

TALASEMİ INTERMEDIA İZLEMİ VE KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ

Doç. Dr. Canan Vergin

Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, İZMİR
e-mail: cvergin@gmail.com

ABSTRACT

Thalassaemia intermedia is a clinical condition of intermediate gravity between thalassaemia minor, and thalassaemia major. The clinical picture can be very variable from a mild anemia to the severe form. Blood transfusion and chelation are necessary in some of the patients, in order to promote growth and prevent bone deformities. Therapeutic measures must be tailored for each patient according to the severity of the disease and the spectrum of complications such as pulmonary hypertension, thrombotic events, bone deformities and fractures, extramedullary hemopoiesis.

β -talasemi, β -globin sentezinde azalma ile karakterize heterojen, kalıtsal bir hemoglobin bozukluğu olup, klinik ağırlığına göre talasemi major ve talasemi intermedia olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Talasemi intermedia minordan ağır, majordan hafif klinik seyir gösteren hastalar için ilk kez Rietti-Griepi-Michelli tarafından 1955 yılında tanımlanmıştır. Son 10 yılda moleküler temelde gelişmelerle talasemi intermedia fenotipine yol açan genetik mutasyonlar belirlenmiştir (3,33). Tanı yaşının transfüzyon bağımlılığının iyi bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (5). Talasemi intermedia beta globin protein yapımının kısmi supresyonuna yol açan defektif bir genle oluşur. Hastalıkta eritrositlerin yaşam süresi anemiye yol açacak kadar kısalmıştır, ancak düzenli kan transfüzyonu gerekmemektedir. Klinik fenotip talasemi minor (heterozigot durum) ve major (homozigot durum) arasındadır. Hastalığın yetişkinlik dönemine kadar tamamen asemptomatik formdan, 2-6 yaşlar arasında büyüme ve gelişme geriliğine yol açan forma kadar geniş bir klinik spektrumu vardır. Talasemi major ve talasemi intermedia ayırıcı tanısı klinik, hematolojik, genetik ve moleküler kriterlere dayanılarak yapılır (Tablo 1) (33). Ağır ve daha hafif olguların ayırt edilebilmesi için fenotipik skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2) (21).

Tablo 1. Talasemi major ve talasemi intermedia ayırıcı tanısı

Klinik	Talasemi major	Talasemi intermedia
Başvuru	<2	>2
Hb düzeyi (g/dl)	6-7	8-10
KC/dalakta büyüme	ağır	orta-ağır
Hematolojik		
HbF (%)	>50	10-50 (%100 olabilir)
HbA2 (%)	<4	>4
Genetik		
Ebeveyn	her iki taşıyıcıda HbA2↑	1 ya da 2 atipik taşıyıcı * HbF↑, sınırda HbA2
Moleküler		
Mutasyon tipi	ağır	hafif/sessiz
Eşlik eden α talasemi	yok	var
HPFH	yok	var
$\delta\beta$ -talasemi	yok	var
G γ X m n1 polimorfizm	yok	var

Tablo 2. Talasemili olguların ağırlığının belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemi

Sınıflandırma	Skor
Tanı yaşı	
2 yaştan sonra	1
6 ay-2 yaş arası	2
< 6 ay	3
Karaciğer	
Palpe edilmiyor, ya da tam sınırdadır	0
2-4 cm	1
> 4-6 cm	2
> 6 cm	3
Dalak	
Palpe edilmiyor	0
Tam sınırdadır palpabl	1
1-4 cm	2
> 4-6 cm	3
> 6 cm	4
Bazal Hb (tanıda ya da transfüzyon öncesi)	
> 10 g/dl	0
8-10 g/dl	1
5-8 g/dl	2
<5 g/dl, ya da düzenli transfüzyon	3

Ağırlık indeksi:

- > 8= Talasemi major
 ≤ 8= Talasemi intermedia

MOLEKÜLER TEMEL

Talasemi hemoglobinin α ve β globin zincirleri arasında dengesizlikle oluşur. **B**-talasemi intermedialı olgularda dengesizlik talasemi traitten daha ağır, talasemi majordan daha hafiftir. Çoğu hastada her iki globin lokusunu etkileyen homozigot ya da bileşik heterozigot durumu vardır.

