

Talasemiler

Mehmet Kutlu, Hüseyin Çekmiş, Mesut Başak, Nesrin Osman,
Özgür Açıkgöz, İsa Sevindir, Zeynep Öner Özcan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Talasemiler

Talasemi otozomal resesif kalıtsal bir anemi olup hemoglobin molekülündeki defektif veya yetersiz globin zincir sentezi ile karakterizedir. Bu makalede Türkiye'de de bazı bölgelerde sık görülen talaseminin tarihçe, epidemiyoloji, moleküler ve fizyopatogenezi, klinik ve laboratuvar bulguları, güncel ve eski tedavi yaklaşımları, prognozu ve çok önemli olan talasemili bebek dünyaya gelmesinin önlenmesi için gerekli yaklaşımlar anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Talasemi, hipokrom mikrositer anemi, eradikasyon

ABSTRACT

Thalassemia

Thalassemia is an autosomal recessive hereditary anemia characterized by the defective or insufficient synthesis of the globin chains that make the hemoglobin molecule. We report the history, epidemiology, molecular and physiopathogenesis, clinical and laboratory findings of thalassemia which is frequent in Turkey and all around the world and recent treatment methods, prognosis and prevention of birth of babies with thalassemia.

Key words: thalassemia, hypochromic micrositery anemia, eradication

Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-40

GİRİŞ

Talasemi sendromları alfa veya beta globin biyosentezi kalıtsal bozukluklarıdır. Globin desteğinin azalması hemoglobin tetramerlerinin yapısını azaltır, hipokromi ve mikrositoza neden olur. Tutulmayan globinlerin yapımı normal hızda olduğundan alfa ve beta subünitlerinin dengesiz birikimi oluşur. Dengesiz zincir birikimi klinik fenotipe baskındır. Tutulan globin sentez azalması derecesine bağlı olarak, diğer globin zincirlerinin değişmiş sentezi, diğer anormal globin alellerinin birlikte kalıtımına bağlı olarak klinik şiddet geniş değişkenlik gösterir (1).

TARİHÇE

Talasemi ilk defa 1925'de hayatlarının ilk yıllarında

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Hüseyin Çekmiş
Sütlüce Mahallesi, Halıcıoğlu Caddesi, 2. Hamam Sokak,
Sütlüce Evleri D Blok D: 6 Sütlüce / İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-221-4299

Elektronik posta adresi / E-mail address: jpriest1977@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 11 Nisan 2006/ April 11, 2006

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Mayıs 2006 / May 1, 2006

derin anemi ve splenomegali gelişen bebekleri tanımlayan pediatrist Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu herediter hemolitik anemiye Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi adları verilmiştir. 1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anlamına gelen "thalassemia" adını vermişlerdir. Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı diğer toplumlarda da bulunduğu tesbit edilmiştir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Talasemi dünyada en sık görülen genetik hastalık olarak öngörülmektedir. Oldukça yüksek sıklıkta Akdenizden orta Asya'ya, Hindistan'a, Burma ve güneydoğu Asya'ya kadar yayılmıştır. Alfa talasemi genlerinin en yüksek konsantrasyonu güneydoğu Asya'da ve kökeni Afrika'nın batı kıyısı olan popülasyonda saptanmıştır. Tayland'da %4.8-10 gibi bir insidans bildirilmiştir. 223.000 kişiden birinde alfa talasemi sendromu vardır. Alfa talasemiye bağlı hastalık sıklıkla güneydoğu Asya ve Çin'de

belirgin iken sporadik olanlar Hindistan, Kuveyt, Ortadoğu, Yunanistan, İtalya ve kuzey Avrupa'da saptanmıştır. Suudi Arabistan'ın doğu kıyılarında populasyonun %50'den fazlasında klinik olarak sessiz alfa talasemi vardır ve HbH hastalığı giderek artan sıklıkta görülmektedir. Sardunya'dakilerin %18 kadarı ve Kıbrıs Türkleri'nin %7'sinde alfa +/- talasemi delesyonu vardır. Delesyonsuz olan alfa talasemilerin sıklığı delesyonlu olanların üçte biri kadardır. Siyah Amerikalılarda alfa talasemi relatif olarak daha sıktır, ama nadiren klinik öneme sahiptir. Philadelphia'da doğan siyah infantların %3'ünde elektroforetik ve hematolojik karakteristik değişiklikler vardır ve zenci askerlerin %5,7'sinde heterozigot beta/alfa zincir sentez oranı bulunmuştur. Alfa globin genotipinde olan 211 sağlıklı siyah Amerikalının %27,5 gibi bir bölümünde tek bir alfa globin geni yoktur ve %1,9'unda dört alfa globin geninden ikisinde kayıp söz konusudur. 1970'ler ve 1980'lerde Kamboçya, Laos ve Vietnam'dan gelen yaklaşık iki milyon göçmenin yeniden değerlendirilmesinde Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da semptomatik alfa talasemi sendromunun artan klinik tabloda olduğu belirlenmiştir.

