# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER
## TANI-TEDAVİ-ÖNLEME

---

**Editör**
Prof. Dr. Duran Canatan

**Editör Yardımcıları**
Dr. Özlem Zümrüt
Dr. Zekiye Özdemir

nobel

**TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER: TANI-TEDAVİ-ÖNLEME**
Editör: Prof. Dr. Duran Canatan
Editör Yardımcıları: Dr. Özlem Zümrüt, Dr. Zekiye Özdemir

Yayın No.: 5232
Sağlık Bilimleri No.: 251
ISBN: 978-625-371-030-9
E-ISBN: 978-625-371-031-6
Basım Sayısı: 1. Basım, Şubat 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik
ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Ahmet Baydar -ahmet@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Fatma Kama -fatma@nobelyayin.com-
Kapak Tasarım: Mervin Selda Adal -mervin@nobelyayin.com-

**Kütüphane Bilgi Kartı**

**Canatan, Duran., Zümrüt, Özlem., Özdemir, Zekiye**
**TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER: TANI-TEDAVİ-ÖNLEME** / Editör: Duran Canatan / Editör Yardımcıları: Özlem Zümrüt, Zekiye Özdemir
1. Basım, xx + 480 s., 21x29,7 cm. Kaynakça var, dizin yok.
ISBN: 978-625-371-030-9
E-ISBN: 978-625-371-031-6
1. Talasemi 2. Hemoglobinopati 3. Tanı-Tedavi-Önlem

**Genel Dağıtım**

**ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.**
**Adres:** Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA
**Telefon:** +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65

**Baskı ve Cilt:** Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519
Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

**HAYATTA EN HAKİKİ MÜRŞİT İLİMDİR**

***MUSTAFA KEMAL ATATÜRK***

*Bu kitap Türkiye Cumhuriyeti'nin 100. yılına armağan edilmiştir.*

*Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Yönetim Kurulu*

# T.C. Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca'nın Ön Söz Yazısı

Sağlık Bakanlığı olarak ülkemizin sağlık koşullarını düzenlemek, sağlığa zarar veren tüm faktörlerle mücadele etmek ve gelecek nesilleri sağlıklı bir şekilde yetiştirmek amacıyla Anayasamız ve Umumi Hıfzıssıhha Kanunu çerçevesinde görevlerimizi yerine getiriyoruz. Bakanlığımız, tüm hizmet programlarının sürdürülmesi ve geliştirilmesinin yanı sıra, yeni ihtiyaçların ortaya çıktığı alanlarda da faaliyetlerini planlayıp uygulamaktadır. Ülkemizde beslenme bozuklukları, enfeksiyon hastalıkları ve yenidoğan taramaları ile çocuk ölümlerini kontrol altına aldıktan sonra kalıtsal hastalıkların önlenmesi konusunda da çalışmalarımızı sürdürüyoruz.

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de talasemi ve orak hücreli anemi başta olmak üzere kalıtsal kan hastalıkları önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması genetik geçişli bir hastalık olan talasemi görülme sıklığını arttırmaktadır. Her yıl yüzlerce çocuk bu hastalıkla doğuyor, aileler ve toplum maddi ve manevi zarara uğruyor idi.

Talasemi ve hemoglobinopatilerin önlenmesi ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzatılması amacıyla 1993 yılında 3960 sayılı "Kalıtsal Kan Hastalıklarıyla Mücadele Hakkında Kanun" kabul edilmiştir. Bu çerçevede, 1993 yılında Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da Talasemi Merkezleri kurulmuştur. Kalıtsal Kan Hastalıklarıyla Mücadele Kanununa dayanılarak hazırlanan "Hemoglobinopati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik" 24 Ekim 2002 tarih ve 24916 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanmıştır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı yetkililerinin ilgili sivil toplum kuruluşlarıyla iş birliğini kolaylaştırmak amacıyla 2002 yılında Ulusal Hemoglobinopati Konseyi kurulmuş ve ülkemizin hasta profili belirlenmiştir. Ülkemizde %2,1 taşıyıcı sıklığına göre 4.500 hasta ve 1.500.000 taşıyıcının olduğu tahmin edilmektedir.

Bakanlığımız ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi iş birliğiyle 08.05.2003 Dünya Talasemi Günü'nde Mersin'de 33 İl Sağlık Müdürünün katılımıyla Ulusal Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır. Bu riskli iller; Adana, Ankara, Antalya, Aydın, Batman, Bilecik, Burdur, Bursa, Çanakkale, Denizli, Diyarbakır, Düzce, Edirne, Erzurum, Eskişehir, Gaziantep, Hatay, İçel, Isparta, İstanbul, İzmir, Kahramanmaraş, Karaman, Kayseri, Kırklareli, Kocaeli, Konya, Kütahya, Manisa, Muğla, Sakarya, Şanlıurfa ve Tekirdağ idi. Ulusal Hemoglobinopati Önleme Programı ile 2010 yılında 33 ilde yeni hasta doğumları yüzde 90 oranında engellenmiştir. 2013 yılında hastalığın görülme sıklığının yüksek olduğu 8 il de (Afyonkarahisar, Kilis, Mardin, Osmaniye, Siirt, Şırnak, Uşak, Yalova) programa eklenmiştir.

Cumhurbaşkanlığı kararnamesi ile 1 Kasım 2018 tarihinden itibaren "Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı" adı altında 81 ilde Hemoglobinopati Kontrol Programı uygulanmaya başlanmıştır. Böylelikle yeni hasta doğumları tüm ülkeyi kapsayan önleme çalışmaları ile sıfıra indirilmiştir

Ülkemizin aldığı yüksek göç oranı nedeniyle halk sağlığı göstergelerini korumak için özel çaba harcamak durumundayız. Bu kapsamda göçmen sağlığı merkezlerinde göçmenlere ve göçmen aile hekimlerine yönelik eğitimler sürekli olarak gerçekleştirilmektedir.

Türkiye Cumhuriyeti'nin yüzüncü yılında talasemi ve hemoglobinopatiler hakkında böylesine kapsamlı bir ders kitabı hazırlayan Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfına ve destek veren tüm bilim insanlarına teşekkür ediyorum.

**Dr. Fahrettin Koca**
*T.C. Sağlık Bakan*

*29 Ekim 2023*

# Antalya Bilim Üniversitesi Rektörü
# Prof. Dr. İsmail Yüksek Ön Söz Yazısı

Antalya Bilim Üniversitesi, farklılıkları zenginlik olarak algılayan yapısı, nitelikli akademik kadrosu, öğrencilerin ve akademik kadronun tüm ihtiyaçlarına destek olmayı ilke edinen idari çalışanları ile Türkiye'nin Yükseköğretim hayatına katkıda bulunmaktadır.

Kurulduğumuz günden beri, bilimsel ve sosyal gelişmeleri takip ederek, toplumun gelişmesine katkı sağlayan eğitim ve araştırma hizmetleri sunarak, toplumun değerlerine sahip çıkan, eleştirel, özgün ve bilimsel düşünen gençler yetiştirmeyi hedefliyoruz.

Antalya Bilim Üniversitesi, misyonu ve vizyonu gereği, bilim ve teknoloji alanında toplumumuza ve dünyaya katkı sağlayacak her türlü projelere açıktır. Henüz gerçekleştirilmemiş yeni ve farklı projeleri ile ülkemizin önde gelen üniversiteleri arasında, dünyada da ilk 500 üniversite arasında olmayı hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmak için alanında bilimsel düzeyi yüksek olan değerli bilim insanları ile çalışıyoruz.

Talasemi ve hemoglobinopatiler ülkemizin önemli bir halk sağlığı sorunu, bu sorun üzerine yıllardan beri çalışan Sağlık Bakanlığımızı ve sivil toplum örgütlerinin çalışmalarını takdir ile izliyoruz.

Antalya Bilim Üniversitesi olarak, Türkiye Cumhuriyetimizin 100. yılında, *Talasemi ve Hemoglobinopatiler* ders kitabına editörlük yapan öğretim üyemiz Prof. Dr. Duran Canatan'a, kitabın yayınlanmasını sağlayan, bu alanda otuz yıldan beri çalışan Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfına ve kitaba değerli yazıları ile destek veren yirmi ülkeden yüz bilim insanına teşekkür ediyorum.

Kitabın ülkemizdeki ve tüm dünyadaki bu alanda çalışan bilim insanlarına yararlı olması dileği ile.

**Prof. Dr. İsmail Yüksek**
*Antalya Bilim Üniversitesi Rektörü*

*29 Ekim 2023*

# Türkiye'de Talasemi ve Hemoglobinopatiler Üzerine Çalışmış Hocaları Temsilen Prof. Dr. Şükrü Cin ve Prof. Dr. Nejat Akar Ön Söz Yazısı

**Türkiye Cumhuriyetimizin yüzüncü yılında**, Talasemi ve Hemoglobinopatiler konusunda, uluslararası alanda ve ülkemizde araştırma yapmış, hizmet etmiş, bilim insanlarının katkıları ile hazırlanan bu kitapta hocalarımız adına kitaba ön söz yazmak bizim için onurdur.

Bu vesile ile öncelikle 1977 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalında öğrencimiz olan, hocamız Prof. Dr. Ayten Arcasoy'un önerisi ile bu yola çıkan, Talasemi yolculuğunda 46 yıldan beri, araştırma, hizmet, bilimsel toplantılar ve sosyal çalışmalarda birlikte olduğumuz Prof. Dr. Duran Canatan'ı kutlarız.

Kurmuş olduğu ve 27 yıldan beri, sadece Antalya bölgesinde değil, tüm Türkiye'de ve Avrupa'da çalışmalarını sürdüren Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfını yaptıkları çalışmalar, bu kitabın yazılmasına ve basımına verdikleri destek için, vakıf yönetim kurulunu da tebrik ederiz.

Türkiye'de Talasemi denince ilk akla gelen ve Talasemi hastalığına uluslararası alanda katkıda bulunan Prof. Dr. Muzaffer Aksoy'dur. Aksoy Hoca'nın Eti Türkleri olarak tanımladığı popülasyonda başlayan çalışmaları bu alanda bir ilk olmuştur. İstanbul Ü. Çapa Tıp F. de ekibinden Prof. Dr. Günçay Dinçol, İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp F. den Prof. Dr. Lamia Ulukutlu bu alanda çalışan hocalarımızdır.

Moleküler alanda tüm ülkeyi kapsayan çalışmaları ile Boğaziçi Üniversitesinden Prof. Dr. Nazlı Başak'ın bu alanda çalışmaları öncü niteliktedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarımız Prof. Dr. Ayten Arcasoy ve Prof. Dr. Ayhan Çavdar uzun yıllar birlikte bu alanda araştırmalar, taramalar yapmışlar. Hematoloji Bilim dalında bizleri ve birçok bilim insanını yetiştirmişler. Özellikle Arcasoy Hoca'mız ülke genelinde yapılan tarama çalışmalarına öncülük etmiştir. 1970'li yıllarda birlikte yazdıkları Türkiye'de talasemi sıklığı insidansının %2.1 olduğu hâlen güncelliğini korumaktadır.

1980'li yıllarda Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde talaseminin önlenmesi çalışmalarını birlikte yürüttük. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde hâlen aktif olarak çalışmalarını sürdüren Dr. Gülsen Bozkurt'un bu alanda yetişmesi sağlanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Çiğdem Altay ve Prof. Dr. Aytemiz Gürgey'in bu alanda yaptıkları tarama çalışmaları yanında özellikle moleküler çalışmaları bilim dünyasına çok önemli katkılar sağlamıştır. Bu alanda aktif çalışan bilim insanları yetiştirmişlerdir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Güngör Nişli hocamız Ege bölgesindeki çalışmalara öncülük etmiş, değerli bilim insanları yetiştirmiştir.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Güneş Yüreğir Hoca'mız, bir taraftan Çukurova bölgesinin talasemi ve hemoglobinopati taramalarını yapmış diğer taraftan aynı ekipten Prof. Dr. Kıymet Aksoy ve Prof. Dr. Yurdanur Kılınç ile moleküler çalışmaları yürütmüştür. Bu alanda birçok bilim insanı yetiştirmiştir.

Bu kitapta Avrupa, Amerika, Asya ve Afrika'dan ve ülkemizdeki birçok üniversiteden bilimsel yazıları ile Talasemi ve hemoglobinopatilerin ülkelerdeki güncel durumunu özetleyen, hastalığın tanısı, tedavisi komplikasyonları, kök hücre nakli, gen tedavisi, önleme konusunda toplum eğitimi, tarama yöntemleri, genetik danışma, prenatal tanı ve preimplantasyon tanıları olmak üzere tüm güncel

bilgileri yazan değerli bilim insanlarına teşekkür ediyoruz.

Kitabın hem İngilizce hem Türkçe yazılarak hem tüm dünyadaki hem ülkemizde bu alanda çalışan bilim insanlarına ve hekimlere çok yararlı olacağını düşünüyoruz.

Kitabın editörlüğü gerçekleştiren Prof. Dr. Duran Canatan'ı ayrıca tekrar kutluyoruz.

**Prof. Dr. Şükrü Cin**
*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD*
*Çocuk Hematoloji BD Emekli Öğretim Üyesi*
*Ankara -Türkiye*

**Prof. Dr. Nejat Akar**
*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD*
*Çocuk Hematoloji BD Emekli Öğretim Üyesi*
*TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Ankara -Türkiye*

*29 Ekim 2023*

# Editörden

Türkiye Cumhuriyeti'mizin yüzüncü yılında, ülkemizde ve dünyada talasemi ve hemoglobinopatilerin yüz yıllık durumunu, hastalığın genetiğini, kliniğini, tanısını, tedavisini ve önleme programlarını ele almak amacıyla Türkiye'nin yanı sıra Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Azerbaycan, ABD, İtalya, İspanya, İngiltere, Yunanistan, Bulgaristan, Pakistan, İran, Suriye, Irak, İsrail, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, Umman, Mısır, Sudan ve Fas'tan yüz bilim insanı ile birlikte bu kitabı yazmak ve kitaba editörlük yapmak, meslek hayatımın zirvesinde büyük bir onur olmuştur.

Dünya tarihine baktığımızda, 1910 yılında ilk "Orak Hücre Anemi" hastası, Herrick tarafından tanımlandı.

1925'de Prof. Dr. Thomas B Cooley de ilk hastasını "Cooley Anemisi' olarak tanımladı.

1932 yılında Whipple ve Bardford deniz anemisi anlamına gelen " Thalassanameia" olarak tanımladılar.

1948 yılında Cominopetros hastalığın Mendelian genetik geçişini tanımladı.

1945 yılında İtalya'da Silvestroni ve Bianco "Constitutional Microcytic Anemia"olarak tanımladılar.

1948 yılında İtalya'da Vezzoso, Talasemi ile Sıtma hastalığının aynı dağılım olduğunu yayınladı.

1949 yılında Chini ve Valeri, talasemili hastaların kafa kemiklerinde olan kemik değişiklerinin dünyanın birçok yerinde olduğunu yayınladılar.

1950 yılında Neel ve İtano ilk defa hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinleri yayınladılar.

1950-1960 yılları arasında, Aksoy, Chatterja, Chernof, Le-İnjo, Minich, Vella, Vong ve Whetherall ülkemizde ve diğer ülkelerde TALASEMİ'yi tanımladılar ve yayınladılar.

1960-1980 yılları arasında alfa, beta, delta, gama globinlerin farklı genlerden olduğu, böylece talasemin genetik heterojenitesi nedeni ile, talasemi sendromları olduğu yayınlandı.

1960 yılında Wolman tarafından talasemi hastasına ilk kan nakli yapıldı.

1970'li yıllarda ilk demir atıcı ilaç "Desferrioxamine" kullanıma girdi.

1972 yılında Kan ve arkadaşları ilk prenatal tanıyı Orak Hücre anemisinde gerçekleştirdi.

1980'li yıllarda talaseminin moleküler genetik çalışmaları yayınlanmaya başlandı.

1981 yılında Edward Thomas tarafından İlk kemik iliği nakli gerçekleştirildi ve bu çalışması ile Nobel ödülünü aldı.

1990 lı yıllarda ilk oral şelatör "Deferiprone" kullanıma girdi.

2000'li yıllarda ikinci oral şelatör "Deferasirox" kullanıma girdi.

2000 yıllardan beri hastalarda Kök Hücre nakli ile tam kür sağlandı.

2010 yıllarından itibaren Gen nakli gündeme geldi, hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmaya başlandı.

Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın önlenmesi konusunda, 1970 li yıllarda Akdeniz Ülkelerinde ''Talasemi Önleme Programını'' başlattı ve bu ülkelerde başarılı bir şekilde uygulanmasına karşın, göçler nedeni ile talasemi tüm dünyanın sorunu olmaya devam etmektedir.

Özellikle başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere hâlen dünyada 300 milyon civarında talasemi taşıyıcısı vardır ve her yıl 300.000 civarında talasemi hastası çocuk doğmaktadır.

Türkiye tarihine baktığımızda ise, hemoglobinopatilerin seksen bir yıllık öyküsü vardır; çünkü ilk talasemi majorlu hasta 1942 yılında, ilk orak hücreli anemili hasta 1946 yılında Egeli ve Ergun tarafından tanımlanmıştır.

1950 yılından itibaren Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından ülke genelinde çalışmalar başlatılmıştır ve Antalya, Mersin, Antakya ve Batı Trakya da

taramalar yapılmıştır. Antakya'da Afrika kökenli olan, ancak beyaz tenli olarak Eti Türk'ü olarak tanımlanan insanlarda orak hücre anemisi saptanmış, Afrika kökenli hastalar ile benzer yapıları olduğu yayınlanmıştır.

1970'li yıllarda Arcasoy ve Çavdar ülke genelinde sağlıklı toplumda beta-talasemi sıklığını %2,1 olarak yayınlamıştır.

1983 yılında Altay ve ekibi tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk defa prenatal tanı işlemi gerçekleştirilmiştir.

1987 yılında Akar ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar yayınlanmıştır.

1991yılında Özerkan ve ekibi tarafından, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk kemik iliği nakli yapılmıştır.

1992 yılında Başak ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda, talaseminin moleküler spektrumu yayınlanmıştır.

1993 yılında, Arcasoy ve Canatan girişimi ile Türkiye Büyük Millet Meclisinde 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu kabul edilerek resmî gazetede yayınlanmıştır.

1994 yılında, Sağlık Bakanlığına bağlı ilk talasemi merkezi Canatan ve arkadaşları tarafından Antalya Devlet Hastanesinde kurulmuştur.

1994-1997 yılları arasında Altay ve Cin öncülüğünde, Türkiye'de talasemi konusunda çalışan bilim insanları ile birlikte çalışma oluşumu toplantıları düzenlemişlerdir.

2000 yılında 9.Cumhurbaşkanımız Süleyman Demirel himayelerinde, Canatan başkanlığında Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı tarafından, Antalya'da yapılan ilk Uluslararası Talasemi Yaz Okulu'nda tüm dünyadan yabancı ve yerli bilim insanları ile hastalar bir araya gelmiştir.

2000 yılında ilk defa Ulusal Talasemi Gençlik Kampları düzenlenmiştir.

2000 yılı ülkemizdeki hastaların yaşamında bir milat yılı olmuştur.

2000 yılında Sağlık Bakanlığı, üniversiteler, dernek ve vakıflar bir araya gelerek, Canatan başkanlığında, Ulusal Hemoglobinopati Konseyini kurmuşlardır.

2002 yılında Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati iş birliği ile yönetmelik yayınlanmıştır.

2002 yılında ülkemizin 81 ilindeki hastaların durumunu içeren talasemi haritası yayınlanmıştır.

2002 yılında Altay son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını yayınlamıştır.

2003 yılında Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi ve 33 İl Sağlık Müdürü ile Mersin'de 33 ilde Hemoglobinopati Kontrol Programı başlatılmıştır.

2004 yılında Kahraman ve arkadaşları tarafından ilk defa HLA uygun preimplantasyon genetik tanı yapılmıştır.

2005 yılında, Canatan başkanlığında, Ulusal Hemoglobinopati Konseyi yerine Talasemi Federasyonu kurulmuştur. 2005-2013 yılları arasında, Sağlık Bakanlığı ve Talasemi Federasyonu, beş Uluslararası Talasemi Yaz Okulu ve Kongresi düzenlemiş, 2007 yılında Talotır eğitim projesi ve Formatör Öğretmen projesi ile eğitimciler ve sağlıkçılar eğitilmiş, 2009-2010 yılları arsında 18 ilde sağlık çalışanlarına eğitimler verilmiştir.

2010 yılında Hemoglobinopati Kontrol Programı ile yeni hasta çocuk doğum sayısı yüzde doksan oranında önlenmiştir.

2011 yılında Sağlık Bakanlığı, Dünya Talasemi Federasyonu ve Türkiye Talasemi Federasyonu iş birliği ile Canatan ve Panos Englezos başkanlığında Antalya'da 12. Dünya Talasemi Kongresi düzenlenmiştir.

2013 yılında, Sağlık Bakanlığı Hemoglobinopati Kontrol Programını 41 ile çıkarmıştır.

2018 yılında, Cumhurbaşkanlığı kararnamesi ile Hemoglobinopati Kontrol Programı 81 ile çıkarılmıştır.

2022 yılında ülke genelinde yeni doğan hasta sayısı sıfırlanmış, ancak göçmenlerde doğum oranı ve hasta sayısını kontrol etmek için, Avrupa Birliği projeleri ile göçmenlerin yoğun olduğu illerde hemoglobinopati kontrol çalışmalarına yoğunluk verilmiştir.

Okul hayatımı, ilkokuldan başlayarak, ortaokul, lise ve üniversitede devletin desteği ile okuyan ve hekim olarak bu zirveye çıkmamı sağlayan, Türkiye Cumhuriyetine ve onu kuran Gazi Mustafa Kemal Atatürk ve arkadaşlarına borçluyum. Ulu Önderimiz

Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün "**Beni Türk hekimlerine emanet ediniz**" diyerek, bizleri en iyi hekim olma yolunda yönlendirmiş ve güç vermiştir.

Doğduğumda doktor olacak diye kulağıma seslenen başta rahmetli dedeme ve beni her türlü özveri ve zorluk ile okutan rahmetli anneme, babama ve aileme teşekkür ediyorum.

Meslek yaşamım boyunca, her türlü desteği sağlayan, talasemi alanında tüm çalışmalarıma, her yerde, her zaman destek veren, sevgili eşim Ayfer'e ve çocuklarım Selim ve Simge'ye çok teşekkür ediyorum.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1977 yılında stajyer öğrenci iken, meslek hayatımı talasemiye yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Ayten Arcasoy'u rahmet ve minnet ile anıyorum.

Hocamın gösterdiği yolda talasemi bilimcisi olarak kırk altı yıldan beri, Ankara, Akdeniz ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakülteleri, Antalya Devlet Hastanesi ve Azerbaycan Haydar Aliyeva Talasemi Merkezi görevlerinden sonra şu anda Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Talasemi Tanı Merkezi, Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi ve Antalya Bilim Üniversitesinde çalışmalara devam etmekteyim.

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakıfında 27 yıldan beri birlikte çalıştığımız, kitabın editör yardımcılığını yapan Dr. Özlem Zümrüt ve Dr. Zekiye Özdemir'e ve kitabın basımına destek veren vakıf yönetim kurulu üyelerimiz Av. Ali Rıza Tıraş, Mustafa Ülgüt, Hayri Oruç ve Gürsel Kaya'ya ayrıca teşekkür ederim.

Bu kitaba değerli katkılarını sağlayan, dünyanın yirmi iki ülkesinden yüz değerli bilim insanına çok teşekkür ederim.

Bu kitabın talasemi ve hemoglobinopatiler alanında çalışan tüm bilim insanlarına, hekimlere ve öğrencilere yararlı olmasını diliyorum.

Saygılarımla…

**Prof. Dr. Duran Canatan**
*Çocuk Kan ve Genetik Hastalıklar Uzmanı*
*Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Başkanı*
*Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Mesul Müdürü*
*Antalya Bilim Üniversitesi Öğretim Üyesi*

*29 Ekim 2023*

# Kitap İçeriği Konuları


**BÖLÜM 1**

**Dünyadaki Talasemi ve Hemoglobinopatiler**

- **Duran Canatan:** Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler..... 1
- **Vincenzo De Sanctis, Maria Concetta Galati , Giuseppe Raiola, Bernadette Fiscina:** İtalya'da talasemi ve orak hücre hastalığına genel bakış..... 17
- **Joan Lluis Vives Corrons:** İspanya'da talasemi ve hemoglobinopatiler ..... 26
- **Gülsen Bozkurt:** Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde talasemi önleme programı ve sonuçları..... 32
- **Christos Kattamis, Myrto Skafida:** Yunanistan'da talasemi talasemi taşıyıcılarının sıklığı ve moleküler yapısı.. 39
- **Atanas Banchev, Simona Simeonova, Katya Sapunarova:** Bulgaristan'da talasemi ve hemoglobinopatiler ..... 47
- **Valeh Hüseynov/Khuraman Jafarova:** Azerbaycan'da talasemi ve hemoglobinopatiler..... 52
- **Shabnam Bashir:** Pakistan'da talasemi ve hemoglobinopatiler artan hastalık yükünün incelenmesi..... 57
- **Mehran Karimi:** İran'da talasemi ve hemoglobinopatiler..... 67
- **Nada Alaaraj:** Suriye'de talasemi..... 71
- **Carina Levin:** İsrail'de talasemi ve hemoglobinopatiler..... 75
- **Erol Baysal:** Birleşik Arap Emirlikleri'nde talasemi ve hemoglobinopatiler..... 84
- **Yasser Wali, Esraa Abdelhakem:** Umman'da talasemi ve hemoglobinopatiler..... 93
- **Hatoon Ezzat, Soad Khalil Al Jaouni, Mohammad Alshahrani, Meshal Alshehri, Mohammed K. Alabdulaali:** Suudi Arabistan Krallığı'nda hemoglobinopatiler.....100
- **Ashraf T. Soliman:** Mısır'da talasemi ve hemoglobinopatiler.....110
- **Shayma Ahmed:** Sudan'da hemoglobinopatiler .....117
- **Mohammed Bellaou, Redouane Boulouiz:** Fas'ta hemoglobinopatiler....120
- **Ahmed Badr, Mohamed Yassin:** Arap ülkelerinde hemoglobinopatiler (Orak hücre Hastalıkları ve talasemi).....127

**BÖLÜM 2**

**Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Genetiği**

- **Erol Baysal:** Alfa talasemi genetiği .....142
- **İbrahim Keser:** Beta talasemi genetiği...152
- **Esra Işık, Ferda Özkınay:** Hemoglobinopatilerin genetiği .....161
- **Şule Ünal Cangül:** Talasemide Genotip Fenotip İlişkisi.....167

**BÖLÜM 3**

**Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Kliniği**

- **Yeşim Oymak:** Alfa talasemi sendromlarının kliniği .....172
- **Şifa Şahin, Zeynep Karakaş:** Beta talasemi sendromlarında klinik.....181
- **Defne Ay Tuncel:** Anormal hemoglobinlerin kliniği .....188

**BÖLÜM 4**

**Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Tarama ve Tanı Yöntemleri**

- **Funda Tayfun Küpesiz, Zeynep Öztürk:** Talasemi ve hemoglobinopatilerde tarama ve tanı yöntemlerinde konvansiyonel yöntemler.....196
- **Alara Tanlak, Mehmet Doğan Güneş, Melis Şahin, Ran An, Umut A. Gurkan:** Hemoglobin bozukluklarının taranması ve izlenmesine yönelik yeni gelişen hasta yanı tanı yöntemleri.....203

- **Türker Bilgen:** Talasemi ve hemoglobinopatilerde kullanılan moleküler tanı yöntemleri.....211

**BÖLÜM 5**

**Transfüzyon (Bu bölüm Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ve Türk Kan Vakfı üyeleri tarafından yazılmıştır)**

- **Nuri Solaz, İlhan Birinci:** Talasemi ve güvenli kan.....222
- **Meral Sönmezoğlu, Berrin Uzun:** Talasemide kan bankası ve transfüzyon ilişkisi .....225
- **Levent Tufan Kumaş, Salih Haldun Bal:** Talasemide kan grupları genetiği ve nadir kan grupları .....232
- **Burcu Belen Apak, Nil Banu Pelit:** Talasemide transfüzyon prensipleri.....241
- **Hülya Bilgen, Mehmet Yay:** Kök hücre nakli olan talasemi hastalarında transfüzyon özellikleri.....249
- **Mahmut Bayık, Yüce Ayhan:** Transfüzyonda sıkıntı yaratan immünohematolojik sorunlar.....256
- **Ramazan Uluhan, Yasemin Heper:** Talasemide transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar ve talasemi hastalarındaki komplikasyonları.....261

**BÖLÜM 6**

**Demir Yükü ve Şelasyon**

- **Sultan Aydın:** Talasemide demir yükü ve fizyopatolojisi.....274
- **Şule Ünal Cangül:** Demir yükü tespit yöntemleri.....276
- **Yeşim Aydınok:** Konvansiyonel Şelasyon Tedavisi.....279

