analizi, bilinmeyen mutasyonlar için beta dizi, alfa MLPA,, alfa Dizi, beta MLPA uygulanır. Tanı konulamaz ise, 214 gen içeren anemi paneli veya 20 bin geni içeren tüm ekzom veya tüm genom analizi uygulanmaktadır.

**1. Olgu:** 7 yaşında erkek hasta (HPY) bir yıl önce başlayan solukluk, halsizlik ve sarılık nedeni ile Londra'da hastaneye başvurmuşlar. Ağır anemisi nedeni ile, 3 Ünite ES verilmiş, bir yandan akut hemolitik anemiye açıklayan testler istenmiş. Bir buçuk yıl için

de toplam 16 Ü ES tedavisi alan hastanın kesin tanısı konmamış. Merkezimizi arayarak, hastanın TBOT veya TBT ve G6PD? Tanıları için merkezimize başvurdular. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu, soy geçmişinde Bulgar kökenli bir aile anne ve baba akrabalık yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; solukluk dışında sorunu yoktu. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 9.8 g/dL, Hkt:%28,6,MCV:73,5 fL, MCH:25,4 pg, Trombosit:501 K/ul, Bk: 10.000 K/ul, HbA1: %94,6, Hb A2: %3.3 HbF: %2,1, Ferritin: 1918 ng/dl, Total /Direkt Bilirubin 2.22/0.67 mg/dl ve G6PD:7,59 U/ Hb normaldi. Moleküler genetik incelemesinde; Alfa gen analizinde alfa triplication ( $\alpha\alpha\alpha$  anti3.7 ) ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ),  $\beta$  gen analizinde  $c.25\_26$  delAA Codon -8(-AA) ( $\beta 0$ ) heterozigot, Beta değiştirici genlerinden sadece BCL11A:rs10189857 (A>G): heterozigot idi. G6PD Gen:  $c.1450$  C>T p. Arg484Cys (Hemizigot) idi. Bu bulgular ile Alfa+Beta Talasemi (TBOT)+ G6PD tanısı ile takip önerildi. Özellikle akut hemolitik ataklardan kaçınması için G6PD listesi verildi.

**2. Olgu:** 4yaş erkek hasta (YA), Irak'tan başvurdu. İki yaşından beri solukluk, halsizlik yakınmaları olan hastaya transfüzyon yapılmamış. TBOT veya TBT kesin tanısı için merkezimizde incelemeleri yapıldı. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu, soy geçmişinde Irak kökenli bir aile anne ve baba akrabalık yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; solukluk dışında sorunu yoktu. Laboratuvar incelemesinde; Hb:8.4g/dL, Hkt:%26,9, MCV:53.3 fL, MCH:16.6 pg,Trombosit:642 K/ul, Bk: 7600 K/ul, HbA1: %64.9, Hb A2: %5.0 HbF: %30.1. Moleküler genetik incelemesinde; Alfa gen analizi normal, beta gen analizinde  $c.92+6T>C$  (IVS-1-6 T>C) Portugeze tipi ( $\beta +$ ) homozigot, Beta modifier genlerinden sadece BCL11A:rs10189857 (A>G): homozigot idi. Beta mutasyon tipi ve beta modifier gen homozigotluğu ile, TBOT olarak takibi ve HU kullanılması önerildi.

**3. Olgu:** 7 yaşında kız hasta (BQ) Azerbaycan'dan başvurdu, 3 yaşında başlayan solukluk yakınmaları nedeni ile TBOT veya TBT kesin tanısı için merkezimizde incelemeleri yapıldı. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu, soy geçmişinde Azerbaycan kökenli bir aile anne ve baba akrabalık yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; solukluk dışında sorunu yoktu. Laboratuvar incelemesinde; Hb:9.4 g/dL, Hkt:%30.1,MCV:65.3fL,MCH:16.6 pg, Trombosit:342 K/ul, Bk: 6800 K/ul, HbA1: %68.9,

Hb A2: %3.0 HbF: %28.1 idi. Moleküler genetik incelemesinde; Alfa gen analizinde  $\alpha^3.7\alpha/\alpha$ ,  $\beta$  gen analizinde c.126-29 del CTTT p.F42L fs\*19 (p.Phe42LeufsTer19) (Homozigot)( $\beta+$ ), Beta modifier genlerinden BCL11A:rs10189857 (A>G): Homozigot, HBS1L-MYB:rs28384513 (A>C): Heterozigot idi. Alfa ve Beta mutasyon tipi ve beta modifier gen homozigotluğu ile, TBOT olarak takibi ve HU kullanılması önerildi.