Üç temel nedeni vardır:

1. Hafif (β^+) mutasyonu
2. G γ - promoter bölgesinde HbF artışıyla ilişkili Xmn-I enzim polimorfizminin varlığı
3. Beraberinde α -talasemi varlığı

α -globin zincirinde artmış yapım beta heterozigozitesi ile ilişkili triplicated alfa genotipi ve beta ve delta beta talasemi etkileşimine neden olur (4,33)

Talasemi intermedialı 73 hastada hastaların %68'inde hafif β^+ mutasyonu (IVS-1-6, Cd 29, -88, -87); %26'sında Xmn I polimorfizmi (Cd 8, IVS 2-1, Cd 30 (G→ C)) saptanmıştır. Aynı anda alfa globin delesyonu nadir görülür (Tablo 2) (3,27). Talasemi intermedialı hastalarda genotip analizi yapmak önemlidir, böylece hafif hastalığın erken tanısı konularak düzenli kan transfüzyonlarının verilmesi önlenir. Genetik ve çevresel faktörlere bağlı genotipe göre fenotipi öngörmek hala zordur (3,33,37) Hastalıkta beta globin lokusunda çeşitli genetik alleller beta zincir sentezinde belirgin azalmaya yol açmakta (primer genetik modifier), anormal alfa veya gama zincir genlerinin kalıtımına bağlı aşırı miktarda alfa zincirleri direkt etkili (sekonder genetik modifier) olmaktadır (37,40). Ayrıca klinik ekspresyonu etkileyen kemik, demir ve bilirubin metabolizmasında yer alan

lokusta oluşan polimorfizmler (üçüncül modifier) ve çevresel faktörler (sosyal durum, beslenme ve uygun tıbbi bakım) hastalık seyrini etkilemektedir (37,40).

Tablo 2. Talasemi intermedialı hastalarda sık rastlanan mutasyonlar:

KUVEYT	TÜRKİYE
Homozigot	
IVS-1-2 (G→A)	CD 8 (-AA)
IVS-1-6 (T→C)	IVS-2-1 (G→A)
	(13 kb delesyonu) GγAγ (delta beta) ⁰
	IVS-1-6 (T→C)
Bileşik Heterozigot	
CD 8 (-AA) ve -101 (C→T)	Hb Knossos ve -30 (T→A)
IVS-1-6 (T→C) ve CD 19 (A→G)	Hb Knossos ve -101 (C→T)
IVS-2-1 (G→A) ve -28 (A→C)	CD 8 ve IVS-1-5 (G→A), (G→C)
IVS-1-110 (G→A) ve -30 (T→A) delesyonu	ve IVS-1-110 (G→A)

PATOFİZYOLOJİ

Talasemi intermedia klinik seyrinden üç temel faktör sorumludur: ineffectif eritropoez, kronik anemi ve demir yükü. Klinik sekelin ağırlığı primer olarak altta yatan moleküler defekte bağlıdır. Alfa zincirler çok dayanıksızdır, kemik iliği eritroid prekürsörlerinde gökerek membran hasarına ve hücre ölümüne yol açar (ineffectif eritropoez). Medüller ve ekstramedüller bölgelerde eritroid ilik hipertrofisi ineffectif eritropoezi ağırlaştırarak kafa ve yüzde karakteristik deformitelere neden olur, kortikal incelmeye ve uzun kemiklerde patolojik kırıklar görülebilir.

KLİNİK BULGULAR

İneffectif eritropoeze bağlı anemi kompanze edilemezse masif eritroid ilik hipertrofisi ile (medüller/ekstramedüller), genişleyen ilik uzun kemiklerde kortikal incelmeye ve patolojik kırıklar görülür. Bu değişiklikler kozmetik anormalliklere ve emosyonel distrese yol açar. Kronik anemi gastrointestinal demir emiliminin artmasına neden olur. Demir yükü talasemi majorda görülen transfüzyona bağlı demir yükünden daha az olsa da kardiyak yetmezlik, hepatik fibrozis, endokrin anormallikler gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Hastalarda serum ferritin düzeyinde hafif artış olsa da karaciğer demiri yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Bu nedenle serum demir konsantrasyonlarının ölçümü zorunludur ve ferritin düzeyi orta derecede yüksek olsa da demir şelasyonu başlanmalıdır (2,4). Karaciğerde demir yükü ya biyopsi ile karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC) ölçülmesi ya da invaziv olmayan MRI ile gösterilmelidir (17,32,33).

KOMPLİKASYONLAR

Transfüzyon uygulanmayan hastalarda da ineffectif eritropoez, periferde eritrosit yıkımı ve artmış GI emilime bağlı demir yükü görülür. Bu hastalarda her yıl 2-5 g demir birikimi olabilir (Pippard et al. Br J Haematol 1982). Hastalıkta demir birikim oranı yavaş olduğu için komplikasyonlar geç yaşta ortaya çıkmakta ve talasemi majorda sık görülmeyen komplikasyonlar görülmektedir: folik asit eksikliği, safra taşları, bacak ülserleri, pulmoner hipertansiyon, gebelik ve infertilite, tromboz ve ekstramedüller hematopoez gibi (2,4,33).