**BÖLÜM 7**

**Talasemi İntermedia**

- **Mehran Karimi:** Talasemi intermedia kliniği .....290
- **Zeynep Karakaş:** Talasemi intermediada komplikasyonlar.....296

**BÖLÜM 8**

**Orak Hücre Sendromları**

- **Yurdanur Kılnç, Yusuf Ünal Sarıkabadayı, Pelin Kan Özkaya:** Orak Hücre sendromları.....306
- **İlgen Şaşmaz:** Orak hücre sendromlarında transfüzyon .....311
- **Joan Lluis Vives Corrons:** Orak hücre sendromunun komplikasyonları .....319

**BÖLÜM 9**

**Komplikasyonlar**

- **Vincenzo De Sanctis, Ashraf T Soliman, Shahina Daar, Ploutarchos Tzoulis, Maria Concetta Galati, Giuseppe Raiola, Mohamed A. Yassin:** Transfüzyona Bağımlı β-talasemide endokrin komplikasyonlar hakkında güncelleme.....328
- **Zehra Diyar Tanburacı Uslu:** Talasemide kardiyak sorunlar ve yönetimi.....337
- **Vedat Aslan:** Talasemide karaciğer komplikasyonları .....346
- **Ziynet Alphan Üç, Süheyla Görar:** Talasemide gebelik, fertilite ve üreme sorunları .....350
- **Doğa Türkkahraman, Merve Güllü:** Talasemide iskelet ve kemik komplikasyonları .....362
- **Simge Canatan Keskin, Şükran Bolay:** Talasemide ağız ve diş sorunları.....367
- **Yiğithan Keskin, Mehmet Ali Koç:** Talasemi hastalarında splenektomi .....375
- **Melike Sezgin Evim, Adalet Meral Güneş:** Talasemide tromboembolik sorunlar ve tedavisi.....380

**BÖLÜM 10**

**Talasemide Yaşam**

- **Leyla Ağaoğlu:** Transfüzyona bağımlı β-talasemide geçmiştem günümüze yaşam .....386
- **Şefik Alkan:** Talasemide bağışıklık ve aşılar.....392

**BÖLÜM 11**

**Talasemide tanı ve tedavide yeni yöntemler**


- **Duran Canatan:** Talasemi ve hemoglobinopatilerin tanısında yeni nesil dizileme yöntemleri ve yeni yöntemler ....400
- **Antonis Kattamis:** Talasemide yeni tedavi yöntemleri.....412


**BÖLÜM 12**

**Kök Hücre Nakli ve Gen Nakli**


- **Osman Alphan Küpesiz, Funda Tayfun Küpesiz: T**alasemide hematopoetik kök hücre nakli .....418
- **Mehmet Akif Yeşilipek:** Türkiye'de talasemi hastalarında kök hücre nakli uygulamaları .....427
- **Devrim Demir-Dora:** Talasemi ve hemoglobinopatilerde gen tedavisi yöntemleri.....434


**BÖLÜM 13**

**Talasemi ve Hemoglobinopatileri Önleme Programları**


- **Sabri Kemahlı:** Talasemi ve hemoglobinopatilerin önlenmesinde toplum eğitimi.....446
- **Elif Gözde Gökkaya:** Talasemide genetik danışma .....451
- **Emine Kirtiş, Gül Alkan Bülbül, İnanç Mendilcioğlu:** Prenatal tanı metodu uygulamaları.....458
- **Anver Kuliev, S. Rechitsky:** Hemoglobin bozuklukları için preimplantasyon genetik testi .....466
- **Yüksel Hakan Aydoğmuş, Rahşan Çınar, Eda Çağrı Olcar, Sedat Kaygusuz:** Türkiye'de evlilik öncesi hemoglobinopati programı.....473

## BÖLÜM 1

# DÜNYADAKİ TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

# TÜRKİYE'DE TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Prof. Dr. Duran Canatan*
*Antalya Bilim Üniversitesi Öğretim Üyesi*
*Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Başkanı Antalya -Türkiye*
*Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Mesul Müdürü-Antalya -Türkiye*

## ÖZET

Ülkemizde hemoglobinopatilerin yetmiş bir yıllık öyküsü vardır. İlk talasemi majorlu hasta 1942 yılında, ilk orak hücreli anemi (OHA) hasta 1946 yılında Egeli ve Ergun tarafından tanımlanmışsa da hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Aksoy tarafından başlatılmıştır. Arcasoy ve Çavdar 1970'li yıllarda ülke genelinde sağlıklı toplumda beta-talasemi sıklığını %2,1 olarak yayınlamışlardır. Akar ve ark. 1987 yılında Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmaları yapmışlardır, IVS1.110 en sık görülen mutasyon olarak tanımlanmıştır. Altay ve ark. 1983 yılında ilk defa prenatal tanı işlemi gerçekleştirmiştir. Başak ve ark. 1992 yılında Türk toplumunda beta talaseminin moleküler spektrumunu yayınlanmıştır, en sık görülen altı mutasyonun sıra ile, IVS-I-110 (G>A), IVS-I-6(T>C), FSC-8 (-AA), IVS-I-1(G>A), -30(T>A) ve FSC-5 (-CT), toplam mutasyonların %70 ni oluşturduğunu yayınlamıştır. Altay, 2002 yılında son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını tarayarak ülkemizde en sık Hb S, sonra Hb D, Hb E ve Hb O Arap olduğunu, bunlardan başka 42 anormal Hb'nin ülkemizde bulunduğunu yayınlamıştır.

Talasemi ve anormal hemoglobinleri önlemek için, 30.12.1993 tarihinde, 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu yayınlanmıştır. Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan üniversite, SSK, devlet hastaneleri, vakıf ve dernek temsilcileri 23.06.2000 tarihinde, Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'ni (UHK) kurmuşlardır. Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından hazırlanan Kalıtsal Kan Hastalığı Yönetmeliği 24.10.2002 tarihinde yayınlanmıştır ve 08.05.2003 tarihinde, Mersin'de yapılan toplantıda 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır. Yeni hasta çocuk doğum sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 25'e düşmüştür, yüzde doksan önlenmiştir. Göçmenlerin gelmesi ile yeni doğan hasta sayısı artmaya başlamış, bu nedenle 2018 yılında tüm Türkiye'de evlilik öncesi talasemi testi zorunlu tutulmuştur.

Sonuç olarak, Türkiye'de Sağlık Bakanlığının 20 yıldan beri tüm illerde yürüttüğü tarama çalışmaları da göstermiştir ki taşıyıcı sıklığı ortalama %2, toplam 1.700.000 taşıyıcı ve yeni doğan hasta sayısı %99 önlenmiş toplam hasta sayısı 6000 civarındadır. Tüm hastaların transfüzyon, şelasyon ve diğer tedavileri ücretsiz olarak karşılanmaktadır. Hastaların yaşam kalite ve süreleri 2000 yılından beri anlamlı şekilde düzelmiştir.

**Anahtar Kelimeler**: Türkiye, talasemi, hemoglobinopatiler,

## GİRİŞ

### Türkiye'de Önemli Köşe Taşları

Ülkemizde hemoglobinopatilerin seksen bir yıllık öyküsü vardır. Önemli köşe taşlarına baktığımızda, ilk talasemi majorlu hasta 1942 yılında, ilk orak hücreli anemili (OHA) hasta 1946 yılında Egeli ve Ergun tarafından tanımlanmışsa da hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından başlatılmıştır. Aksoy, 1950'li yıllardan itibaren yaptığı çalışmalarda Afrika kökenli olan, ancak beyaz tenli olarak Eti Türk'ü olarak tanımlanan insanlarda orak hücre anemisi saptamış; Afrika kökenli hastalar ile benzer yapıları olduğunu yayınlamıştır **(1,2).**

Arcasoy ve Çavdar 1970'li yıllarda ülke genelinde sağlıklı toplumda beta-talasemi sıklığını %2,1, alfa-talasemi sıklığını %0,25, anormal hemoglobinlerden Hb S sıklığını %0,26, Hb D sıklığını %0,12 ve HbE sıklığını %0,03 olarak yayınlanmıştır **(3,4).**

Altay ve ark. tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1983 yılında, ilk defa prenatal tanı işlemi gerçekleştirmiştir **(5).**

Akar ve ark. tarafından 1987 yılında Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar yapmışlar, IVS 1-110 mutasyonun en genel mutasyon olduğunu yayınlamışlardır **(6).**

Başak ve ark. tarafından 1992 yılında Türk toplumunda beta talaseminin moleküler spektrumu yayınlanmıştır. Bu çalışmada IVS-I-110 (G>A), IVS-I-6(T>C), FSC-8 (-AA), IVS-I-1(G>A), -30(T>A) ve FSC-5 (-CT), toplam mutasyonların %70 ni oluşturduğunu yayınlamıştır **(7).**

Özerkan ve ark. tarafından 1990 yılında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde talasemide ilk kemik iliği nakli yapılmıştır **(8).**

Altay, 2002 yılında son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını tarayarak, ülkemizde en sık Hb S, sonra Hb D, HbE ve Hb O Arap olduğunu, bunlardan başka 42 anormal Hb'nin ülkemizde bulunduğunu yayınlamıştır **(9).**

Kahraman ve ark. tarafından 2004 yılında ilk defa HLA uygun preimplantasyon genetik tanı yapılmıştır **(10).**

Arcasoy ve Canatan'ın girişimleri ile, talasemi ve anormal hemoglobinleri önlemek için, bir Hatay milletvekiline verilen kanun taslağı yılın son gününde **30.12.1993** tarihinde, Türkiye Büyük Millet Meclisinde 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu kabul edilerek Resmî Gazete'de yayınlanmıştır. Kanun sonrası, Sağlık Bakanlığına bağlı Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla devlet hastanelerinde talasemi merkezleri kurulmasına karar verilmiştir **(11).**

Sağlık Bakanlığına bağlı ilk talasemi merkezi Canatan ve ark. tarafından Antalya Devlet Hastanesinde kurulmuştur **(12).**

Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı-Aile Planlaması ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü ile, Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan üniversite, SSK, devlet hastaneleri, vakıf ve dernek temsilcileri tarafından **23.06.2000** tarihinde, Ulusal Hemoglobinopati Konseyi (UHK) kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından hazırlanan Kalıtsal Kan Hastalığı Yönetmeliği **24.10.2002** tarihinde yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve UHK ve 33 İl Sağlık Müdürü ile **08.05.2003** tarihinde, 10. Dünya Talasemi Günü'nde Mersin'de 33 ilde Hemoglobinopati Kontrol Programı (HKP) başlatılmıştır **(13).**

Yeni hasta çocuk doğum sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 25'e düşmüştür, yüzde doksan önlenmiştir (**14,15).**

Göçmenlerin gelmesi ile yeni doğan hasta sayısı artmaya başlamış, bu nedenle 2018 yılında tüm Türkiye'de evlilik öncesi talasemi testi zorunlu tutulmuştur.

Türkiye'de talasemili hastalar için 2000 yılı milat olmuştur; çünkü 2000 yılında tüm hastaların ve bilim insanlarının birlikte olduğu ilk Talasemi Yaz Okulunun düzenlenmesi, aynı yıl Talasemi Gençlik Kamplarının düzenlenmeye başlanması, 2000 yılından itibaren oral şelatörlerin kullanıma girmesi hastaları şelasyon uyumunu düzeltmiş ve yaşam kalitesini artırmıştır.

## EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Ülkemizde ilk geniş talasemi sıklığı çalışması Çavdar ve Aracasoy tarafından yapılarak beta talasemi sıklığı %2,1 alfa talasemi sıklığı. %0,25 olarak yayınlanmıştır bulunmuş **(3,4).**

Sağlık Bakanlığı ve UHK 1995-2000 yılları arasında Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmaları toplamış ve değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre toplam**.** 377.399 sağlıklı kişi taranmış olup, ortalama talasemi ve anormal hemoglobin sıklığı %4,3 bulunmuştur. Beta talasemi en sık Antalya'da (%13), OHA ise en sık Mersin (13,6), Hatay (%10,6) ve Adana'da (%10) bulunmuştur.

Sağlık Bakanlığının başarılı bir şekilde yürüttüğü HKP ile evlilik öncesi tarama programları tüm ülkede uygulanmaya başlanınca tüm bölgelerden evlilik öncesi taramalar ile epidemiyolojik çalışmalar artmıştır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün en son verilerine göre, 2003 yılından beri yirmi yılda yapılan evlilik öncesi taramalarda 409.654 kişi taranmış, taşıyıcı sıklığı %2,07 bulunmuştur.

Ülkemizin yedi bölgesinde geçmişten günümüze yapılan epidemiyolojik çalışmalarla bir Türkiye haritası çıkarmayı planlandık.

## BETA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİ SIKLIĞI ÇALIŞMALARI

### Akdeniz Bölgesinde Yapılan Çalışmalar:

**Antalya:** Antalya'da ilk çalışmalar Aksoy tarafından yapılmış ve beta talasemi sıklığı %6,7 ve Hb S sıklığını %2,5 bulmuşlardır. Bircan ve ark. ise %10,7 ve Hb S sıklığını %0,8 bulmuşlardır **(16,17).**Antalya'da vakfımız hemoglobinopati merkezine 2003-2012 yılları arasında evlilik öncesi test için başvuran 89.981 kişide, β-talasemi: %6,57 ve α-talasemi:%3,56 ve anormal hemoglobin sıklığı % 0,54, anormal hemoglobinler sıra ile, Hb S %0,31, Hb D-Los Angeles %0,15, Hb G-Coushatta %0,06 ve Hb E %0,02 saptanmıştır **(18).**2013-2022 yılları arasında, 49.600 kişi evlilik öncesi tarama programı için başvurdu, başvuranların çoğunluğu yabancı olduğu için, β-talasemi: %4,66 ve α-talasemi:%1,21 ve anormal hemoglobin sıklığı %1,02 idi. Antalya'da vakfımız tarafından talasemide malarya teorisini desteklemek için, Köprüçay ırmağı boyunca bulunan köy taramaları yapılmıştır. Sıtmanın olmadığı Köprüçayın dağlık bölgesindeki köylerde beta- talasemi sıklığı %3-4 arasında iken, deniz kenarında sıtmanın yoğun olduğu köylerde %12-13 sıklıkta bulunmuştur. Malarya teorisini destekleyen bu çalışmada, göç yolları olan bir bölgede, sahilden dağlara çıktıkça talasemi sıklığının azaldığı görülmüştür **(19).** Vakfımızın başka bir çalışması "**Hoca'larımızı Doğdukları Yerlerde Anıyoruz"** projesi ile, Prof. Dr. Muzaffer Aksoy Hoca'mızın doğduğu İbradı'da yapılmıştır. Bu çalışmamızda dağlık bölge olan İbradı'da beta-talasemi sıklığı %3,2 bulunmuştur **(20).**

**Isparta: Tunç** ve ark. tarafından 6054 okul öğrencisinde yapılan taramada beta talasemi sıklığı %2,5 bulunmuştur **(21).**

**Burdur:** Çatak ve ark. tarafından 2011 yılında ilköğretim 8.sınıfta eğitim ve öğrenim gören 3515 öğrenci de yapılan çalışmada, β talasemi taşıyıcılığı %5,2 , anormal hemoglobin ise %0,9 olarak bulunmuştur **(22).**

**Mersin:** Altay ve Gürgey beta talasemi sıklığını %1,7 yayınlamışlardır **(23).** Tosun ve ark. tarafından 79,000 kişide yapılan evlilik öncesi taramada beta talasemi %2,04, Hb S %1,21, Hb D %0,17, Hb E %0,04 bulunmuştur **(24)**

**Antakya:** Beta-talasemi konusunda ülkemizde yapılan ilk çalışmalar Aksoy ve ark. tarafından ülkemizin kültür mozaiği olan Antakya'da Eti Türkleri'nde yapılmış, daha sonra aynı ilde Özsoylu,Altay ve Dinçol ve ark. tarafından yapılmış ve % 0,8-1,4 sıklıkta bulunmuştur.

Eti Türkleri'nde Aksoy, Özsoylu ve Altay ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Hb S sıklığı %15,3-37,6 arasında değişmektedir **(25-28).**

**Çukurova:**Yüreğir ve ark. Çukurova'da beta talasemi sıklığını %3 bulmuşlardır **(29).**

Çukurova bölgesi ve komşu illerde (Adana, Hatay, Mersin, Konya ve Kayseri) yapılan dokuz yıllık çalışmada 8135 örnekte 1382 anormal hemoglobin (%17), Hb S sıklığı %10.1 beta talasemi sıklığı% %5,1 bulunmuştur**(30).**

**Adana:** Güvenç ve ark. Seyhan Talasemi Merkezine başvuran 3000 kişide β-talasemi sıklığını %13,46, ve hemoglobinopati sıklığını %6,83 saptamışlar en sık Hb S, Hb D Los Angeles ve Hb E) olarak yayınlamışlardır **(31). Kadirli** ilçesinde evlilik öncesi tarama yaptıran 1994 kişiden 98'inde (%4,91) beta-talasemi taşıyıcılığı, tespit edilmiştir **(32).**

**Kahramanmaraş**: Yüreğir ve ark. beta talasemi % 0,68 Hb D'yi %0,28 ve Hb O Arab'ı %0,013 sıklığında bulmuşlardır **(33).** Güler ve ark. evlilik öncesi yapılan taramada 48,126 kişi de beta talasemi sıklığını %2,8, HbS sıklığını %0,4 bulmuşlardır **(34).** Elbistan'da**,** Canatan ve ark. beta talasemi sıklığını %0,9 ve Hb D %0. bulmuştur **(35).**

### Ege Bölgesinde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar:

**İzmir'de,** Aydınok ve ark. öğrencilerde yaptıkları-çalışmada beta talasemi sıklığını %3 bulmuşlardır **(36).** İrken ve ark. ise hastaneye başvuran hastaların analizinde Hb D'yi % 0,37, Hb S'i %0,32,Hb E'yi %0,18, Hb O-Arab'ı %0,12, Hb G-Copenhagen'ı %0,09, Hb D-İran'ı %0,06, Hb Lepore'u %0,06, Hb Hasharon'u %0,03 saptamışlardır **(37).** Uysal ve ark. evlilik öncesi taramada 19.277 çiftin taramasında beta talasemi sıklığını% 4.96, anormal hemoglobin sıklığın %0,53, bulmuşlar, en sık anormal hemglobinlerin dağılımı HbS %0,33, HbD, %0.13, HbE %0,06, ve HbC %0,01 olarak yayınlamışlardır (**38).**

**Aydın** Nazilli de Yenice tarafından yapılan taramada beta talasemi sıklığı %4,6 saptanmıştır **(39).**

**Denizli:** Sözmen ve ark. yaptığı çalışmada beta talasemi sıklığını %3,6 bulmuştur **(40).**

Keskin ve ark. evlilik öncesi taramada 19,804 kişide beta talasemi sıklığını%2,6 bulmuşlardır **(41).**Bolaman ve ark.14.200 kişide yaptıkları taramada beta talasemi sıklığını %2,2 bulmışlardır. **(42).**

**Muğla:** Arcasoy ve ark. Muğla ve köylerinde 734 bireyde yaptıkları taramada beta talasemi sıklığını %8,7 HbS %0,41, HbD %0,27 ve Hb D Los Angeles %0,14 bulmuşlardır **(43**).

Muğla merkezinde, Topal ve ark. 1997-2013 yılları arasında altı yıllık sürede toplam 164.814 ilkokul öğrencisini tam kan sayımı ve HPLC ile taramışlar, 5.861 öğrencide (%3,8) anormal sonuç bulunmuş, bunlardan beta talasemi: %3,2, HbS %0,15 diğer anormal hemoglobinler %0,4 bulunmuş **(44).**

## Marmara Bölgesi'nde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar:

**Bursa:** Mustafakemalpaşa'da Akar ve ark. tarafından beta talasemi sıklığı %2,6 saptanmıştır **(45).**

**Çanakkale:** Uludağ ve ark. 8.904 kişinin evlilik öncesi taramasında, beta talasemi sıklığını %1,4 bulmuşlardır **(46).**

**Koceli:** Sarper ve ark. evlilik öncesi taramada 88.888 kişide β -talasemi sıklığını %0,89, HbS sıklığını %0,05 bulmuşlardır **(47).**

**Batı Trakya:** Aksoy ve ark tarafından 102 sağlıklı göçmende, beta talasemi sıklığı %10,8 Hb S%2,9 ve O Arab %3,9 saptanmıştır **(48).**

## Orta Anadolu Bölgesi'nde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar:

**Konya:** Turan ve ark. tarafından yapılan çalışmada beta talasemi sıklığı %3 bulunmuştur **(49).** Güler ve ark. tarafından yapılan evlilik öncesi taramada 72.918 bireyin 1.465 beta talasemi (%2), 37 kişide HbS saptanmıştır (**50).**

**Kayseri:** Karakükçü ve ark. tarafından yapılan evlilik öncesi taramada 10.261 kişide beta talasemi sıklığı %1,71 Hb D %0,36 ve Hb O Arap %0,09 bulunmuştur **(51).**

**Niğde**: Sevdel ve ark. tarafından 2.013 kişide yapılan evlilik öncesi taramada beta talasemi sıklığı %2,63 bulunmuştur **(52).**

## Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan epidemiyolojik çalışmalar:

**Gaziantep:** Gürbaş ve ark. 2.439 öğrencide yaptıkları taramada beta talasemi sıklığını %1,84 bulmuşlar **(53).**

**Şanlıurfa:** İncebıyık ve ark. 37.962 kişide yapılan evlilik öncesi taramada beta talasemi sıklığını %2,4 ve anormal hemoglobin sıklığını %1,7, (Hb S, Hb C ve Hb D-Punjab %0,50, 0,38 ve 0,69) bulmuşlardır **(54).**

**Adıyaman:** Genç ve ark. tarafından 3.571okul öğrencisinde yapılan taramada beta talasemi sıklığı %1,06 ve anormal hemoglobin sıklığı %0,20 bulunmuştur **(55).**

**Doğu Anadolu Bölgesi'nde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar:**

Doğu Anadolu'da Kürkçüoğlu ve ark. tarafından yapılan taramada beta talasemi sıklığını %0,6 bulunmuştur **(56).**

**Erzurum:** Acemoğlu ve ark. tarafından 1.610 kişi taranmış, beta talasemi sıklığı %0,68 bulunmuştur **(57).**

**Van:** Aksoy ve ark. tarafından yapılan taramada beta talasemi sıklığı %2,6 bulunmuştur **(58).**

## Karadeniz Bölgesi'nde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar:

Henüz yayınlanmamış bir çalışmada bir ilimizde yapılan üç yıllık evlilik öncesi taramada 52.338 kişi taranmış, beta talasemi %1,37 ve Hb S %0,04 sıklıkta bulunmuştur.

## ALFA TALASEMİ SIKLIĞI ÇALIŞMALARI

**Ankara:** Alfa talasemi sıklığı konusunda Fei ve ark. kordon kanında, gen haritalama yöntemiyle % 3,6, Özsoylu ve ark. kromatografik yöntemle %4,1 olarak tespit etmişlerdir **(59,60).**

**Antalya:** Devlet Hastanesi Talasemi Merkezinde, 205 bebek kordon kanında yapılan alfa talasemi

taramasında, alfa talasemi sıklığını %6,3 olarak bulunmuştur. **(61).**

**Çukurova bölgesi ve komşu illerde** (Adana, Hatay, Mersin, Konya ve Kayseri) yapılan dokuz yıllık çalışmada 8.135 örnekte ve alfa talasemi %1,6 bulunmuştur **(30).**

**Adana:** Kılınç ve ark. kordon kanında yaptıkları alfa talasemi taramasında %2,9 sıklıkta olduğunu yayınlamışlardır **(62).** Güvenç ve ark. 3.000 kişide yaptıkları alfa talasemi taramasında, 225 kişide alfa talasemi (%7,5) saptamışlar **(31).**

Sonuç olarak, ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ülke genelinde %2,1 Sağlık Bakanlığının 20 yıldan beri illerde yaptığı taramalarda da, ortalama %2 civarında devam etmiştir. Bölgelere göre dağılımına baktığımızda ortalama olarak, Akdeniz Bölgesi'nde %5,2 Ege Bölgesi'nde %4,1, Marmara Bölgesi'nde %3,9, Orta Anadolu Bölgesi'nde %2,3, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %1.7, Doğu Anadolu Bölgesinde %1,4 ve Karadeniz Bölgesinde%1.3 olarak, Türkiye genelinde %2,8 olarak saptanmıştır. Özellikle son yıllarda ülkemize gelen göçmenler nedeni ile ülke haritasında değişiklikler olmuştur. **(Tablo 1)**

## GENETİK ÇALIŞMALAR

Ülkemizde beta talasemi genetiği konusunda ilk çalışmalar Akar ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Talasemi majör hastanın kan örneklerinde haplotip analiz ve oligonükleotid hibridizasyon yöntemi ile IVS 1.110 , Cd 39 IVS 1-6 mutasyonlarında haplotiplere bakılmış ve 20 allelden 13'ünde (%65) IVS 1.110 saptanmış **(6).**

Tadmouri ve ark. talaseminin haplotiplerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, malarya doğal seleksiyon teorisine dayanarak, Anadolu'da M:Ö 6500-2000 arası en eski mutasyonun IVS-I-110 G-->A) olabileceğini yayınlamışlardır **(63).**

Başak ve ark. tarafından Türkiye'den 161 beta-talasemi homozigotu ve 107 beta-talasemi heterozigotu olmak üzere toplam 268 bireyde 18 farklı mutasyonu saptamışlar En sık görülen altı mutasyonun sıra ile, IVS-I-110 (G>A), IVS-I-6(T>C), FSC-8 (-AA), IVS-I-1(G>A), -30(T>A) ve FSC-5 (-CT), toplam mutasyonların %69,3'ünü oluşturduğunu test edilen 26 mutasyonun ise %85,8'ini temsil ettiği yayınlanmıştır **(7).**

Tadmori ve ark. yaptıkları başka bir analiz çalışmada, Türkiye'nin 6 ayrı bölgesinde 754 beta-talasemi ve 42 anormal hemoglobin olmak üzere 795 olgunun moleküler patolojisinin belirlenmesi ve frekans dağılımının analizi gerçekleştirmişler. Bölgesel sonuçlar ülke genelindeki mutasyon frekansları ile karşılaştırıldığında, Türkiye'nin batı ve güney kesimlerindeki frekansların genel dağılımla uyumlu olduğu, kuzey ve doğu kesimlerinin ise daha fazla bölgesel dağılıma sahip ve nadir mutasyonlar olduğunu yayınlamışlardır **(64).**

Başak beta talasemide ilk geniş çalışmayı 1987 ile 2006 yılları arasında, 1500 homozigot, hastanın DNA analizi yaparak, Türkiye'de açık ara en sık görülen mutasyonun IVS-I-110 (G-->A) olduğunu, bunu IVS-I-6 (T-->C) ve (FSC) 8 (-AA)'nin izlediğini ortaya koymuştur.

