

TALASEMİ TİPLERİ VE KLİNİĞİ

Doç. Dr. Işın YAPRAK

Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji-Onkoloji BD., İZMİR

Talasemiler, hemoglobinin yapısına giren globin zincirlerinin genetik bozukluk nedeniyle yapılamaması veya yetersiz yapımı sonucu ortaya çıkan kalıtsal kan hastalıklarıdır. Ülkemizin de içinde bulunduğu tüm Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Taşıyıcıların tespiti, genetik danışma ve doğum öncesi tanı yapılabilmesi nedeniyle önlenebilir bir hastalık olmasına karşın halen dünyada her yıl 300.000 yeni talasemi hastası doğmaktadır. Ülkemizde ise talasemili hasta sayısı yaklaşık 4.500 olup, yılda 400 yeni hasta çocuk doğduğu hesaplanmaktadır. Ayrıca, akraba evliliklerinin sık olması da taşıyıcı ve hasta çocuk doğumlarını artırmaktadır.

Ülkemizde en sık görülen talasemi tipi β -talasemidir. β -talasemi taşıyıcı anne ve taşıyıcı babadan kalıtımla çocuklarına geçen bir hastalıktır. Halen Türkiye'deki taşıyıcılık oranı % 2.1 dir. Bu oran bölgelere göre değişkenlik göstermekte, Batı Trakya, Muğla ve Antalya' da % 8-12'lere ulaşmaktadır. Yani sağlıklı Türk popülasyonunda her 100 kişiden 2 ila 12 'si bu hastalığa ait geni taşımaktadır. Talasemi taşıyıcılığı bir hastalık olmayıp, tedavi gerektirmez. Ancak, taşıyıcılar hastalık genini bir sonraki nesillere naklederler. İki taşıyıcı bireyin evlenmesi halinde, her gebelik için hasta çocuk sahibi olma olasılığı %25, taşıyıcı çocuk olasılığı %50, sağlıklı çocuk olasılığı %25'tir. Bu nedenle bireylerin evlenmeden önce hastalık genini taşıyıp taşımadıklarını bilmeleri çok önemlidir. Bilinmesi gereken bir başka nokta da taşıyıcı çiftlerin evlenmelerinde hiçbir engel olmadığıdır. Ancak, taşıyıcı çiftler, bebek sahibi olmak istediklerinde, gebelik öncesi tanı çalışmalarının zamanında başlatılabilmesi ve bu konuda bilgilendirilebilmeleri için gebelikten önce hekimlerine başvurmalıdırlar.

Moleküler Patofizyoloji

Bir erişkin hemoglobin molekülü "hem" ve protein yapısındaki "2 çift globin zincirinden ($\alpha_2\beta_2$)" oluşur ve organizmadaki en önemli görevi dokulara oksijen taşımaktadır. α -globin zincir sentezindeki patoloji α -talasemiye, β -globin zinciri sentezindeki patoloji β -talasemiye neden olur.

Globin zincirlerinin yapımı genlerin kontrolü altındadır. α Gen lokusu 16. kromozomda β -globin gen lokusu 11. kromozomda yer alır. Bugün, β -talasemi hastalığına yol açan 200 üzerinde nokta mutasyonu ve çeşitli delesyonlar

tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan herhangi birinin varlığı β -globin zincirinin hiç yapılamaması veya yetersiz yapımına, dolayısı ile hemoglobinin defektif olarak sentezlenmesine yol açar. Bozuk yapıdaki hemoglobin kırmızı kürelerin hızlı yıkıma uğramasına (hemoliz) ve hastada derin anemiye neden olur. Bir taraftan bozuk hemoglobin yapımı sürerken eş zamanlı olarak yoğun hemoliz de devam eder. Eritrositler normal gelişimlerini tamamlayıp dolaşıma çıkmadan kemik iliğinde yıkıma uğrar (inefektif eritropoez). Kemik iliği oluşan bu ağır anemiye çare olabilmek için 5-6 katı çalışır ancak daima yetersiz kalır ve karaciğer, dalak gibi retiküloendotelial organlarda da kan yapımı (eritropoez) başlar. Bu durum hastada karaciğer ve dalak büyümesine neden olur. Aynı zamanda, derin anemi nedeniyle dokulara yeterli oksijen taşınmadığından erken tanı ve tedavisi yapılamayan olgularda kemik deformiteleri ve büyüme ve gelişme geriliği ortaya çıkar.