Safra taşları: İneffectif eritropoez ve periferik hemolize bağlı safra taşları sık görülür ve belirlendiğinde kolesistiti önlemek için en kısa sürede kolesistektomi yapılmalı, splenektomi yapılırken de karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğer histolojisi ve demir içeriği araştırılmalıdır (2,4,33).

Splenektomi: Talasemi intermedialı hastalarda splenektomi sık yapılmayan ve genellikle geç yaşta başvuru olan bir tedavi şeklidir. Hastalarda hastanın kendisini iyi hissettiği Hb düzeylerinin sürdürülmesi esas olup, splenektomi ihtiyacı olmamaktadır. Endikasyonları dalağın anlamlı büyümesi ve ortalama Hb düzeylerindeki düşüklüktür (2,4,33). Laparoskopik cerrahi önerilen bir yöntem olup açık cerrahiye tercih edilmelidir. Splenektomiden sonra tromboz riski artmıştır. Hastalarda eritrositler aktive trombositler gibi işlev görerek tromboz riskini artırabilir (6,12). Splenektomiden sonra enfeksiyon sık görülür. 221 splenektomili hastada 10 yılda 510 sepsis görülmüş ve 6 hasta bu komplikasyonla kaybedilmiştir (12,35). Ateş görülen splenektomili hastalar hızla tedavi edilmelidir.

Ekstramedüller hematopoez: Talasemi intermedialı hastalarda kronik anemiyi düzeltmek için kompanzuar kemik iliği aktivitesinin artması ve kemik iliği dışında normal kan hücrelerinin ortaya çıkması ile görülür. Primer olarak dalak, karaciğer, lenf bezleri, göğüs ve vertebrada eritropoetik doku kitlesi şeklinde ortaya çıkar. Göğüs ve vertebraya yakın lezyonlar, gelişen hematopoetik doku ile spinal kord basısına yol açabilir. Spinal kord basısı, parapleji ve kauda ekina sendromu gibi nörolojik bulgulara ve intratorasik kitlelere neden olabilir (7,38). Spinal kord basısı olduğunda irreversibl nörolojik komplikasyonları önlemek için erken tanı önemlidir, hemen MRI'ya da BT çekilmelidir. Hastalarda kan transfüzyonu (hipertransfüzyon), radyoterapi, hidroksiüre ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır (7,8,29,33). Hipertransfüzyon etkilidir, ancak bu tedaviyle eritropoetik kitlelerin regresyonu yavaş olduğundan, daha hızlı yanıt için hidroksiüre ile birlikte radyoterapi uygulanmalıdır (8,10).

Böbrek taşları: İneffektif eritropoez ve periferik hemolize bağlı hastalar böbrek taşlarına yatkın olup, hidronefroz ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hipertrofik taşlar renal tubuli ve kalisiyel sistemi bloke edebilir. Ekstramedüller hematopoez nedeniyle böbrekler genişlemiştir.

Bacak ülserleri: Distrofik deri değişiklikleri ve bacak ülserleri hemoglobopatilerin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Daha genç hastalarda daha sık görülür (genç hastaların üçte birinde). Ülserlerin gelişme nedeni belli değildir. Patogenezde yüksek oksijen afinitesi olan HbF'in periferik dokuda oksijen dağılımında yetersizliğe neden olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca bacak ülserlerinin gelişmesinde kronik anemiyeye bağlı doku hipoksisi ve venöz stazın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Ülserler çok ağrılı olup, tedavisi zordur. Kronik ağrı, sakatlık ve tiksindirici görünüme yol açar. Yüzeysel lezyonlar minor travma, böcek ısırması, sürtünme, sıyrıkla başlayarak hızla genişler (2,4,33). Persistan ülserler düzenli kan transfüzyonları ile düzelebilir. Çinko desteği ülserlerin iyileşmesini hızlandırabilir. Persistan bacak ülserlerinde, uzun süreli (bir yıl) kan değişimiyle HbF %70'lerden %35'lere düşürülebilmektedir (11,16). Hidroksiüre tek başına ya da eritropoetin kombinasyonu ile birlikte yararlı olabilir. Ülserasyona bağlı doku hipoksisi hiperbarik oksijenle tedavi edilebilir (2,4,33). Tedavide Platelet derive yara iyileşme faktörü (PDWHFS) ve kan değişimi kullanılabilir (2,4,33).