Dünya populasyonunun yaklaşık %3 kadarı (150 milyon) beta talasemi geni taşıyıcısıdır. Bu genler özellikle İtalya ve Yunanistan'da yaşayanlarda daha sıktır. Taşıyıcıların en yüksek prevalansı azalan sıklıkta olmak üzere şu sıradadır; Sardunya (%11-34), Po nehrinin Ferrara yakınındaki delta bölgesinde (%20) ve Sicilya (%10). Yunanistanda prevalans değişkendir. Güney ve orta Kıbrıs'ta olduğu gibi %5'ten az ile yaklaşık %15'e kadar olacak şekildedir. Beta talasemiye kuzey ve batı Afrika'da, Türkiye'de, İran'da ve Suriye'de daha az rastlanmaktadır. Hindistan ve Kürt Yahudilerde, Araplarda (özellikle Suudi Arabistan'da), Pakistan'da ve Hintlilerde de tarif edilmiştir. Güney Asya ve güney Çin'de beta talasemi alfa talasemiden çok daha az görülmektedir. Kuzey Amerika'da talasemi esasen İtalyan ve Yunan kökenli olanlarda ve zencilerde bildirilmiştir. Sağlıklı siyah erkeklerde yapılan bir takipte heterozigot beta talasemi %1,4 oranında saptanmıştır. Beta talasemi Jamaika'da hem Afrikalı hem de doğudan gelen göçmenlerde saptanabilmektedir. Sporadik vakalarda beta talasemi kuzey Avrupalılarda daha önceden hiç Akdeniz veya doğu geçmişi olmasa da saptanabilmektedir. Göç, değişken etnik gruplarla evlilikler ve popülasyonun rölatif büyüme dağılımı talasemi prevalansını değiştirebilmektedir.

Talasemi eski dünyada ve Malezyada dağılımı malar-

ya ile benzerdir, yani potansiyel olarak öldürücü olan genin kısıtlayıcısı olan dengeli polimorfizmi göstermektedir. Bu hipotez giderek artan yaşla birlikte kuzey Libya'daki ve Sicilya'daki giderek artan beta talasemi sıklığının gösterilmesi ile desteklenmektedir. Talasemik kırmızı hücrelerdeki düşük Hb konsantrasyonu malarya paraziti için hayati bir besin kaynağıdır. İlaveten hem HbF hem de HbH, parazitin çoğalmasını engellemektedir (3). Türkiye'de Akdeniz bölgesinde daha önceden yapılmış çalışmalarda olduğu gibi Çukurova Üniversitesi'nin 1999 yılında İçel ilinde yaptığı çalışma beta talasemi taşıyıcı oranının İçel ilinde yüksek olduğunu göstermiştir (Tablo 1) (4).

Tablo 1: İçel ili ilçe düzeyinde elde edilmiş tarama sonuçları

İlçe	Olgu sayısı	Beta talasemi taşıyıcısı	%
Mersin	1574	69	4,4
Silifke	981	38	3,8
Erdemli	20	-	0
Mut	108	1	1,0
Tarsus	4063	103	2,5
Toplam	6746	211	3,1

PATOGENEZ

1) MOLEKÜLER PATOGENEZ

ALFA TALASEMİLER

Her bireyin genomunda 16. kromozomların her birinde iki tane olmak üzere alfa globin geninin dört kopyası bulunur (5). Alfa talasemide en sık rastlanılan patoloji gen delesyonudur. Dört alfa geninden bir tanesi delesyona uğradığında sessiz talasemi veya alfa talasemi-2, iki alfa geni delesyona uğradığında alfa talasemi taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1, üç alfa geni delesyona uğradığında Hb H hastalığı, dört alfa geni de delesyona uğradıysa Hb Bart's hidrops fetalis hastalığı ortaya çıkar. Alfa genindeki delesyon tek gene aitse 5 kb den daha küçük bir delesyon vardır. En sık rastlanılan 3.7 ve 4.2 kb delesyonlardır. Ülkemizde de 3.7 daha yaygın olmak üzere her iki delesyon da vardır. Bazı tek nokta mutasyonları da alfa talasemi neden olabilir. Poli-A bölgesindeki tek nokta mutasyonları ise taşıyıcılarda sessiz talasemi gibi bulgu verdiği halde homozigot şekli Hb H hastalığına neden olur. Beş kb den daha büyük delesyonlarda iki alfa geni de delesyona uğrar. Bu tür delesyonların büyüklüğü çok

heterojendir. Türkiyede 17.5 , 20.5 , 26 kb olmak üzere birbirinden farklı üç büyük delesyon tarif edilmiştir (6,7).