**4. Olgu:** 18 yaşında erkek hasta (HÇ) Antalya'dan başvurdu, 6 yaşından beri anemi ve gelişme geriliği tanısı ile takip edilen hastanın kesin tanısı konulamadığı için merkezimize yönlendirildi. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu, soy geçmişinde Antalya kökenli bir aile anne ve baba akrabalık yoktu. Anne ve baba talasemi taşıyıcısı tanısı olduğunu ifade ettiler. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; kaba yüz, kuduracı göğsü dışında sorunu yoktu. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 13.8 g/dL, Hkt:%43, MCV:81 fL, MCH:25.9 pg, Trombosit:237 K/ul, Bk: 6500 K/ul, HbA1: %97.1, Hb A2: %2.3 HbF: %0.6 idi. Tüm ekzom analizinde, HBB geninde c.82G>T p.(Ala-28Ser) heterozigot, HBD geninde c.179del p.(lys60Arg fs\*2) mutasyonları saptandı. HBB geninde bulunan mutasyon Hb Knossos ve HBD de bulunan mutasyon  $\delta^0$  olarak, böylece Hb Knossos+  $\delta^0$  kombinasyonu tanısı kondu ve gerekli takip önerildi.

**5. Olgu:** 29 yaşında kız hasta (EB) Kıbrıs'tan başvurdu, on yaşından beri solukluk ve halsizlik yakınması olduğu, alfa ve beta gen çalışmaları ile sonuç alınmadığı, kesin tanısının Hb H veya membranopati mi olduğunu tanımlamak için merkezimize başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde mukozalar soluk, skleralar hafif ikterik ve hepat脾-nomegalisi vardı. Laboratuvar incelemesinde; Hb:9.0 g/dL, Hct:%27.7, MCV:82fL, MCH:22.3 pg, Trombosit:223 K/ul, Bk: 8100 K/ul, HbA1: %96.8, Hb A2: %2.0 HbF:1,2 . Tüm ekzom analizinde SPTB geninde c.1912C>T p.(Arg638\*) heterozigot varyant ile Otozomal Dominant Herediter sferositoz Tip-2 tanısı kondu, gerekli takip önerildi.

**6. Olgu:** 20 haftalık hamile anne, prenatal tanı konusunda genetik danışma için İstanbul'dan merkezimize başvurdu, anne  $\alpha$  talasemi taşıyıcısı  $\alpha^{20.5}\alpha/\alpha$ , baba ise  $\beta$  talasemi taşıyıcısı IVS 1.110 G>A idi. Anne ve babanın eksik olan  $\alpha$  dizi ve  $\beta$  delesyon mutasyonları da incelendi, fetus da olası durumlardan en ciddi  $\alpha^{20.5}\alpha/\alpha + \beta$  IVS 1.110 G>A kombinasyonu olacağı, bunun-

da TBOT olarak sorunsuz yaşayabileceği konusunda genetik danışma verildi, prenatal tanı önerilmedi. Doğum sonrası bebek 3 aylık iken, bebeğin laboratuvar incelemesinde Hb: 12.7 g/dL, Hct:%43.4 MCV:81,6 fL, MCH:23.9 pg, Trombosit:253 K/ul, Bk: 9100 K/ul, HbA1: %41.6, Hb A2: %0.8 HbF:%57,6 moleküler incelemesinde;  $\alpha^{20.5}\alpha/\alpha$  / IVS 1.110 G>A mutasyonları saptandı. Bebek beş yıldan beri, anemi sorunu olmadan düzenli izlenmektedir.