Pulmoner hipertansiyon ve Konjestif kalp yetmezliği: Pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişmesi açısından en yüksek riskli grup, anlamlı anemi, trombositoz, yüksek ferritin düzeyi olan splenektomili bayanlardır. Anemi ve demir yükü PHT patofizyolojisinde temel olmakla beraber (1), PHT patogenezinde, vazokonstriksiyon, damar duvarında hipertrofi, hiperkoagülasyon, lokal tromboz, artmış trombosit ve endotelin ve azalmış prostasiklin ve nitrik oksit sorumlu tutulmuştur (1,2). Bu hastalarda trombositlerden artan serotonin salınımı, vasküler endotelial büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü saptanması, trombositlerin prokoagulan etkisinin PHT gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (14,15). Transfüzyonun minimal olduğu ya da hiç uygulanmadığı talasemi intermedialı hastalarda PHT %59.1 oranında görülmüş ve bu hasta

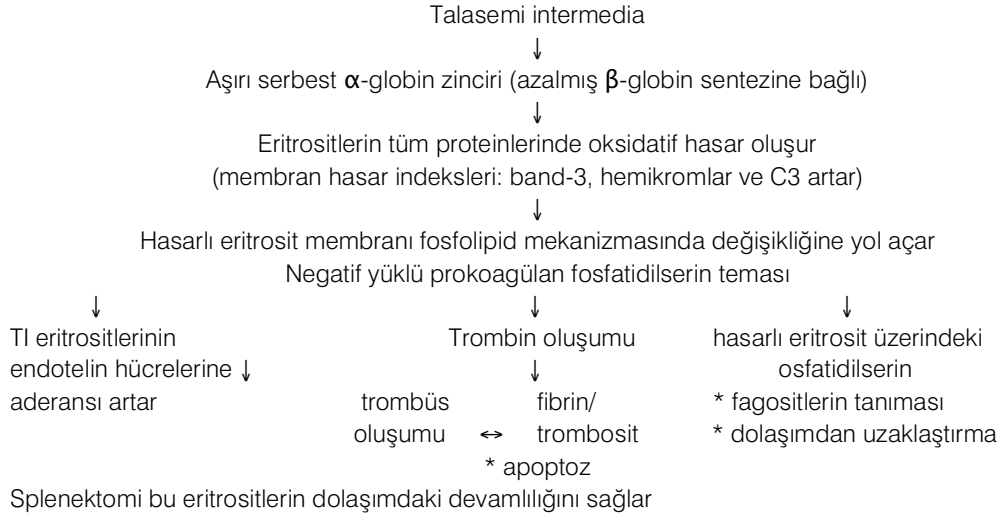
populasyonunda konjestif kalp yetmezliğine yol açtığı düşünülmüştür (1,36). Erken PHT tanısı konularak, düzenli transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi kullanılmalıdır. Son yıllarda PHT tedavisinde prostasiklin analogları (epoprostenol, iloprost, oral beraprost), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, sitaxsentan), fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (sildenafil) kullanılmaktadır (1,14,33).

Gebelik: Hastalarda kronik anemi artan oranda spontan abortus, preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği ve endokrin komplikasyonlara (hipogonadotropik hipogonadizm, diyabet, hipotiroidi, gecikmiş puberte) yol açtığı gösterilmiştir (2,4,33). Bir çalışmada dördü talasemi intermedialı 19 talasemili hastada gebelikte sezaryen başarılı şekilde uygulanabilmiştir. Bu doğumların %57.1'inde intrauterin gelişme geriliği (<%10 persantil) görülmüştür. Transfüzyona bağımlı olmayan hastaların çoğunda transfüzyon gerekmiştir (2,4,33). İlk transfüzyonun gebelikte başlanması ile antikor gelişmiş ve aneminin ağırlaşmasına yol açmıştır. Eritropoetin uygulamasıyla aneminin düzeldiği olgular vardır. Anomalilere yol açabileceği için hidroksiüre kullanılmamalıdır. Splenomegali uterusun gelişmesini bozabilir veya hipersplenizm komplikasyona yol açabilir, bu nedenle gebelik sırasında ya da doğumdan sonra splenektomi yapılmalıdır.

Tromboemboli: Talasemili hastaların tümünde hemostatik değişiklikler görülürken, talasemi intermedialı hastalarda tromboza yatkınlık talasemi majora göre daha belirgindir. Tromboembolik olaylar düzenli transfüze edilen talasemi majorda %2-4, talasemi intermedialı hastalarda ise %10-29 oranında görülmektedir (12,36). Trombozlu olguların çoğunda trombositoz dışında bilinen bir risk faktörü gösterilememiştir. Dolaşımdaki hasarlı eritrositlerin negatif yüklü fosfolipid kaynağı oluşturarak (prokoagülan etkiyle) trombin jenerasyonunu arttırdığı düşünülmektedir.