BETA TALASEMİLER

Her bireyin genomunda 11 no'lu kromozomun üzerinde her bir homolog kromozom üzerinde birer tane olmak üzere iki tanedir. Eğer bir tane hatalı beta globin geni varsa beta talasemi minor veya beta talasemi taşıyıcısı, iki gende hatalı ise beta talasemi major hastalığı meydana gelir (5).

Beta talasemide genel moleküler patoloji beta gen bölgesindeki tek nokta mutasyonudur (6). Ülkemizde talasemi mutasyonları çok heterojendir. Toplam 35'in üzerinde mutasyon olduğu bilinmektedir. Mutasyonların dağılımı büyük farklılıklar göstermez (8). Beta talasemide tanımlanan mutasyonlar Tablo 2'de tanımlanmıştır (9).

Tablo 2: Beta talasemilerde tanımlanan mutasyonlar

Mutasyon tipleri	Mutasyon Oranı
*Transkripsiyon mutasyonları (Promotor Bölge mutasyonları)	19
*RNA Processing Mutasyonları	
Birleşme yerine yakın(splice junction) değişiklikleri	2
Konsensus bölgesi nükleotit değişiklikleri	15
Intron değişiklikleri	6
Kriptik yerlerin aktivasyonu	4
*Nonsense veya Frameshift Mutasyonlar	
Nonsense	13
Frameshift	32
*Poliadenilasyon mutasyonları	6
*Cap site	3
*Başlangıç kodon Mutasyonları	3
*Hiperunstable globinler	13
*Talasemik hemoglobinler	5
Toplam	131

BETA TALASEMİ İNTERMEDİA

Bilinen bazı hafif mutasyon tiplerinin homozigotluğu veya hafif ve ağır moleküler defektlerin çift heterozigotluğu orta bir klinik seyir ile karakterize olabilirler. Zencilerde beta talasemi intermedianın en sık nedenini -88(C-T) , -29(A-G) gibi promotor bölge mutasyonları oluşturur. Buna karşın Akdeniz ülkelerinde ise homozigot IVS1-6(T-C) defekti sıklıkla beta talasemi intermedia'ya neden olur (9). Beta talasemiye neden olan moleküler mekanizmalar Tablo 3'de tanımlanmıştır (9).

Tablo 3: Beta talasemi intermediada tanımlanan moleküler mekanizmalar

Hafif beta talasemi mutasyonlarının homozigotluğu
Transkripsiyon mutasyonları(Promotor)
88 (C-T)
87 (C-G)
31 (A-G)
30 (T-A)
29 (A-G)
Kritik yapışma yeri aktivasyonu
Codon 19 (A-G) (Hb Malay)
Codon 24 (T-A)
Codon 26 (G-A) (HbE)
Codon 27 (G-T) (Hb Knossos)
IVS 1-6 (T-C) Mutasyonu
Poliadenilasyon sinyal mutasyonları
AATAAA-AACAAA
AATAAA-AATAAG
AATAAA-AATGAA
AATAAA-AATAGA
AATAAA-A(-AATAA)
Silent Beta talasemi ve diğer mutasyonların interaksiyonu
101 (C-T)
Diğerleri:
530 (+ATA/-T)
+6(C-G) Terminasyon kodonu
Cap site +1 (A-C)
Globin zincir imbalansını modifiye eden faktörlerin varlığı
Alfa talasemi + homozigot beta talasemi
Yüksek Hb F sentezi
158 (C-T)
Heterosellüler HPFH
Sigma beta – talasemi
FSC8
IVSII-I
Alfa gen triplikasyonu + heterozigot beta talasemi

2) FİZYOLOGENİZ

Beta talasemide moleküler bozukluk beta zincirinin hiç yapılmamasına veya az yapılmasına neden olur. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için alfa zincir lehine bir zincir dengesizliği olur. Hemoglobinin sentezinde kullanılmayan alfa zincirleri, büyük intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çöker. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır (ineffektif eritropoez). Dolaşıma geçen alfa zincir inklüzyonları ihtiva eden olgunlaşmış kırmızı seri hücreleri yaşam sürele-

rini tamamlamadan, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken harap olur. Anormal kırmızı seri hücreleri daima dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar. Böylece gelişen splenomegali anemiye katkısı olan plazma volümünün artışına ve hipersplenizme neden olur. Anemi böbreklerden eritropoietin yapımının artışı için bir uyarandır. Eritropoietin etkisiyle kemik iliği aktivitesinin artışına bağlı olarak kafatası ve ekstremiteler kemiklerinde genişleme ile ilgili deformiteler oluşur (2). Anormallik globin genlerinden herhangi birinde olabilir. Ancak yalnızca alfa ve beta globin genlerini etkileyenler klinik açıdan önemlidir, talasemiler Tablo 4'te sınıflandırılmıştır (10).