**7. Olgu:** 4 aylık erkek hasta (HAI) için kesin tanı konusunda Konya'dan başvurular. Anne IVF yöntemi ile gebe kalıyor, anne  $\beta$  IVS II-1 G>A ( $\beta^0$ ) taşıyıcısı, baba  $\beta$  IVS II-1 G>A ( $\beta^0$ ) taşıyıcısı, anneye gebeliğin 16.haftasında amniosentez yapıyor, fetusun mutasyonu IVS II-1 G>A homozigot ( $\beta^0/\beta^0$ ) bulunuyor, medikal abortus öneriliyor, ancak aile çocuğun alınmasını kabul etmiyor, bebek doğuyor. Bebeğin merkezimize getirdiklerinde muayene bulguları normaldi. Yapılan laboratuvar incelemesinde; laboratuvar incelemesinde Hb: 10.6 g/dL, Hkt:%34.3, MCV:67.3 fL, MCH:20.6 pg, trombosit:476 K/ul, Bk: 13600 K/ul, HbA1: %3.1, Hb A2: %2.6 HbF:%94.3 moleküler incelemesinde;  $\alpha^{3.7}\alpha/\alpha$  / IVS II-1 G>A ( $\beta^0$ ) homozigot mutasyonları saptandı. Anne ve baba alfa gen incelemesinde de baba da  $\alpha^{3.7}\alpha/\alpha$  heterozigot bulundu. Bebeğin Beta modifier genlerinden HBG2:g-158(-C>T), XMN1G-Gamma (Homozigot), BCL11A:rs14277407(G>T)(Heterozigot), BCL11A:rs10189857(A>G)(Heterozigot), HBS1L-MYB:rs28384513 (A>C)(Heterozigot) bulundu. Bebek beş yıldan beri TBOT tanısı ile anemisi olmadan izlenmektedir.

Sonuç olarak; genetik olarak, nadir ve zor talasemi olgularının nadir ve zor olmadığını, ancak geleneksel yöntemlerle tanıda sorunlar yaşanabileceğini bu nedenle yeni nesil dizilemenin nadir talasemi varyasyonları için umut verici bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

#### Kaynaklar

- Canatan D.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  ve  $\gamma$  talasemiler ve ilişkili durumlar . Hemoglobinopati Tanısı (Çeviri Editörü: Karakaş Z.) Barbara J. Bain : Diagnosis of Hemoglobinopathy Third Edition, 2020 John Wiley & Sons Ltd. sayfa 85-184
- Baysal E. Alfa talasemide moleküler yapı, tanı ve yöntemler. Talasemi Sendromları (Editörler: Bozkurt G, Baysal E). Eylül 2019. Lefkoşe. Kıbrıs sayfa:55-92.
- Cao A and Galanello, R. Beta-thalassemia. Genet Med.2010;12(2):61-76.

- Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et.al. Molecular genetics of  $\beta$  -thalassemia: a narrative review. Medicine 2021;100:45(e27522).
- Farashi S and Najmabadi H. Diagnostic pitfalls of less well recognized HbH disease Blood Cells Mol Dis. 2015 Dec;55(4):387-95. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.08.003. Epub 2015 Aug 8.
- Babbs C, Brown J, Horsley SW et.al. ATR-16 syndrome: mechanisms linking monosomy to phenotype. J Med Genet. 2020 Jun;57(6):414-421. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106528. Epub 2020 Jan 31.
- Ünal Ş&Gümrük F: Molecular Spectrum of  $\alpha$ -Thalassemias in Turkey. Turk J Hematol 2015; 32:136-143
- Rund D, Filon D, Oppenheim A et.al. Silent carrier beta-thalassaemia due to a severe beta-globin mutation interacting with other genetic elements. Eur J Pediatr. 1993 Jul;152(7):574-6. doi: 10.1007/BF01954083
- Aguilar-Martinez P, Jourdan E, Brun S et. al.A novel mutation of the beta-globin gene promoter (-102 C>A) and pitfalls in family screening.Am J Hematol. 2007 Dec;82(12):1088-90. doi: 10.1002/ajh.21000.
- Bilgen T, Canatan D, Delibas S et.al. A Novel Mutation in the Promoter Region of the  $\beta$ -Globin Gene: HBB: c.-127G>C. Hemoglobin. 2016 Aug;40(4):280-2. doi: 10.1080/03630269.2016.1193513. Epub 2016 Jun 28.
- Bilgen T, Canatan D, Yunus Arkan A et.al. The effect of HBB: c.\*+96T>C (3'UTR +1570 T>C) on the mild b-thalassemia intermedia phenotype. Turk J Haematol. 2011 Sep 5;28(3):219-22. doi: 10.5152/tjh.2011.57.
- Perera S, Allen A, Rees DC. et.al.Pitfalls in the Diagnosis of  $\beta$ -Thalassemia Intermedia. Hemoglobin. 2021 Jul;45(4):265-268. doi: 10.1080/03630269.2021.1981370. Epub 2021 Oct 6.
- Farashi S, Bayat N, Garous NF et.al. Interaction of an  $\alpha$ -Globin Gene Triplication with  $\beta$ -Globin Gene Mutations in Iranian Patients with  $\beta$ -Thalassemia Intermedia. Hemoglobin. 2015;39(3):201-6. doi: 10.3109/03630269.2015.1027914. Epub 2015 Jun 18.
- Fotzi I, Pegoraro F, Chiocca E et.al.Case Report: Clinical and Hematological Characteristics of  $\epsilon$   $\gamma\delta$  Thalassemia in an Italian Patient Front Pediatr.. 2022 Mar 17; 10:839775. doi: 10.3389/fped.2022.839775. eCollection 2022.
- Lu HY,Orkin SH, Sankaran VG. Fetal Hemoglobin Regulation in Beta-Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2023 Apr;37(2):301-312. doi: 10.1016/j.hoc.2022.12.002.
- Clark BE, Shooter C, Smith F, Brawand D et. al. Next-generation sequencing as a tool for breakpoint analysis in rearrangements of the globin gene clusters. Review Int J Lab Hematol.2017 May;39 Suppl 1:111-120. doi: 10.1111/ijlh.12680.
- Peng C, Zhang H, Ren J et.al. Analysis of rare thalassemia genetic variants based on third-generation sequencing. Sci Rep. 2022 Jun 14;12(1):9907. doi: 10.1038/s41598-022-14038-8