En yaygın altı mutasyonun toplamı yaklaşık %70,3 ve ilk 12 mutasyonun genel sıklığı %83,3 olduğunu yayınlamıştır. Türkiye'nin büyük moleküler heterojenliği, yüzyıllar boyunca kültürler, medeniyetler ve kıtalar arasında önemli bir kavşak noktası olan eşsiz coğrafi konumu ve zengin tarihi ile açıklamıştır **(65).**

Boğaziçi Üniversitesinde alfa talasemi konusunda yapılan çalışma, Antalya Devlet Hastanesinde doğan 116 bebeğin kordon kanından α3.7 ve -α4.2 mutasyonları araştırıldı, altı örnekte (%5,7) α3.7 saptanır iken, -α4.2 mutasyonu bulunamadı **(66).**

Antalya'da Keser ve ark tarafından, 2000-2003 yılları arasında Akdeniz Ü. Tıp F. de yapılan 377 postnatal ve 82 prenatal olmak üzere,459 örnek çalışmasının 16 farklı mutasyon arasında IVSI-110 (G-->A) %44,4 görülme oranı ile en sık görülen mutasyon olarak saptanmış. Yeni bir Hb varyantı olan Hb Antalya ve bir yeni mutasyon olan Cod 3 (+T) bulunmuş, HbS tüm mutasyonların %10,3'ünü oluşturduğu yayınlanmıştır **(67).**

Antalya'da SNP haplotipleri ile yapılan başka bir çalışmada, 197 hastada beta globin geninin tamamını doğrudan sıralama yöntemiyle ve beş yaygın intragenik SNP'yi kullanarak beta globin gen haplotiplemesi analiz yapılmış 25 farklı beta globin gen noktası mutasyonu saptanmış. Ayrıca MLPA ve Gap-PCR ile Türk tipi inv/del mutasyonu da tespit edilmiştir. Sıklığı %5'ten daha yüksek olan en yaygın yedi mutasyon IVS-I-110 (G>A) (%35,6), Hb S

(%10,6), IVS-I-6 (T>C) (%7,4), IVS-I-1 (G>A) (%6,9), IVS-II-1 (G>A) (%6,9), Cod8(-AA) (%6), IVS-II-745 (C>G) ( %5,1 tüm mutasyonların %78,7'sini oluşturduğu yayınlanmıştır **(68).**

Antalya'da Kurtoğlu ve ark. toplam 146 β-talasemi hastasının mutasyon analizinde 14 farklı mutasyon içinde %52.7 ile en sık görülen mutasyonun IVS-I-110 (G > A)(%52,7) olduğunu, bunu IVS-I-6 (T > C)] (%14,4), -30 (T > A) (%8,2), IVS-II-1 (G) > A)] (%8,2) izlediğini, bunların mevcut mutasyonların %83.1 ni oluşturduğunu yayınlamışlardır **(69).**

Isparta ili ve bölgesinde sağlıklı lise öğrencisinde yapılan taşıyıcı bireylerin moleküler analizinde en sık bulunan mutasyonlar sırası ile, IVS 1-110 (G-A), Codon 39 (C-T) ve IVSII-745 (C-G) olarak saptanmış **(21).**

Akdeniz Bölgesi'nde Arpacı ve ark. tarafından yapılan yedi yıllık retrospektif çalışmada 73 farklı mutasyon saptanmış, IVS I-110 G>A mutasyonu mevcut mutasyonlar içinde en sık mutasyon olduğu saptanmış. Daha önce tanımlanmayan UTR bölgesinde [HBB:C*62 A>G. (3'UTR+1536 A>G) ve HBB:C*1 G>A (3'UTR+1475 G>A)] mutasyonlar tanımlanmıştır **(70).**

Çukurova bölgesi ve yakın illerde Çukurova Üniversitesi tarafından yapılan 8135 bireyin taramasından 826 mutasyonun analizi yapılmış, en sık Hb S β6(A3)Glu→Val (GTG > GAG), ve IVS-I-110 (G > A) ve alfa talasemide α 3.7 kb deletion saptanmıştır **(30).**

Çukurova Bölgesi'nde yapılan Güzelgül ve ark. 52 beta talasemi hastanın mutasyon dağılımında IVS-I-110 (G>A) (%58,3), ilk sırayı sonra kodon 8 (-AA) (%5,6), -30 (T>A) (%5,6), IVS-I-6 (T>C) (%5,6) ve IVS-II-1 (G>A) (%5,6). bulmuşlar. Çeşitli tipte hemoglobinopatilerin görüldüğü Çukurova bölgesinde en sık görülen β- talasemi mutasyonunun IVS-I-110 mutasyonu olduğu yayınlamışlar **(71).**

Adana'da Güvenç ve ark.3000 kişinin 609 unda β-talasemi ve hemoglobinopati saptanan bireylerde, 18 farklı β-talasemi mutasyonu ve üç anormal HbS, HbD Los Angeles ve HbE saptamışlar. Beta mutasyonları sıklık sırasına göre; IVSI.110 (G > A), codon 8 (-AA), IVSI.1 (G > A), IVSI.6 (T > C), -30 (T > A), IVSII.1 (G > A), codon 39 (C > T), codon 44 (-C), IVSI.5 (G > C), codon 5 (-CT), codon 8/9 (+G), IVSII.745 (C > G), codon 22 (7bp del), -101(C > T), codon 36/37 (-T), IVSI.15 (T > G), codon 6 (-A), -88 (G > A) saptamışlar. Ayrıca alfa geninde saptanan mutasyonlar sıklık sırasına göre α 3.7, α4.2 --(MED), --(20.5), α(PA-2), α anti-3.7), ve α(PA-1)alpha olduğunu yayınlamışlardır **(31).**

Adana'da Çürük, 32 Hb H hastasının analizinde dokuzunda -17.4 kb (MED I), on ikisinde -20.5 kb ve onunda -26.5 kb (MED II) saptamış . Otuz iki hastanın alfa -1 tanısı alanların on dokuzunda 3.7 kb delesyon and birinde the 4.2 kb delesyon trans tipte mutasyon olduğunu yayınlamıştır **(72).**

Hatay'da Aldemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada 93 β-talasemili hastanın mutasyon analizinde, 16 farklı mutasyon saptanmış, en yaygın bulunan mutasyonlar sırası ile, IVS-I-110 (G>A), IVS-I-6 (T>C), IVS-I-1 (G>A), (FSC) 8 (-AA), kodon 39 (C>T) ve IVS-II-745 (C>G) bulunmuş. Bölgede çok fazla Suriyeli ve Iraklı olmasına karşın ilk sırada yine IVS-I-110 (G>A) saptanmış **(73).**

Kahramanmaraş'ta Kurutaş ve ark. 245 beta talasemili bireyde yaptıkları analizde yedi farklı mutasyon saptamış, en sık mutasyon %57,1 ile IVS1-110 olarak bulmuşlardır.**(74).**

Siirt'te Yılmaz ve ark.34 beta talasemide 13 farklı mutasyon saptamış, en sık görülen IVS-I-110 (G>A) (%38,9),IVS-II-1 (G>A) (%11,1), -30 (T>A) (%9,25) ve IVS-I-1 (G>A) ( (%9,25) mutasyonların %68,5'ini oluşturduğu yayınlanmış **(75).**

Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin meta analiz çalışmasında, 27 talasemi merkezinden 1988 hastanın moleküler analizinde, hastaların %90'ında 11 mutasyondan olduğu, bunun %47'sinin de IVS 1-110 (G-A) olduğu, geri kalanların sıra ile, IVSI-1(G->A),IVSI-6(T->C), Codon 39(C->T) IVSII-745(C->G),IVSII-1(G->A), Codon 8(-AA), Codon 44(-C) , Codon 5(-CT) ,-30 (T->A) ve IVSI-5(G->C) olduğunu yayınlamıştır **(76).**

Hacettepe Üniversitesinden Unal ve Gümrük tarafında alfa talaseminin geniş analizini 35 i HbH hastası olmak üzere toplam 78 alfa talaseminin moleküler analizinde, Hb H hastalarında %62.8 inde ve alfa talasemilerin %39,7 unda, -α3.7 en sık mutasyon olarak tanımlanmış. Hb H hastalığı olan hastaların 10'unda (%28,6), en sık görülen genotipler -α3,7/--20,5, -α3,7/--26,5 ve -α3,7/--17,5 saptanmış **(77)**.

İstanbul Üniversitesinden Karakaş ve ark. 260 hipokromik ve mikrositik anemili hastayı alfa talasemi yönünden araştırmışlar, 95 (%46,1) hastada 14 farklı mutasyon belirlemişler. En yaygın mutasyon α 3.7 tek gen delesyonudur (%39). Diğer yaygın mutasyonlar ise 20,5 kb çift gen delesyonu (%21), MED çift gen delesyonu (%17,9), α2 IVS1 (%10,5), α2 cd142 Hb Koya Dora (%6,3), α2 polyA1 (Suudi tipi) (%6,3), 4,2 tek gen delesyonu ( %4,2), α1 cd14 (%2,1)) ve -FIL mutasyonu (%2,1) saptanmış, Hastaların %1'inde Hb Adana, Hb Icaria, α2 init cd ve α2 polyA2 (Türk tipi) saptanmış Yedi hastada (%7,4) α-talasemi triplikasyonu bulunmuş. Çalışmada Türkiye'de ilk kez 3 mutasyon (Hb Icaria, α1 cd14, α2 init.cd) yayınlanmış **(78).**

Sonuç olarak, ülkemizin tüm bölgelerinde beta talasemide, Anadolu uygarlık tarihinde bulunan ilk mutasyon IVS-I-110 (G>A) en sık bulunan mutasyondur. Bölgeler arası kısmı farklılar olmak üzere diğerleri de IVS-I-6(T>C), FSC-8 (-AA), IVS-I-1(G>A), -30(T>A) ve FSC-5 (-CT) olarak sıralanmaktadır. Alfa talasemide ise α3.7 tüm bölgelerde en sık rastlanan mutasyondur.

## TÜRKİYE'DE BULUNAN ANORMAL HEMOGLOBINLER

Arcasoy, 1992 yılında ülkemizde anormal hemoglobinlerin coğrafi dağılımını yayınlanmıştır. **(79).** Altay, 2002 yılında son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını tarayarak ülkemizde en sık Hb S, sonra Hb D, Hb E ve Hb O Arap olduğunu, bunlardan başka 42 anormal Hb'nin ülkemizde bulunduğunu yayınlamıştır **(9).** Akar E&N, 2007 yılında yeni bulunan anormal hemoglobinler ile güncelleme yapmıştır **(80).** Akar N tarafından 2014 yılında anormal hemoglobinler tekrar güncellenmiştir **(81).** Canatan, Antalya'da AKHAV Hemoglobinopati son on yılda toplam 745 anormal hemoglobin içinde 42 farklı anormal hemoglobin yayınlamıştır**(18).** Akar son bulunan anormal hemoglobinleri güncelleyerek globinlere bir tablo yapmıştır**(82).**

Hb S Ülkemizin Akdeniz bölgesinin Çukurova ve Hatay bölgelerinde en yüksek sıklıkta, Hb D Akdeniz Doğusu ve Güneydoğu Anadolu'da, Hb E Batı Akdeniz Batı bölgesinde ve Hb O Arap ise Trakya bölgesinde dikkat çekmektedir.

Ülkemizde nadir bulunan anormal hemoglobinler, ilk tanımlandığı illere göre durumu **Tablo 2** de özetlenmiştir, her yıl yeni varyantlar da eklenmektedir.

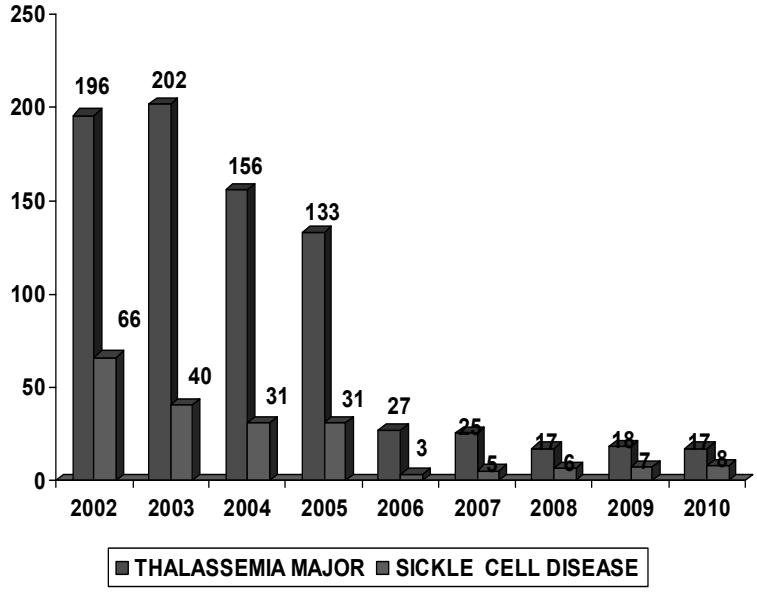
## HASTALARIN ÜLKEDEKİ DURUMU

Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi ile illerde talasemi ve hemoglobinopati hasta sayısını saptamak ve buna göre önleme çalışmalarına başlamak için, 2002 yılında 81 ile form göndererek, illerdeki hemoglobinopatili hasta bilgileri istemiştir. İl sağlık müdürlükleri, illerindeki tüm sağlık kuruluşlarına standart formu göndererek elde ettikleri sonuçları genel müdürlüğe göndermişlerdir. Yeni saptanan hastalarda her üç ayda bir genel müdürlüğe bildirilmektedir. Toplam 4512 hastanın %57'si Talasemi Major, %23'ü Orak Hücre anemisi, %11'i talasemi İntermedia %9'u diğer hemoglobinopatiler oalrak raporlanmıştır. Böylece Türkiye talasemi haritası çıkarılmıştır **(83). (Resim 1)**

*BEYAZ:0, SARI:1-10, MOR:10-50, GRİ:50-100, YEŞİL:100-200, BORDO:200 üzeri*

***Resim 1.*** *Türkiye talasemi haritası*

Sağlık Bakanlığı ve Ululsal Hemoglobinopati Konseyi 2003 yılında 33 ilde başlattığı Hemoglobinopati Kontrol Programı ile, yeni doğan hasta sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 30'a düşmüştür, böylece yedi yılda yeni doğan hasta sayısı yüzde doksan önlenmiştir. (**Resim 2)**




***Resim 2.*** *2002-2010 yılları arasında talasemi ve hemoglobinopatili yeni doğan sayısı*

Ülkemizde yıllık beklenen hasta sayısı 300 civarında iken, UHK programı ile, sekiz yılda 2400 hasta çocuk doğumu beklenir iken toplam 700 yeni doğan hasta sayısı ile 2010 yılında hasta sayısı 5200 de kalmıştır **(14,15).**

Suriye'deki savaş nedeni ile ülkemize yaklaşık 4 milyon civarında göçmen gelince, ülkemizdeki veriler bir anda değişmeye başladı, 2018 yılında ortalama yeni doğan sayısı 100 e kadar çıktı ve toplam 6000 hastaya ulaştı.

Bu nedenle Cumhurbaşkanı kararnamesi ile, 2018 yılında tüm ülkede evlilik öncesi talasemi taraması zorunlu hale geldi. Göçmenlerin yoğun olduğu bölgelerde hemoglobinopati kontrol programı daha yoğun uygulanmaya başladı, bu amaçla Avrupa Birliği Erasmus Projesi çerçevesinde, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı koordinatörlüğünde, İtalya, İspanya ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü iş birliği ile, Adana, Mersin, Hatay, Gaziantep, Kilis ve Şanlıurfa illerinde göçmen sağlığı merkezlerinde görev yapan Suriyeli hekimlere eğitim yönelik eğitimler gerçekleştirildi **(84).**

Göçmen hastaların durumu konusunda, 18 Türk Pediatrik Hematoloji Onkoloji Merkezi (PHOC) katılımı ile bir çalışma yapılmış. Çalışmaya 318 hasta katılmış, Hastaların yaş ortalaması 8,1±4,8 yıl (0,5-21 yıl) idi. Türkiye'ye göçün ardından geçen ortalama süre 2,5 ± 1,5 yıl (aralık, 0,1-7 yıl) idi. Bunların 72'si (%22,6) Türkiye'de doğmuş ve Transfüzyona Bağlı Talasemi (TBT) tanısı almıştı. En sık karşılaşılan mutasyon IVSI-110 (G>A) (%31) idi. Göçten önce sadece 177 hasta (%55,6) şelatör kullandığı bildirildi; göç sonrasında bu sayı 268'e (%84,3) yükselmiştir. İletişim güçlükleri, tıbbi terminolojiye hakim tercüman bulmak, ilaçların düzenli kullanılmaması ve doğum öncesi tanıya duyarsızlık ön sorunlardı **(85).**

Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin meta analiz çalışmasında, 27 talasemi merkezinden 1658 TBT, 215 Transfüzyona Bağlı Olmayan Talasemi (TBOT) olmak üzere 1988 hastanın değerlendirilmesinde, yaşamın ilk 10 yılında splenektomi geçirme olasılığı %20 idi; bu oran 1980'lerden bu yana değişmedi. Hastaların %95'ine monoterapi rejimi olarak demir şelatörleri uygulandı ve bu vakaların %81,3'üne deferasiroks reçete edildi. Deferasiroks uygulaması en yüksek oranda (%93,6) <10 yaş grubundaki hastalarda görüldü. Talasemi majör hastalarının %5,8'ine hematopoietik kök hücre nakli yapıldığı ve başarı oranı %77 olduğu yayınlanmıştır. Kalp hastalığı önemli bir ölüm nedeni olarak tespit edildi ve 1999'dan bu yana 5 yıllık kohortlarda azalma eğilimi göstermediği yayınlanmıştır **(76).**

Ülkemizdeki hastaların durumu 2000 yılından itibaren değişmiştir; çünkü 22-26 Nisan 2000 tarihinde, Antalya'da yapılan 1. Uluslararası Talasemi Yazokulu ile, ülkemizdeki hastalar ilk defa ülkemizin ve dünyanın önde gelen bilim insanları ile birlikte olmuşlar ve aynı yıl başlayan Talasemi Gençlik kampları ile, aldıkları eğitimler ile hayata tutunmuşlar, ayrıca yeni oral şelatörleri kullanaya başlamalamarı yaşam kalitelerini ve sürelerini uzatmıştır. Ülkemizdeki talasemi ve hemoglobinopatili hastaların transfüzyon ve şelasyon tedavileri ücretsiz olarak yapılmakatadır. (**14,15).**

## SONUÇ

1. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ülke genelinde %2,1 Sağlık Bakanlığının 20 yıldan beri illerde yaptığı taramalarda da, ortalama %2 civarında devam etmiştir. Bölgelere göre dağılımına baktığımızda ortalama olarak, Akdeniz bölgesinde %5,2 Ege Bölgesi'nde %4,1, Marmara Bölgesi'nde %3,9, Orta Anadolu Bölgesi'nde %2,3, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %1,7, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %1,4 ve Karadeniz Bölgesi'nde %1,3 olarak, Türkiye genelinde %2,8 olarak saptanmıştır. Özellikle son yıllarda ülkemize gelen göçmenler nedeni ile ülke haritasında değişiklikler olmuştur.
2. Anormal hemoglobinlerinsayısı her gün değişmektedir. En sık görülen beş anormal hemoglobinden, Hb S ülkemizin Akdeniz Bölgesi'nin Çukurova ve Hatay bölgelerinde en yüksek sıklıkta, Hb D Akdeniz Doğusu ve Güneydoğu Anadolu'da, Hb E Batı Akdeniz Batı Bölgesinde ve Hb O Arap ise Trakya Bölgesi'nde dikkat çekmektedir.
3. Genetik olarak, ülkemizin tüm bölgelerinde beta talasemide, Anadolu uygarlık taraihinde bulunan ilk mutasyon IVS-I-110 (G>A) en sık bulunan mutasyondur. Bölgeler arası kısmı farklılar olmak üzere diğerleri de IVS-I-6(T>C), FSC-8 (-AA), IVS-I-1(G>A), -30(T>A) ve FSC-5 (-CT) olarak sıralanmaktadır. Alfa talasemide ise α3.7 tüm bölgelerde en sık rastlanan mutasyondur.
4. Ülkemizdeki hastaların yaşam durumu için 2000 yılı milat olmuştur; çünkü 2000 yılında başlayan Uluslararası Talasemi Yaz Okulları, Ulusal Talasemi Gençlik Kampları ile eğitimler artmış ve yeni oral şelatörleri kullanıma geçmesi yaşam kalitelerini ve sürelerini uzatmıştır. Ülkemizdeki talasemi ve hemoglobinopatili hastaların transfüzyon, şelasyon ve diğer tüm tedavileri ücretsiz olarak yapılmaktadır

## KAYNAKÇA


1. Aksoy M. Sickle-cell anemia in South Turkey; a study of fifteen cases in twelve white families. Blood 1956; 11:460-467.
2. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. Turk J Pediatr 1991; 33:195-197.
3. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. Acta Hematol 1971; 45:313-318.
4. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş, et al. Türkiye'de thalassemia ve anormal hemoglobin insidansı. Nuray Matbaası. Ankara 1978,19-26.
5. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, et.al..Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2011; 28:51-55.
6. Akar N, Çavdar AO, Dessi E, Loi A, Pirastu M, Cao A. Beta thalassemia mutations in the Turkish population. J Med Genet 1987; 24:378-379.
7. Başak AN, Ozçelik H, Ozer A et.al. The molecular basis of beta-thalassemia in Turkey. Hum Genet 1992; 89:315-318.
8. Canatan D, Arcasoy A. Thalassemiada kemik iliği transplantasyonu. Ankara Ü. TıpFakültesi Mecmuası 1993; 46:173-186.
9. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol 2002; 19:63-74.
10. Kahraman S, Karlıkaya G, Sertyel S, Karadayı H, Fındıklı N. Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders combined with HLA typing. Reprod Biomed Online 2004; 9:529-532.
11. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler.Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ. Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, Antalya 2002;13-17.
12. Canatan D. The thalassemia center of Antalya State Hospital: 15 years of experience(1994 to 2008). J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35:24-27.
13. Canatan D, Köse MR, Üstundağ M, Haznedaroğlu D, Özbaş S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9:124-126.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü.Hemoglobinopati Kontrol Programı. (Editor: Canatan D) Talasemi Özel Sayısı Türkiye Klinikleri J Hem Onc.Special Topics 2010;3(1):5-8.
15. Canatan D. Thalassemias and Hemoglobinopathies in Turkey. Hemoglobin. 2014;38(5):305-7. doi: 10.3109/03630269.2014.938163.

16. Aksoy M, Dinçol G, Erdem S. Survey on Hb variants, beta-thalassemia, G6PD deficiency and hain haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik,Boztepe (Antalya). Human Heredity 1980; 30:3.
17. Bircan I, Şişli S, Güven A, et al. Hemoglobinopathies in the district of Antalya,Turkey. Pediatr Hematol Oncol 1993; 10:289-291.
18. Canatan D, Delibas S Report on Ten Years' Experience of Premarital Hemoglobinopathy Screening at a Center in Antalya, Southern Turkey. Hemoglobin. 2016 Aug;40(4):273-6. doi: 10.3109/03630269.2016.1170030. Epub 2016 May 20.
19. Canatan D. Thalassemia Screening from Highland to Seaside: Malaria Hypothesis in South of Turkey. J Hematol Transfus. 2017, 5(1): 1057.
20. Canatan D, Keser İ, Delibaş S,et.al. Prof. Dr. Muzaffer Aksoy anısına Antalya İbradı'da talasemi ve hemoglobinopati eğitim ve taraması. Canatan D. Kılınç Y(Eds): 6. Uluslararası Talasemi Yazokulu.18-23 Nisan 2013;17-21.
21. Tunç B, Çetin H, Gümrük F, et al. The prevalence and molecular basis of beta thalassemia Isparta province and region. Turk J Pediatr 2002; 44:18-20.
22. Çatak B, Sütlü S Selçuk Kılınç S et.al. Burdur da ilk öğ retim 8. sınıflarda β talasemi taşıyıcılık sıklığı. Cumhuriyet Tıp Derg. 2013; 35: 193-198.doi.org/10.7197/1305-0028.1827
23. Altay Ç, Gürgey A. A distribution of hemoglobinopathies in Turkey. Turkish J Pediatr 1986; 28:219.
24. Tosun F, Bilgin A, Kızılok A et.al. Five-year evaluation of premarital screening program for hemoglobinopathies in the province of Mersin. Turk J Hematol 2006; 23:84-89.
25. Aksoy M, Erdem Ş. Abnormal hemoglobin and thalassemia in Eti Turks living in Antakya. Istanbul Med Bull 1968; 1:296.
26. Özsoylu Ş and Şahinoğlu M. Hemoglobinopathy survey in Eti Turk village. Human Heredity 1975; 25:50-59.
27. Altay Ç, Yetkin S, Özsoylu Ş, Kutsal A. Hemoglobin S and some other hemoglobinopathies in Eti Turks. Human Heredity 1978; 28:56-61.
28. Dinçol G, Aksoy M, Kazancıoğlu R, Dinçol K. Antakya'nın iki Eti Türk köyünde anormal hemoglobinler ve A2 yüksek Beta talasemi sıklığı. Doğa 1984; 8:14-17.
29. Yüreğir G, Pauline A, Refik B, et.al. A survey of high A2, beta thalassemia, hemoglobin variants, deficiency and iron deficiency anemia in Karakaş, Çukurova, Southern Turkey. Doğa 1989; 13:3.
30. Ariyurek SY, Yildiz SM,Yalin AE, Hemoglobinopathies in the Çukurova Region and Neighboring Provinces. Hemoglobin.2016 Jun;40(3):168-72. doi: 10.3109/03630269.2016.1155156. Epub 2016 Mar 17.
31. Guvenc B, Canataroglu A, Unsal C et.al. β-thalassemia mutations and hemoglobinopathies in Adana, Turkey:results from a single center study. Arch Med Sci 2012; 8:411-414.
32. Ulutaş KT, Şahpaz F, Sarıcı İŞ et.al. Evlilik öncesi hemoglobinopati taraması:Kadirli, Türkiye beta-talasemi açısından riskli bir bölge mi? Turk J Biochem. 2014; 39(3):357–361doi: 10.5505/tjb.2014.90217.
33. Yüreğir GT, Kılınç M, Ekerbiçer H, et.al Screening of hemoglobinopathies in Kahramanmaraş, Turkey. J Haematol 2001; 18:79-83.
34. Güler E, Garipardic M, Dalkıran T et.al. Premarital screening test resultsfor β-thalassemia and sickle cell anemia trait in east Mediterranean region of Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27:608-613.
35. Canatan D, Arcasoy A, Bor S et.al. Elbistan yöresinde anormal Hb ve HbA2yüksekliği ile karakterize B-thalassemia taşıyıcı taraması. Doğa Bilim Der 1990; 14:555-561.
36. Aydınok Y, Öztop S, Nişli G, et.al. Prevalence of beta-thalassaemia trait in 1124 students from Aegean region of Turkey. J Trop Pediatr 1997; 43:184-185.
37. İrken G, Ören H, Ündar B, et al. Analysis of thalassemia syndromes and abnormal hemoglobins in patients from the Aegean region of Turkey. Turk J Pediatr2002; 44:21-24.
38. Uysal A, Genc A, Taşyürek N et.al. Prevalence of β-thalassemia trait and abnormal hemoglobin in premarital screening in the province of Izmir, Turkey. Pediatr Hematol Oncol. 2013 Feb;30(1):46-50. doi: 10.3109/08880018.2012.742604. Epub 2012 Nov 15.
39. Yenice, S. Frequencies of some blood disorders in Nazilli, Abstract, I, National Conference of Hematology, Antalya, Turkey, February 25-26, 1999.
40. Sözmen M, Uysal Z, Yeşil N et.al. Denizli'de anormal hemoglobinler ve Hb A2 yüksekliği karakterize beta-talasemi taşıyıcılığı araştırması. Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası 1990; 43:959-964.
41. Keskin A, Türk T, Polat A et.al.Premarital screening of beta-thalassemia trait in the province of Denizli, Turkey Acta Haematol.2000;104(1):31-3. doi: 10.1159/000041066.
42. Bolaman B, Enli Y, Köseoğlu M et.al. Prevalence of Beta Thalassemia Trait in Denizli. Turk J Haematol.2001 Jun 5;18(2):85-8.
43. Arcasoy A, Turan F, Yeşil N, et.al. Muğla ili ve çevresinde thalassemia ve anormal hemoglobin sıklığının taranması. Pediatride Yönelişler 1994; 1:78-81.
44. Topal Y, Topal H, Ceyhan MN et.al.The Prevalence of Hemoglobinopathies in Young Adolescents in

the Province of Muğla in Turkey: Results of a Screening Program. Hemoglobin. 2015;39(4):247-50. doi: 10.3109/03630269.2015.
45. Akar N, Uysal Z, Yeşil N, et.al. Mustafakemal Paşa ve köylerindeanormal hemoglobinler ve Hb A2 yüksekliği karakterize beta-talasemi taşıyıcılığıaraştırması. Doğa 1990; 14:551-554.
46. Uludağ A, Uysal A, Uludağ A et.al.Prevalence and mutations of β-thalassemia trait and abnormal hemoglobins in premarital screening in Çanakkale province, Turkey Balkan J Med Genet.. 2016 Aug 2;19(1):29-34. doi: 10.1515/bjmg-2016-0004. eCollection 2016 Jul 1.
47. Sarper N, Şenkal V, Güray F, et.al.Premarital hemoglobinopathy screening in Kocaeli, Turkey: a crowded industrial center on the north coast of Marmara Sea Turk J Haematol. 2009 Jun 5;26(2):62-6.
48. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F.Survey on hemoglobin variants beta-thalassemia, G6PD deficiency and haptoglobulin types in Turks from Western Thrace. J Med Genet 1985; 22:288-290.
49. Turan C, Topal B, Gürgey A, Altay Ç. Konya ve Denizli yöresinde beta talasemi sıklığı. Çocuk Sağ ve Hast Dergisi 1991; 34:9-11.
50. Guler E, Caliskan U, Ucar Albayrak C et al.Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, TurkeyJ Pediatr Hematol Oncol. 2007 Nov;29(11):783-5. doi: 10.1097/MPH.0b013e318159a570.
51. Karakukcu C, Kocer D, Torun YA et.al.Premarital hemoglobinopathy screening in Kayseri: a city in Middle Anatolia region of Turkey. J Pediatr Hematol Oncol.2012 Mar;34(2):e49-52. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182370bdf.
52. Seydel GS, Ayan D, Balci T. et.al. Prevalence of Hemoglobinopathies in Premarital Screening in the Province of Nigde, Turkey Hemoglobin.2023 Nov;47(2):36-41. doi: 10.1080/03630269.2023. 2206971. Epub 2023 May 15.
53. Gürbak M, Sivaslı E, Çoskun Y, et.al. Prevalence and hematologicalcharacteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. Pediatr.Hematol Oncol 2006;23:419-425.
54. Incebiyik A, Genc A, Gul Hilali N et.al. Prevalence of β-thalassemia trait and abnormal hemoglobins in Sanliurfa Province in southeast Turkey. Hemoglobin.2014;38(6):402-4. doi: 10.3109/03630269.2014.978008.
55. Genc A, Korkmaz TD, Kucuk MU et.al. Prevalence of beta-thalassemia trait and abnormal hemoglobins in the province of Adıyaman, Turkey . Pediatr Hematol Oncol. 2012 Oct;29(7):620-3. doi: 10.3109/08880018.2012.713085. Epub 2012 Aug 16.
56. Kürkçüoğlu M, Dağcı A, Y, Arcasoy A, et.al. Doğu Anadolu bölgesinde beta talasemi taraması. Doğa Bilim Der 1986; 8:319-325.
57. Acemoğlu H, Beyhun NE, Vançelik S et.al. Thalassaemia screening in a non-prevalent region of a prevalent country (Turkey): is it necessary? PublicHealth 2008; 122:620-624.
58. Aksoy H, Bayraktar Y, Yüzbaşıoğlu T, et al. Frequencies of abnormal hemoglobins high A2 beta thalassemia and distribution of haplotypes in Turks living in Van and its vicinities, Eastern Turkey. Doğa 1986; 10:1-4.
59. Fei YJ, Kutlar F, Harris HF et al. A search for anomalies in the zeta, alpha, beta, and gamma globin gene arrangements in normal black, Italian, Turkish, and Spanish newborns.Hemoglobin 1989;13:45-65.
60. Özsoylu Ş, Malik SA. Incidence of alpha thalassemia in Turkey. Turk J Pediatr 1982; 24:235-244.
61. Canatan D, Oğuz N, Güvendik I et.al. The incidence of alpha-thalassemia inAntalya. Turkey. Turk J Haematol 2002; 19:433-434.
62. Kılınç Y, Kümi M, Gürgey A, Altay Ç. Adana bölgesinde doğan bebeklerde kordon kanı çalısması ile alfa talasemi, G6PD enzim eksikliği ve HbS sıklığının araştırılması. Doğa Tıp ve Ecz Der 1986; 10:162.
63. Tadmouri GO, Garguier N, Demont J et.al. History and origin of beta-thalassemia in Turkey: sequence haplotype diversity of beta-globin genes. Hum Biol. 2001 Oct;73(5):661-74. doi: 10.1353/hub.2001.0075.
64. Tadmouri GO, Tüzmen S, Ozçelik H. Molecular and population genetic analyses of beta-thalassemia in Turkey. Am J Hematol. 1998 Mar;57(3):215-20. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199803)57:3<215::aid-ajh6>3.0.co;2-
65. Başak AN.The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: the Boğaziçi university experience. Hemoglobin. 2007;31(2):233-41. doi: 10.1080/03 6302 6070 12 96 735.
66. Taştan AO, Canatan D, Başak AN. A search for the α-thal-2 determinants -α3.7 and -α4.2 in the newborns from Antalya district of Turkey: Cord blood study using the PCR method. B Balkan Journal of Medical Genetics 1999; 2:23-5.
67. Keser I, A D Sanlioglu AD, E Manguoglu E et al. Molecular analysis of beta-thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. Acta Haematol. 2004;111(4):205-10. doi: 10.1159/000077567.
68. Bilgen T, Arikan Y, Canatan D et.al. The association between intragenic SNP haplotypes and mutations of the beta globin gene in a Turkish population. Blood Cells Mol Dis. 2011 Mar 15;46(3):226-9. doi: 10.1016/j.bcmd.2011.01.004. Epub 2011 Feb 18.

69. Kurtoğlu A, Karakuş V, Erkal Ö, et.al.β-Thalassemia gene mutations i n Antalya, Turkey: results from a single centre study. Hemoglobin.2016 Nov;40(6):392-395. doi: 10.1080/03630269.2016.1256818. Epub 2017 Mar 3.
70. Arpaci A, Gul BU, Ozcan O et.al. Presentation of two new mutations in the 3'untranslated region of the β-globin gene and evaluating the molecular spectrum of thalassemia mutations in the Mediterranean region of Turkey. Ann Hematol. 2021 Jun;100(6):1429-1438. doi: 10.1007/s00277-021-04509-9. Epub 2021 Apr 13.
71. Guzelgul F, Seydel S,Aksoy K. β-Globin Gene Mutations in Pediatric Patients with β-Thalassemia in the Region of Çukurova, Turkey Hemoglobin.2020 Jul;44(4):249-253. doi: 10.1080/03630269.2020.1792489. Epub 2020 Jul 14.
72. Cürük MA.Hb H (beta4) disease in Cukurova, Southern Turkey. Hemoglobin. 2007;31(2):265-71. doi: 10.1080/03630260701297279.
73. Aldemir O, Izmirli M, Kaya H.The spectrum of β-thalassemia mutations in Hatay, Turkey: reporting three new mutations. Hemoglobin. 2014;38(5):325-8. doi: 10.3109/03630269.2014.944915. Epub 2014 Aug 26.
74. Yılmaz S. The Spectrum of β-Thalassemia Mutations in Siirt Province, Southeastern TurkeyHemoglobin.2019 May;43(3):174-181. doi: 10.1080/03630269.2019.1647852. Epub 2019 Aug 14.
75. Yılmaz S. The Spectrum of β-Thalassemia Mutations in Siirt Province, Southeastern TurkeyHemoglobin.2019 May;43(3):174-181. doi: 10.1080/03630269.2019.1647852. Epub 2019 Aug 14.
76. Aydınok Y, Oymak Y, Berna Atabay B et.al. A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. Turk J Haematol.2018 Mar 1;35(1):12-18. doi: 10.4274/tjh.2017.0039. Epub 2017 Apr 13.
77. Ünal Ş, Gümrük F. The Hematological and Molecular Spectrum of α-Thalassemias in Turkey: The Hacettepe Experience. Turk J Haematol. 2015 Jun;32(2):136-43. doi: 10.4274/tjh.2014.0200.
78. Karakaş Z, Koç B, Temurhan S, et.al.Evaluation of Alpha-Thalassemia Mutations in Cases with Hypochromic Microcytic Anemia: The İstanbul Perspective Turk J Haematol. 2015 Dec;32(4):344-50. doi: 10.4274/tjh.2014.0204. Epub 2015 Aug 6.
79. Arcasoy A. Hemoglobinopathies in Turkey. Hematology Reviews 1992; 6:61-67.
80. Akar E&N. A review of abnormal hemoglobins in Turkey Turk J Hematol 2007; 24:143-145
81. Akar N: An Update Review of Abnormal Hemoglobins in Turkish Population Turk J Hematol 2014; 31:97-98.
82. Akar N, Türk Populasyonunda tanımlanan Anormal Hemoglobinler. Türkiye Klinikleri, J Med Genet 2017: (2(1), 27-30.
83. Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M: Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı,2.Baskı, Antalya, 2003.
84. Canatan D, Corrons JVL, Giorgio G, et.al. What health care professionals need to know about hemoglobinopathies in migrants and refugees? (5th Part) ENDOTHAL Rivista Italiana di Medicina dell 'Adolescenza - 2022; 20, n. 2:1-9.
85. Erdem AY, Yenigürbüz FD, Pekpak E.et.al. Refugee children with beta-thalassemia in Turkey: Overview of demographic, socioeconomic, and medical characteristicsPediatr Blood Cancer. 2019 May;66(5):e27636. doi: 10.1002/pbc.27636. Epub 2019 Feb 1.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Duran Canatan
Pediatrik Hematoloji ve Genetik Uzmanı
Antalya Bilim Üniversitesi- Antalya – Türkiye
Mail. duran.canatan@Antalya.edu.tr
durancanatan©gmail.com

***Tablo 1.*** *Türkiye'de bölgesel talasemi ve hemoglobinopati çalışmaları*

| BÖLGE VE ŞEHİR | BETA TALASEMİ % | HEMOGLOBİNOPATİ % | YAZAR |
|---|---|---|---|
| **AKDENİZ Ortalama** | **5.2** | **Hb S: 7.2** | |
| ANTALYA | 6,7-13<br>Sahil 12.3<br>Dağlık Bölge 3,4<br>Alfa: 2.5-6.3 | Hb S 0.8-2.5 | Aksoy, Bircan, Canatan |
| ISPARTA | 2.5 | Hb S 0.8 | Tunç |
| BURDUR | 5.2 | HbS 0.9 | Çatak |
| MERSİN | 1.7-2.04 | HbS 1.21 | Altay-Gürgey Tosun |
| ADANA | 1.7-4.9-13.4<br>Alfa: 7.5 | Hb S 6.8 | Güvenç, Ulutaş |
| ÇUKUROVA | 3.0-5.1 | **HbS 10.1** | Yüreğir, Arıyürek |
| ANTAKYA | 0.8-1.4 | HbS 15.3-37.6 | Aksoy, Özsoyly Altay, Dinçol |
| KAHRAMANMARAŞ | 0.68-0.9-2.8 | HbD: 0.28<br>HbS:0.4 | Yüreğir,<br>Güler, Canatan |
| **EGE Ortalama** | **4.1** | **Hb S:0.2** | |
| İZMİR | 3.0-4.9 | HbD: 0.37 HbS:0.32<br>HbE0.18 | Aydınok İrken Güler |
| AYDIN | 4.6 | | Yenice |
| DENİZLİ | 2.2-2.6-3.6 | | Bolaman Sözmen Keskin |
| MUĞLA | 3.2-8.7 | HbS:0.15-041 | Topal Arcasoy |
| **MARMARA Ortalama** | **3.9** | **Hb O Arap:3.9**<br>**Hb S: 1.4** | |
| BURSA | 2.6 | | Akar |
| ÇANAKKALE | 1.4 | | Uludağ |
| KOCELİ | 0.89 | HbS:0.05 | Sarper |
| TRAKYA | 10.8 | HbS : 2.9 Hb O Arap:3.9 | Aksoy |
| **ORTA ANADOLU Ortalama** | **2.3** | **Hb D %0.36** | |
| KONYA | 2.0-3.0 | | Güler, Topal |
| KAYSERİ | 1.71 | Hb D %0.36<br>Hb O Arap %0.09 | Karakükçü |
| NİĞDE | 2.63 | | Sevdel |
| **GÜNEYDOĞU ANADOLU Ortalama** | **1.7** | **Hb D %0.69** | |
| GAZİANTEP | 1.84 | | Gürbak |
| ŞANLIURFA | 2.4 | Hb S:0.5 Hb C: 0.38<br>Hb D-Punjab 0.69 | İncebıyık |
| ADIYAMAN | 1.06 | Hbs:0.02 | Genç |
| **DOĞU ANADOLU Ortalama** | **1.4** | | |
| | | | |
| DOĞU ANADOLU | 0.9 | | Arcasoy Kürkçüoğlu |
| ERZURUM | 0.68 | | Acemoğlu |
| VAN | 2.6 | | Aksoy |

***Tablo 2.*** *Türk populasyonunda tanımlanan anormal hemoglobinler (82)*

**a. Alfa zincir anomalileri**

J-Toronto 5 (A3) Ala > Asp (17C>A) ( Canatan )
Handsworth 18 (A16) Gly>Arg (55G>C) (Canatan)
Fontainebleau 21 (B2) Ala>Pro (64G>C) (Canatan)
Hb Memphis 23 (B4) Glu>Gln (70G > C) (Lubrano)
O-Padova 30 (B11) Glu->Lys (91G->A) (Kılınç)
Hb Erzeroum 42 (C7) Tyr> Ser (128 A>G) (*) (Hbvar)
Hasharon 47 (CE5) Asp>His (142G>C) (İrken)
Montgomery 48 (CE6) Leu>Arg (146T>G) (İrken)
Adana 59 (E8) Gly>Asp (179G>A) (Çürük) (*)
J-Anatolia 61 (E10) Lys>Thr (185A>C) (Giardano) (*)
G-Waimanalo 64 (E13) Asp>Asn (193G>A) (Canatan)
Q-India 64 Asp-His (193G>C) (Canatan)
Ube-2 68 (E17) Asn>Asp (205A>G) (Bilginer)
Q-Thailand 74(EF3) Asp>His (223G>C) (Canatan)
Q-İran 75 (EF4) Asp>His (226G>C) (Aksoy)
Toulon 77(EF6) Pro>His (233C>A) (Canatan)
Moabit 86 (F7) Leu>Arg (260T>G) (Knuth) (*)
M-Iwate 87 (F8) His>Tyr (263A>G)(Özsoylu)
Hb Lansing (A) 87 (His>Glu) (264C>A) (Akar) (*)
Çapa 94 (G1) Asp>Gly (284A>G) (Dinçol) (*)
Hb Setif 94 (G1) Asp>Tyr 283 G>T (Dinço)
G-Georgia 95 (G2) Pro>Leu (287C>T) (Van Houte)
Dallas 97(G4)Asn>Lys (294C>A) (Canatan)
Hb Bronovo 103 His> Leu (311A>T) (Harteveld) (*)
Strumica 112 (G19) His->Arg (338A>G) (Akar)
Grady 119 Thr>Pro120insGluPheThr (Canatan)
J-Meerut 120 (H3) Ala>Glu (362C>A) (Yalçın)
Westmead 122(H5) His>Gln (369C>G) (Canatan)
Hb Westeinde 125(H8) Leu>Gln (377T>A) (Kaufmann)
Tarrant 126(H9) Asp>Asn (379G>A) (Canatan)
Hb Wayne elongation Asn or Asp (420delA) (Canatan)
Constant Spring 142 (H19) (+ 31) (İrken)
Hb GNorfolk A2:c256G>A (Ünal)

**b. Beta zincir varyantları**

South Florida 1(NA1) Val>Met (4G>A) (Kaufmann)
Raleigh 1(NA1) Val>Ala (5T> C) (Canatan)
Jabalpur 3 (NA3) Leu>Pro (11T>C) (Çolak)
Tyne 5 Pro>Ser (16C>T) (Kayışlı)
S 6 (A3) Glu>Val (20A>T) (Aksoy)
C 6 (A3) Glu>Lys (19G>A) (Göksel)
Ankara 10 (A7) Ala>Asp (32C>A) (Arcasoy) (*)
J-Baltimore 16(A13) Gly>Asp (50G>A) (Canatan)
D-Quled Rabah 19 Asn> Lys (60C>A) (Köseler)
E-Saskatoon 22 (B4) Glu>Lys (67G>A) (Gürgey)
G-Coushatta 22 (B4) Glu>Ala (68A>C) (Dinçol)
D-İran 22 (B4) Glu>Gln (67G>C) (İrken)
E 26 (B8) Glu->Lys (79G>A) (Aksoy)
Knossos 27 (B9) Ala>Ser (82G>T) (Kutlar)
Volga 27 (B9) Ala-Asp (83C>A) (Sözen)
Siirt 27 (B9) Ala-Gly (83C>G) (Bianco) (*)
Hakkari 31 (B13) Leu>Arg (95T>G) (Gürgey) (*)
G-Galveston 43 (G19)His>Arg .(131A>C) (Canatan)
G-Copenhagen 47 (CD6) Asp->Asn (142G>A) (İrken)

Willamette 51(D2) Pro >Arg (155C>G) (Canatan)
Summer Hill 52 (D3) Asp>His (157G>C) (Cin)
Akron 52 (D3) Asp>Val (158A>T (Canatan)
Osu Christiansborg 52(D3) Asp>Asn (157G>A) (Canatan)
Hamadan 56 (D7) Gly>Arg (169G>C) (Dinçol)
J-Daloa 57 (E1) Asn>Asp (172A>G) (Canatan)
High Wycombe 59(E3) Lys>Glu (178A>G) (Canatan)
M Saskatoon 63 (E7) His>Tyr (190C>T) (Akar)
J-Antakya 65 (E9) Lys>Met (197A>T) (Huisman) (*)
City of Hope 69 (E13) Gly>Ser (208G>A) (Kutlar)
J-Chicago 76(E20)Ala>Asp (.230C>A) (Canatan)
J-İran 77 (EF1) His>Asp (232C>G) (Arcasoy)
Hb Yaizu 79(EF3) Asp>Asn (238G>A) (Atalay)
G-Szuhu 80 (EF4) Asn>Lys (243C>A veya 243C>G) (Kaufman)
Hb Pyrgos 83 (EF7) Gly>Asp (251G>A) (Akar)
Hb Izmir 86(F2)Ala>Val, (260C>T) (Çelebiler) (*)
D-Ibadan 87(F3)Th->Lys (263C>A) (Canatan)
İstanbul/Saint Etienne 92 (F8) His->Gln ([279C>A veya 279C>G) (Aksoy)
N-Baltimore 95 (FG2) Lys>Glu (286A>G) (Bircan)
Köln 98 (FG5) Val->Met (295G>A) (Gürgey)
Richmond 102 Asn>Lys c(309C>A veya 309C>G) (Canatan)
Rhode Island 116 (G18) His> Tyr (349C>T) (Canatan)
Minneapolis 118 (GH1) Phe> Tyr 356 (356T>A) (Aykut)
D-Punjab 121 (GH4) Glu->Gln (364G>C) (Özsoylu)
O-Arab ß121 (GH4) Glu->Lys (364G>A) (Aksoy)
Beograd ß121 (GH4) Glu->Val (365A>T) (Aksoy)
Hb Ernz 123(H1) Thr>Asn (371C>A) (Güneşaçar)
Tunis 124 (H2) Pro>Ser (373C>T) (Köseler)
Hb Crete 129(H7) Ala>Pro 388G>C (Duwig)
Sarrebourg 131 (H9) Gln->Arg (395A>G) (Duwig)
Hope HBB: 136(H14)Gly > Asp (410G>A) (Canatan)
Brockton ß138 (H16) Ala->Pro (415G>C) (Ulukutlu)
Hinsdale 139 (H17) Asn- Lys (420T>C or 420T>A) (Aykut)

**Gama zincir varyantları**

F-Başkent 128 (H6) Ala->Thr (385G>A) (Altay) (*)
F-İstambul 146 (HC3) His> Arg (440A>G) (Hbvar) (*)

**Delta zincir varyantları**

Yokoshima 25(B7) Gly >Asp) (77G>A )(Köseler)
Yialousa 28 Ala>Ser)( 82 C-T) (Köseler)
Edirne 53 Asp> His (160G>C) (Tabakçıoğlu) (*)
Turkish 79 (EF3) Asp> Gly (239 A>G) (Hbvar) (*)
Hb Noah Mehmet Oeztuerk 143 (H21) His>Tyr .(430C>T) (Bisse) (*)

**Hybrid Hemoglobinler**

Lepore-Boston-Washington (Çavdar)
P-Nilotic 75 (Altay)

**Insertion ile tanımlanan Hemoglobin varyantı s**

Antalya Unstable B 2-5 His-Leu-Thr-Pro> His-Ser-Asp-Ser (Keser) (*)

(*) İlk kez Türk popülasyonunda tanımlanan anormal hemoglobin varyantları

# İTALYA'DA TALASEMİ VE ORAK HÜCRE HASTALIĞINA GENEL BAKIŞ

*Vincenzo De Sanctis[1], Maria Concetta Galati [2], Giuseppe Raiola [3], Bernadette Fiscina [4]*
*[1] Coordinator of ICET-A Network (International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine) and Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy, [2] Department of Oncohematology, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy, [3] Department of Pediatrics, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy, [4] Department of Pediatrics, NYU School of Medicine, New York, NY, USA*

## ÖZET

Elli yılı aşkın bir süre önce, β-talasemi majör (β-TM) yaşamın ilk on yılında ölümcüldü. Bu kötü prognoz değişti ve demir şelasyon tedavisi ile birlikte yoğun bir transfüzyon programı ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden oluşan tanı ve tedavi yöntemlerindeki önemli gelişmeler sayesinde hayatta kalma oranları giderek artmaya başladı. Ancak aşırı demir yükü ve hastalıkla ilişkili komplikasyonlar bu popülasyonda sorun olmaya devam etmektedir. Önleme ve tarama programlarının uygulanması, tarihsel olarak yüksek sayıda taşıyıcı ve hastanın bulunduğu bölgelerde β-TM prevalansını ve görülme sıklığını azaltmıştır. İtalya'da genel bakım standardını iyileştiren araştırmalar, görülme sıklığını azaltmanın yanı sıra, talasemi hastalarının yetişkinliğe kadar daha uzun yaşamasına olanak tanıdı. Bununla birlikte, β-TM'nin yönetimindeki önemli gelişmelere rağmen, küresel hastalık kontrolü sağlanmadan önce hâlâ aşılması gereken birçok zorluk bulunmaktadır. Orak hücre hastalığı (OHA) ile ilgili olan konulara ilişkin bilgilerin arttırılmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Ancak tedavisi hem akut hem de kronik klinik komplikasyonlar açısından hâlen yetersizdir. Hemoglobinopatili hastaların bakımında uzmanlaşmış multidisipliner merkezlere ve bu tür tesislerin optimal yapısı ve işlevinin daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoglobinopatiler, Sağlık kuruluşu, Ulusal Kayıt, Yaygınlık, Önleme programları, Göçmenler, Tıbbi maliyetler

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler dünya çapında en sık görülen genetik bozukluktur. Globin zincirlerinin ekspresyon bozuklukları olan talasemi sendromlarını ve hemoglobinin (Hb) globin zincirlerindeki yapısal değişikliklerden kaynaklanan Orak Hücre Hastalığını (OHA) içerir (1).

Talasemi sendromları, β-globin zincir sentezinin yokluğu veya azalmasıyla karakterize edilir; moleküler düzeyde heterojendir ve ciddi, hafif ve sessiz olarak sınıflandırılan yaklaşık 300 nokta mutasyon ve delesyon ile asemptomatik taşıyıcıdan, ağır transfüzyon bağımlı tipe değişen şiddette klinik ve hematolojik fenotipler üretebilir. (2).

Klinik olarak β-talasemiler, neden olan fenotipin şiddetine göre transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) veya β-thal major (β-TM) ve transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) olarak sınıflandırılabilir. Homozigot veya bileşik heterozigot durumdaki geniş bir mutasyon spektrumu tarafından oluşturulur (4, 5). TBT'nin mevcut geleneksel tedavisi, aşırı demir yüklenmesine yol açan ve demire bağlı organ toksisitesini önlemek için demir şelasyonu gerektiren düzenli transfüzyonlardan oluşmaktadır (3-5).

OHA, hemoglobinin değiştirilmiş bir formu olan hemoglobin S'nin (HbS) üretilmesiyle karakterize edilen bir hemoglobin sentezi bozukluğudur. En şiddetli form homozigot HbSS'dir (Orak hücreli anemi, (OHA), ancak HbS ve β-talasemi veya HbS ve diğer Hb varyantları gibi başka bileşik heterozigot durumlar da vardır. Ağrı ve sistemik inflamatuar yanıtla karakterize kronik anemi, hemoliz ve

tekrarlayan akut vazo-tıkayıcı krizler temel klinik özelliklerdir (4).

Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), β-TM ve orak hücre hastalığı (OHA) gibi ciddi hemoglobinopatiler için belirlenmiş tek kesin tedavi olmaya devam etmektedir. HSCT, uyumlu bir kardeşi olan çocukların %85'inden fazlasını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda nakil sırasında geri dönüşü olmayan büyük organ hasarı olmayan çoğu vakada sağlıkla ilgili normal yaşam kalitesini de geri getirebilir (6).

Gen terapisi umut verici bir alternatif tedavi yöntemidir, ancak uzun vadeli sonuç verileri şu anda yeterli değildir (7).

Bu makalenin temel amacı, yayınlanmış literatüre ve kendi klinik deneyimimize dayanarak, talasemi tedavisi ve bununla ilişkili komplikasyonların iyi belgelenmiş bir geçmişinin bulunduğu İtalya'dan gelen verilere odaklanmak ve ortaya çıkan yeni tedavileri gözden geçirmek için yararlı bir fırsat sağlamaktır. OHA'li kişilerin sayısının artması, halk sağlığı açısından bir yük oluşturmaktadır.

## UNUTULMAMASI GEREKEN KISA BİR TARİHÇE

1925 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Cooley ve Lee, anemiden etkilenen bazı çocukları tanımlamışlar ve bu durum daha sonra Cooley anemisi adını almıştır (8). Aynı yıl Ferrara'da Rietti, globüler direncin arttığı daha hafif hemolitik anemili bazı hastaları tanımladı (9). İlk vakada talasemi majorun ilk tanımı, ikinci vakada ise ara formun tanımı yapıldı. Kırklı yılların başında Silvestroni ve Bianco, Cooley anemisinin, heterozigot durumda "talasemiden" sorumlu olan anormal bir genin homozigot durumdaki varlığının sonucu olduğunu öne sürdüler ve talaseminin özellikle Güney İtalya, Po deltası ve büyük adalarda sık görüldüğünü gösterdiler. (10,11).

Birkaç yıl sonra Haldane (12), talaseminin bu özel dağılımının sıtma bölgeleriyle ve dolayısıyla ona karşı bir direnç faktörüyle sıkı bir şekilde ilişkili olduğu hipotezini öne sürdü.

1949'da Silvestroni ve Bianco, hemoglobinopatilerin ve bunların önlenmesinin araştırılmasını amaçlayan Roma'da "Mikrositemi Merkezi"ni kurdular. Daha sonraki yıllarda Ferrara ve birçok şehirde benzer merkezler kuruldu. Akılcı transfüzyon tedavisi programları ancak 1960'ların sonunda ABD'li yazarlar tarafından neredeyse normal hemoglobin düzeylerinin korunmasına dayalı olarak önerildi (13). Bu programın iyi doku oksijenlenmesini sağlayabildiği, büyümeyi teşvik edebildiği, kemik dokusundaki değişiklikleri, dalağın genişlemesini ve hiperaktivitesini önleyebildiği veya azaltabildiği kanıtlanmıştır. Program, belki de atalet ve şüphecilik nedeniyle, ancak birkaç yıl sonra tüm dünyada benimsendi, ancak Ferrara'da Prof. Marino Ortolani, başlangıçta bazı belirsizliklerle de olsa, altmışlı yılların sonundan itibaren programı uyguladı (13). Ancak bu programın, başta kalp, karaciğer ve endokrin bezler olmak üzere çeşitli organ ve dokularda aşırı demir yüklenmesine neden olma dezavantajı vardı. Aslında ölümün önde gelen nedeni kalp hastalığıydı. 1962 yılında ilk demir şelatörü olan desferrioksaminin talasemide kullanımı önerildi. Bu şelatörün, genellikle geceleri olmak üzere uzun saatler boyunca düzenli olarak deri altına enjekte edilmesi halinde demir depolarını kontrol altında tutabildiği bulunmuştur (14,15). İlk başarılı kemik iliği nakli 1980'li yıllarda Prof. Guido Lucarelli tarafından yapıldı. Düşük riskli genç hastalarda talasemisiz sağkalım %87, mortalite ise %3 idi (16).

## B TALASEMİ VE DİĞER HEMOGLOBİNOPATİLERİN TAŞIYICILARININ BELİRLENMESİ İÇİN TARAMA

β-TM, herhangi bir koruyucu programın yokluğunda, tahmini taşıyıcı prevalansı ~%6 ve beklenen insidansı 220 doğum/yıl olan İtalya'da endemik olarak kabul edilmektedir. İtalya'da β-TM taşıyıcılarının yaygınlığı bölgeye göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir; bazı bölgeler tarihsel olarak diğerlerine göre çok daha yüksek bir yaygınlığa sahiptir; örneğin tahmini taşıyıcı oranının %13 civarında olduğu Sardinya. Ülkede 1970'lerden beri ücretsiz taşıyıcı taraması ve genetik tanı ile talasemi de dâhil olmak üzere hemoglobinopatilerin görülme sıklığını azaltmaya yönelik politikalar bulunmaktadır (17).

Ferrara'da (İtalya), 1976-1977'de okul çocukları ve genç yetişkinlere yönelik başlatılan gönüllü bir tarama programı, talasemiden etkilenenlerin doğum oranını neredeyse sıfıra indirdi. Önleyici faaliyetler aynı zamanda yasama eylemini, kamuyu bilinçlendirme kampanyası, tarama ve taşıyıcı teşhisi, genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanıyı da içermektedir (18). Bu önleyici tedbirler, özellikle Sicil-

ya'da son 30 yılda β-talasemi görülme sıklığının %85 azaldığı Sicilya'da talasemi ile doğan çocuk sayısında azalmaya yol açmıştır (19).

Tarama yöntemleri arasında tam kan sayımı ve HPLC veya kapiler elektroforez yoluyla hemoglobinin kantitatif analizi dâhil olmak üzere biyokimyasal analiz yer alır. Patojenik varyantları tespit ederek moleküler genetik doğrulama tanıyı koyar. Yenidoğan ve doğum öncesi tarama için, etkilenen yenidoğanların veya taşıyıcıların belirlenmesi hematolojik testlerle sağlanır. DNA analizi kesin tanıyı destekler, ayrıca doğum öncesi tanı işlemlerini de kolaylaştırır (20)

Tanımlanan ve dünya çapında yayılan moleküler kusurların çoğu, İtalya'nın çeşitli bölgelerinde farklı sıklıklarda bulunabilir. Bu defektler, Sardunya'daki β-TM'nin belirgin homojenliğinin ve Sicilya'daki önemli heterojenliğin gözlemlenebildiği Tablo 1'de rapor edilmiştir (21).