dirler. Hb H'li hastaların aile incelemesi sırasında tespit edilirler.

b) Ağır alfa taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1:

İki alfa geninde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulgulara benzer bulgular gözlenir.

c) Hb H hastalığı:

Dört alfa geninden üçünde parsiyel veya tam delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır (9). HbH hastalığında klinik bulgular talasemi intermedia veya ondan daha hafif bir tabloya yol açar. Genel olarak hastalara tanı geç olarak yirmili yaşlarda konur. Hastaların hafif spleno-

Tablo 4: Talasemilerin sınıflandırılması

	Alfa Globin Genleri(n)	Anormal Hemogloblin	Olağan Hemogloblin	Klinik Şiddet
Alfa talasemiler				
Alfa 2 Heterozigot	3	Bart(gama4) (?)	Normal	Semptomsuz
Alfa 2 Homozigot	2	Bart(gama4)	Hafif anemi	Semptomsuz
Alfa 1 Heterozigot	2	Bart(gama4)	Hafif anemi	Semptomsuz
Alfa 1/Alfa 2 Çift Heterozigot	1	Hb H,Bart(gama4)	Orta derecede anemi, Heinz'a benzer cisimler	Hafif
Alfa 1 Homozigot	0	Tümü Bart	Hidrops fetalis	Şiddetli
Beta talasemiler				
Beta(0) veya Beta(+) Heterozigot	4	A2 Yüksek	Hafif Anemi	Hafif
Beta(0)/Beta(+), Beta(+)/Beta(+) Çift Heterozigot	4	F Yüksek A2 Yüksek	Orta-anlamli derece hipokromik anemi	Orta derece
Beta(0) Homozigot	4	Yüksek F%'si	Çokağır hipokromik	Ağır

KLİNİK

ALFA TALASEMİLER

a) Sessiz (hafif) alfa taşıyıcılığı (alfa talasemi-2):

Dört alfa geninden birinde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Bu hastalar genellikle klinik ve hematolojik olarak tamamen normal-

megalileri, sarılıkları vardır. Genellikle bu hastalar bu nedenle gastroenteroloji bölümlerine başvururlar. Hastalarda safra taşı da bulunabilir. Hastalarda yüz görünümünde bir özellik veya gelişme geriliği yoktur (7).

d) Hidrops fetalis:

Dört alfa genini dördünde de tam veya kısmi delesyon veya fonksiyon kaybı Hb Barts'a bağlı hidrops fetali-

se neden olur. Hb Barts'ın oksijene olan affinitesinin çok yüksek olması nedeniyle fetuslar genellikle hipoksiye bağlı ölü doğarlar veya doğumdan sonraki birkaç saat içinde kalp yetmezliğinden kaybedilirler (9).

BETA TALASEMİLER

a) Beta Talasemi Major:

Doğumda normal olan bebeklerde genellikle üç ay- lıktan sonra anemi belirir ve Hb düzeyleri çoğunda ilk altı ay ile bir yıl arasında transfüzyon gerektirecek düzeylere iner. Talasemi majorlu hastalar aileleri tarafından çok değişik klinik yakınmalar ile getirilmelerine rağmen, klinikte sıklıkla saptanan bulgular anemi ya da hepatosplenomegalidir. Uygun transfüzyon yapılmayan hastalarda Cooley anemisinin tipik bulguları ortaya çıkar. Bunlar büyüme gelişme geriliği, burun kökünde basıklık, maksillaların belirginleşmesi ve mongoloid yüz görünümü şeklinde olabilir. Bu kemik değişiklikleri kafa, uzun kemik ve parmaklarda karakteristik radyolojik bulgular ile birliktedir. Yine uygun tedavi almayan hastalarda hepatosplenomegali, cilt pigmentasyonunda artma gözlenir. Ateş, zayıflama, hiperürisemi de hipermetabolik duruma bağlı olarak gözlenebilmektedir. Bu çocuklarda enfeksiyona olan yatkınlık ölüme neden olabilmektedir. Artmış eritroid aktiviteye bağlı olarak folik asit eksikliği sık olarak meydana gelmektedir. Kemik iliği genişlemesine bağlı uzun kemik kortekslerindeki incelmeden dolayı spontan kırıklar olur. Maksiller kemikteki deformitelere bağlı olarak diş problemleri ile ısırma ve çiğneme bozuklukları gelişir. Ekstra meduller hematopoietik dokuların lokalizasyonlarına bağlı olarak nörolojik bulgular görülebilmektedir.