β -Talaseminin 3 ayrlı klinik formu mevcuttur :

- 1. Talasemi major (Ağır hasta tipi) :** Anne ve baba taşıyıcıdır; anne ve babadan çocuğa geçen her iki β -globin geni de defektlidir. Bu nedenle β -globin zincirleri yetersiz sentezlenir veya hiç yapılamaz. Bu durumda, bebek 6 aylık olduğunda anemi ortaya çıkar. Bu hastalar, halsizlik, solukluk, iştahsızlık, huzursuzluk ve karın şişliği (karaciğer ve dalak büyümesine bağlı) yakınmaları ile hastanelere başvururlar. Tanı, genellikle hayatın ilk bir yılında (4.-10.ayında) konur. Laboratuvar tetkiklerinde ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) azalmıştır; ağır bir anemi vardır. Hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altındadır. Hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A çok düşüktür veya yoktur; yerini hemoglobin F almıştır. Hemoglobin A2 normal, düşük veya hafif artmış olabilir. Bu hastalar hayatları boyunca düzenli tedavi (transfüzyon, şelasyon ve komplikasyonların izlemi) görmek zorundadır.
- 2. Talasemi İntermedia (Orta - ağır hasta tipi):** Anne ve baba taşıyıcıdır. Çocuğa geçen iki β -globin geni de defektlidir. Talasemi majordan farkı bir ve/veya iki β -globin gen lokusundaki mutasyonun talasemi majora göre daha hafif bir klinik tabloya yol açan tipte olmasındandır. Klinik seyir genellikle daha ılımlı, anemi daha hafiftir. Ancak, genetik mutasyonun tipine göre talasemi majora yakın bir seyir de gösterebilirler. Hemoglobin düzeyi 7-10 g/dl arasındadır. Hastalar başlangıçta düzenli transfüzyon gereksinimi duymazlarsa da ilerleyen yıllarda transfüzyon ve şelasyon sıklığı artabilir.
- 3. Talasemi minör (Talasemi taşıyıcılığı) :** Taşıyıcılık bir hastalık değildir ve tedavi gerektirmez. Taşıyıcıların hafif derecede kansızlık dışında sorunları olmaz . Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin değeri hafif düşük olabilir. Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin miktarları azalmıştır. Demir eksikliğinden farklı olarak eritrosit sayıları normal veya artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A2 ve hemoglobin F yüksektir. Talasemi taşıyıcılarında bebeklik döneminde iyi beslenememeye bağlı demir eksikliği

gelişebilir. Ülkemizde demir eksikliği anemisi de sık görüldüğünden demir eksikliği tanısı konan bebekler demir tedavisi sonrasında tekrar değerlendirilmeli ve birlikte bulunabilecek talasemi taşıyıcılığı atlanmamalıdır.

TEDAVİ

β --talasemili hasta ömür boyu her 3-4 haftada bir kan desteğine ihtiyaç duyar. Talasemili hastanın hemoglobini 9.5 g/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. Kansızlığı düzeltmek için verilen kan transfüzyonları vücutta demir birikmesine ve kalp, karaciğer, tiroid, pankreas ile dalak gibi organlarda hücre hasarına yol açar. Hastalarda kalp yetmezliği, glüköz metabolizma bozuklukları , kemik displazileri, osteoporoz, hipotiroidi, büyüme ve gelişme geriliği ve hipogonadizm gibi komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonların temel nedeni yoğun demir birikimi ve hipoksidir. Demir birikimini önlemek amacıyla hastalara genellikle 2,5-3 yaş civarında özel bir pompa ile haftanın en az 5 günü 8-12 saat süren deri altı infüzyonu ile verilen bir ilaç (desferrioksamin) başlanır. Son yıllarda ağızdan alınan tablet şeklindeki ilaç (deferipron) da doktoru uygun gördüğü hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Her iki ilacın da yan etkileri vardır. Hastalar bu yan etkiler açısından ayrıca takip edilmelidir. Talasemili hastalarda tam kan sayımı, kan demir düzeyi, organ disfonksiyonları ve büyüme ve gelişme düzenli olarak değerlendirilir. Kan yolu ile bulaşan hastalıklara dikkat edilir. Yıllık kan tüketimi normalin 1.5 katını aşması halinde, ileri yaşlarda splenektomi yapılır. Böylece hastanın kan ihtiyacı azaltılmış olur, ancak bu durum kesin çözüm değildir.

Talasemili hastalarda küratif tedavi yöntemi kemik iliği naklidir. Özellikle iyi tedavi edilen, karaciğerde hasar oluşmamış hastalarda, doku tipi uygun sağlıklı kardeşten yapılan kemik iliği nakli başarılı olmaktadır. Ancak, bazı olgularda nakil sırasında veya sonrasında çeşitli ciddi problemler ortaya çıkabilmekte veya nakil başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu hastalıkta kesin tedavi yöntemi gen nakli olmakla birlikte bugün için araştırmalar sürdürülmekte olduğundan henüz hastalara uygulanmamaktadır

Görüldüğü gibi talasemide tedavi, hasta ve ailesi için oldukça yıpratıcıdır. Maliyeti de çok yüksektir. Bugünkü verilere göre bir hastanın yıllık tedavi maliyeti 10.000 dolardır. Bu nedenlerle hasta çocuk doğumlarının önlenmesi oldukça önemlidir. İtalya, Yunanistan ve Kuzey Kıbrıs Cumhuriyeti, halkın eğitimi, taşıyıcıların tespiti ve doğum öncesi tanı çalışmaları ile hasta çocuk doğumunu sıfıra yakın rakamlara indirmişlerdir. Ülkemizde de bu doğrultuda çalışmalar sürmektedir. İlk kez 1993 yılında, 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkarılmış ancak ilgili yönetmelikler tamamlanamadığından o yıllarda çalışmalar yöresel ve bireysel çabalar ile sınırlı kalmıştır. 2000 yılında Ulusal Hemoglobinopati Konseyi kurulmuş, tüm eğitim hastaneleri ve çeşitli illerdeki talasemi dernek temsilcileri ile S.B. Ana Çocuk Sağlığı- Aile Planlaması ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü arasında koordineli çalışmalar başlatılmıştır. Bu çalışmaların sonunda 2002' de Kalıtsal Kan

Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Proğramı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliđi çıkartılmıştır. Bu yönetmeliğin yürürlüğe girmesi ile Türkiye’de Hemoglobinopati Kontrol Programı başlatılmıştır. Böylece, ülkemizde sık görülen kalıtsal kan hastalıklarından olan talasemi ve orak hücre anemili doğumların önlenmesi, koruyucu sağlık hizmetleri kapsamına alınmıştır.Bu bağlamda tarama ve genetik danışma, doğum öncesi tanı ve eğitim çalışmaları sürmektedir. Ülkemizde hemoglobinopati taşıyıcılığının sık görüldüğu 33 il öncelikli riskli bölge olarak kabul edilmiş, bu illerde evlilik öncesi taşıyıcılık testi zorunlu kılınmıştır. Ayrıca, mevcut hastaların tanı ve tedavilerinin standardizasyonu, kayıt ve bildirimini sağlanmıştır.

Hedefimiz, ülkemize talasemisiz ve kalıtsal kan hastalığına sahip olmayan nesiller kazandırmaktır. Bu hedefe ulaşabilmek için her birey konuyu önemsemeli, evlenmeden önce çok basit ve ucuz olan gerekli kan testlerini yaptırarak Hemoglobinopati Kontrol Proğramı’na sahip çıkmalıdır.