Hastalarda baş ağrısı, konvulsiyon ve hemiparezi ile geçici iskemik atak tanımlanmış, MRI ile iskemik lezyonları içine alan asemptomatik beyin hasarı %37 oranında bulunmuştur. Özellikle venöz sistemde derin ven trombozu (%40), portal ven trombozu (%19), strok (%9), pulmoner emboli (%12) ve diğer trombozlar (%20) olur. Multisentrik bir çalışmada 8860 talasemili hastada total trombotik atak %1.65 bulunmuş (TM: %0.9, TI: %4), hastaların %46.2'si erkek, %53.8'i kadın olarak saptanmıştır. TI'da tromboz gelişmesi için risk faktörleri yaş (>20 yaş), önceden tromboembolik atak olması, aile öyküsü ve splenektomi olarak tanımlanmıştır (6,35). Talasemili hastalarda tromboz risk değerlendirme modelinde 1) intrinsek (talasemi tipi, dolaşımdaki eritrosit sayısı), 2) ekstrinsek (enfeksiyon, cerrahi, splenektomi, kateter gibi), 3) yüksek riskli hastalarda diğer predispoze faktörler rol oynamaktadır (33).

Tromboza yaklaşım önlem ve tedavi olmak üzere iki basamakta yapılmaktadır. Önlemede cerrahi ya da diğer riskli durumlarda antikoagülasyon kullanılır. Hiperkoagülasyon durumunda antikoagülasyon uygun doza çıkılmalıdır. Dolaşımdaki patolojik eritrositlerin uzaklaştırılması için düzenli transfüzyona başlanır. Hidroksiüre, aspirin ve antikoagülan (kumadin) düşünülür. ROS'la oluşan eritrosit membran hasarının antioksidanlarla düzeltilmesi henüz klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır. Tromboemboli PHT ve sağ kalp yetmezliğinde rol oynayabilir, bu nedenle erken gösterilmesi önemlidir (12,33,36).



Hepatit: kan transfüzyonları daha az olduğu için viral infeksiyonlara bağlı hepatit daha az sık olmakla beraber, demir yüküne bağlı hepatosit hasarı ile anormal karaciğer enzimleri (ALT, AST) vardır. Karaciğer enzim düzeyleri uygun şelasyon tedavisiyle normale döner (2,4,33).

Endokrin fonksiyonlar: Hipogonadizm, hipotiroidizm ve diyabetes mellitus nadir görülür. Puberte gecikmesi olsa da normal seksüel gelişim vardır ve genellikle fertildir. Hipotiroidizm bazen geç dönemde ortaya çıkabilir (2,4,33).

Demir yükü: Hepatik peptid olan hepsidin normalde kemik iliği ile regüle edildiği halde, demir yükü olan talasemili hastalarda demir emiliminin barsaktan yapıldığı gösterilmiştir (2,4). Talasemi intermedialı hastalarda oluşan demir yükü kan transfüzyonlarından çok, hemoliz ve gastrointestinal emilimin artmasına bağlı gelişmektedir. Demir yükü ile kardiyak yetmezlik, diyabetes mellitus ve hipogonadizm gibi endokrin komplikasyonlar gelişebilir (24,26,33). Demir şelasyonunun başlaması aşırı demir miktarı, demir birikiminin oranı ve aşırı demirle temas süresine bağlıdır. Serum ferritin düzeyinde minimal artış varken karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) yüksek bulunmuştur. Karaciğerde demir yükü ya biyopsi ile karaciğer demir konsantrasyonun (LIC) ölçülmesi ya da invaziv olmayan MRI ile gösterilmelidir (32). Karaciğer kuru demir ağırlığı (LIC) $\geq 7\text{mg/g}$ olduğunda şelasyon tedavisi başlanmalıdır (33)

Metabolik sorunlar: Tedavi edilmeyen hastalarda eritroid hiperplastik dokunun hiperkatabolizmasına bağlı kaşeksi ve hiperürisemi sık görülen bir bulgudur. Kronik aşırı yapılan bilirubin kolelitiazise yol açabilir. Kronik anemiye bağlı doku hipoksisi ve venöz staz kombinasyonu bacak ülserlerinin gelişmesine yol açabilir.

Kemik anormallikleri ve Osteoporoz: Artmış medüller hematopoez nedeniyle talasemi intermedialı hastalarda kemik anormallikleri daha belirgindir. Kemik değişiklikleri gelişmeden önce transfüzyonun başlanmasıyla bu anormallikler önlenebilir. Kemik mineral dansitesinin azalmasına bağlı minor travmayla fraktürler gelişebilir. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada talasemi intermedialı hastalarda fraktür prevalansı %12 bulunmuştur (39). Her iki cinsten vertebra ve kalçada osteoporoz insidansı artmıştır. Osteoporozun görülme oranı ve ağırlığı yaşla artar, benzer yaş grubunda spinal kemik mineral dansitesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bifosfanat, D vitamini ve kalsiyum desteği ile tedavi edilir (25).

Psödoksantoma elastikum: Elastik liflerin jeneralize dejenerasyonu, kaba fenotipik ekspresyon ile karakterize, nadir bir herediter bağ doku hastalığıdır. Klinikte kütanöz, oküler ve vasküler bulgular görülür. Deri histopatolojisi orta ve derin retiküler dermiste şiş, düzensiz kümeli ve multipl fragmente elastik liflerle sekonder kalsiyum depolanmasını gösterir. Tedavide intestinal fosfat emilimini sınırlayan alüminyum hidroksid kullanılabilir. Tromboz önlenmesi için antiagregan tedavi kullanılabilir.

Sekonder gut: Yüksek ürik asit düzeylerine bağlı gut artriti gelişebilir, bu durumda allopurinol kullanılmalıdır.

TEDAVİ

Klinik değişkenliğe bağlı, talasemi majorda olduğu gibi standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Her hasta klinik özelliğine göre değerlendirilmelidir. Splenektomi, transfüzyon tedavisi, fetal hemoglobin yapımının düzenlenmesi ve kök hücre nakli tedavi esaslarındandır.

Splenektomi: Hastaların çoğunda splenektomi ile transfüzyon gereksinimi azalır, ancak artmış pulmoner arter basıncı ve yüksek output durumu düzelmez (2). Splenektomi endikasyonları büyüme geriliği veya sağlıkça kötü olmak, lökopeni, trombositopeni, artmış transfüzyon isteği, semptomatik splenomegali olarak belirtilmiştir. Enfeksiyon riski yüksek olduğu için beş yaşından önce yapılması önerilmemektedir.

Transfüzyon tedavisi ve demir şelasyonu: Hastalığın heterojenitesi nedeniyle transfüzyona başlama kararı zordur. Kendini iyi hisseden ve uygun yaşam aktivitesini normal şekilde sürdüren hastalarda transfüzyon gerekmez. Genellikle ortaya çıkan problemler, Hb değeri 7 g/dl altında seyreden hastalarda kronik hipoksiye bağlı gelişmektedir. Hastalar büyüme, gelişme, kemik yaşı, kemik deformitesi ve dalak büyüklüğü açısından düzenli kontrol edilmelidir. Transfüzyona başladıktan sonra sıklığını ve miktarını sınırlamanın yararı yoktur ve transfüzyona başladıktan üç yıl sonra alloimmünizasyon/otoimmünizasyon riskinin arttığı gösterilmiştir (30,31). Alloimmünizasyon riski özellikle transfüzyona 12 ayın altında başladığı hastalarda artmıştır (6,20,26). Bu nedenle transfüzyon ağır anemi belirtileri varsa (büyüme ve gelişme geriliği) düşünülmeli, düzenli transfüzyona başlanmayarak transfüzyona bağımlılık önlenmelidir. Hafif talasemi intermedialı hastalarda enfeksiyon, kalp hastalığı, hızlı büyüme periyodları ve gebelik gibi özel durumlar dışında transfüzyon uygulanmaz. Çocukluk çağında uygun gelişme sağlanan hastalarda puberteden sonra transfüzyon sonlandırılabilir (4).

Transfüzyon endikasyonları: anlamlı anemisi olan çocuklarda gelişme bozukluğu, kemik deformitelerinin ortaya çıkması, düzeltilebilen faktörlerle ilişkili olmayan artan anemi, klinik olarak tromboza yatkınlığın kanıtı, bacak ülserleri, pulmoner hipertansiyon gelişmesi, gecikmiş ya da kötü pubertel büyüme, dalakta progresif büyüme olması. Transfüzyon kararı verilince talasemi majordakine benzer transfüzyon rejimi uygulanır. Kemik iliği aktivitesinin uygun supresyonu, büyümenin iyi olması ve barsaktan demir emiliminin azaltılması için transfüzyon öncesi Hb düzeyi 9.5-10 g/dl düzeyinde tutulmalı, alloimmünizasyonun önlenmesi için Rh ve Kell sistemleri uygun kan kullanılmalıdır (8,30).

Demir şelasyonuna başlama 1) aşırı demir miktarı, 2) demir birikme oranı, 3) aşırı demirle temas süresine bağlıdır (24). Serum ferritin düzeyinde minimal artış varken karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) yüksek bulunmuştur (32). Karaciğerde demir yükü ya biyopsi ile karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC) ölçülmesi ya da invaziv olmayan MRI ile gösterilmelidir (17). Karaciğer kuru demir ağırlığı (LIC) $\geq 7\text{mg/g}$ olduğunda şelasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir (23). Günümüzde üç şelate edici ajan vardır: Deferoxamine, Deferiprone ve

Deferasirox. Oral şelatörlerin labil demire bağlanarak kardiyomyositlerdeki demiri daha iyi şelate ettiği gösterilmiştir (15).

Fetal hemoglobin yapımının düzenlenmesi: Talasemi intermedialı hastalarda fetal hemoglobin sentezinin artması aneminin düzelmesine yardımcı olur. Sitozin arabinozid ve hidroksiüre γ -zincir gen ekspresyonunu arttırarak eritropoez paternini değiştirebilir. Bütiratlar deneysel olarak kullanılmakla beraber lisansı yoktur ve alımı zordur. Birçok hasta oral ya da intravenöz alımda zorluk çekmekte, ancak iyi yanıt alınabilmektedir (18,33). Daha büyük yaş, düşük bazal F hücre oranı, düşük bazal HbF düzeyleri (%10 altında) kötü yanıt göstergeleridir (11).

Taher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 163 hastada yedi yıl hidroksiüre kullanılması ile maksimum dozda (8-12 mg/kg/gün) toksisite görülmemiş, tedavi sırasında yüz değişikliklerinin durduğu, enerji, eksersiz toleransının arttığı ve kendini iyi hissettiği, dalak büyüklüğünde biraz azalma olmakla beraber dalak büyüklüğünün anlamlı değişmediği, tedaviden sonra hızla ve tamamen transfüzyon gerekmediği görülmüş, iyi yanıt %91.4 oranında bulunmuştur (18,29,33,34). Ancak lösemik transformasyon oluşturma riski nedeniyle hidroksiürenin uzun süreli kullanımında kuşklar vardır (9,41).

Eritropoetin 500-1000 U/kg dozunda, haftada 3 kez uygulandığında 10 hastanın sekizinde Hb'de en az 2 gr artış gözlenmiş, hidroksiürenin tedaviye eklenmesi ile ilave etki görülmüştür (22,23). Splenektomili, bazal HbF düzeyi, solübl transferin reseptörü ve eritropoetin düzeyi daha yüksek olan hastalarda daha iyi yanıt elde edilmiştir. Etkisinin geçici olması, pahalı olması ve subkütan uygulaması eritropoetin kullanımını sınırlamaktadır. Oral sodyum fenilbütirat hidroksiüre ile kombine edildiğinde yarar elde edilememiştir (16,28).

Hemin ferrik klorid tuzu olan hemin de eritropoetinle kombine edildiğinde, globin gen transkripsiyonu üzerine etkisiyle, eritroid hücrelerde HbF yapımını arttırmışsa da, bu konuda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (13).

5-azasitidin yeni DNA sentezi ile yoğun demetilasyona yol açar ve γ -globin sentezinin reaktivasyonuna neden olur (19). Ancak potansiyel toksisitesi nedeniyle bu ilacın daha sonra kullanımı mümkün olmamıştır.

HbF stimülasyonu oluşturan ajanların kombinasyonu ile sinerjik etki elde edilse de tam olarak başarılı bulunmamıştır.

Kök hücre nakli: Küratif bir tedavi olmakla beraber başarısızlık ya da ölümle (nakille ilişkili mortalite %5'tir) sonuçlanabilir. Bu nedenle yalnız HLA uygun donör varlığında (β -talasemide %30-40) düşünülmelidir. Transfüzyon gerekmeyen talasemi intermedialı hastalarda kök hücre naklinin yapılması gerekmemektedir.

TALASEMİ İNTERMEDİALİ HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Talasemi intermedialı yetişkin hastalarda komplikasyonların tedavisi ve daha genç hastalarda bu komplikasyonların önlenmesi esasına dayanan bir yaklaşım uygulanır.

Yetişkinde talasemi intermedia: hastalar risk yönünden ayrı ayrı değerlendirilir. Hidroksiüre başlangıçta uygun bir yaklaşımdır. Transfüzyon, demir şelasyonu (desferoksamin SC infüzyon, alloimmünizasyon önlenmesi için eş zamanlı steroidler endikasyonlara göre başlanır. Trombotik

olay görülen hastalarda strok önlenmesi için aspirin ya da uzun süreli antikoagülasyon kullanılır. Karaciğer MRI ya da karaciğer biyopsi ile demir konsantrasyonu tayin edilir (33).

Gençlerde talasemi intermedia: Belirtilen endikasyonlar olmadıkça transfüzyon ve splenektomidan kaçınılmalıdır. Hastada büyüme geriliği, kötü okul performansı, yüz deformitesine sekonder psikolojik etki olduğunda erken transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi başlanmalıdır. Tedavinin başlangıcında hastalar kardiyak komplikasyonlar için düzenli ekokardiyodopplerle izlenmeli, karaciğer biyopsisi veya MRI ile karaciğer demir konsantrasyonu düzenli kontrol edilmelidir. Sigara içme, uzamış immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı ve intrauterin alet kullanımı yasaklanır.

KAYNAKLAR

1. Aessopos A, Farmakis D: Pulmonary hypertension in beta thalassemia. *Ann NY Acad Sciences* 2005; 1054: 342-349
2. Aessopos A, Kati M, Meletis J: Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007; 47: 792-800
3. Altay Ç, Gürgey A: Beta thalassemia intermedia in Turkey. *Ann NY Academy Science*. 1990; 612(1): 792-7-800
4. Borgna-Pignatti C: Modern treatment of thalassemia intermedia. *Br J Haematol* 2007; 138: 291-304
5. Cao A: Diagnosis: Diagnosis of beta-thalassemia intermedia at presentation. *Birth Defects Original Article Series*. 1988; 23: 219-226
6. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:317-24
7. Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MDR: Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci*. 2004; 328(5): 299-303
8. Chehal A, Aoun E, Koussa S, Skoury H, Taher A: Hypertransfusion: a succesful mehod of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine* 2003; 28: 245
9. Chim CS, Kwong YL, Lie AK et al: Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocytemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Int Med* 2005; 165: 2651-2658
10. Cianciulli P, di Toritto TC, Sorrentino F et al: Hydroxyurea therapy in paraparesis and cauda equina syndrome due to extramedullary haematopoiesis in thalassemia: improvement of clinical and haematological parameters. *Eur J Haematol* 2000; 64: 426-429
11. Dixit A, Chatterjee TC, Misra P et al: Hydroxyurea in thalassemia intermedia-a promising therapy. *Ann Hematol* 2005 84: 441-446
12. Eldor A, Rachmilewitz EA: The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36-43
13. Fibach E, Kollia P, Schechter AN et al: Hemin-induced acceleration of hemoglobin production in immature cultured erythroid cells: preferential enhancement of fetal hemoglobin. *Blood* 1995; 85: 2967-2974
14. Gabbay E, Reed A, Williams TJ: Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006. *Int Med J* 2007; 37: 38-48
15. Glickstein H, El RB, Breuer W et al: Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006; 108: 3195-3203
16. Hoppe C, Vichinsky E, Lewis B et al: Hydroxyurea and sodium phenylbutyrate therapy in thalassemia intermedia. *Am J Hematol* 1999; 62: 221-227
17. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004;124(6): 697-711
18. Karimi M, Darzi H, Yavarian M et al: Hematologic and clinical responses of thalassemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 380-385
19. Ley TJ, DeSimone J, Anagnou NP et al: 5-Azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patients with beta+-thalassemia. *N Eng J Med* 1982; 307: 1469-1475
20. Mourad, Hoffbrand, Sheikh-taha et al. 2003;
21. Nedkarni A, Gorakshakar A, Ghash K: Evaluation of the clinical severity of β -thalassemia homozygous patients using a phenotypic scoring system. *J Chinese Clin Med* 2007; 2(8):

22. Nisli G, Kavakli K, Vergin C et al: Recombinant human EPO trial in thalassemia intermedia. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 330-334
23. Olivieri NF, Freedman MH, Perine SP, et al: Trial of recombinant human erythropoietin: three patients with thalassemia intermedia. *Blood* 1992; 80: 3258-3260
24. Olivieri NF, Brittenham GM: Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. *Blood*,1997; 89 (3): 739-761
25. Origa R, Flumana E, Gamberini MR et al: Osteoporosis in beta-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054: 451-6
26. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ: Iron absorption and loading in beta -thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979; 2:819
27. Qatanani M, Taher A, Koussa S et al: β -Thalassaemia intermedia in Lebanon, *European J Haematol* 2000; 64(4): 237-244
28. Rachmilewitz EA, Aker M: The Role of Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Thalassemia, *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:129-138
29. Saxon, BR, Rees D, Olivieri N F: Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in β thalassaemia. *Br J Haematol* 1998; 101(3): 416-419
30. Singer ST, Wu V, Mignacca R et al: Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000; 96: 3369-3373
31. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A & Kattamis C: Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sanguinis.* 1990; 58: 50-55
32. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105(2): 855-861
33. Taher A, Ismaeel H, Cappellini MD: Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37: 12-20
34. Taher A, Skeikh MT, Taha M: Hydroxyurea use in β -thalassemia intermedia lebanese patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(2):107
35. Taher A, Ismaeel H, Mehio G et al: Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran., *Thromb Haemostasis* 2006; 96(4): 488-491
36. Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A et al: Pulmonary thromboembolism in beta- thalassemia intermedia: are we aware of this complication? *Hemoglobin.*2002; 26(2):107-112
37. Thein SL: Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 2004; 124(3): 264-74
38. Turgut B, Pamuk GE, Vural Ö et al: An interesting presentation of intrathorasic extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia. *Clin Lab Haem* 2003; 25: 409-412
39. Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE et al: Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassemia. *Ann NY Acad Scien* 2005; 1054: 462-466
40. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(4): 245-55
41. Wilson S: Acute leukemia in a patient with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Ann Int Med* 2000; 133: 925-926