Epistaksis ve hemostatik diğer problemler karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak gelişir ve daha çok koagülasyon faktörleri sentez bozukluğu sonucu oluşur. Renal tubuler dilatasyona bağlı böbreklerde büyüme, orta derecede proteinüri ve mikroskopik hematüri, interstisyel nefrit, demir depolanmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı hiponatremik ve hipokloremik alkaloz da gelişebilir. Büyük yaşlardaki hastalarda safra taşları, kolelit ve diyare oluşabilir. Bacak ülserleri, pubertal gelişmenin gecikmesi veya olmaması, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, tiroid ve paratiroid fonksiyon bozuklukları da çok nadir değildir.

b) Beta Talasemi Intermedia:

Kan transfüzyon gereksinimi olmaksızın Hb düzeyinin

7 gr/dl veya üzerinde tutabilen hastalara talasemi intermedia denir. Aneminin derecesi hipersplenizm, enfeksiyon varlığı veya folat eksikliği gibi nedenlerle ağırlaşmakta ve çok değişkenlik göstermektedir. Genellikle kan transfüzyon gereksinimi yoktur. Parvovirus veya diğer enfeksiyonlara bağlı aplastik krizler olabilmekte ve buna bağlı olarak da hayatı tehdit eden anemi görülebilmektedir. Talasemi Intermedia (TI) hastalarının bazıları normal büyüme, gelişme ve seksüel maturasyon göstererek erişkin yaşa kadar ulaştıkları halde bazı TI'li hastalarda kardiyomegali, osteoporoz, kırıklar, artrit, splenomegali ve hipersplenizm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar talasemi majordaki gibi Hb seviyesini normal düzeylerde idame ettirip endojen eritropoezi suprese edecek şekilde transfüzyon programları ile önlenilmektedir.

c) Beta Talasemi Minor:

Genellikle klinik olarak asemptomatikdirler (9).

LABORATUAR BULGULARI

ALFA TALASEMİLER

a) Sessiz (hafif) alfa taşıyıcılığı (Alfa talasemi-2):

Yenidoğan devresinde kordon kanında %2-5 oranında Hb Barts tespit edilir. Bu da ilk üç aydan sonra kaybolur. Yeni doğan devresi dışında bunların tesbiti ancak in-vitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile yapılır.

b) Ağır alfa taşıyıcılığı (Alfa talasemi-1):

HbA2 düzeyleri normal veya normalden düşüktür. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve bazofilik stipling vardır. OEVD düşüktür. Yenidoğan devresinde %5-10 oranında Hb Barts vardır. Hb Barts daha sonra kaybolur, 6 aydan sonra görülmez. İn vitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile kesin tanı konur.

c) HbH Hastalığı:

Periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve target hücreleri vardır. Eritrositlerin parlak Krezil mavisi ile inkübe edilmesi sonucu eritrositlerde inklüzyonlar görülür. Yenidoğan devresinde Hb elektroforezinde %20-40 oranında Hb Barts tespit edilir. Daha sonra Hb Barts'ın yerini %5-30 oranında HbH alır. İn vitro Hb zincir sentezinde alfa zincir sentezinde azalma görülmesiyle ve DNA çalışmaları ile kesin tanı konur (9).

d) Hidrops fetalis:

Fetuslar genellikle hipoksiye bağlı ölü doğar.

BETA TALASEMİLER**a) Beta Talasemi Major:**

Periferik kan yaymasında eritrosit değişiklikleri çok belirgindir. Ağır hipokromi ve mikrositoza ek olarak poikilositoz, anizositoz ve target hücreleri mevcuttur, ayrıca çok sayıda çekirdekli eritrositler (normoblast) görülür. Transfüzyon yapılmazsa Hb düzeyi 5g/dl'nin altındadır. Serum demiri yüksek, demir bağlama kapasitesi azalmıştır. Hemoliz nedeniyle indirekt bilirubin ve yetersiz eritropoezin belirtisi olarak LDH yüksektir. Hb Elektroforezinde %50-90 HbF görülmesi tanı koydurucudur. HbA2 %7'ye kadar yükselebilir. HbA2 normal düzeyde bile olsa HbA'ya oranı çok artmıştır (11).

b) Beta Talasemi Intermedia:

Periferik kan bulguları ve eritrosit indeksleri beta talasemi majorde olduğu gibidir. Ancak Hb elektroforezinde HbA ,HbF ve HbA2 seviyeleri değişkenlik göstermektedir (9).

c) Beta Talasemi Minor:

Hb elektroforezi vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3.4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF'de %2-6 arasında hafif artış görülür. Az sayıda vakada ise HbA2 düzeyi normal, ancak HbF %5-15 oranlarında artmıştır (11). Periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target cell ve bazofilik stipling olabilir (9).

TEDAVİ

Talasemi majorde 1960'lı yıllarda anemi ve hipoksiyi düzeltmek amacı ile Hb düzeyini ortalama 6-7g/dl civarında tutulmak istenirdi. Ancak 1970'li yıllarda transfüzyonlara bağlı demir birikimini önlemek amacı ile transfüzyon tedavisine ek olarak şelasyon tedavisi devreye girmiştir (9).

GÜNCEL TEDAVİ

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu hemoglobin seviyesini 10 g/dl'nin üzerinde tutmak içindir. Bu transfüzyonun belirgin klinik yararı normal aktivite sağlaması ve progresif olarak kemik iliği genişlemesini önlemesidir. Transfüzyonlar her 4-5 haftada bir gereklidir.

Hemosiderozis uzamış transfüzyon tedavisinin istenmeyen ve fatal neticesidir. Çünkü her 200 ml eritrosit süspansiyonunda 200 mg demir vardır ve fizyolojik olarak atılamaz. Demir, demir bağlayan ajanlarla, özellikle

desferoksamine ile (ki bu parenteral verilmelidir) düşürülebilir. Desferoksamine subkutan olarak geceleri 8-12 saatte pompa ile verilmelidir. Kronik şelasyon programı, eğer hasta bu rejime ayak uydurabilirse hastalığın kötü prognozunu geri çevirebilir. Demir bağlayıcı ajanlar, özellikle oral alınabilenler klinik test aşamasındadır. Eğer etkin ve güvenilir ise bu yeni ilaçlar şelasyon tedavisine kompliyansı arttırır ve belirgin olarak hemosiderozis insidansını kronik transfüzyon alan hastalarda azaltır.

Splenektomi organın boyutu veya sekonder hipersplenizm sebebi ile sıklıkla gerekir. Ama esas hematolojik hastalık üzerine etkili değildir. Pnömonokok aşısı ile immunizasyon endikedir ve profilaktik olarak penisilin tedavisi bazı uzmanlar tarafından önerilmektedir.

Kemik iliği transplantasyonu 400'den fazla talasemili çocukta HLA uyumlu ve kısmen uyumsuz akrabalarından uygulanmıştır. Toksisiteden erken ölüm ve graft versus host hastalığı oranı gençlerde hepatik disfonksiyon yoksa düşüktür (%10'dan az). Ölüm riski yaşlı hastalarda, özellikle de karaciğer fonksiyon testleri hemosiderozise bağlı olarak bozulmuşsa daha fazladır. HLA uyumlu sağlıklı akrabalar varsa özellikle de hemosiderozis semptomları yoksa kemik iliği transplantasyonu düşünülmelidir (12). Kemik iliği transplantasyonu klasik kemik iliği, periferik kandan kök hücre nakli ve kordon kanından kök hücre nakli şeklinde olabilir (13,14).

Anormal beta globin geni tedavisi halen aktif olarak araştırılmaktadır (11). İntrauterin transplantasyon deneme aşamasındadır (15).

TEDAVİDE YENİ UYGULAMALAR

Gama globin genlerinin farmakolojik reaktivasyonu beta talasemi sendromlarının tedavisinde ve orak hücreli anemi tedavisinde önemli bir umut kaynağıdır. Gama globin ekspresyonu gelişim regülasyonu ile gama genlerindeki 5' flanklayıcı bölgelerin metilasyonu arasındaki temporal ilişkinin gösterilmesi bu genlerin reaktivasyonu konusunu gündeme getirmiştir.

5-Azasitidin bir sitidin analogudur. Yeni sentez edilen bir DNA'ya girdiğinde yaygın demetilasyona sebep olmaktadır. Bu ilaç doku kültürlerinde baskılanmış genlerin reaktif edilmesi için ve globin gen yapımı insanlardakine benzer olan babunlarda gama globin sentezinde belirgin artışa sebep olması için bulunmuştur. Kısa dönem kullanımı ile gama globin sentezi 4-7 kat artmaktadır. Bu yanıt talasemki hastalarda artan retikülosit sayısı ve Hb konsantrasyonu ile birliktedir. 5-Azasitidin'in etki-

si HbF sentezi üzerine demetilasyon özelliği üzerinden olabilir, ama başka etki mekanizmaları da aranmaktadır. Diğer antimetabolitler gibi 5-Azasitidin siklustaki hücreleri öldürmeyi seçer, HbF sentezinde baskın olan primitif eritroid öncülerin oluşumuna müsaade etmektedir. DNA metilasyonunu inhibe etmese de hidroksiüre de hem primatlarda hem de orak hücreli anemisi olanlarda gama globin sentezine yol açar. Klinik çalışmalarda bu ajanların kullanımı bunların karsinojenik potansiyellerinden dolayı istenmemektedir. Ancak gen ekspresyonunu artırıcı özelliklerinin tanınması ile beklentilerimizi arttırdıkları için daha az toksik ilaçlar ortaya çıkarılabilir.

Hemoglobinopatiler gen tedavisi için ideal adaylardır. Günümüzde klinisyenler globin genlerini kemik iliğine yerleştirebilmekte ve ekspresyonlarını regüle edebilmektedir. Retrovirus aracılı gen transferi büyük umut veren bir tekniktir. Genomun retrovirus tarafından bir kopyasının sentezi yapılır ve bu daha sonra konak DNA'sına yerleştirilir. Retroviral vektörlerin kök hücre öncülerine yerleştirilmesi ve klonlanmış genlerin ekspresyonu kemik iliğinin genetik defekti düzeltilmiş genler ile dolmasına izin verebilir. Ancak genler yabancı hücrelere yerleştirilebilir veya gen ekspresyonu regüle edilirken daha büyük sorunlarla karşı karşıya kalabiliriz (3).

ERADİKASYON VE PRENATAL TANI

Talasemi minörün gerçek önemi genetik danışmanlık açısından. Anne ve babada talasemi minör varsa do-

ğacak çocukların %25'inin homozigot ve talasemi major olma riski vardır (Tablo 5). Günümüzde prenatal tanı konulabilmekte ve medikal abortus uygulanabilmektedir (11).

Hastalığın eradikasyonu için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taranmaları ve taşıyıcı sapta-
nanların eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Konferanslar, seminer ve kongreler ile insidansın yoğun olduğu bölgelerdeki halk ve tıp mensupları bilgilendirilmelidir.

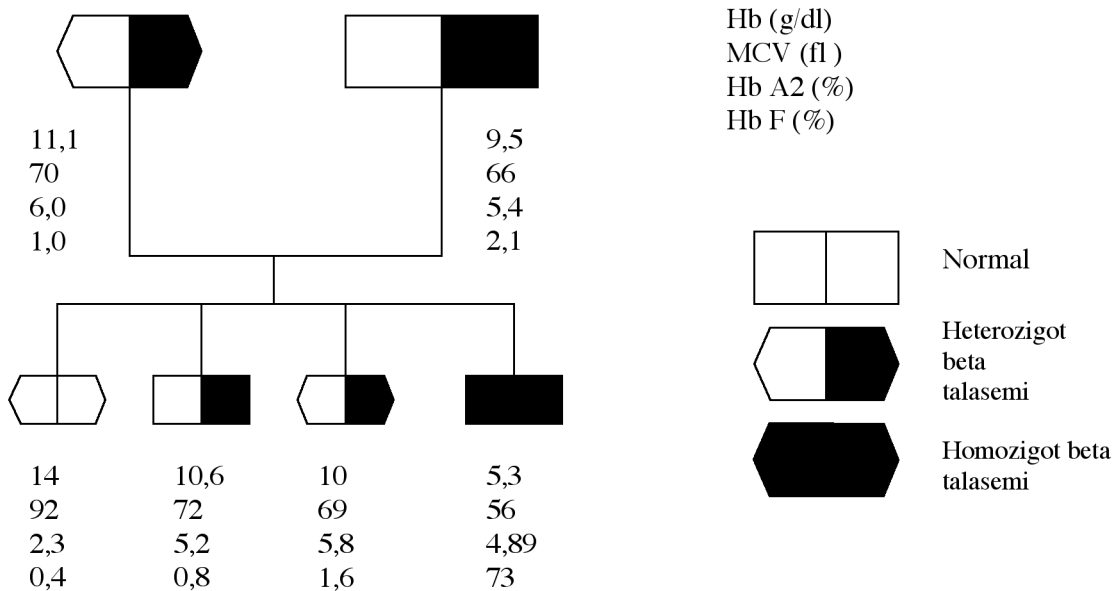
Beta talasemili çocuk doğumları; talasemi taşıyıcılarının bulunması ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde Prenatal Tanı Merkezlerine başvurularını sağlamak ile önlenabilir.

İlk kez 1975 yılında gebeliğin 18-22 haftaları arasında fetal kan örneği alınarak in vitro hemoglobin zincir sentezi ile t/b oranı bakılarak prenatal tanı konulmuştur. Ancak, son yıllarda DNA analiz yöntemleri ile fetal koryon vilusu örneklerinden DNA izole edilerek beta talasemi mutasyonları incelenmektedir. Bu yöntemlerin avantajı, gebeliğin 9.-10. haftalarında uygulanabilir olmasıdır (9).

PROGNOZ

Hastalığın seyri, hastanın uygun transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alıp almamasına bağlıdır. Uygun transfüzyon ve şelasyon tedavisi almayan hastalarda yaşam

Tablo 5: Beta talasemide kalıtım



beklentisi 5 yaşın altındadır. Bu hastalar genellikle anemi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliğinden kaybedilir.

Yalnızca kan transfüzyonları ile tedavi edilen hastalar 10 yaşlarına kadar yaşarlar. Ancak ağır hemosiderozis komplikasyonları da gelişir. Belirli aralıklarla yapılan kan transfüzyonları ile Hb düzeyi normal seviyelerde tutulan ve iyi şelasyon alan hastaların büyüme ve gelişmeleri normaldir.

Talasemi majorlül hastalarda en sık ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Kan transfüzyonları ile Hb düzeyi normal düzeylerde tutularak kalpteki büyüme azaltılabilir. Fakat tekrarlayan transfüzyonlara bağlı olarak hayatın ikinci on yılında kardiyak hemosiderozis sonucu kardiyak problemler ön safhaya geçmekte, aritmi ve dirençli kalp yetmezliğinden dolayı hastalar kaybedilebilmektedirler (9).

SONUÇ

Genel olarak beta talasemi majorlu bir çocuğa sahip

olma riski bulunan ebeveynler, basit laboratuvar ölçümleri sayesinde, hipokrom mikrositer eritrosit indeksleri göstermeleriyle dikkat çekerler. Bu durumda demir eksikliği anemisi bertaraf edilmelidir.

Günümüzde intrauterin hayatta fetusun anormal hemoglobin ve/veya talasemi olup olmadığının tayini mümkündür. Bu tip tanı için fetal kan örneğinin alınması bazen fetus ölümüyle sonuçlandığından, bunun yerine amnios sıvısında mevcut fetal hücrelerin veya koryon villüslerinin DNA'sı direkt olarak incelenir. Bu teknik fetus kaybını %0,1'in altına indirmiş ve kesin tanı şansını %95'in üzerine çıkarmıştır (2).

Bu çalışmalar sonucunda varılması gereken nokta, özellikle kalıtsal kan hastalıkları taşıyıcılarının yoğun olduğu yörelerde; toplumun eğitilmesi, bilinçlendirilmesi, muhtemel taşıyıcıların ortaya çıkarılması, genetik danışmanlık ve prenatal tanının birlikte uygulanması ile hastalıklı bireylerin dünyaya gelmelerini önleyecek tedbirlerin alınması olarak düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Braunwald E, Fauci A, Kasper D. Talasemi sendromları. In Sağlıker Y, Sarıca Y, Inal T (çevirenler) Harrison iç hastalıkları prensipleri. 15. Edisyon, İstanbul; Nobel matbaacılık 2004: s. 672.
- Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. In Günçağ D (Editör) Klinik Hematoloji, İstanbul; Nobel Matbaacılık 2003: s. 137-147.
- Lee R, Bithell T, Foerster J. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In Lee R (Editor) Wintrobe's clinical hematology, Volume 1, Ninth Edition, Pennsylvania; Williams and Wilkins 1993: s. 1102-1133.
- Kılınç M, Koçak F, Yüreğir G. İçel ilinde Orak hücre anemisi ve beta talasemi taşıyıcılık sıklığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999; 24: 62-65.
- Harvey RA, Champe PC. Talasemiler. In Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Çevirenler) Biyokimya 2. Baskı, İstanbul; Tayf Ofset 1997: s. 37.
- Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes, 4th edition, Oxford; Blackwell Scientific Publications, 2001.
- Oner C, Gurgey A, Oner R, Balkan H, Gumruk F, Baysal E, Altay C. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21: 41-51.
- Altay Ç. The Frequency and Distribution Pattern of β -Thalassemia Mutations in Turkey. Turkish Journal Haematol 2002; 19: 309-315.
- İliçin G, Biberoglu G, Süleymanlar G (Editörler). Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Talasemi. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi 2003: s.1847-1853.
- Andreoli T, Carpenter C, Benetti J. Hemoglobin molekülünün stabilitesindeki değişiklikler. In Çalangu S, Siva A, Tuzcu M (Çevirenler) Cecil Essential of Medicine. 4. Edisyon, İstanbul; Çevik matbaa 1977: s. 387.
- Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Talasemiler. In Pediatri. Üçüncü baskı, Cilt 2, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2002: s.1059-1061.
- McMillan A, Deangelis C, Feigin R. Thalassemias. In McMillan A (editor) Oski's Pediatrics: Principles and practice, 3rd edition, 1999: s.1451-1453.
- Olivieri N. The Beta Thalassemias. New Eng J Med 1999; 341: 99-109.
- Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of Thalassemia by bone marrow transplantation. Blood Rev 2002; 16:81-85.
- Carr S, Rubin L, Dixon D, Star J, Dailey J. Intrauterine therapy for homozygous alpha thalassemia. Obstet Gynecol 1995; 85 : 876-879.