Türk Hematoloji Derneği

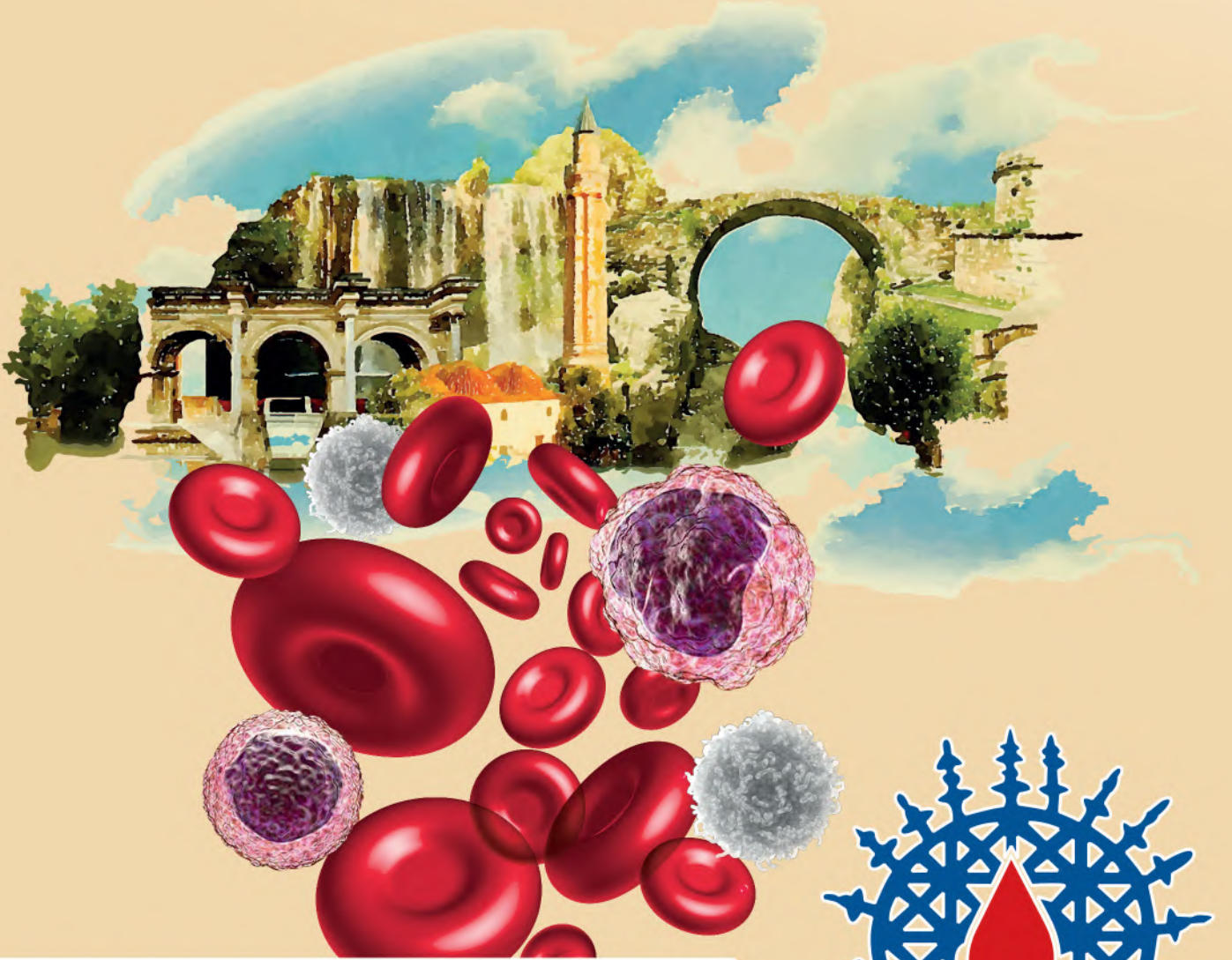
56. Yıl

www.thd.org.tr

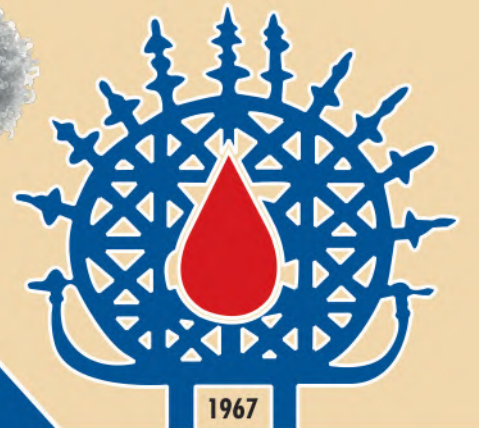
# 49. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2023 • Susesi Otel, ANTALYA

[www.ulusalhematoloji2023.org](http://www.ulusalhematoloji2023.org)



BİLDİRİ VE  
KONUŞMA METİNLERİ KİTABI





## **BİLİMSEL SEKRETERYA**

### **Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi**

Adres: Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8 Çankaya  
– ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97

Faks: +90 312 490 98 68

E-posta: thdofis@thd.org.tr

Web: www.thd.org.tr

### **Türk Hematoloji Derneği Merkez İletişim Bilgileri**

Mall of İstanbul Rezidans Ziya Gökalp Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı 7 A Blok No: 26  
34306 Başakşehir, İSTANBUL

Tel: +90 212 603 66 55

Faks: +90 212 603 66 35



## **KONGRE SEKRETERYASI**

### **Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.**

Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara

Tel: 0 (312) 440 50 11

Faks: 0 (312) 441 45 62

E-posta: info@ulusalhematoloj2022.org

Web: www.serenas.com.tr

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU .....	IV
TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ .....	V
ÖNSÖZ .....	VI
BİLİMSEL PROGRAM .....	VII
BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI .....	XXII
BİLDİRİ LİSTESİ .....	XXV
KONUŞMA METİNLERİ .....	1
<b>BİLDİRİ ÖZETLERİ</b>	
BAŞKANIN SEÇTİKLERİ .....	100
SÖZEL BİLDİRİLER .....	107
TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER .....	163
POSTER BİLDİRİLER .....	187
HOPE MENA ABSTRACTS .....	324
YAZAR DİZİNİ .....	338

## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

<b>BAŞKAN</b>	Muhlis Cem Ar
<b>II. BAŞKAN</b>	Şule Ünal Cangül
<b>GENEL SEKRETER</b>	Reyhan Küçükkaya
<b>ARAŞTIRMA SEKRETERİ</b>	Neslihan Andıç
<b>SAYMAN</b>	Fatih Demirkan
<b>ÜYE</b>	Leylagül Kaynar
<b>ÜYE</b>	Özgür Mehtap

## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan	Sekreterleri
<b>Akut Lösemiler Bilimsel A.K.</b>	<i>Volkan Karakuş</i>	<i>Şebnem Yılmaz Ali Fettah Selin Merih Uurlu Ahmet Şeyhanlı</i>
<b>Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.</b>	<i>Sultan Aydın</i>	<i>Tuğba Belgemen Özer Fatma Aykaş</i>
<b>Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedavileri Bilimsel A. K.</b>	<i>Vildan Özkocaman</i>	<i>İbrahim Ethem Pınar Tuğcan Alp Kırkızlar Nilgün Eroğlu Tekin Aksu</i>
<b>Hematopatoloji Bilimsel A.K.</b>	<i>Sermin Özkal</i>	<i>Fulya Öz Puyan</i>
<b>Hemofili Bilimsel A.K</b>	<i>Ayşegül Ünüvar</i>	<i>Fatma Burcu Belen Apak Aydan Akdeniz Serap Karaman Melike Sezgin Evim Hasan Mücahit Özbaş</i>
<b>Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.</b>	<i>Elif Gülsüm Ümit</i>	<i>Canan Albayrak Hasan Fatih Çakmaklı Atakan Tekinalp Mehmet Baysal</i>
<b>Hücre ve Gen Tedavileri Bilimsel A.K.</b>	<i>Meltem Kurt Yüksel</i>	<i>Tuğrul Elverdi Şahika Zeynep Akı Nur Soyer Mahmut Yeral</i>
<b>İmmünohematoloji Bilimsel A.K.</b>	<i>Mehmet Sönmez</i>	<i>Özlen Bektaş Alpay Yeşilaltay Hüseyin Saffet Beköz</i>
<b>Kemik iliği Yetersizliği Bilimsel A. K.</b>	<i>Anıl Tombak</i>	<i>Ekrem Ünal Mahmut Bakır Koyuncu</i>
<b>Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.</b>	<i>Ahmet Emre Eşkazan</i>	<i>Gürsel Güneş Nergiz Erkut</i>
<b>Laboratuvar Standartları Bilimsel A. K.</b>	<i>İlknur Kozanoğlu</i>	<i>Klara Dalva Gülderen Yanıkkaya Demirel</i>
<b>Multiple Myelom Bilimsel A.K</b>	<i>Meral Beksaç</i>	<i>Ayşe Salihoğlu Güldane Cengiz Seval</i>
<b>Lenfoma Bilimsel A.K.</b>	<i>Elif Birtaş Ateşoğlu</i>	<i>Özgür Mehtap Tayfur Toptaş Erman Öztürk Deniz Gören Ozan Salim</i>
<b>Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Bilimsel A.K.</b>	<i>Beyhan Durak Aras</i>	<i>Özden Hatırnaz Ng Yücel Erbilgin</i>
<b>Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.</b>	<i>Şule Mine Bakanay Öztürk</i>	<i>Turan Bayhan Tekin Güney Aysun Şentürk Yıkılmaz Gülkan Özkan</i>
<b>Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferes Bilimsel A.K.</b>	<i>Neslihan Andıç</i>	<i>Asu Fergün Yılmaz İbrahim Eker Özlem Tüfekçi Sinan Demircioğlu</i>

## ÖNSÖZ

Değerli Kongre Katılımcıları,

Cumhuriyetimizin kuruluşunun 100. , Derneğimizin kuruluşunun 56. yılında düzenlediğimiz 49. Ulusal Hematoloji Kongresine hoş geldiniz. Kongre kapsamında bu sene 10'u sözlü sunu, 5'i tartışmalı poster oturumu olmak üzere toplam 41 bilimsel oturum, 16 uydu sempozyumu bulunmaktadır. Kongremize gönderilen 300'e yakın bildirden hakemlerin değerlendirmesi sonrası 6'sı Başkanın Seçtikleri Oturumunda 60'ı Sözlü Sunu Oturumlarında, 27 tanesi ise Tartışmalı Poster Oturumlarında sunulacaktır. Ayrıca, e-poster olarak kabul edilen çalışmaları ve HOPE MENA (EHA Highlights) Toplantısına gönderilen posterleri kongre boyunca ekranlar üzerinde inceleyebilirsiniz.

Kongre programının hazırlığında emeği geçen herkese, kongre sekreterlerine, kongre organizasyon komitesine, bildirileri değerlendiren değerli üyelerimize, ödül jürisine, bildiri ve konuşma metinleri kitabı editörlerine ve bizleri yalnız bırakmayan oturum başkanları ve konuşmacılar ile siz değerli katılımcılara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

**Prof. Dr. Muhlis Cem Ar**

*Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı*