

 **BÖLÜM 7**

TALASEMİ INTERMEDIA VE DİĞER TALASEMİLER

Talasemi intermedia, hem anne hem babasından etkilenmiş olan β -genini alan bireyleri ifade eden bir tıbbi durumdur. Bir başka deyişle bu kişiler β -Talasemi için homozigot olan bireylerdir. Fakat bu olgular, talasemi majorlu hastalardan daha hafif bir klinik gidis gösterirler. Talasemi intermedialı hastaların izleminde hemoglobin düzeyi 6-9 g/dl arasında tutulmaya çalışılır ve bunun sağlanması için düzenli olarak kan transfüzyonu gerektirmezler.

Ancak, talasemi intermedia hakkında yapılmış olan araştırmalar gerçekte bu hastalığın klinik bulgular bakımından çok geniş bir yelpazeye sahip olduğunu ve bir kısmının da ağır olabileceğini göstermektedir. Ağır olguların çoğunda 2 - 6 yaş arasında iken hastalığa ait klinik ve laboratuvar bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların büyüme ve fiziksel gelişimleri normale göre daha yavaş olmakla beraber, β -Talasemi majorlu hastalar için şart olan düzenli kan transfüzyonlarına gerek duymaksızın iyi bir yaşam kalitesine sahip olabilirler. Daha hafif olan talasemi intermedialı olgularda ise erişkin döneme kadar herhangi bir klinik bulgu görülmeyebilir. Bu olgularda sadece hafif düzeyde bir anemi (8 - 10 g/dl) vardır ve nadiren kan transfüzyonu gerektirirler.

Eritrositlerin hızlı yıkımı ve organ içinde birikimi nedeniyle talasemi majorlu olgularda olduğu gibi dalak büyüyebilir (splenomegali). Bu durum, talasemi intermedialı hastalardaki aneminin daha ağır seyretmesine neden olabilir. Böyle durumlarda hastalar daha düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyabilirler. Bu olgularda dalagın cerrahi olarak çıkarılması (splenektomi) komplikasyonları düzeltebilir. Ancak, splenektomi gibi oldukça ciddi bir kararın yetkin bir uzman tarafından alınması gerekir. Aneminin iyileştirilmesi yanında hastanın sağlığı ile ilgili tüm ayrıntıların ve olası bir enfeksiyon riskinin en iyi şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

Bölüm 2'de tanımlandığı üzere, talasemi majordaki semptomların ana nedeni,

β - zincirlerinin doğal bir eşi olan β -zincirlerinin aşırı artması ve bu serbest β -zincirlerinin eritrositler içinde anormal olarak birikmesidir. β -zincirleri tek başlarına kırmızı kan hücrelerinin olgunlaşma sürecinin hemen hemen tüm evrelerini bozar ve ciddi bir anemi yanında daha önce anlatılan diğer durumlara neden olur.

Yukarıda daha önce belirtildiği gibi, aşırı artmış olan β -zinciri miktarının azaldığı durumlarda talasemili hastaların daha hafif bir klinik tablo sergilemelerini beklemek mantıklıdır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar bunun gibi pek çok durumun varlığını göstermiştir :

- (i) Normale göre daha az olmakla beraber bir miktar β -zinciri üretebilen β^+ geni varlığında, bu zincirler β -zincirleri ile çift oluştururlar ve böylece serbest β -zincirlerinin sayısı azalır. Çok hafif klinik durumlar ile ilişkili olan β^+ mutasyonları bazen β^{++} olarak ifade edilmektedir.
- (ii) α -zinciri sentezinden sorumlu olan gen üzerindeki defekt sonucunda α -zincir üretimi azalır. Bu durum, α ve β zincirleri arasındaki bozulmuş olan dengenin düzelmesini sağlayabilir.
- (iii) γ -zincir üretiminden sorumlu γ gen aktivitesinin artmasıyla bu zincirler α -zincirlerine bağlanarak fetal hemoglobin ($\alpha^2\gamma^2$) üretiminin artmasına ve böylece serbest α -zinciri miktarının azalmasına neden olmaktadır. $\delta\beta$ -Talasemi, herediter persistan fetal hemoglobinemi (HPFH) ve γ geninin XmnI olarak adlandırılan özel bir bölgesindeki değişiklikler γ -zincir üretimini kolaylaştıran durumlardır.

Yukarıda belirtildiği gibi uzman doktorlar bir hastanın DNA'sında meydana gelen hasarın tipini ortaya koyarak o hastanın durumu hakkındaki bilgilerini büyük ölçüde arttırırlar. Böylece o hasta için en uygun olan tedavi programının hazırlanması kolaylaşır. Bu tip moleküler araştırma yöntemleri talaseminin tedavisinde önemli ölçüde yarar sağlar.

Tanı

Talasemi intermedianın tanısında, talasemi intermediayı talasemi majordan ayırt etmek için bazı klinik ve laboratuvar bilginin ortaya konması gerekir. Ancak moleküler laboratuvar tekniklerdeki etkileyici ilerlemeye rağmen bu her zaman kolay değildir. Yine de aşağıdakiler bazı yararlı ve basit ayırım kriterleri olarak kullanılabilir (**Tablo 7a**).

TALASEMİ BELİRTİLERİ

	MAJÖR	INTERMEDIA	MINÖR
Klinik	başlayış	başlayış	Asimptomatik
Dolaşım	++++	+++++	0+
Sanlık	+++	++	0+
Kemik değişken	+++	++++	0
Değişiklik	+++++	0++++	0
Hematolojik			
Anemi	++++	+++++	0+
Kırmızı küre	↓	↓	N - ↑
Mikro	+	+	+
Çekirdekli	+++++	++++	0
Biokimyasal			
HbF	10-95+%	10-95+%	N veya <10%
HbA2	N veya ↑	N veya ↑	N veya ↑ (>3.5%)

TALASEMİ İNTERMEDİANIN İZLEMİ

Talasemi intermedialı hastalarda en önemli soru kan transfüzyon tedavisine ne zaman başlanması gerektiğidir. Kronik anemi sonucu gelişen aşağıdaki durumlar kan transfüzyon tedavisini gerektirir :

- Büyüme geriliği
- Anormal kemik kırıkları
- Kalp ile ilişkili komplikasyonlar
- Yüzde oluşan kemik deformiteleri
- Normal fiziksel aktivitenin azalması
- Hipersplenizm (dalağın aşırı büyümesi nedeniyle kan hücrelerinin anormal yıkımı)

Talasemi majorda olduğu gibi, herhangi bir komplikasyonun ortaya çıkışının hızlı bir şekilde tanımlanması amacıyla hastaların düzenli fiziksel ve laboratuvar kontrollerinin yapılması gereklidir. Ayrıca talasemi intermedialı hastalar, talasemi majorlu hastalara göre daha geç yaşlarda kan transfüzyonuna başladıkları için daha önce tanımladığımız reaksiyonların (alloimmünizasyon) olası gelişimine karşı özellikle dikkat göstermek önemlidir.

Sonuç olarak, talasemi intermedia terimi, homozigot β -Talasemiden daha hafif hasta-lık formları ile heterozigot taşıyıcılardan daha ağır formdaki hastalığa sahip olgulardaki son derece geniş klinik ve hematolojik bulguları tanımlamak için kullanılır.

Çünkü bu reaksiyonlar sıklıkla geç yaşta başlayan transfüzyonlarda ortaya çıkar. Bu nedenle hastanın ve donörün kanlarının tiplendirilmesi ve uygunluğunun dikkatlice yapılması gerekir. Talasemi intermedialı hamile kadınların kan transfüzyonuna gereksinimleri olabileceği ayrıca vurgulanması gereken bir noktadır.

DEMİR ŞELASYONU

Talasemi majorda olduğu gibi, talasemi intermedialı hastalarda aşırı demir yüklenmesinin nedenleri şunlar olabilir :

- Kırmızı kan hücrelerinin bozulmuş üretimi
- Kırmızı kan hücrelerinin artmış parçalanması
- Barsaklardan demir emiliminin artması

Talasemi intermedialı hastalarda demir birikimi ile ilgili daha az araştırma bulunmaktadır. Ancak bir çalışma her yıl talasemi intermedialı bir hastanın vücudunda 2-5 gram (0.1 mg/kg/gün) demirin biriktiğini göstermiştir. Buna göre normalden % 20-70 oranında daha fazla demir diyetten emilmektedir. Daha geç yaşlarda (çoğu olguda 10 yıl sonra) talasemi intermedialı hastalar düzenli kan transfüzyonu alan talasemi majorlu hastalar ile aynı oranda demirle ilişkili komplikasyon riskine sahiptir.

Talasemi intermedialı hastalarda demir şelasyonuna ne zaman başlanacağına karar verirken karşılaşılan bir zorluk hastanın gerçek vücut demir yükünün tayinidir. Çünkü serum ferritin düzeyleri, talasemi majorda olduğu gibi, çok sağlıklı bir değerlendirme kriteri değildir. Bu nedenle karaciğer biyopsisi veya daha yeni, daha duyarlı ve daha az travmatik yöntemler olan SQUID veya MRI aracılığıyla demir konsantrasyonunun ortaya konulması önerilir.

Demir şelasyon tedavisine başlama kararı alındığında talasemi majorda olduğu gibi desferrioksamine (Desferal) kullanımı önerilmektedir. Ancak talasemi intermedialı bir haftada en çok 2 veya 3 gün cilt altı infüzyonu gereklidir. Demir şelasyon tedavisi alan talasemi majorlu hastalarda kullanılan izlem protokolünün benzeri talasemi intermedialı hastalarda da kullanılabilir.

Talasemi intermedialı hastalar barsaktan normale oranla çok daha fazla demir emdikleri için demir içeren yiyeceklerden (örneğin; ıspanak, karaciğer ve bazı kuru baklagiller) ve demir takviyesinden uzak durmalıdırlar.

Siyah çayın öğünlerle beraber içilmesi barsak tarafından emilen demir miktarını azaltmaya yardım eder.

TALASEMİ İNTERMEDİALİ HASTALARDAKİ MEDİKAL SORUNLAR

(1) Kemik Değişiklikleri : Anemiyi yenebilmek için vücudun daha fazla kırmızı kan hücresi üretmeye çalışmasının bir sonucu olarak gelişen hiperaktif kemik iliği kemiklerin daha kırılabilir, ince ve eğri olmasına neden olur. Böylece hastaların büyümesi olumsuz etkilenir ve kırıklara karşı duyarlı hale gelirler. Ancak düzenli kan transfüzyonları sayesinde ciddi kemik problemlerinin üstesinden gelinebilir.

Osteoporoz : Hastalara osteoporozdan korunmak için egzersiz yapmaları ve diyetlerindeki kalsiyumu arttırmaları önerilir. Kalsiyum ve D vitamini kapsülleri de ayrıca yarar sağlayabilir. Sigaradan uzak durulmalıdır. Bazı doktorlar bifosfonatların ağız veya damar yoluyla kullanımının yararlı olduğunu göstermişlerdir. Ancak bifosfonatların osteoporozu engellediği konusundaki kanıtlar halen yetersizdir.

(2) Kemik iliğinin genişlemesi veya hiperaktivitesi ve folik asit : Talasemi intermedialı hastaların kemik iliği anemiyi yenmek için daha fazla kırmızı kan hücresi yapmaya çalışır. Kemik iliği her zamankinden daha aktif olduğu için hasta bazı vitaminlere özellikle de folik asite normalden daha çok ihtiyaç duyar. Yetersiz folik asit talasemi intermedialı hastalardaki anemiyi alevlendirebilir. Folik asit doğal olarak et ve yeşil sebze gibi yiyeceklerde bulunur. Ancak ilave olarak günde bir tablet folik asit alınması hastanın bütün ihtiyaçlarını karşılar.

(3) Safra kesesi taşları : Talasemi intermedialı hastalar normale oranla daha sık safra kesesi taşı (kolelitiyazis) geliştirebilirler. Safra kesesi taşları kırmızı kan hücreleri parçalandığı zaman ortaya çıkan yan ürünlerden (safra pigmentleri) yapılırlar. Safra taşları karaciğerin yakınındaki bir organ olan safra kesesinde birikirler ve burada karın ağrısına yol açacak şekilde tıkanmaya neden olabilirler. Safra taşlarının varlığı ultrason ile ortaya konabilir. Karın ağrısı eğer devam edecek olursa safra taşları cerrahi olarak alınabilir.

(4) Bacak ülserleri : Talasemi intermedialı hastalarda vücudun bazı bölgelerindeki yetersiz dolaşım ve oksijenlenme sonucu özellikle daha geç yaşta hastalarda ayak bileği etrafında sıklıkla ülserler gelişir.

Bu ülserler dirençli ve tedavisi zor olma eğilimindedir. Ancak, hemoglobin düzeylerini yükseltmek amacıyla uygulanan düzenli kan transfüzyonları ve böylece dokulara giden oksijen miktarının artırılması, günde 1-2 saat ayak ve bacakların kalp seviyesinin üzerine yükseltilmesi ve ayak bileklerini koruyan çorap giyerek ayak ucu hafif yükseltilmiş yatakta uyunması bir miktar rahatlama sağlayabilir. Çinko-sülfat tabletleri, fetal hemoglobini arttıracak eritropoetin ve bütiratlar gibi ajanlarla birlikte veya tek başına hidroksiüre kullanımı da bazen yardımcıdır.

(5) Böbrek komplikasyonları : Talasemi intermedialı hastalar arasında bildirilen diğer bir tıbbi problem de kandaki aşırı ürik asit varlığı sonucunda gelişen böbrek hasarıdır. Ürik asit, aşırı aktif kemik iliği sonucunda oluşan önemli bir atık üründür. Allopürinol adı verilen bir ilaç üretilen ürik asit miktarını azaltmaya yardımcı olabilir.

(6) Ekstramedüller eritropoez - Kemik iliği dışındaki bölgelerde kırmızı kan hücresi yapımı : Erken yaşlardan başlayarak düzenli kan transfüzyonu alan talasemi majorlu hastalarda kemik iliğinin aşırı aktivitesi baskılanır. Ancak talasemi intermedialı hastalar böyle düzenli kan transfüzyonu almazlar. Bu nedenle de özellikle kaburga ve omurga kemiklerindeki ilik dışında başka alanlarda da yüksek düzeyde kırmızı kan hücresi yapmaya devam ederler. Bu alanlarda kan yapan dokuların oluşturduğu kitleler X ışınları ile görüntülenebilir.

Omurgaya yakın bölgelerde kırmızı kan hücresi üretimi omuriliğin etrafında aşırı basıya neden olduğunda nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu tip bir aktivite X ışınları veya daha duyarlı bir yöntem olan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) aracılığıyla ortaya konabilir. Bu tip durumlar genellikle fazladan kan yapımını baskılayan ve böylece oluşan kitleleri azaltan kan transfüzyon tedavisiyle kontrol altına alınabilir. Ciddi nörolojik komplikasyonlar ortaya çıktığında radyoterapi gibi daha aktif tedavi yöntemleri gerekebilir.

(7) Kalp ve karaciğer komplikasyonları : Kronik anemi kalp problemlerine yol açarken aşırı demir yükü hem kalp hem de karaciğerde hasar oluşturabilir. Her iki durum da talasemi majorda olduğu gibi tedavi edilir.

"ANORMAL HEMOGLOBİN" VEYA YAPISAL HEMOGLOBİN VARYANTLARI İLE İLİŞKİLİ TALASEMİLER

Anormal hemoglobinlerin yapıları normal hemoglobinden farklıdır bazen davranış farkı da gözlenmektedir. Önemli anormal hemoglobinler şunlardır :

- Hemoglobin S (HbS)
- Hemoglobin C (HbC)
- Hemoglobin E (HbE)
- Hemoglobin D (HbD)
- Hemoglobin Lepore

Bu hemoglobinlerin genetik geçişleri β -Talasemide olduğu gibidir. Örneğin, normal hemoglobin açısından bir gen ve anormal hemoglobin S, C, E veya D açısından bir gen alan bireyler sırasıyla HbS, HbC, HbE ve HbD taşıyıcıları olarak adlandırılırlar. Taşıyıcılar aynı β -Talasemi taşıyıcılarında kullanılan laboratuvar testleriyle saptanırlar.

HOMOZİGOT ANORMAL HEMOGLOBİN

Bireyler ebeveynlerinin birinden bir anormal hemoglobin (HbS, C, E veya D) ve diğer ebeveyninden bir başka anormal hemoglobin (HbS, C, E veya D) geni alabilirler. Ancak, her iki ebeveyninden de hemoglobin S geni alan bireyler klinik açıdan önemli bir hastalığa sahip olurlar. Bu hastalığa homozigot HbS veya Sickle Cell Anemi (Orak Hücreli Anemi) adı verilir. Homozigot HbS, C, E veya D'ye sahip olguların çoğunluğunda bir hastalık gözlenmez. Bu yüzden klinik açıdan önemli değildirler.

ANORMAL HEMOGLOBİNLERİN β -TALASEMİ İLE BİRLİKTELİĞİ

β -Talasemilerin en sık birlikte görüldüğü anormal hemoglobinler şunlardır :

- HbS / β -Talasemi
- HbE / β -Talasemi

HbS / β -Talasemi : Talasemi major veya talasemi intermediadan çok orak hücreli anemiye benzer bir klinik durum oluşturur.

HbE / β -Talasemi : Talasemik özelliklere sahip anormal hemoglobin varyantının en sık karşılaşılan şeklidir. Güneydoğu Asyada çok yaygındır. Bu birliktelik çok geniş klinik semptom yelpazesine sahiptir. Klinik açıdan β -Talasemi / HbE semptomların ciddiyetine bağlı olarak üç düzeyde sınıflandırılabilir :

• **hafif β -Talasemi / HbE :** Güneydoğu Asyadaki hastaların % 15'ini oluşturur. Bu hasta grubu hiçbir klinik probleme sahip değildir ve hemoglobin düzeyleri 9-12 g/dl arasında seyreder.

• **orta β -Talasemi / HbE :** Bu grup hastaların çoğunluğu β -Talasemi intermediadakilere benzer klinik semptomlar geliştirir. Hemoglobin düzeyleri 6-7 g/dl arasındadır.

• **ağır β -Talasemi / HbE :** Bu gruptaki hastalar talasemi majordaki kadar ciddi bir kliniğe sahiptir. Hemoglobin düzeyleri 4-5 g/dl seviyesindedir. Bu hastalar talasemi majorlu hastalar gibi tedavi edilir.

Kan transfüzyonları : Bu hastalığa sahip olgular hipertansiyon, konvülsiyon (havale) ve serebral hemoraji (beyin kanaması) gibi önemli komplikasyonlar açısından transfüzyon sırasında yakından izlenmelidir. Serebral hemoraji nedeniyle ölümlere yol açan yüksek kan basıncını kontrol edebilmek için antihipertansif ilaçlar kullanılabilir. Ciddi anemisi olmayan hastalar kan transfüzyonu almamalıdır.

α -TALASEMİLER

İnsan α -globin geni çifttir (hem anne hem de babadan bir çift gen gelmektedir) ve 16. kromozom üzerinde bulunur. Büyük bir DNA parçasını içeren bir veya her iki α -globin geninin kaybı sentezlenen α -zinciri miktarını azaltır.

talasemi

talasemi hakkında hersey hakkında

Eger bir gen kaybedilirse, birey sessiz veya taşıyıcı tip $\alpha\alpha / \alpha-$ şeklinde tanımlanır.

Eger 2 gen kaybedilirse birey $\alpha \alpha / --$ veya $\alpha- / \alpha-$ olarak tanımlanır. Eger 3 gen kaybedilirse aşırı β -zinciri yapımı sonucunda oluşan Hb/H hastalığına sahip olur.

Bu hastalık orta dereceli bir hemolitik anemi, splenomegali ve bazı ilaç ve enjeksiyonlara karşı gelişen akut hemolitik krizler ile karakterizedir. Eger 4 gen de kayıp ise Hidrops Fetalis (veya Hb Barts) ortaya çıkar. Bu durumda fetus rahim içinde ölür.