***Tablo 1.*** *İtalya'daki bazı coğrafi bölgelerde ana talasemi defektlerinin yüzde sıklığı ve heterojenliği (ref. 21'den uyarlanmıştır)*

| Defekt | | Sardinia | Sicily | Lazio | Campania | Calabria | Puglia | Delta PO | North West |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cod 39 | c.118C>T | 95,7 | 33,9 | 47,3 | 41,5 | 29,6 | 34,8 | 60,6 | 42,7 |
| IVSI-110 | c.93-21G>A | <1 | 23,5 | 16,3 | 22,8 | 22,2 | 27,7 | 25,9 | 22,6 |
| IVSI-6 | c.92+6T>C | <1 | 12,6 | 6,8 | 9,0 | 14,9 | 10,8 | 6,2 | 8,7 |
| IVSII-745 | c.316-106C>G | <1 | 5,2 | 10,2 | 4,1 | 6,5 | 4,8 | 2,3 | 7,8 |
| IVSI-1 | c.92+1G>A | <1 | 9,8 | 4,8 | 7,0 | 7,5 | 14,2 | <1 | 4,0 |
| -87 | c.-137C>G | <1 | 1,9 | 1,8 | 1,0 | 6,5 | <1 | 1,0 | 3,6 |
| IVSII-1 | c.315+1G>A | <1 | 1,7 | 3,2 | 3,0 | 2,6 | 2,8 | 1,0 | 2,0 |
| Cod 6 | c.20delA | 2,2 | 2,0 | 2,3 | <1 | 2,4 | <1 | <1 | 3,5 |
| -101 | c.-151C>T | <1 | <1 | 1,2 | <1 | <1 | 1,6 | <1 | <1 |
| IVSI-2 | c.92+2T>A | <1 | 1,0 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| -92 | c.-142C>T | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| IVSII-844 | c.316-7C>G | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| Hb Lepore Boston | | <1 | 2,6 | 2,0 | 7,0 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| δβ-Talassemia siciliana | | <1 | 1,3 | 1,2 | 1,0 | 5,3 | <1 | <1 | <1 |

OHA saptamak için en popüler yöntemler kan hücrelerinin sayımı, Hb elektroforezi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisidir (HPLC). Sınırda vakaları doğrulamak ve olağandışı ve yeni varyantları tespit etmek için genetik testlerin yapılması önerilir. Son zamanlarda, OHA tanısı koymak için immun assay testine platformlar da dâhil olmak üzere yoğunluk bazlı ayırma ve sensör bazlı teknolojiler taşıyan farklı taşınabilir ve hızlı cihazlar tanımlanmıştır.(22).

## HEMOGLOBİNOPATİLERİ DESTEKLEYEN İTALYAN MEVZUATI VE SAĞLIK KURULUŞU ORGANİZASYONU

Sağlık Bakanı, kendi kararı ile (205/2017 sayılı Kanun Madde 1 paragraf 437 ve 438.437) hâlihazırda mevcut tedavi merkezlerini ve bölgesel ağları içeren Ulusal Talasemi ve Hemoglobinopatiler Ağı'nı kurmuş ve bu konuda terapötik protokollerin ve yardım yollarının doğru uygulanması için özel rehberler hazırlanmıştır(23).

Buradaki amaç, tanıya erişimin iyileştirilmesi ve tüm hastalar için kaliteli sağlık bakımı sağlanması için; multidisipliner bir tedavi yöntemiyle tanı ve tedavide hastaya eşlik etmek; bu patolojilere yönelik eğitimi geliştirmek ve araştırmaları teşvik etmek; bilgilendirme ve önleme faaliyetleri sunmak, bilgi paylaşmak ve değerlendirme mekanizmalarını başlatmaktı (23).

Temel olarak amaç, uygunluk, etkililik ve verimlilik kriterlerine göre tek tip ve tutarlı tanı-tedavi ve yardım yollarının belirlenmesi; doğrudan erişim metodolojisinin uygulanması ve teşhis ve tedavi

yollarının geliştirilmesi yoluyla hizmetlere erişim aşamalarının basitleştirilmesi; yüksek standartlarda tedavi sağlamak; sağlık hizmetleri ve sunulan hizmetlerdeki bölgesel farklılıkların üstesinden gelmek; hizmetleri kişinin yaşam alanına yaklaştırmak; araştırma sonuçlarını yaymak ve yenilikçi tedavilere erişimi kolaylaştırmak; klinik riskin önlenmesini ve iyi uygulamaların yaygınlaştırılmasını teşvik etmek ve bakımın kalitesini ve güvenliğini garanti etmektir(23)

Bölgesel Referans Merkezleri, bölgeler tarafından sağlık hizmetleri ve bilimsel mükemmellik, yeterlilik ve deneyim düzeyine göre belirlenir. Bölgesel Referans Merkezleri, ikinci ve üçüncü düzey hizmetleri sağlama, bölgesel ağın faaliyetlerini koordine etme, teşhis ve tedavi protokollerini yaymak ve pekiştirmek için ağ yöneticileri arasındaki ilişkileri geliştirmekle görevlidir. Sektör danışmanlığı, görev alma ve epidemiyolojik yönetim amacıyla süreç sonunda tanı sürecinin sonuçları hakkında hastayı bilgilendirmek merkezin münhasır görevidir. Bölgelerarası Merkezler (Ulusal Koordinasyon Komitesinin teklifi üzerine) ve iki ve/veya daha fazla Bölgenin inisiyatifiyle, kaynak tasarrufu sağlamak daha kaliteli hizmet ve önleme çalışmaları için bir veya daha fazla Bölgesel Referans Merkezine bölge üstü görevler vermek üzere özel anlaşmalar yoluyla kurulabilir (23).

Ulusal Ağı kuran Bakanlık Kararnamesi uyarınca, bilgilendirici araçların oluşturulması, bilinçlendirme faaliyetlerinin uygulanması ve Ulusal Ağ aracılığıyla sunulan hizmetlerin etkililiğinin izlenmesi için veri toplanması amacıyla yılda 100.000 avro tahsis edilmektedir (24).

## TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER İÇİN ULUSAL KAYIT

Kayıtların demografik kalıpları tespit etmek, kaynak tahsis etmek, hasta sonuçlarını izlemek ve kararlara rehberlik etmek için önemli araçlar olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Kayıt Kuruluşu , bölgesel düzeyde de transfüzyon tıbbı faaliyetlerinin planlanmasının, kan kaynaklarının yönetiminin ve herhangi bir eksikliğin önlenmesinin optimize edilmesinde temel bir adımdır.

3 Mart 2017 tarih ve 2333 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Bakanlar Kurulu Başkanı Kararı ile; 12 Mayıs 2017 tarih ve 109 kararı ile "Sürveyans sistemlerinin ve ölüm, tümör ve diğer patolojilerin kayıtlarının tanımlanması" kapsamında, talasemi ve diğer hemoglobinopatilerin ulusal kaydını yapacak olan Ulusal Kan Merkezinde (CNS) kurulmuştur (23). Kaydın amacı, hemoglobinopatilerden etkilenen hastaların önceden tahmini prevalansa dayalı (bazı bölgelerde kayıt bulunmadığı göz önüne alındığında) doğru bir sayımını sağlamak ve bu hastalara yönelik bakımı iyileştirmektir.

Kayıt, İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü (ISS) tarafından koordine edilmektedir. Kayıt işleminin yasal yükümlülüklerini yerine getirmek amacıyla ISS Ulusal Kan Merkezi (CNS), bilimsel toplulukların hasta gruplarının temsilcilerinin ve ISS Ulusal Nadir Hastalıklar Merkezinin temsilcilerini içeren (Avrupalı biyoetik uzmanı Dr. Deborah Mascalzoni ve hemoglobinopatilerden en çok etkilenen hasta sayısı olan Sardunya ve Sicilya'daki transfüzyon faaliyetlerinin Koordinasyon Yapılarının Başkanları) bir Yönlendirme Komitesi ve Teknik-Bilimsel Komite kurmuştur. (25,26)

İtalya'da talasemiler için üç bağımsız bölgesel İtalyan kayıtları sistemi uygulamaya konmuştur: İtalyan Çok Bölgeli Talasemi Kaydı (HTA-Thal), Sicilya Talasemi ve Hemoglobinopatiler Kaydı (ReSTE) ve İtalyan talasemi hastalarına ilişkin WebThal.

### a. HTA-Thal Kayıt

HTA-Thal Kayıt Projesi, İtalya'da mevcut olan hizmetleri tanımlamayı ve talasemi popülasyonuna ilişkin epidemiyolojik ve klinik verileri toplamayı amaçlamaktadır. Kayıt, araştırma merkezlerinin %22,6'sını Kuzey'de, %41,4'ünü Merkez'de, %34,3'ünü Güney'de ve %44,2'sini Adalar'da olup hasta/merkez oranı sırasıyla 12,7, 14,4, 47,6 ve 48,8'dir. Güney ve Adalar'da oldukça fazla hasta sayısına sahip merkez bulunmaktadır. (27).

Kayıttaki toplam 1.899 hastadan 1.873'ünde doğrulanmış β-TM tanısı vardı ve analize dâhil edildi. Geriye kalan 26 kişi ise TBOT'den etkilendikleri için analiz dışı bırakıldı (32).

Cinsiyet dağılımı erkekler (%47,5) ve kadınlar (%52,5) arasında dengeliydi. Genel ortalama yaş 30,21 ± 11,04 yıldı. En genç hasta 50 günlük, en yaşlı hasta ise 65 yaşındaydı. Veriler, 45 yaş üstü hastaların %68,5'inin (108 kişiden 74'ü) kadın oldu-

ğunu gösterdi. Toplamda 259 hasta pediatri hastasıydı (toplamın %13,8'i) ve bunların %8,1'i 12 yaşın altındaydı (27).

Şelasyon tedavisi açısından 448 β-TM hastasının (%23,9) deferoksamin (DFO), 383 (%20,5) deferipron (DFP), 616 (%32,8) deferasiroks (DFX) ve 399 (%21,3) hastanın kombinasyon tedavisi aldığı görüldü. DFO ve DFP'den. Yaşları 4'ün altında olan 21 çocuğa herhangi bir şelatör tedavisi uygulanmadı. Tedavi yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında, DFO > 45 yaş grubunda en sık kullanılan şelatör olurken, DFX çocuklarda ve genç yetişkinlerde (25 yaş altı) en sık kullanılan şelatördü. Kombine demir şelasyon tedavisi için ortalama yaş ilişkili DFO/DFP tedavisi için 30,9 ± 8,6 yıl ve ardışık DFO/DFP tedavisi için 33,1 ± 8,2 yıldı (27).

Merkez tarafından sınıflandırılan analiz, tıbbi reçetelerde büyük bir değişkenlik olduğunu gösterdi. Yönlendiren merkeze bağlı olarak DFO reçete oranı hastaların %2,8 ila %67,8'i arasında değişiyordu ve DFP monoterapisi reçete oranı %2 ila %50 arasında değişiyordu. DFX bazı merkezlerde %75 oranında monoterapi olarak sürekli olarak kullanılmıştır. DFO/DFP kombine tedavisi hemen hemen her merkezde reçete edildi. Analizde coğrafi alan, merkezlerin büyüklüğü veya diğer merkezlerin özellikleri ile herhangi bir korelasyon tespit edilmedi (27).

## b. Talasemi ve Hemoglobinopatiler için Sicilya Kaydı (ReSTE).

Sicilya, 1990 yılından bu yana talasemi ve hemoglobinopatiler üzerine araştırmalar için bölgesel bir kayıt (RESTE) tutmaktadır ve güvenilir epidemiyolojik verilere sahip olan ve hastaları zorunlu bir bölgesel kayıt sistemine kaydeden tek bölgedir.

## c. İtalyan talasemisi hakkında WebThal

Bu, 31 Aralık 2017'de hayatta olan İtalyan talasemi hastalarına ilişkin WebThal'e girilen epidemiyolojik, transfüzyonla ilgili ve klinik verilerin kesitsel bir değerlendirmesidir. Torino Merkezi tarafından desteklenen bu proje, son yıllarda genişletilmiştir ve şu anda 36 İtalyan merkezi kapsamaktadır.(28)

31 Aralık 2017'de hayatta olan hastaların analizinde toplam 3.986 talasemi hastası olduğu rapor edildi. Bu 3.986 hasta, o dönemde İtalya'da yaşayan yaklaşık 7.000 talasemi hastasının toplam popülasyonunun önemli bir kısmını (>%50) temsil etmektedir. Primer tanı 3.149 hastada (%79) TBT, 696 hastada (%17) TBOT idi ve 141 hastada (%4) tanımlanmamış talasemi vardı. β-TM'li hastaların ortalama yaşı 37,0 yıldı (aralık 0,41-78,9 yıl). β-TM'li hastaların yalnızca %8'i 50 yaşın üzerindeydi. (28).

Ortalama transfüzyon öncesi Hb düzeyleri uluslararası yönergelere uygundu. 1.162 hasta için bildirilen veriler yalnızca %9'unun transfüzyon öncesi hemoglobin düzeylerinin <9,0 g/dL olduğunu, %63'ünün düzeylerinin 9 ile 10 g/dL arasında olduğunu ve %28'inin düzeylerinin ≥10 g/dL olduğunu göstermiştir (28).

2017 yılı boyunca ortalama ALT düzeyleri (30,3±26,8 U/L; aralık 6,0–32 U/L; normal aralık 10–30 U/L) 1.376 hasta için mevcuttu. Aşırı demir yükünün ciddiyeti açısından, rapor edilen verilere sahip 756 hastanın çoğunda kabul edilebilir hepatik demir seviyeleri vardı (%74'ünde karaciğer demir konsantrasyonu <7,5 mg/g kuru ağırlık vardı). Benzer şekilde, 2017 yılı sonunda hastaların %85'inde kardiyak demir yükü belirtisi yoktu (MRT2* >20 ms) ve hastaların yalnızca %3'ünde yüksek riskli kalp rahatsızlığı belirtileri görüldü (T2* ölçümü < 10 ms). Bu optimal sonuçlar, 1970'lerde İtalyan halk sağlığı sistemi tarafından ücretsiz olarak temin edilebilen demir şelatörlerinin kullanıma sunulmasıyla desteklenmiş ve ortaya çıkmıştır (28).

1.167 hasta için klinik komplikasyon insidansı rapor edildi. Demire bağlı kalp hastalığı, talasemi sendromlu hastaların %30'undan biraz fazlasında bildirilen en sık görülen klinik komplikasyondu. Diğer majör komplikasyonlar arasında hepatit (%13,7), kolelitiazis (%11,9), diyabet (%8,3) ve nefrolitiazis (%4,9) yer alıyordu (28).

Forni ve ark. tarafından bildirilen 30 yıllık genel hayatta kalma olasılığı. (34 ) 1970 ile 1997 arasında doğmuş ve 2020'ye kadar 7 İtalyan Merkezi tarafından takip edilen 709 transfüzyon bağımlı β-TM hastasından (%51,1 erkek) oluşan bir kohort incelendiğinde, en yaşlı doğum kohortunda (1970–1974) bu oran %83,6 iken, bu oran e genç doğum kohortunda % (1985–1997) (P= 0,073). 93,3 idi. Kadınlar erkeklerden daha iyi hayatta kalma oranına sahipti. (P = 0.022).

Ortalama 23,2 yaşında toplam 93 ölüm meydana geldi; en sık görülen hastalıkla ilişkili nedenler kalp

hastalığı (n = 53), kemik iliği nakli (BMT) komplikasyonu (n = 10), enfeksiyonlar (n = 8) oldu., karaciğer hastalığı (n=4), kanser (n=3), tromboembolizm (n=2) ve şiddetli anemi (n=1) (29).

Kalp hastalığına bağlı ölümlerin sayısında 2000 yılından itibaren sürekli bir düşüş gözlenmiş olup, 2010 yılından sonra BMT'den ölüm gözlenmemiştir. Toplam 480 (%67,7) hastada ≥1 komplikasyon gelişmiştir. Daha genç doğum gruplarındaki hastalar, cinsiyetler arasında karşılaştırılabilir düzeyde daha iyi komplikasyonsuz sağkalım (P= < 0.001) gösterdi. Çok değişkenli analizde ölüm için bağımsız risk faktörleri arasında kalp hastalığı (P=0,002), serum ferritini >1.000 ng/mL (P= < 0,001) ve splenektomi (P= < 0,063) yer alıyordu (29).

## TBT İLE İLİŞKİLİ DOĞRUDAN TIBBİ MALİYETLER

Önceki çalışmaların çoğu, TBT ile ilişkili doğrudan tıbbi maliyetlerin yüksek olduğunu ve hastalığın yönetiminin önemli miktarda sağlık kaynağı tüketttiğini belgelemiştir (30).

TBT tedavisinin maliyeti ülkeler arasında değişiklik göstermektedir ve 563 ABD doları ile 128.062 ABD doları arasında değişmektedir. Hastaların yaşı, farklı tedavi rejimleri ve hastaların klinik özellikleri gibi faktörler bu değişkenliğe neden olabilir (31).

İtalya'da 2017 yılında β-TM'li hasta başına toplam tahmini yıllık doğrudan tıbbi bakım maliyeti 31.883 euro idi. Demir şelasyon tedavisi (ICT) en pahalı maliyet bileşeniydi (22.519 €), bunu transfüzyonlar (6.115 €), klinik komplikasyonların tedavisi (1.427 €), hastaneye yatış (1.213 €) ve laboratuvar testleri (392 €) takip etti. TBOT'nin yıllık tıbbi bakım maliyeti 31.183 euro idi (22.963 euro'su ICT'a atfedilebilirdi) (32).

Ek olarak, Ulusal Sosyal Refah Enstitüsü (INPS), 10 yılı aşkın süredir katkı payı ödemiş olan talasemi majör veya OHA hastası işçilere yıllık emekli maaşı sağlamaktadır. Hastalığının ciddiyetine ve komplikasyonlarına bağlı olarak, OHA'li çocuklar aynı zamanda çocuğun günlük aktivitelerini bağımsız olarak yerine getiremediği durumlarda verilen 'refakat ödeneği' hakkına da sahiptirler . Ayrıca Sicilya bölgesi tüm OHA hastalarına teşhis anında yıllık emekli maaşı da sunmaktadır. (33)

## İTALYA'DAKİ OHA HASTALARINA YÖNELİK YAYGINLIK, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1998 yılında Katanya Üniversitesi Hematoloji ve Pediatrik Onkoloji Bölümü'ndeki araştırmacılar tarafından bir anket yapıldı ve tüm İtalyan Pediatri ve Hematoloji merkezlerine dağıtıldı. İkamet yeri bilinen kişilerde görülen 673 OHA vakasının %60'ının Sicilya'da, %20'sinin Güney İtalya'da, %6'sının Orta İtalya'da ve %13'ünün Kuzey İtalya'da yaşadığı tespit edildi. 2003 yılında yapılan anket güncellemesinde Kuzey İtalya'da OHA hastalarının oranının %20'ye çıktığı, Sicilya'da ise bu oranın %53'e düştüğü görülmüştür (34)

Bununla birlikte, ülkede OHA epidemiyolojisi son yıllarda, özellikle göç kalıplarındaki değişikliklere ve OHA yaygınlığının yüksek olduğu ülkelerden gelen göçe yanıt olarak önemli ölçüde değişmiştir. İtalya'da, GREATALYS (OHA 'de İtalya'da Gerçek Dünya Kanıtlarının Oluşturulması) 2018 verilerine göre, retrospektif gözlemsel çalışmada toplam 7.977 OHA hastası (1.690 genç ve 6.287 yetişkin hasta) tahmin edilmiştir. 1.279/7.977 hastada eş zamanlı akut vazo-oklüzif kriz (VOC) ile birlikte OHA tanısı vardır ve 5.894 hastada eş zamanlı VOC olmaksızın OHA vardır. Bir VOC/ OHA komplikasyonu olanların oranı %3,7 ve %15,2, iki VOC/ OHA komplikasyonu olanların oranı %2,3 ve %6,2 ve ≥3 VOC/OHA komplikasyonu olanların oranı sırasıyla %7,7 ve %12,8 idi (35).

Hasta başına ortalama toplam sağlık bakım maliyeti 7.918 eurodur (2.201 eurosu ilaçlar için, 3.320 eurosu hastaneye yatışlar için ve 2.397 eurosu ayakta tedavi uzman hizmetleri için) (35).

İtalya'da OHA hastalarını tedavi etmek için kullanılan farklı terapötik yaklaşımlar hakkında bilgi toplamak amacıyla yakın zamanda SITE, SIMTI ve AIEOP tarafından ulusal bir anket gerçekleştirildi ve bunun ön sonuçları 2018'de yayınlandı. Sonuçlar, 1.579 OHA hastasından (36):

- %23'ü herhangi bir tedavi almadı
- %12'si yalnızca hidroksiüre aldı
- %10'u yalnızca akut transfüzyon rejimleri aldı
- %14'ü yalnızca kronik transfüzyon rejimleri aldı
- %40'ına transfüzyon ve hidroksiüre kombinasyonu uygulandı

2018'de yayınlanan ülke çapındaki başka bir çalışmanın pediatrik verilerinin bir alt analizi, çocukları önerilenden daha düşük dozlarla tedavi etme eğilimi buldu. Ayrıca, kılavuzlar hidroksiüre tedavisine yaşamın ilk birkaç ayında başlanmasını önerse de, incelenen çocuk grubunda bu tedavi 11 aydan önce uygulanmamıştır. Araştırmanın sonuçları, kılavuzlara nispeten iyi bir uyumun olduğunu göstermektedir (37)

De Franceschi ve ark. (38), 2014 ile 2017 yılları arasında 13 İtalyan hemoglobinopati referans merkezinde mültecilerdeki yeni OHA ve diğer hemoglobinopati vakalarına ilişkin İtalya deneyimini rapor etmiştir. Hemoglobin bozukluğu olan toplam 70 hasta belirlendi (61 yeni OHA hastası, 6'sı TBT'li ve 3'ü diğer hemoglobinopatili) ve bunların çoğunluğu erkekti. Yarısı ortalama yaşı 21 olan yetişkinler, diğer yarısı ise çocuktu. Çoğu Batı Afrika ülkeleri Senegal ve Nijerya'nın yanı sıra Kuzey Afrika'da Fas, Mısır ve Tunus'tan, Orta Doğu'da ise Suriye'den geldi. 70 hastanın yaklaşık üçte ikisine acil müdahale gerektiren akut bir komplikasyon sonrasında tanı konulmuştur ve bu komplikasyonların bazıları hayatı tehdit edici nitelikte olup erken tanı ve tedavi ile muhtemelen önlenebilir niteliktedir (39).

OHA'nın 'tanımlanmasını hızlandırmak ve komplikasyonları azaltmak için De Franceschi ve ark. (45), Ekim 2017'de tek bir mülteci merkezinde bulunan mültecilerin taramasını yaparak bir pilot çalışma gerçekleştirdiler. Yeni hızlı bakım noktası tarama cihazlarından birini kullanarak 400'den fazla kişi tarandı ( SickleSCAN® BioMedomics, Inc.), bunun sonuçları daha sonra altın standart laboratuvar testi kullanılarak doğrulandı. Mülteci merkezlerindeki ön saflardaki sağlık çalışanları ve acil servis personeli, OHA'nın belirti ve semptomlarını tanımak ve gerekli bakımı sağlamak üzere müdahale etmek üzere eğitildi. Yüzde üçünün OHA, %20'sinin ise heterozigot AS genotipine sahip olduğu belirlendi. Orak hemoglobin (HbS) taşıyıcılarının çoğunluğu Batı Afrika'dandı ve yazarlar "yeni tanımlanan OHA hastalarının hiçbirinin durumlarının farkında olmadığını" belirtti.

Bu bulgular, araştırmacıları İtalya'ya gelen göçmenlerin OHA taramasını iyileştirmek için çeşitli girişimler önermeye yöneltti. Bunlar şunları içerir (39):

- Potansiyel olarak savunmasız hastaları belirlemek için, OHA endemik olduğu ülkelerden gelen mültecilerde varışlarından itibaren 10-14 gün içinde OHA için rutin tarama
- Yapılandırılmış, iş birliğine dayalı bir ulusal ağ
- Acil servis doktorlarını akut OHA ile ilişkili olayları tanımlama ve tedavi etme konusunda eğitmek (örneğin: OHA ile ilişkili akut vazo-okluziv olaylar)
- OHA 'li veya semptomatik HbS taşıyıcı genotipli mültecilerin kapsamlı bir OHA referans merkezine hızla sevk edilmesi.
- Hastalığı iyileştirici tedaviye (örn. hidroksiüre) daha erken başlanması

## YENİDOĞAN TARAMASI (NS)

Geçtiğimiz yıllarda, Büyük Britanya (Birleşik Krallık), Fransa, Belçika ve Hollanda gibi S geninin görülme sıklığının yüksek olduğu bölgelerden gelen göç akışlarından etkilenen ülkeler, uluslararası ve ulusal yönergelerin temelini oluşturduğu entegre bakım programları (kapsamlı bakım) geliştirmişlerdir. Bu programlar dahilinde, bazı tanısal ve tedavi edici önlemler pediatrik yaştaki mortalitede önemli bir düşüşe olanak sağlamıştır: yenidoğan taramasının (NS) dâhil edilmesi ve bunun sonucunda erken tanı, fonksiyonel aspleniden korunmak için yaşamın iki ayı içinde penisilin ile profilaksiye başlanması, yoğun aşılama programları, ailenin ciddi belirti ve semptomların tanınması konusunda eğitilmesi (örneğin dalak büyümesi, yaşamı tehdit eden akut bir komplikasyon olan dalak sekestrasyonunun olası bir belirtisi) ve yaşamın iki yılından başlayarak tarama felcin önlenmesi için transkraniyal Doppler (40). Ülkemizde de yerel inisiyatifle bazı NS projeleri geliştirildi.

Ferrara'da 2010'dan 2012'ye kadar 1.992 yenidoğan test edildi ve 24 taşıyıcı belirlendi (%1,2). Finansman eksikliği nedeniyle deneyim askıya alındı (41). 2013 yılında Novara'da, ebeveyni hemoglobinopati riski taşıyan bölgelerden gelen yenidoğanlara yönelik bir yenidoğan tarama projesi başlatıldı. Modena'da, etnik köken nedeniyle risk altında olan kadınları hedef alan bir NS programı 2011'den beri aktiftir. Pilot çalışmanın sonuçları, test edilen 330 kadının %27'sinde hemoglobinopatinin varlığını göstermektedir (%70 program kapsamı). Anomalinin taşıyıcı annelerinin yeni doğan bebeklerinin kordon üzerinde gerçekleştirilen ve HPLC ile analiz edilen sonraki SN'si, 48 taşıyıcı yenidoğanın ve etkilenen 9 bebeğin tanımlanmasına olanak sağladı (42,43). Anne pozitifliği açısından risk altındaki yenidoğan-

lar da dâhil olmak üzere tüm hamile kadınları kapsayan doğum öncesi tarama programı şu anda devam etmektedir ve Eyalet tarafından sağlanan fonla desteklenmektedir. Ayrıca Friuli Venezia Giulia'da Bölge tarafından finanse edilen merkezi hedefli bir SN programı 2010 yılından bu yana faaliyet göstermektedir. Henüz yayınlanmayan veriler, 2010 ile 2015 yılları arasında 6.018 yenidoğanın test edildiğini bildirmektedir; AS yüzdesi illere bağlı olarak %1,74 ila %4,7 arasındadır (Zanolli F, kişisel görüşme). Universal NS'nin pilot programı 2 Mayıs 2016'dan beri Padua'da ve Eylül 2016'dan itibaren Monza'da yürütülüyor. Faaliyetin ilk 12 ayında, Padua Center'da %0,07 etkilenen ve %0,58 taşıyıcı ve Monza Center'da %0,098 taşıyıcı olmak üzere 2.500'den fazla yenidoğan test edildi (44).

## SONUÇ

Hemoglobinopatilere yönelik önleme ve tarama programlarının uygulanması, tarihsel olarak yüksek sayıda taşıyıcı ve hasta bulunan bölgelerde β-TM prevalansını ve görülme sıklığını azaltmıştır. İtalya'da genel bakım standardını iyileştiren araştırmalar, görülme sıklığını azaltmanın yanı sıra, talasemi hastalarının yetişkinliğe kadar daha uzun yaşamasına olanak tanıdı. Bununla birlikte, β-TM'nin yönetimindeki önemli gelişmelere rağmen, küresel hastalık kontrolü sağlanmadan önce hâlâ aşılması gereken birçok zorluk bulunmaktadır. OHA ile ilgili konulardaki bilginin arttırılması konusunda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Ancak tedavisi hem akut hem de kronik klinik komplikasyonlar açısından hâlen yetersizdir.

## KAYNAKÇA


1. Thein SL. The molecular basis of β-thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(5):a011700.
2. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. PLoS One. 2014;9(7):e103020.
3. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest. 2007; 67:39-70.
4. McGann PT, Nero AC, Ware RE. Clinical Features of β-Thalassemia and Sickle Cell Disease. Adv Exp Med Biol. 2017; 1013:1-26.
5. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32:193-211.
6. Mekelenkamp H, Zanten Hv, Vries Md, Lankester A and Smiers F. How to Facilitate Decision-Making for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Hemoglobinopathies. The Perspectives of Healthcare Professionals. Front Pediatr. 2021; 9:690309.
7. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent b-Thalassemia. N Engl J Med. 2018; 378:1479–93.
8. Cooley TB. Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. Am. J. Dis. Child. 1927; 34:347-63.
9. Rietti F. Sugli itteri emolitici primitivi. Atti Accad. Sci. Med. Nat Ferrara. 1925; Sez. II: 14.
10. Silvestroni E, Bianco I. Prime osservazioni di resistenze globulari aumentate in soggetti sani e rapporto fra questi soggetti e i malati di cosiddetto itterro emolitico con resistenze globulari aumentate. Boll Atti Accad Med (Roma). 1943; 69:29.
11. Silvestroni E, Bianco I, Sulla frequenza della microcitemia nel Ferrarese e in alcune altre regioni d'Italia. Policlinico Sez Prat. 1948; 55:417.
12. Haldane JBS. Disease and evolution. Ric Sci.1949; (Suppl.19):3.
13. Wolman IJ, Ortolani M. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. Ann N Y Acad Sci. 1969; 165:407-14.
14. Bannerman RM, Callender ST, Williams DL. Effect of desferrioxamine and D.T.P.A. in iron overload. Br Med J.1962; 2:1573.
15. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med. 1994; 331(9): 567-73.
16. Lucarelli G, Polchi P, Izzi T, et al. Allogeneic marrow transplantation for thalassemia. Exp Hematol 1984; 12:676.
17. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, et al. Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. Semin Hematol. 1996; 33:66-75.
18. Vullo C , Lucci N, Salsini G, et al. Prevention of thalassemia in the Ferrara area. Haematologica. 1990;75 (Suppl 5):142-52.
19. Cao A. Results of programmes for antenatal detection of thalassemia in reducing the incidence of the disorder. Blood Rev. 1987;1 (3):169-76.
20. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem. 2000; 46:1284-90.
21. Rosatelli MC, Tuveri T, Scalas MT, et al. Molecular screening and fetal diagnosis of β-thalassemia in the Italian population. Hum Genet. 1992;88:590-2.
22. Arishi WA, Alhadrami HA, Zourob M. Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. Micromachines (Basel). 2021; 12(5): 519.

23. Italian Republic. Official Journal of the Italian Republic. Rome - Friday, 12 May 2017 (Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana Roma - Venerdì, 12 maggio 2017). http://www.gazzettaufficiale.it/ eli/gu/2017/05/12/109/sg/pdf. Accessed 1 Nov 2018.
24. Ministry of Health, National Network of Thalassemia and Haemoglobinopathies, Ministerial Decree Speranza, 2020.
25. National Blood Centre, National Register for Thalassemia and Other Haemoglobinopathies, 2019.
26. Higher Institute of Health, National Blood Centre, National Register of Thalassemia and other Haemoglobinopathies, Composition of the Directive Committee and the Scientific Committee, 2017.
27. Conte R, Ruggieri L, Gambino A, et al. The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population. Hematology 2016;21(7):415-24.
28. Longo F, Corrieri P, Origa R, et al. Changing patterns of thalassaemia in Italy: a WebThal perspective. Blood Transfus. 2021; 19(3): 261–8.
29. Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with $\beta$-thalassemia major followed over 50 years. Am J Hematol. 2023;98(3):381-7.
30. Mantovani LG, Scalone L, Ravera S, Krol M, Uyl-de Groot C, Cappellini MD. Direct and Indirect Cost of Beta Thalassemia Major: Results from the ITHACA Study. Am Soc Hematology; 2006.
31. Alshamsi S, Samer Hamidi S, Narci HO. Healthcare resource utilization and direct costs of transfusion-dependent thalassemia patients in Dubai, United Arab Emirates: a retrospective cost-of-illness study, BMC Health Serv Res. 2022; 22: 304.
32. Angelucci E, Antmen A, Losi S, Burrows N, Bartiromo C, Henry Hu XH. Direct Medical Care Costs Associated with β-Thalassemia Care in Italy. Blood 2017;130 (Suppl. 1):3368.
33. INPS, Evaluation guidelines for haemoglobinopathies, 2018.
34. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current Challenges in the Management of Patients with Sickle Cell Disease–A Report of the Italian Experience. Orphanet J. Rare Dis. 2019;14:120.
35. De Franceschi L, Castiglioni C, Condorelli C et al. on behalf of the GREATalyS Study Group. Real-World Evidence on Disease Burden and Economic Impact of Sickle Cell Disease in Italy. J Clin Med. 2023;12:117.
36. Graziadei G, Sainati L, Bonomo P, et al. Transfusion Therapy in a Multi-Ethnic Sickle Cell Population Real-World Practice. A Preliminary Data Analysis of Multicentre Survey. Blood. 2018;132:2389.
37. Colombatti R, Palazzi G, Masera N, et al. Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. Pediatr Blood Cancer. 2018;65 (2):e26774.
38. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency departments for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. Blood. 2019;133:2100-3.
39. De Franceschi L. Routine Sickle Cell Disease Screening Among Migrants May Help Fast-Track Treatment, Save Lives, and Reduce Health Care Costs.www.hematology.org. 9th May, 2019.
40. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. Am J Hematol. 2011;86:72-5.
41. Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, et al. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara. Italy. Blood Transfus. 2013;11:245–249.
42. Venturelli D, Lodi M, Palazzi G, et al. Sickle cell disease in areas of immigration of high-risk populations: a low cost and reproducible method of screening in northern Italy. Blood Transfus. 2014; 12:346–51.
43. Lodi M, Bigi E, Palazzi G et al. Universal Screening Program in Pregnant Women and Newborns At-Risk for Sickle Cell Disease: First Report from Northern Italy. Hemoglobin. 2017;41:230–3.
44. Martella M, Cattaneo L, Viola G, et al. Universal newborn screening for sickle cell disease: preliminary results of the first year of a multicentric Italian pilot project. Abstract E1489 at the 22nd EHA Congress, Madrid 22-25 June 2017.

**Çıkar çatışması beyanı:** Her yazar, gönderilen makaleyle bağlantılı olarak çıkar çatışması oluşturabilecek herhangi bir ticari ilişkisinin (örn. danışmanlık, hisse senedi sahipliği, öz sermaye payı, patent/lisans anlaşması vb.) bulunmadığını beyan eder.

**Yazışma adresi:**
Vincenzo De Sanctis, MD
Coordinator of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescence Medicine (ICET-A) and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital
Ferrara, Italy
44121 Ferrara, Italy
Tel: +39 0532 770243
E-mail: vdesanctis@libero.it

# İSPANYA'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Prof. Dr. Joan-Lluis Vives Corrons MD*
*Emeritus Prof. University of Barcelona*
*Red Blood Cell and Hematopoietic Disorders Research*
*Institute for Leukaemia Research Josep Carreras*
*Rare Anaemias & Ektacytometry Unit*
*Clinical Centre for Ambulatory Medicine*
*Còrsega 209.08036-Barcelona-İspanya*

## ÖZET

Talasemi ve hemoglobinopatiler İspanya'da nispeten yaygındır ve farklı bölgelerde görülme sıklığı değişmektedir. Katalonya, Valensiya ve Balear Adaları gibi Akdeniz'den tarihsel olarak nüfus akışının olduğu bölgeler en yüksek yaygınlığa sahiptir. Göç etkisi nedeniyle, Orak hücre anemisi (OHA) şu anda İspanya'da en yaygın hemoglobinopatidir ve hemoglobinopatilerin erken tespiti için yenidoğan tarama programlarının uygulanması, etkilenen bireylere zamanında müdahale ve bakımı geliştirmiştir. Ayrıca, yenidoğan taraması, veri toplamayı ve kohort çalışmaları yürütme ve verileri Avrupa Nadir ve Konjenital Anemiler Ağı (ENERCA) aracılığıyla diğer Avrupa kayıtlarıyla karşılaştırma olasılığını kolaylaştırdı. Makale, İspanya'da talasemi ve hemoglobinopatilerin yaygınlığı ve tedavisine ilişkin bilgiler sunarak, yenidoğan tarama programları aracılığıyla erken tanı ve müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Şiddetli Hemoglobinopatiler için Katalan Ağı (CATGLOBIN) gibi ağların kurulması, SCD'den etkilenen bireylerin bakım ve hayatta kalma oranlarının iyileştirilmesinde etkili olmuştur. Ayrıca hem talasemi majör hem de OHA hastalarında yüksek hayatta kalma oranları, erken tanı ve tedavinin etkinliğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İspanya, talasemi, hemoglobinopati

## GİRİŞ

Talasemi ve hemoglobinopatiler, kırmızı kan hücrelerinde (RBC'ler) oksijen taşımaktan sorumlu olan protein olan hemoglobinin üretimini etkileyen bir grup genetik kan bozukluğudur. Talasemi, belirli tipteki globin zincirlerinin üretiminin azalması veya hiç olmamasıyla karakterize edilirken, hemoglobinopatiler globin zincirlerindeki yapısal anormallikleri içerir.

İspanya'da talasemi ve hemoglobinopatiler, özellikle Akdeniz kökenli bireyler arasında nispeten yaygındır. Bu bozuklukların prevalansı ülkenin farklı bölgelerine göre değişmektedir. En yüksek yaygınlık, Katalonya, Valensiya ve Balear Adaları gibi Akdeniz'den tarihsel olarak nüfus akışının olduğu bölgelerde görülmektedir. İspanya'da en yaygın talasemi türleri beta-talasemi ve alfa-talasemidir. Beta-talasemi daha yaygındır ve ayrıca talasemi major, talasemi intermedia ve talasemi minör olarak sınıflandırılabilir. Alfa-talaseminin, hemoglobin H hastalığı ve alfa-talasemi sessiz taşıyıcısı olmak üzere farklı formları da vardır.

Hemoglobinopatilerle ilgili olarak, İspanya'da en yaygın olanı, beta-globin genindeki bir mutasyonun neden olduğu orak hücre anemisidir (OHA). OHA öncelikle Afrika kökenli bireyleri etkilemekle birlikte diğer etnik kökenli bireylerde de bulunabilir.

İspanya'da çeşitli tıp merkezleri ve sağlık uzmanları talasemi ve hemoglobinopatilerin tanı ve tedavisinde uzmanlaşmıştır. Tedavi tipik olarak kan nakli, demir şelasyon tedavisi ve bazı durumlarda kemik iliği nakli gibi destekleyici önlemleri içerir. Düzenli izleme ve genetik danışmanlık da bu bozuklukları olan bireylerin bakımının önemli bileşenleridir.

## İSPANYA'DA TALASEMİ ÖZELLİKLERİ

Diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi İspanya'da da başlıca hemoglobin bozukluğu beta-talasemidir. Ancak 2003 yılına kadar İspanya'da hemoglobinopatilerin prevalansı bilinmiyordu ve yalnızca hemoglobinopatilere yönelik evrensel pilot tarama programlarının oluşturulması, %0,33'lük genel bir insidansın belirlenmesine olanak tanıdı (1,2). İspanya'da hemoglobinopatilerle ilgili ilk çalışma 1981 yılında Barselona'da Baiget ve ark. tarafından yapılmıştır.(3) İspanya'da hemoglobinopatilerin küresel prevalansını %0,14 olarak rapor etmiştir; bu değer, Dünya Sağlık Örgütünün 1995'te bildirdiği değerden önemli ölçüde daha düşük bir değerdir (4).

Her ne kadar bu ilk yayından sonra İspanya'da β-talasemi prevalansını belirlemek için pek çok çalışma yapılmış olsa da, sadece bir tanesinde yer alan bireyler neredeyse tüm İspanyol coğrafi bölgelerini temsil ediyordu (5). Bu çalışma, İspanyol Hematoloji Derneğinin himayesinde gerçekleştirildi ve İspanya'da β-talasemi dağılımının %0,1 ila %5 arasında değişen bir prevalansla çok heterojen olduğunu gösterdi; HbS'nin çoğu ve ayrıca HbC ve diğer hemoglobinopati taşıyıcıları İspanya'nın güney ve batı coğrafi bölgelerindendi. Ayrıca talasemi riski taşıyan çiftlerin taranmasına ve doğum öncesi tanının sunulmasına dayalı kontrol programlarının, uygun şekilde uygulandığında β-talasemi majör sıklığının azaltılmasında faydalı olduğu gösterilmiştir (6).

Dikkat çekici bir şekilde, İspanya'nın bazı bölgelerinde hem β-talasemi hem de yapısal hemoglobinopatilerin prevalansı önemli ölçüde daha yüksekti; bu da büyük olasılıkla geçmişte Arap popülasyonlarının iyi bilinen genetik etkisine bağlıydı (7). 1999 yılında, Martìn Nùñez ve arkadaşları(8) kuzey Extremadura'daki okul çocukları arasında hemoglobinopatiler ve talasemilere yönelik ilk tespit taramasını gerçekleştirdiler ve taranan toplam 2.818 örnekten, hemoglobinopatilerin küresel prevalansı %0,24 idi. Yerli popülasyonun özellikle %0,10'unun HbS taşıyıcısı olduğu bulunmuştur; bu coğrafi bölgede nispeten yüksek bir HbS prevalansı, geçmişteki sıtma enfeksiyonunun etkisiyle açıklanabilir. 2006 yılında Calvo-Villas ve arkadaşları tarafından Lanzarote'de (Kanarya Adaları) 2.436 hamile kadında hemoglobinopati ve talasemi taraması gerçekleştirildi. (9). HbS özelliği (13 vaka), HbC özelliği (7 vaka) ve HbD-Punjab özelliği (3 vaka) olmak üzere 23 kadında (%0,94) bir hemoglobin varyantı bulunmuştur. Vakaların %82,6'sında, Afrika ile Orta ve Güney Amerika'dan gelen göçmen popülasyonlarında varyant hemoglobinler bulundu. Bu değer yakın zamanda Modell ve ark. tarafından rapor edilen değerden üç kat daha yüksektir. Hemoglobinopati taşıyıcısı hamile kadınların tahmini yüzdesi %0,34'tür (10). Yine Kanarya Adaları'nda De las Heras ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok yeni bir hemoglobinopati çalışmasının sonuçlarında (11) yetişkin popülasyonda toplam 198 hemoglobinopati bulunduğunu ve bunların 125'inin yapısal varyantlara karşılık geldiğini bildirmişlerdir. Üç vakada OHA, 70 vakada ise HbS özelliği belirlendi. HbS taşıyıcısı olarak tanımlanan vakaların %60'ının Kanarya Adaları'nda doğmuş olması dikkat çekti (Tablo 1)

2003 ve 2008 yılları arasında Katalonya'da Mañú ve ark. tarafından . İspanya Sağlık Bakanlığı'ndan alınan bir hibe yardımıyla yenidoğanlarda hemoglobinopati taramasına yönelik bir pilot çalışma gerçekleştirildi(12,13). Topuktan kan alınması ve/veya göbek kordonu örneklemesi yoluyla elde edilen yenidoğan kan örnekleri HPLC ile analiz edildi ve risk altındaki etnik gruplardan toplam 4696 yenidoğan, iki farklı hedefe yönelik neonatal tarama yaklaşımı kullanılarak incelendi. Yeni doğanlar annelerinin doğum yerlerine göre dört farklı kategoriye ayrıldı (1, Kuzey Afrika; 2, Sahra altı Afrika;3, Asya; ve 4, Orta ve Güney Amerika). Hemoglobinopatilerin ve OHA nin prevalansı her kategori için hesaplandı. 2006 yılı için Katalonya'da beklenen doğum sayısı 82.300 idi ve tahmini olarak OHA için %0,021 ve AS için %0,37 yaygınlık vardı; hemoglobinopatilerin genel yaygınlığı ise %0,5'ti (Şekil 1). Katalonya'nın hedeflenen tarama çalışmasında yüksek riskli göçmen popülasyonlarının farklı etnik kategorileri için elde edilen OHA prevalansı kullanılarak, her İspanyol bölgesinde OHA den etkilenen yerli olmayan popülasyonlardan yapılan doğumların sayısı da hesaplanmıştır (Tablo 2).

2003'ten sonra, özellikle Afrika'dan (kuzey ve Sahra altı bölgelerden) artan göç akışı, OHA'nin İspanya'da en yaygın kalıtsal hastalıklardan biri olarak ortaya çıkmasına yol açtı ve bu durum, İspanya'nın birçok coğrafi bölgesinde sağlık hizmetlerinin yükünü de etkiledi. Bu bölgelerde, OHA 'nin yaygınlığı, özellikle Sahra altı Afrika'dan gelen göçmen nüfusun etkisiyle doğrudan ilişkilidir (14). İspanya'daki ulusal fikir birliği, Afrikalı göçmen sayısı-

nın yalnızca 5 yılda iki katına çıktığını gösteriyor. Dahası, bu göçmen Afrika nüfusunun dağılımı oldukça heterojendir ve bir bölgeden diğerine büyük ölçüde farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak, 2008 yılına kadar yapılan tüm çalışmalar, İspanya'da hemoglobinopati prevalansının diğer Akdeniz ülkeleriyle (15) veya Avrupa ortalamasıyla (100.000 kişi başına 0,5 talasemi vakası ve 15 OHA vakası) (16) karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca, OHA nin yaygınlığı heterojendir ve göç akışlarından güçlü bir şekilde etkilenmektedir. 2008'den sonra, İspanya'daki Hemoglobinopatilerin mevcut durumuna ilişkin en güncel bilgiler yakın zamanda İspanyol Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği (SEHOP) tarafından, İspanya'nın dört bir yanındaki 75 talasemi (62 Major Talasemi), 826 OHA ve 58 diğer hemoglobinopatinin kayıtlı olduğu 51 hastanenin katılımıyla çok merkezli bir çalışma yayınlanmıştır. Beta-talasemi tanısının ana nedeni anemi ve bazı hastalarda inme sonrası çok az sekel bırakan felçtir. Bu hastalarda, beynin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), felçten sonra ortaya çıkan başta nörobilişsel olmak üzere nörolojik değişiklikleri açıklayabilen laküner enfarktüslerin varlığını göstermiştir. Tedavi, en az 5 yıl süreyle uygulanan penisilin ile antibiyotik profilaksisine ve ortalama 9 yıl süreyle deferasiroks (%79), deferoksamin (%58) veya deferipron (%17) ile şelasyon tedavisine dayanmaktadır. Hastaların küçük bir yüzdesi, kolesistektomiyle birlikte veya kolesistektomi olmadan splenektomiye tabi tutulur. Ağır talasemi majör (TM) hastası çocukların yaklaşık %50'sine HLA-özdeş hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), 13,7 yıllık ortalama takip %96,7 genel sağkalım vardır. HSCT'nin ana komplikasyonları kronik graft-versus-recipient hastalığı (GVHD) ve graft reddidir. Çok az sayıda hasta septisemi veya kalp-solunum yetmezliği nedeniyle ölmektedir.

## İSPANYA'DA ORAK HÜCRE HASTALIĞININ ÖZELLİKLERİ

Daha önce de belirtildiği gibi, İspanya'daki en büyük kayıtlı OHA nüfusu Katalonya ve Madrid'de yoğunlaşmıştır. Örneklemin tamamına evrensel yenidoğan taraması, anemi semptomları ve vazo okluziv kriz (VOK) ile teşhis konulmuştur ve ortalama tanı yaşı 3'tür. Beta-talasemide olduğu gibi, hastaların yaklaşık %3'ünde az sayıda sekeli olan serebrovasküler kazalar meydana gelebilir ve bu da nörobilişsel komplikasyon ve laküner enfarktların biraz daha yüksek bir yüzdesini gösterir. Tedavi yaklaşık 2 yıl süreyle penisilin ile antibiyotik profilaksisi, ortalama 5 yıl süreli ve gerektiğinde vakaların yaklaşık %90'ında deferasiroks ve geri kalan %10'unda deferoksamin ile şelatör tedavisini içerir. Hastaların yaklaşık %40'ında hidroksiüre tedavisine başlanabilir ve yaklaşık %8'inde kan transfüzyonu başlanabilir; ortalama başlangıç yaşı 7, tedavi süresi ortalama 3 yıldır. Hastaların küçük bir yüzdesine, 10 yaşından sonra genellikle Port-a-cath® olmak üzere santral venöz kateter (CVC) implantasyonu ve slenektomi ve eşlik eden kolesistektomi uygulandı. Şiddetli OHA vakalarında HSCT; genel sağkalım oranı 5 yaşında %99, 15 yaşında %98 ve 20 yaşında %96 olan bir seçenektir. Beta-talasemide olduğu gibi, HSCT'nin hayatta kalma oranını azaltabilen komplikasyonları genellikle GVHD ile ilişkili değildir ve genel olarak prematürite, metabolik bozukluklar, konjenital kalp hastalığı ve nöroblastoma ile ilişkilidir. Ortalama ölüm yaşı 7 civarındadır.

## İSPANYA'DA HEMOGLOBİNOPATEİLER VE OHA İÇİN YENİ DOĞAN TARAMASI

İspanya'daki ilk Yenidoğan Tarama Programı (NSP), profesörler Federico Mayor-Zaragoza, Magdalena Ugarte ve Antonio Martínez Valverde'nin girişimiyle 1968 yılında Granada'da başlatıldı. 1978 yılında, Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes (Kraliyet Eğitim ve Engelli Bireylere Yönelik Bakım Konseyi) bünyesinde zihinsel geriliğe yönelik Ulusal Plan oluşturuldu ve bu plan çerçevesinde çeşitli laboratuvarlar kuruldu. 1982 ve 1983 yılları arasında İspanya'daki her özerk bölgenin yetkilileri, konjenital ve metabolik bozuklukların erken teşhisine yönelik hükümet tarafından yürütülen programların yönetimini devraldı (18). 2000 ile 2015 yılları arasında, farklı İspanyol özerk topluluklarının NSP programlarında önemli farklılıklar vardı; birçoğu yalnızca 2 veya 3 hastalığı içerirken diğerleri 20'den fazlasını içeriyordu. dâhil edilecek hastalıkların seçiminde uygulanan kriterler, tespit edilen hastalıkların tanı, tedavi ve takibine yönelik birimlerin kurulması ve etkilenen hastaların ulusal kayıtlarının oluşturulması gibi konularda mümkün olan en geniş fikir birliğinin geliştirilmesi, taramaya duyarlı hastalıkların erken teşhisinin gerçek faydalarını belirlemek için, İspanya Fenilketonüri ve diğer metabolik Bozukluklar Federasyonu, bir grup sağlık uzmanıyla

birlikte İspanya'daki mevcut NSP programlarını gözden geçirmeyi kabul etti. Ulusal Sağlık Hizmeti çerçevesinde fikir birliğine dayalı protokollerin oluşturulmasını teşvik eden "Consejo Interterritorial" genel kurulu tarafından 2013 yılında onaylanan endokrin ve metabolik bozukluklara yönelik Yenidoğan Tarama Programları (NSP) için fikir birliği belgesini geliştirdiler ( NHS), böylece tarama programlarının güçlü kalite kriterlerine dayalı olarak tekdüze bir şekilde uygulanabilmesi sağlandı.

Daha önce de belirtildiği gibi hemoglobinopatilere yönelik ilk yenidoğan taraması Baiget ve ark. tarafından 1981'de Katalonya'da başlatıldı (3). Ayrıca Katalonya'da, 1998'de Cabot ve ark. (19), bu coğrafi bölgede siyah kökenli göçmenlerin doğum oranlarının yüksek olması ve giderek artması nedeniyle başlatılan, Sahra altı Afrikalı annelerin yenidoğanlarıyla sınırlı, hedefe yönelik bir tarama çalışması gerçekleştirdi. Ancak hemoglobinopatilerin ilk evrensel pilot taraması Madrid Topluluğu'nda Dulìn ve ark. tarafından yapıldı. (1) Topuktan kan alma yöntemiyle elde edilen ve bir filtre kağıdı ("Guthrie noktası") üzerinde kurumuş kan lekesi olarak saklanan toplam 29.253 örnek, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tarandı ve genel görülme sıklığı %0,33 olan 98 hemoglobinopati belirlendi. Yetmiş bir vakanın prevalansı %0,24 olan AS, dört vaka OHA ve bir vaka ise %0,017 prevalansı ile HbS ve beta-talasemi bileşik heterozigottu. 2007 yılında Cela ve ark. (1), HPLC ile toplam 190.238 yenidoğan kan örneğinin (Guthrie lekeleri) incelendiği ve %0,56'lık bir prevalansa karşılık gelen 1.060 hemoglobin varyantının tanımlandığı bu programın ilk 32 aylık sonuçlarını bildirdi. Bu vakaların 31'i OHA idi ve prevalans %0,016'ya karşılık geliyordu. Bu vakaların hepsinde antibiyotik uygulaması, aşılama ve kapsamlı klinik bakımdan oluşan önleme tedbirleri başlatıldı. HbS, HbC, HbD veya HbE taşıyıcısı olduğu belirlenen yenidoğanların sonuçları da aileye bildirildi, taşıyıcılar ve OHA hastaları için aile çalışmaları önerildi.

## ŞİDDETLİ HEMOGLOBİNOPATİLER İÇİN KATALAN AĞI (CATGLOBIN)

2007 yılında, Barselona Üniversitesi Hastane Kliniği'nin (HCB) Prof. Joan-Lluis Vives Corrons liderliğindeki Kırmızı Hücre Patoloji Birimi, Katalonya'da Orak Hücre Hastalığı (OHA) için bir yenidoğan tarama programı (NSP) uygulamak üzere Katalan Hükümeti (Generalitat de Catalunya) ile temasa geçti. Bu öneri, en az 30 yıl boyunca yüksek göç etkisinin bir sonucu olarak bu ülkede OHA vakalarındaki büyük artışın yarattığı bir ihtiyaç olarak ortaya çıkmıştır. Katalonya'nın yenidoğan popülasyonunda OHA nin tahmini prevalansı 3.634 bebekte 1'dir ve orak hücre taşıyıcılığı durumu 148 bebekte 1'dir (12,13). 2009 yılında TV3 Maratonu, "Nadir Hastalıklar"a adanan edisyonunda, yine Barselona'da bulunan Santa Creu ve Sant Pau Hastanesi (HSCSP) ile iş birliği içinde HCB, CATGLOBİN adı verilen Şiddetli Hemoglobinopatilerin Teşhis ve Takibi Katalan Ağı'nın oluşturulması için bir Hibe ile ödüllendirdi. (Şekil 2) Bu, hemoglobinopatilere yönelik teşhis prosedürlerinin uygulanmasına ve kronik anemi ve OHA 'ye bağlı ağrılı VOC'li hastaların klinik bakımının iyileştirilmesine olanak sağladı. Katalonya'nın dört bir yanından 15 Sağlık Hizmeti Sağlayıcısı (HCP) bu ağda yer alıyor ve 2012 yılında Katalan hükümetinin Halk Sağlığı Kurumu Nadir Hastalıklar Danışma Komitesi Catglobin ile iş birliği içinde yürütülen bir yıllık pilot çalışmanın ardından resmi Katalan NSP'sinin aşamalı olarak genişletilmesi çerçevesinde ikinci ağa dâhil edilme teklifini sundu. 2015 yılının başında, Katalan hükümetinin Halk Sağlığı Kurumu, hemoglobinopatiler ve OHA 'ye ilişkin NSP'nin resmi Katalan NSP Organizasyonu'na dâhil edilmesini ve Katalonya'da OHA için bir Teşhis Doğrulama Biriminin oluşturulmasını onayladı.

## SONUÇ

Son 5 yıl boyunca, İspanyol Teşhis Edilmemiş Nadir Hastalıklar Programının uygulanması sayesinde, hemoglobinopatiler ve özellikle OHA için yenidoğan taramasının uygulanmasında büyük bir ilerleme sağlandı. Yenidoğan taramasının özerk toplulukların çoğuna yaygınlaştırılması ve her yaştan hastanın kayıtlara dâhil edilmesinin ardından, her birinin takibine olanak sağlamak ve hayatta kalma oranlarını (20 yaşında OHA'da %95,5'ten, talasemi majörde ise %96,7'den fazla) daha da artırmak için çok sayıda vaka kaydedildi. NSP, ENERCA projesinin ilk aşamasında yapıldığı gibi gelecekteki kohort çalışmalarının önünü açmayı ve verileri diğer Avrupa kayıtlarıyla karşılaştırabilmeyi mümkün kılan en yaygın kullanılan tanı yöntemi haline geldi (20). Bu, çok sayıda Avrupa ülkesini etkileyen bu ithal hastalığa karşı doktorların ve genel nüfusun farkındalığına büyük katkı sağlamıştır. Sağlık sorununa karşı benimsenen bu yeni boyutla, pediatrik hematologlar ile yetişkin meslektaş-

ları arasındaki iletişim yoluyla OHA hastalarının çocukluktan erişkinliğe geçiş sürecinde büyük bir ilerleme kaydedildiğini de belirtmekte fayda var. Üstelik bu durum, başlangıçtan itibaren evrimsel verilere sahip olmayı kolaylaştırmış, bu da yeni protokollerin oluşturulmasında ve mevcut kılavuzların güncellenmesinde etkili olabilecektir. Kayıtların SEHOP öncülüğünde konsolidasyonu, yeni çok merkezli çalışmaların gerçekleştirilmesinin önerilmesine olanak tanıyacak; çünkü kayıtların güncel tutulmasıyla gerekli görülen epidemiyolojik çalışmalar ilgili sağlık otoriteleri tarafından desteklenebilecektir.

## KAYNAKÇA


1. Dulin Iñiıgueza E, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME,Garci G. Early detection of sickle cell anemia and other hemoglobinopathies in neonates in the autonomous community of Madrid. A pilot study. An Pediatr (Barc). 2003;58:146-155.
2. Cela de Julian E, Dulin Iñiguez E, Guerrero Soler M, et al.Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in Madrid three years after its introduction An.Pediatr (Barc). 2007; 66:382-386.
3. Baiget M, del Rìo E, Doménech M, et al. Escrutinio de hemoglobinopatías en sangre de cordon umbilical. Biolog´ıa Cl´ın Hematol. 1981; 3:251-256.
4. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, et al. Prevention and control of hemoglobinopathies. Bull World Health Org.1995; 73:375-386.
5. Study Group for Hemoglobinopathies and Thalassemias. Thalassemia syndromes in Spain. Preliminary epidemiologic data. Sangre (Barc). 1986; 122:609-613.
6. Baiget M. Hemoglobinas estructurales en España. Sangre (Barc). 1985; 30:899-904.
7. Oliva Berini E, Cladera Serra A, Torrent Quetglas M. Campaign for the detection of minor beta-thalassemia and prevention of major beta-thalassemia in the island of Menorca.10-year experience. Med Clin (Barc) 1998; 110:361-4.
8. Martìn Nùñez GA. Incidencia de hemoglobinopatıas estructurales en la alta Extremadura. Estudio neonatal. Madrid:Universidad Complutense, 1989.
9. Calvo-Villas JM, Zapata Ramos MF, Cuesta Tovar J, et al.Prevalence of hemoglobinopathies in pregnant women in the Lanzarote island health sanitary area. An Med Interna. 2006;23:206-212.
10. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest. 2007; 67:39-70.
11. De las Heras Flo´rez S, P´erez Hernandez LM. Hemoglobinopatıas diagnosticadas en el area sanitaria del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife durante un año. An Med Interna (Madrid). 2008; 25:61-66.
12. Mañú-Pereira M, Maya A, Cararach V, et al. Neonatal screening of hemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase in Catalonia. The pilot study in an anonymous, not related population. Med Clin (Barc). 2006;126:281-285.
13. Mañú Pereira M, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. J Clin Pathol. 2009 62:22-5. doi: 10.1136/jcp.2008.058834. PMID: 19103853.
14. Las Heras Manso G, Juncà Piera J, Feliu Frasnedo E, et al.Haemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrognase deficiency in the sub-Saharan immigrant population of the Center and South Maresme region, Catalonia, Spain. Med Clin (Barc). 2008; 131:5-9.
15. Daniel Y, Elion J, Allaf B, et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe. Int. J. Neonatal Screen. 2019, 5:15.
16. Orphanet. Prevalence of rare diseases. Orphanet report series 2018 .http://www.orpha.net/ orphacom/cahiers/ docs/GB/Prevalence of rare diseases by alphabetical list.pdf.
17. Bardón Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, et al.Update of the Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. Med Clin.2030; 155: 95-103.
18. Couce ML. Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain. An Pediatr (Barc).2019; 90:205-206.
19. Cabot Dalmau A, Casado Toda M, Barberàn Pèrez J, et al.Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataro. Justificaci´on y primeros resultados. An Esp Pediatr 1998; 49:157-160.
20. Vives Corrons, J.-L.; del Mar Mañú Pereira, M.; Romeo-Casabona, C.; Nicolás, P.; Gulbis, B.; Eleftheriou, A.; Angastiniotis, M.; Aguilar-Martínez, P.; Bianchi, P.; Van Wijk, R.; et al. Recommendations for Centres of Expertise in Rare Anaemias. The ENERCA White Book. *Thalass. Rep.* **2014**, *4*, 4878. https://doi.org/10.4081/ thal.2014.487



**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Joan-Lluis Vives Corrons MD
Emeritus Prof. University of Barcelona
Red Blood Cell and Hematopoietic Disorders Research
Institute for Leukaemia Research Josep Carreras
Rare Anaemias & Ektacytometry Unit
Clinical Centre for Ambulatory Medicine
Còrsega 209.08036-Barcelona-İSPANYA
Mail: jlvives@clinic.cat

***Tablo 1:*** *İspanya'da Hemoglobinopati sıklığı üzerine yapılan çalışmalar*

| Reference | Site/population | No. of samples | Prevalence, % | Comments |
|---|---|---|---|---|
| Baiget *et al* (1981)[13] | Barcelona | 3600 | Global 0.14 | Adult population |
| De Pablos (1988)[14] | Granada/targeted | 16 736 | Global 0.13, HbS 0.18 | Adult and neonatal population |
| Martín Nuñez (1989)[15] | Extremadura/universal | 4750 | Global 0.15 | – |
| Risueño Pacheco (1993)[16] | Cadis/universal | 15 789 | Global 0.15 | Adult or children population is not indicated |
| Malcorra Aspiazu (1994)[17] | Canary island/targeted | 40 192 | Global 0.27, HbS 0.14 | Autochthonous adult population |
| Martín Nuñez (1995)[18] | Extremadura/targeted | 2818 | Global 0.24 | School children |
| Cabot Dalmau (1998)[19] | Mataró/targeted | 82 | Global 10.98, SCD 1.22 | Neonatal screening: sub-Saharan population |
| Hojas Bernal (2001)[20] | Madrid/universal | 1200 | Autochthonous global 0.54, migrant global 2.83 | Autochthonous and migrant population |
| Dulín Inigueza (2003)[21] | Madrid/universal | 29 253 | Global 0.24, SCD 0.017 | Neonatal screening |
| Mañú Pereira (2006)[22] | Catalonia/targeted | 1620 | Global 2.9, SCD 0.12 | Neonatal screening of migrant population |
| Joyanes (2006)[23] | Madrid/universal | 3365 | Global 0.77, SCD 0.03 | Neonatal screening: specific region of Madrid |
| Calvo-Villas *et al* (2006)[24] | Lanzarote/targeted | 2436 | Global 0.94 | Pregnant women |
| Mañú Pereira (2007)[25] | Catalonia/targeted | 2439 | Global 3.85, SCD 0.21 | Neonatal screening of migrant population |
| Cela de Julián (2007)[26] | Madrid/universal | 190 238 | Global 0.56, SCD 0.016 | Neonatal screening official programme |
| Las Heras Manso (2008)[26] | Mataró/targeted | 204 | Global 21.5, HbS 17.6 | Sub-Saharan adult population |

Hb, haemoglobin; SCD, sickle cell disease.

Mañú M.& Vives-Corrons J Clin Pathol 2009;62:22–25. doi:10.1136/jcp.2008.058834

***Tablo 2:*** *İspanyanın farklı bölgelernde Afrika göçmenlerinin dağılımı*

| Region | Total population | African countries (%) | North Africa (%) | Sub-Saharan (%) |
|---|---|---|---|---|
| Andalusia | 8 177 805 | 120 295 (1.47) | 98 298 (1.20) | 21 997 (0.27) |
| Aragón | 1 325 272 | 31 282 (2.36) | 19 699 (1.49) | 11 583 (0.87) |
| Asturias | 1 079 215 | 3738 (0.35) | 2022 (0.19) | 1716 (0.16) |
| The Balearic Islands | 1 071 221 | 30 027 (2.80) | 21 634 (2.02) | 8393 (0.78) |
| The Canary Islands | 2 070 465 | 27 804 (1.34) | 16 733 (0.81) | 11 071 (0.53) |
| Cantabria | 581 215 | 2523 (0.43) | 1526 (0.26) | 997 (0.17) |
| Castilla-León | 2 553 301 | 20 919 (0.82) | 18 068 (0.71) | 2851 (0.11) |
| Castilla-La Mancha | 2 038 956 | 34 209 (1.68) | 30 188 (1.48) | 4021 (0.20) |
| Catalonia | 7 354 441 | 275 746 (3.75) | 216 180 (2.94) | 59 566 (0.81) |
| Valencia | 5 016 348 | 102 377 (2.04) | 82 366 (1.64) | 20 011 (0.40) |
| Extremadura | 1 095 894 | 9847 (0.90) | 9378 (0.86) | 469 (0.04) |
| Galicia | 2 783 100 | 8549 (0.31) | 5146 (0.18) | 3403 (0.12) |
| Madrid | 6 251 876 | 112 860 (1.81) | 78 817 (1.26) | 34 043 (0.54) |
| Murcia | 1 424 063 | 67 863 (4.77) | 60 818 (4.27) | 7045 (0.49) |
| Navarra | 619 114 | 12 984 (2.10) | 10 069 (1.63) | 2915 (0.47) |
| Basque Country | 2 155 546 | 20 089 (0.93) | 13 344 (0.62) | 6745 (0.31) |
| La Rioja | 3 17 020 | 9532 (3.01) | 8096 (2.55) | 1436 (0.45) |
| Ceuta* | 77 320 | 2620 (3.39) | 2610 (3.38) | 10 (0.01) |
| Melilla* | 71 339 | 5225 (7.32) | 5215 (7.31) | 10 (0.01) |

* Regions in the north of the African continent.

**Mañú M.& Vives-Corrons J Clin Pathol 2009;62:22–25. doi:10.1136/jcp.2008.058834**

# KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ'NDE TALASEMİ ÖNLEME PROGRAMI VE SONUÇLARI

*Uz. Dr. Gülsen Bozkurt*
*Çocuk Hematoloji Uzmanı*
*Lefkoşe-Kıbrıs*

## ÖZET

Talasemi ve hemoglobinopatiler küresel bir sorun olup, özellikle Akdeniz coğrafyasında oldukça yüksek prevalans göstermektedir. Kuzey Kıbrıs'ta beta talasemi %16,4, alfa talasemi %20 civarında prevalans göstermekte ve bu oranlar çok ciddi sağlık sorunları oluşturmaktadır. Bu hastalıkların genetik ve önlenebilir olmaları nedeni ile ulusal seviyede ciddi önleme programları ile kontrol altına alınmaları mümkündür. Kuzey Kıbrıs'ta, ilk kez 1976 yılında talaseminin toplumsal seviyede ciddi risk oluşturduğu gündeme gelmiş ve bu hastalıkların önlenmesi konusunda ciddi çalışmalar başlatılmıştır. 1978 de" *Talasemi İle Mücadele"* derneği kurulmuş, 1980 yılında evlilik öncesi talasemi tarama testleri yasa ile, zorunlu hale getirilmiştir. Ulusal seviyede başlatılan "*Talasemi Önleme Programı* " çerçevesinde, toplumsal farkındalık çalışmaları, taramalar, genetik danışmanlık ve doğum öncesi erken tanı çalışmaları ile hasta bebek doğumlar önlenmiştir. Mevcut talasemili hastaların, iyi konvansiyonel tedavi uygulamaları ile yaşam kaliteleri ve sürelerinde çok anlamlı gelişmeler elde edilmiştir. Program 1980'den beridir, KKTC Talasemi Merkezinde sürdürülmektedir.

**Anahtar Kelimeler**: Talasemi, Talasemi Önleme Programı, hemoglobinopati, toplumsal farkındalık, genetik danışmanlık, doğum öncesi erken tanı

## GİRİŞ

Sıtma, Kıbrıs'ta 1950 yılında eredike edildikten sonra, talaseminin de toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olduğu anlaşılmıştır.1950'lerden 1970'li yılların ortalarına kadar adada mevcut siyasi karışıklıklar nedeni ile bu konularda herhangi bir çalışma yapılamamıştır. 1976 yılında Prof. Dr. Muzaffer Aksoy'un da içinde olduğu Türk Hematoloji Derneğinin ülkemizi ziyareti sırasında sorun bilimsel yönleri ile tartışılmış ve hastalığın önlenmesi konusunda bazı fikirler geliştirilmiştir. Daha sonra 1979'da DSÖ'den Prof. Dr. Bernadette Modell ve yerel sağlık otoriteleri ile birlikte "Talasemi Önleme Programı" somutlaştırılarak, uygulamaya konmuştur.

Talasemi Önleme Programı çerçevesinde;

1- Eğitim ve toplumsal farkındalık çalışmalarına 1978'den itibaren başlanmıştır.
2- 1979'dan itibaren riskli aileler taranmaya başlamıştır. 1980 yılından itibaren evlilik öncesi yasal tarama testleri ve taşıyıcılara genetik danışmanlık hizmetleri verilmeye başlanmıştır.
3- Doğum öncesi erken tanı çalışmalarına, 1984'de fetal kan örneklemesi ile başlanmış, 1991'den itibaren CVS örneklemesi ve DNA çalışmaları ile devam edilmiştir.
4- Talasemili hastaların tedavisine yönelik, önerilen konvansiyonel tedavi metotları uygulanmış ve hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri iyileştirilmeye çalışılmıştır.

KKTC'de talasemi ile ilgili olarak başlatılan çalışmalar, 1988 yılından itibaren inşaatı tamamlanan Talasemi Merkez'inde sürdürülmeye başlanmış ve tüm hizmetler aynı çatı altına toplanmıştır. Talasemi Merkezi, talasemili hastaların günübirlik takip ve tedavilerinin yapıldığı klinik bölümü, taramaların ve erken tanı çalışmalarının yapıldığı laboratuvarlar, Kan Bankası ve eğitim çalışmaları ile ilgili konferansların düzenlendiği 150 kişilik bir salondan oluşmaktadır. Bu merkezde aynı zamanda Talasemi Derneğinin de ofisi yer almaktadır.

## EĞİTİM VE TOPLUMSAL FARKINDALIK ÇALIŞMALARI

Toplumların bilinçlendirilip, eğitilerek hastalıkla mücadelede desteğinin sağlanması çok önemlidir. Bu çerçevede, Talasemi Önleme Programı'nın ilk kez başlatıldığı 1978 yılından itibaren, toplumsal farkındalık yaratmak amacı ile etkili eğitim çalışmaları başlatılmıştır. Talasemi ile ilgili olarak hazırlanan programlar medya kanaları ile halkın bilgisine getirilmiştir. Okullar, askeri birlikler ve üniversitelerde konferanslar düzenlenmiş, konu ile ilgili broşürler, kitapçıklar dağıtılmıştır. Kadın doğum uzmanları, çocuk hastalıkları uzmanları, pratisyen hekimler, ebe ve hemşireler de eğitim çalışmalarına katılmışlardır. 1980 öncesinde evlenen hamile kadınlarda, talasemi taramalarının rutin olarak yaptırılması konusunda, tüm kadın doğum uzmanlarına genelgeler gönderilmiş ve bu grubun da kontrol altına alınması sağlanmıştır.

Ülkemizdeki talasemi insidansının yüksek olması nedeni ile hasta bebek doğumlarını önlemenin, sadece riskli grupların eğitilmesi ve taranması ile mümkün olamayacağı düşüncesi gelişmiş ve bu nedenle, evlenecek tüm çiftlerin, ücretsiz olarak taranmasına karar verilmiştir. Bu amaçla evlilik öncesi taramalar 1980 yılında yasal olarak zorunlu hale getirilmiştir. Taramalar Lefkoşa'daki Talasemi Merkezinde yapılmaktadır. Talasemiyi etkin şekilde önlemek adına yapılan ***"evlilik öncesi tarama testlerinin, yasal çerçeve içerisinde ve ücretsiz olarak yapıldığı"*** tek ülke KKTC'dir. Bu uygulamalar, toplum nezdinde, büyük kabul görmüş ve hiçbir dirençle karşılaşılmamıştır.

Talasemi ile mücadele programı başlatmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiş Güney Kıbrıs'ta da, yasal zorunluluk olmamakla birlikte, evlilik öncesi talasemi testi sonuçları talep edilmektedir.

## TARAMALAR VE GENETİK DANIŞMANLIK

Taramalar, ilk kez 1978 yılından itibaren, ailesinde talasemili çocuğu olanlarda yapılmaya başlanmıştır. Bu yolla ancak 1000 civarında kişi taranabilmiştir. Daha sonraları 1980 yılından itibaren evlilik öncesi talasemi testi yaptırmanın, yasal olarak zorunlu hale gelmesi ile yılda 4500-5000 civarında şahıs taranmaya başlanmıştır. Bu uygulamalar hâlen rutin olarak devam etmektedir.

Tarama testlerini takiben taşıyıcılık tespit edilen çiftlere, genetik danışmanlık verilmekte ve hamileliğin gerçekleşmesi hâlinde doğum öncesi erken tanı yaptırmaları önerilmektedir

Ülkemizde rutin laboratuvar taramaları sırasında, başta β talasemi taşıyıcılığı (%16,4) olmak üzere, α talasemi taşıyıcılığı ve Hb H hastalığı (%20), Hb S %0,3 , Hb Lepore %0,1, Hb O-Arab, Hb Summer Hill, Hb D-Punjab, Hb Mozhaisk gibi, bazı anormal hemoglobinler tespit edilmiştir.

Tarama sonuçlarından anlaşıldığına göre ülkemizde beta talasemi oranları %16,4 gibi yüksek bir oranda olup, alfa talaseminin de yıllar geçtikçe tahminlerden daha yüksek oranlarda olduğu anlaşılmaktadır.

Güney Kıbrıs'ta Nöroloji ve Genetik Enstitüsünde (CING) 1995-2015 yıllarını kapsayan 20 yıllık genetik çalışmaların sonucunda, β talasemi oranlarının %15, α talasemi oranlarının ise %20 civarında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada silent α talasemililerin atlanmış olabileceği de ifade edilmektedir.

## MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR VE SONUÇLARI

KKTC'de başlatılan "Talasemi Önleme Programı" çerçevesinde, yeni hasta bebeklerin doğumunun engellenmesi çok önemliydi. 1984 yılında fetal kan örneklemesi ile başlatılan erken tanı çalışmaları yerini 1991 yılında daha erken gebelik haftalarında (8-12. hafta) uygulanan metotlara bırakmıştır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, talasemi ve anormal hemoglobinlerin moleküler patolojilerinin tanımlanmasında önemli dönüm noktasını oluşturmuştur. Talasemi alanında yapılan genetik çalışmalar sonucunda, her ülkedeki mutasyonların ve oranlarının farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Kıbrıs'ta da genetik havuzun ne olduğunun araştırılması son derecede önemli idi. Özellikle β talasemilerde, DNA yöntemleri ile yapılacak doğum öncesi erken tanı çalışmalarında, ülkede yaygın olan mutasyonların bilinmesi gerekliydi. Bu çerçevede ilk kez mevcut talasemili hastaların kanlarının genetik çalışmaları yapılmıştır ve sonuçları 1988 yılında yayınlanmıştır.

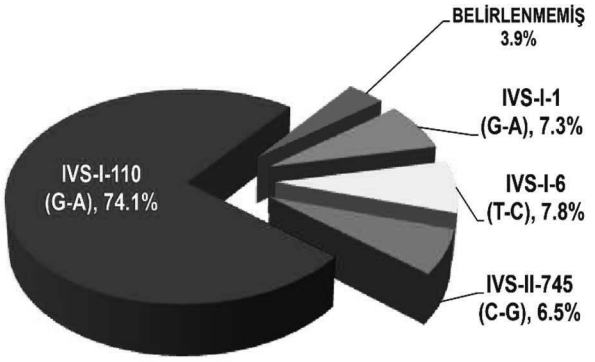
**Beta Talasemide Moleküler Sonuçlar;** KKTC'de beta talasemi ile ilgili moleküler çalışmalar, 1986 da İtalya'da Prof. Antonio Cao ve 1989'da ABD'de Prof Titus Huisman'ın laboratuvarında yapılmıştır.

Ülkemizde beta talasemide tespit edilen genetik mutasyonlar; ıVS-I-110 (G>A) %74,1, IVS-I-6 (T>C) %7,8, IVS-I-1 (G>A) %7,3, IVS-II-745 (C>G) %6,5 olmak üzere başlıca dört çeşittir. İlerleyen yıllarda yapılan araştırmalarda, Codon 39 (C>T), Codon 8 (-AA), Codon 44 (-C) gibi nadir mutasyonlara da rastlanmıştır

Güney Kıbrıs'ta da, beta talasemiye yönelik olarak taşıyıcılardan yapılan moleküler çalışmalar sonucunda en sık rastlanan β talasemi mutasyonları; IVS-I-110 (G>A) %79,01, takiben IVS-I-6 (T>C) %6,34, IVS-I-1(G>A) %6,0 ve IVS-II-745 (C>G) %4,11 bulunmuş olup, bu sonuçlar Kuzey Kıbrıs'taki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

***Tablo 1.*** *Kıbrıs Türk toplumundaki β-talasemi mutasyonları*

| Mutasyon | (%) |
|---|---|
| IVS-I-110 (G→A) | 74,1 |
| IVS-I-6 (T→C) | 7,8 |
| IVS-I-1 (G→A) | 7,3 |
| IVS-II-745 (C→G) | 6,5 |
| Codon 39 (C→T) | 0,9 |
| Codon 8 (-AA) | 0,9 |
| Codon 44 (-C) | 0,9 |
| Bilinmeyen | 3,4 |




***Grafik 1.*** *Kıbrıs Türk toplumunda β-thal. mutasyonları*

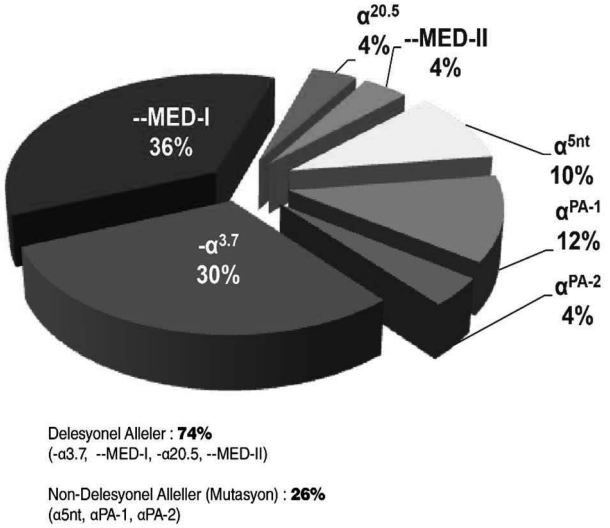
Alfa Talasemide Moleküler Sonuçlar: Alfa talaseminin, Doğu Asya ülkelerinde Akdeniz ülkelerine göre daha yaygın olduğu bilinmektedir. Ülkemizde de Hb H hastalarının (alfa thal. intermedia) sanılandan da fazla olduğunu süreç içinde fark etmiş bulunmaktayız. Nitekim Güney Kıbrıs'ta, toplam 592 beta talasemili hastaya karşın, 595 Hb H hastası olduğu tespit edilmiştir. Bu rakamlar alfa talaseminin betadan daha yüksek oranda olduğunun somut kanıtıdır.

Kuzey Kıbrıs'ta da, β talasemi majorlu hastaların sayısına yaklaşan oranlarda Hb H hastaları mevcuttur. Bazı ılımlı seyreden Hb H hastalarının, demir eksikliği anemisi ile karıştırıldığı ve çoğu kez demir eksikliği anemisi gibi tedavi edildiği gözlemlenmiştir. Demir tedavisine cevap alınamayan hastaların bir kısmında yaşamlarının ilerlemiş yıllarında yapılan ileri tetkikler sonucunda, Hb H hastalığı tanısı konmuştur.

Kuzey Kıbrıs'ta alfa talasemi ile ilgili moleküler çalışmalara, 1990'lı yıllardan itibaren başlanmıştır. 1993 yılında bir gurup Hb H'lı hastaların kanları, ABD'de Titus Huissman'ın laboratuvarında moleküler yönden araştırılmıştır. Prof. Erol Baysal ile birlikte yaptığımız bu çalışmaların sonuçları, daha sonra Güney Kıbrıs'tan gelen sonuçlarla birlikte 1995 yılında yayınlanmıştır.. Kıbrıslı HbH'lı hastaların moleküler sonuçları da, her iki toplumda birbirine paralel bulunmuştur.

Güney Kıbrıs'ta Nöroloji ve Genetik Enstitüsünün (CING), 20 yıllık kapsamlı çalışmalarının sonuçlarının yayınladığı makalede, α talasemilerde tespit edilen mutasyonlar; En yüksek orandan itibaren sırasıyla, -α3.7, --Med I, IVS I-1(-5bp), -α20.5, poly A-2 AATAAA>AATGAA, Triplicated α (anti-3.7), Hb Agrinio, Poly A-1 AATAAA>AATAAG, Hb Setif, Hb Icaria , --Med II, -α4.2 mutasyonlarıdır.

Görüldüğü gibi bu çalışmaların sonuçları da, geçmiştekilerle paralellik göstermektedir. Süreç içinde tespit edilen nadir mutasyonlar çalışmanın geniş kapsamlı oluşu ile açıklanabilir.




***Grafik 2.*** *Kıbrıs Türk Hb H hastalarında α-thal. alleleri*

**Hb H'lı Hastalarda Fenotip-Genotip İlişkileri;** 1993 yılında ABD'de yaptığımız moleküler çalışmalar sonucu elde ettiğimiz verileri, hastaların klinik ve hematolojik bulguları ile karşılaştırdık. Hb H'lı hastalarda fenotipik bulgular, genotipik bulgulara bağlı olarak heterojenite göstermektedir. Delesyonel tiplerin daha hafif klinik tablo ile seyrettikleri gözlenmiş ve hastaların bir kısmının tanısı, ileri yaşlarda tesadüfen konmuştur. Buna karşın, nondelesyonel tiplerdeki hastaların klinik tabloları, daha düşük hemoglobin seviyesi, splenomegali, daha sık tekrarlayan hemolitik krizlerler eşliğinde daha ağır seyretmiştir.

## DOĞUM ÖNCESİ ERKEN TANI ÇALIŞMALARI VE SONUÇLARI

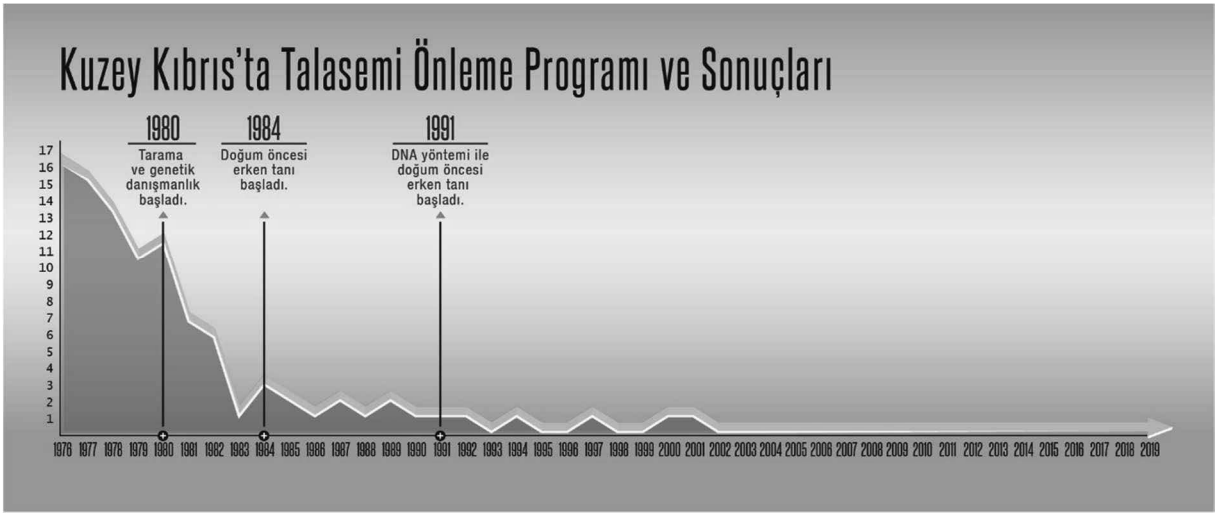
KKTC'de talasemi ile mücadele programı çerçevesinde amaçlanan en önemli konulardan biri de yeni doğacak talasemili hasta bebeklerin doğumunu önlemekti. Bu çerçevede her ikisi de taşıyıcı olan çiftlere, her doğumda %25 oranında talasemili bebek sahibi olma risklerini anlatılarak, genetik danışmanlık vermek ve doğum öncesi erken tanı hizmetlerini sunmak hedeflenmişti.

Bu hedefler doğrultusunda KKTC Talasemi Merkezi'nde, 1984 yılında doğum öncesi erken tanı çalışmalarına başlanmıştır. Doğum öncesi erken tanı konusunda eğitime tabi tutulmuş kadın doğum uzmanları, kordosentez yöntemi ile fetal kan örneklerini alarak, ülkemizde ilk kez erken tanı çalışmalarını başlatmışlardır. Bu tekniğin gebeliğin oldukça ilerlemiş haftalarında (18-20) uygulanabilmesi, hasta fetüslerin terminasyonun teknik ve psikolojik yönden zorlukları nedeni ile birçok dezavantajları mevcuttu. CVS örneklemesi ve DNA yöntemlerinin 1991 yılında uygulamaya girmesi ile bu teknik, terk edilmiştir.

Kuzey Kıbrıs'ta, 1984 yılından itibaren doğum öncesi erken tanı çalışmalarının başlatılması ile yılda 18-20 civarında doğması beklenen talasemi majorlu hastaların sayısında, çok bariz bir düşüş kaydedilmiştir. Böylece uygulanan tarama, genetik danışmanlık ve doğum öncesi erken tanı çalışmaları ile 30 yılda doğması beklenen 600 civarındaki yeni talasemili hastanın doğumları engellenmiştir.

Ülkemizde son yıllarda yaşanan göçler ve demografik değişiklikler sonucunda bazı ailelerden talasemili bebeklerin doğduğu rapor edilmiştir. Ülkede kayıt dışı olarak yaşayanlarda, bu hastalıkların önlenmesi güçleşmektedir. Sıkı denetimler sonucu 1991den itibaren sayıları çok düşen ve 2001'den itibaren sıfırlanan hasta bebek doğumlarında son yıllarda hafif bir artış gözlenmiştir. HbD ve Hb S taşıyıcısı olan göçmen bir çiftten, orak hücre anemisinin klinik bulgularını en ağır şekilde gösteren Hb S/Hb D bileşik heterozigot bir bebek dünyaya gelmiştir. Afrika kökenli göçmenlerden orak hücre anemili çocuklar dünyaya gelmeye başlamıştır.

Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) yöntemi ile, bazı taşıyıcı çiftler sağlıklı çocuk sahibi olmayı denemektedirler. Bazı aileler bu yöntemi, mevcut talasemili çocuklarına, HLA uyumlu kardeş ve ondan alınacak kök hücrelerle, kemik iliği nakli yaptırabilmek amacı ile de tercih etmektedirler.



Tabloda görüldüğü gibi: 1980'de başlatılan taramalar ve genetik danışmanlık sonucu talasemili doğumlarda düşüş görülmeye başlanmış, 1984'te başlatılan doğum öncesi erken tanı çalışmalarını takiben de, dramatik düşüş gözlenmiştir. 1991'de uygulamaya giren DNA teknolojileri ile doğum öncesi erken tanı sonucu, hasta çocuk doğumları çok daha seyrekleşmiş ve 2001'den bu yana talasemili bebek doğmamıştır.

## TALASEMİDE TEDAVİ SONUÇLARI

Talasemi ile mücadelede, hasta çocukların doğumlarının önlenmesi ve mevcut talasemililerin daha iyi koşullarda tedavi edilerek yaşam sürelerinin ve kalitelerinin artırılması amaçlanmıştı.

Kalıtsal kronik hastalıklardan olan talasemi ve orak hücre anemisinin konvansiyonel yöntemlerle tam olarak iyileştirilmesi mümkün değildir. Bilindiği gibi hastalığın tam olarak iyileştirilmesine yönelik tedaviler ancak, hematopoetik kök hücre nakilleri ile mümkün olabilmektedir. Kök hücre nakli için kardeşlerden HLA uyumlu kök hücre temini, ancak %30 oranında mümkün olabilmektedir. Hastalığın tamamen iyileştirilmesine yönelik olarak, gen terapisinden sonuç alınıncaya kadar şimdilik, kök hücre nakli tek alternatif olarak yerini korumaktadır. Ülkemizde birkaç hastaya, kardeşinden alınan hematopoetik kök hücreleri ile nakil yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Kovansiyonel tedaviler ile talasemili hastalar, yeterli ve güvenli kan transfuzyonları, düzenli demir şelasyonları , endokrin, kardiolojik ve enfeksiyoz komplikasyonların tedavisi ile, normale yakın bir yaşam süresine ve kalitesine kavuşmuşlardır. Bizler de, Talasemi Önleme Programı'nın amaçları doğrultusunda, mevcut talasemili hastalarımıza daha iyi konvansiyonel tedavi olanakları sağlayarak, daha uzun ve kaliteli bir hayat yaşamalarına katkı koymayı hedeflemiştik.

**Talasemili Hastaların Tedavisine Yönelik Çalışmalar:** Talasemili hastaların ülke koşulları ve mevcut tedavi olanakları çerçevesinde, tedavi edilip, daha uzun ve kaliteli bir yaşam sağlamaları hedeflenmişti.

Talasemi konusunda ünlü klinisyenlerden olan Dr. Beatriks Wonke ve Bernadette Modell ile birlikte sürdürdüğümüz eğitim çalışmaları sırasında (1986-1987) geliştirilen yöntemler, tedavi protokolleri, kan bankacılığındaki yenilikler, ülkemizde de bire bir uygulanmaya başlanmıştır. Yeni tedavi anlayışları çerçevesinde, kardiyolojik, endokrinolojik, enfeksiyoz komplikasyonlara yönelik protokollerin uygulanması başlatılmış ve hastalarımızın yaşamlarında önemli dönüşümler gözlenmeye başlamıştır. Dr. B. Wonke ile dostluğumuz, yakın iş birliği ve temaslarımız daha sonraki yıllarda da devam etmiş, kendisi birkaç kez Kıbrıs'a davet edilerek, hastalarımızın takip ve tedavileri birlikte yürütülmüştür.

KKTC Talasemi Merkezi'nde, talasemi ve hemoglobinopatili hastaların tedavileri, Dr. B. Wonke ile birlikte başlattığımız ve daha sonraları Thalassemia International Federation (TIF)'ın de önerdiği konvansiyonel tedavi protokolleri çerçevesinde sürdürülmüştür.

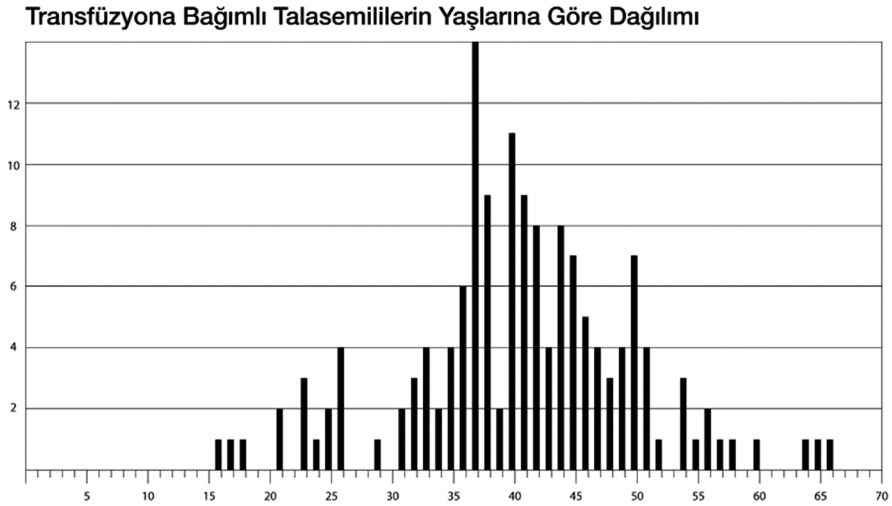
Bu protokoller çerçevesinde;

1- Yeterli, etkin ve güvenli kan transfüzyonları
2- Etkili demir şelasyonları
3- Enfeksiyonlara karşı koruma ve düzenli aşılama
4- Gelişen kardiyolojik komplikasyonlara yönelik çalışmalar
5- Hepatik komplikasyonlara yönelik takip ve tedaviler
6- Büyüme ve gelişme geriliği ve diğer endokrinolojik komplikasyonlara yönelik tetkikler ve replasman tedavileri
7- Osteoporoz ve kemik metabolizmasına yönelik tetkik ve tedaviler
8- Kan transfüzyonu ile geçebilecek bulaşıcı hastalıklara karşı, kanların hepatit B, hepatit C, HIV ve sifilis yönünden taranması
9- Kan transfüzyon reaksiyonlarını önlemek amacı ile kanların filtrelenerek lökositlerden arındırılması veya yıkanarak verilmesi,
10- İmmünolojik transfüzyon reaksiyonlarına karşı hastalarda gelişen alloimmün antikorların araştırılarak tespit edilmesi ve uygun kanlarla transfüzyon
11- Psiko-sosyal sorunlara karşı psikolojik destek, tedavileri sürdürülmektedir.

**Talasemili Hastalarda Yaşam Süresi ve Kalitesi:** Talasemili hastalarda yaşam süresi ve kalitesi, önerilen konvansiyonel tedavi protokollerinin uygulanıp, uygulanmamasına paralel olarak değişiklik

göstermektedir. Özellikle demir yüküne bağlı komplikasyonların, etkili şelasyon tedavileri ile önlenmesi sonucu yaşam süresi uzamıştır. Desferalin keşfi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanması, talasemi tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Daha sonraları çıkan oral şelatörler de, vucuttaki demir yükünün azaltılmasına ve daha uzun ve kaliteli bir yaşam süresinin elde edilmesine katkı koymuştur.

KKTC'de talasemili hastalar, 1980'li yılların ortasından itibaren desferale ulaşmış ve daha etkili bir şekilde şelasyon tedavileri uygulanmaya başlamıştır. İlerleyen yıllarda yeterli ve daha güvenli kan transfüzyonları, yeni çıkan oral şelatörler, endokrinolojik replasman tedavileri ve noninvaziv MRI yöntemleri ile kardiyolojik, hepatik demir yükünün daha doğru tespiti ile talasemili hastaların yaşam kaliteleri ve sürelerinde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir.




KKTC'de talasemili hastaların yaş ortalamaları konvansiyonel tedaviler sonucunda uzamış ve ortalama 38,9 /yıl olarak tespit edilmiştir. Mevcut tablodan da görüldüğü gibi önemli sayıdaki talasemili hasta kırk yaş ve üzerine ulaşmışlardır. Mevcut tabloda, 16 yaşından küçük hasta mevcut değildir.

Fakat son on yıl içerisindeki demografik değişim sonucu doğan, yeni talasemi hastaları ile, çoğunluğu Afrika kökenli orak hücre anemili hastaların mevcudiyeti, konunun yeniden ele alınmasını gerektirmektedir.

**KKTC Talasemi Merkezindeki Hastalarda Ölüm Nedenleri:** KKTC Talasemi Merkezinde, 1980'lerin ikinci yarısından itibaren başlatılan konvansiyonel tedavi uygulamalarına, yeterli ve güvenilir kan transfüzyonları ve şelasyon tedavilerine karşın, hastalar başta kalp yetmezliği %69, enfeksiyonlar, %7,2 hepatik hastalıklar %4,8 ve değişik nedenlerle yaşamlarını kaybetmişlerdir

**Talasemili Hastalar ve Psiko-sosyal Sorunlar:** Talasemili bir çocuğun kendisi ve ailesi, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hastalığı kabullenip, bununla beraber yaşayacağını benimsemesi, başlangıçta pek kolay olmamaktadır. Bu nedenle aileler ve çocuklar duygusal yönden ağır travmalar yaşamaktadırlar.

Talasemili hastaların, sosyal ve psikolojik sorunlarının temelinde yer alan en önemli etken, uzun ve kaliteli yaşama arzusuna yönelik endişeleridir. Her türlü alt yapısı gelişmiş talasemi merkezlerinde, uzman doktorların çabaları ile hastaların yaşamları hakkındaki korku ve endişeleri, büyük oranda giderilebilmektedir. Hastalar ve ailelerini, hastalığın nedenleri ve sonuçları hakkında bilgilendirmek, uygulanacak tedaviler konusunda ikna etmek, talasemi ve benzer hastalıkları tedavi eden hekimlerin en önemli görevleri arasında olmalıdır. Hastalar ve ailelerinin, tedaviler konusunda endişeleri giderildikten ve yeterli tıbbi destek sağlandıktan sonra, işler daha da kolaylaşmaktadır. Talasemililerin önerilen tedavileri, düzgün bir şekilde uygulamaları sonucunda, yaşam sürelerinin ve kalitelerinin iyileşmekte olduğunun gözlenmeye başlaması ile yaşanan korku ve endişeler azalmaktadır

**Son söz**: Talasemi ve hemoglobinopatiler önlenebilir genetik hastalıklardır. Bu hastalıklar ulusal düzeyde geliştirilecek programlarla önlenebilir. Genetik hastalıkların, nesiller boyu devam edeceği gerçeği ile bunları önlemeye yönelik geliştirilecek

programlar, bir devlet politikası çerçevesinde, sürekli ve kalıcı olmalıdır. Kıbrıs çalışmaları, buna iyi bir örnek teşkil etmektedir.

## KAYNAKÇA


1. Modell B, Berdoukas V. The Clinical Approach to Thalassemia, 1984.
2. Cao A, Galanello R., Rosatelli M. C., et al. Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. *Semın Hematol*. 1996;33(1):66–75.
3. Wonke B, Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin. Hematol.* 2001;38(4):350-9.
4. Baysal E. Indrak, K., Bozkurt G. et al. The β-thalassaemia mutations in the population of Cyprus. Br. J. Haematol. 1992, 81, 607–609.
5. Sözüöz A., Berkalp A., Figus A et.al.β thalassaemia mutations in Turkish Cypriots, Journal of Medical Genetics 1988, 25,766-768,
6. Baysal E, Kleanthous M, Bozkurt G, et.al Alfa Thalassemia in the Population of Cyprus, British Journal of Haematology 1995, 89 496-499.
7. de Souza Torres, Lidiane, et al. "Hemoglobin D-Punjab: origin, distribution and laboratory diagnos." Revista brasileira de hematologia e hemoterapia 37.2 (2015): 120-126.
8. Kountouris, P. et al. The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus: a 20-year retrospective study. Sci. Rep. 6, 26371; doi: 10.1038/srep26371 (2016).
9. Bozkurt G, Baysal E, Gu LH, Huisman TH. Thalassemia intermedia in two patients with Hb Lepore-beta zero-thalassemia (Frameshift codon 8, -AA). Hemoglobin. 1994 May;18(3):247-50.
10. Fei YJ, Oner R, Bozkurt G, et.al. Hb H disease caused by a homozygosity for the AATAAA >AATAAG mutation in the polyadenylation site of the alpha 2-globin gene: hematological observations. Acta Haematol. 1992;88:82–85.
11. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et.al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. European Heart Journal. 2001;22:2171–2179. doi: 10.1053/euhj.2001.2822.
12. Lucarelli, G, Galimberti M, Polchi P et.al."Bone marrow transplantation in patients with thalassemia." New England Journal of Medicine 322, no. 7 (1990): 417-421.
13. Bozkurt G. Erten J. Cin Ş, Çavdar A, Thalassemia Majorlu çocuklarda hücresel immünite Yüksek ihtisas tezi 1984.
14. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2002;22:2171-9.
15. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. Haematologica 2010;95:345-8.
16. Bozkurt G, Results from the North Cyprus thalassemia prevention program. Hemoglobin. 2007;31(2):257-64.
17. Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation 7to T2* cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2008;10:42.
18. Porter JB, Wood J, Olivieri N, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:38.
19. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. J Cardiovasc Magn Reson 2008;10:12.
20. Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. Haematologica 2006;91:1187-92.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;128:e240-327.
22. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Pediatr Endocrinol Rev 2004;2:249-55.
23. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab 2013a;17:8-18.
24. Skordis N, De Sanctis V. Diabetes mellitus. In: The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia. Endo Thal 2013. Press: Ludhiana 2013.
25. Soliman AT, De Sanctis V. Growth disorders in thalassaemia. Endo Thal 2013;11:99-102.


**Yazışma Adresi:**
Uz. Dr. Gülsen Bozkurt
Çocuk Hematoloji Uzmanı
Lefkoşe-Kıbrıs
Mail: gulsenbozkurt1@yahoo.com.tr

# YUNANİSTAN'DA β-TALASEMİ TAŞICILARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE MOLEKÜLER TEMELİ

*Christos Kattamis[1], Myrto Skafida[2]*
*1.Emeritus Professor of Pediatrics. Thalassemia Unit, 1st Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Aghia Sophia Children's Hospital, 11527 Athens, Greece.*
*2.Pediatric Chief Resident. Department of Pediatrics, SUNY Downstate Health Sciences University, Brooklyn, USA*

## ÖZET

**Giriş:** Yunanistan, β-talasemi taşıyıcılığının yüksek prevalansa sahip olduğu birkaç Avrupa ülkesinden biridir.

**Hedefler:**Bu sunumun ana amaçları şunları gözden geçirmektir: i) β-talasemi heterozigotlarının prevalansı ve coğrafi dağılımına ilişkin çalışmalar ve ii) Yunanistan'daki β-thal heterozigotlarının β globin gen varyantlarının tipi ve insidansı.

**Sonuçlar:** β-thal heterozigotların prevalansına ilişkin kapsamlı çalışmalar, tüm popülasyonda %8,0'lik bir insidans ve bölgelerin (iller) geniş heterojen coğrafi dağılımında görülme sıklığı düşük (<%5), orta (%5-9,9), yüksek (10-%14,9 ) ve çok yüksek (<%15'ten %20'ye kadar) tespit edilmiştir. Geçmişte sıtma endemikliğinin yüksek olduğu birkaç bölgede orak hücre özelliği sınırlıydı.

6702 β-tal heterozigotlar üzerinde yapılan moleküler çalışmalar, 30 β globin gen varyantını tanımladı. >%5'lik bir insidansla en yaygın olanları şunlardı: IVSI-110G>A(β+); CD39C>T (βo); IVSI 1G>A(βo); IVSI-6T>A(β++) ve IVSII-745C>G(β+). Beş varyant, β-tal-heterozigotların %87,6'sını kapsıyordu. İnsiidansı >%0,50 olan -87G>A (β++) ve -101C>T (βsil.) dışında, hafif (β++) ve çok hafif (βsil) varyantları çok düşük bir insidansa sahipti İki varyant esas olarak β-talasemi Intermedia hastalarının ebeveynlerinde tanımlandı.

β-globin gen varyantlarının tanımlanması, tanı sırasında klinik fenotipin ciddiyetinin tahmin edilmesinde, tedavinin seçimine ve izlenmesine rehberlik etmede genetik danışmanlığa yardımcı olmada, prenatal ve implantasyon öncesi teşhisleri geliştirmede çok önemlidir.

β-tal-heterozigotlara ilişkin epidemiyolojik çalışmalar, Yunanistan'da β-talasemi anemisinin etkisinin değerlendirilmesi için kullanıldı; yüksek etki, daha sonra önleme programıyla desteklenen ulusal tedavi programının uygulanmasını teşvik etti. Her iki programın uzun süreli uygulanması, Yunanistan'da son on yılda β-talasemi hastalarının görülme sıklığının giderek azalmasına ve β-talasemi yükünün iyileşmesine yol açtı.

**Anahtar Kelimeler:** β-talasemi taşıyıcısı, sıklık, moleküler temel, Yunanistan.

## GİRİŞ

Yunanistan, Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) üzerinde önemli bir zorluk oluşturan β-Talasemi vakasının insidansının dikkate değer olduğu birkaç Avrupa ülkesinden biridir. Başlangıçta, sık transfüzyon ve oral şelasyonla hastaların evrensel tedavisinin uygulanmasıyla, tedavi, hayatta kalma oranındaki kayda değer iyileşmeye bağlı olarak β-talasemi hastalarının giderek artmasına neden olduğundan, NHS'nin yükü daha da kötüleşiyordu. Bunun aksine, son otuz yılda, yeni vakaların yıllık girdisini %95 oranında azaltan etkili ulusal önleme programının entegrasyonu nedeniyle β-talasemi vakalarında ve yükünde giderek artan bir azalma gözlemlendi.(1, 2)

20. yüzyılın ikinci yarısında β-talasemi heterozigotlarının ( β-thal taşıyıcıları) tespitine yönelik tarama prosedürleri geliştirildi ve Avrupa ülkelerinde β-thalasemi taşıyıcıları görülme sıklığına yönelik epidemiyolojik çalışmalar yürütüldü. Yunanistan'da,

İtalya ve Kıbrıs'ta olduğu gibi β-talasemi görülme sıklığı yüksektir. Yunanistan'da 60'lı yıllarda başlatılan kapsamlı çalışmalar, coğrafi dağılımda geniş bir heterojenliğe sahip β-thal özelliğinin yüksek bir insidansını tespit etmiştir (3,4).

Bu dönemde β-thal özelliğinin görülme sıklığı, homozigot β-talasemili yenidoğanların beklenen yıllık doğumlarını değerlendirmek için bir indeks olarak kullanıldı. Söz konusu değerlendirme, popülasyondaki β-thal özelliğinin görülme sıklığına ve yıllık toplam canlı doğumlara dayanmaktadır. Endeks daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya çapında β-talasemili ve diğer hemoglobinopatili yenidoğanların dünya çapında beklenen yıllık doğum oranını değerlendirmek için kullanıldı.

90'lı yıllardan beri dünya çapında β-globin gen varyantlarının karakterizasyonu için moleküler yöntemler kullanılıyordu. Şu ana kadar üç yüzden fazla β-globin gen varyantı tanımlanmıştır. İlginç olan, herhangi bir popülasyonda yalnızca birkaç varyantın geçerli olması ve bu varyantların o popülasyona özgü olduğu kabul edilmesidir (5).

Bir popülasyondaki β-gen varyantlarının tipinin ve şiddetinin tanımlanması, klinik fenotipin şiddetini tahmin etmek ve kesin danışmanlık yapmak için birincil öneme sahiptir.

Bu sunumda kısaca şunları gözden geçireceğiz: i) 60'lı yıllardan 70'lerin başlarına kadar Yunanistan'da β-thal özelliğinin epidemiyolojisi ve coğrafi dağılımı üzerine yapılan çalışmalar ii) Yunanistan'da yaygın olan β-gen varyantlarının tipi, şiddeti ve görülme sıklığı ve iii) Yunanistan'da β-talasemili hastaların epidemiyolojisinde β-thal özelliğinin epidemiyolojisi ve moleküler temelinin önemi.

## YUNANİSTAN'DA β-TALASEMİ TAŞIYICILARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

β-thal taşıyıcılarının taranması ve tanısına yönelik hematolojik ve biyokimyasal yöntemlerin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra, β-thal taşıyıcıların epidemiyolojisi üzerine çeşitli gruplar tarafından Yunanistan'da kapsamlı çalışmalar yürütülmüştür.

Bu bölümde iki grupta sınıflandırılan bu çalışmaların bulgularını kısaca gözden geçireceğiz. Bir grup yalnızca β-thal taşıyıcılarının epidemiyolojisine ve tesadüfen orak hücre özelliğine odaklandı. Bu grup, Yunanistan'ın dört bir yanından gelen askere alınan nüfusa ilişkin çalışmaları(4,6) ve ana kara ve adalardaki bir dizi mikro ve makro nüfus araştırmasını (7-10) içeriyordu. İkinci grup çalışmalar, geçmişte sıtma endemikliğinin yüksek olduğu seçilmiş bölgelere odaklanmış ve üç kalıtsal kırmızı hücre anormalliğinin görülme sıklığını araştırmıştır: β-thal özelliği, orak hücre özelliği ve Glikoz -6- fosfat dehidrojenaz eksikliği (G-6- PD).Bu çalışmaların ana amacı, üç kırmızı hücre anormalliğinin falciparum enfeksiyonuna karşı fayda sağladığı hipotezini test etmekti. Çalışmaların sonuçları başlangıçtaki hipotezle uyumluydu (11,12).

Tarihsel ilgi açısından, 60 lı yıllar ve 70 li yılların başlarında β-thal taşıyıcılığının tespiti ve teşhisi için kullanılan laboratuvar işleminin algoritmasını açıklıyoruz. (Şekil 1). Bu algoritma, yöntem, yapı ve çok daha fazla güvenilirlik açısından güncel algoritmalardan farklıdır.

β-thal özelliği taşıyan şüpheli bireyleri yerinde tespit etmek için en önemli ve güvenilir test, ozmotik kırılganlık testiydi. Test için üç NaCl tampon çözeltisi kullanıldı: %0,32, %0,36 ve %0,40. Çalışmalarımızda en etkili olduğu kanıtlanmış %0,36'lık solüsyonu kullandık. Genetik olarak belirlenmiş ve hematolojik olarak doğrulanmış 445 β-tal taşıyıcıdan 436'sı (%98) %0,36'lık ozmotik kırılganlık testi kullanılarak pozitif çıkmıştır (13).

Ozmotik kırılganlık testi pozitif olan bireylerde nihai teşhis süreci şunları içeriyordu: Tam Kan Sayımı (CBC), yani: hemoglobin, paketlenmiş kırmızı hücre hacmi, kırmızı hücre sayımı (otomatik analiz mevcut olmadığından kural olarak görsel olarak yapılır!) ve boyalı kan yaymalarında çalışılan kırmızı hücre morfolojisi (6) HbA2 ölçümü; kağıt veya nişasta elektroforezi ve daha sonra selüloz asetat üzerinde tahmin edilirken, HbF Chernoff ve Singer6 yöntemiyle biyokimyasal olarak değerlendirildi (6).

Böylece β-tal heterozigotların tanısı hematolojik kriterlere dayanılarak konuldu. Bu kriterler: ozmotik kırılganlığın azalması; normal veya hafif azalmış Hb; kırmızı hücre morfolojisindeki değişiklikler (mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz ve bazofilik noktalanma); düşük MCV <80 fl, düşük MCV <27pg ve biyokimyasal kriterlere göre HbA2 >%3;5 ve normal veya hafif artmış <%4 HbF .

Bu dönemde kullanılan hematolojik ve biyokimyasal yöntemler, β-thal taşıyıcılarının taranması ve teşhisinde son zamanlardaki yöntemler kadar hassas ve doğru değildi. Ancak klasik yüksek HbA2 tipi β-thal taşıyıcılığının tespiti ve tanısı için güvenilirdi. β-thal özelliğinin nadir türleri, daha sonra Yunanistan'da bildirilen normal HbA2 ve HbF β-thal özelliğinin iki türü (hafif ve şiddetli) gibi tanıdan kaçabilir (14).

Yunanistan'da β-thal taşıyıcılığının epidemiyolojisi ve coğrafi dağılımı Şekil 2'de gösterilmektedir. Kısaca sonuçlar şöyleydi: tüm popülasyonda β-thal taşıyıcılığının görülme sıklığı %8 ve orak hücre özelliği için %1 idi; β-thal özelliği için coğrafi dağılım son derece heterojendi. Çoğunlukla Kuzey Yunanistan'da çok düşük (<%5) görülme sıklığına sahip, Karditsa bölgeleri ve Rodos, Kıbrıs, Korfu, Midilli ve diğer adalarda orta (%5-9,9), yüksek (%10-14,9) ve çok yüksek (>%15) görülme sıklığına sahip bölgeler vardı. (Şekil 2).

Arta bölgesindeki mikro popülasyon çalışmalarında bölgenin farklı köyleri arasında β-thal taşıyıcılığının görülme sıklığındaki geniş farklılıklar ilgi çekiciydi (8).

Geçmişte sıtmanın Yunanistan'ın birçok bölgesinde endemik olmasına rağmen, orak hücre özelliğinin yalnızca beş bölgede tespit edilmesi ilgi çekicidir. Şekil 2'de gösterildiği gibi bu bölgelerde orak hücre özelliğinin yaygınlığı %4,5 ile %23 arasında değişmektedir.

β-talasemi hastalığı yükünün büyüklüğünü değerlendirmek için, 1963-72 döneminde doğan beklenen etkilenmiş yenidoğanların toplam sayısı, Yunanistan'daki toplam yıllık canlı doğum sayısında, β-talasemi vakalarının %8'i esas alınarak beklenen yıllık etkilenen yenidoğan oranı endeksi kullanılarak tahmin edildi.

Yunanistan için bu endeks 100.000 canlı doğumda 160 hastaydı. Bu dönemde yıllık doğum oranı ~150.000 idi ve beklenen etkilenen yenidoğanların oranı 240-250 idi; dolayısıyla on yıllık süre için beklenen toplam hasta sayısı ~2.500 β-talasemili yenidoğandı. Bu rakam NHS için çok yüksek bir yük olarak değerlendirildi. Talasemiden etkilenen yenidoğanların 10 yıllık dönemde beklenen yıllık doğum oranları ülkenin her bölgesi için ayrı ayrı hesaplanarak benzer rakamlara ulaşıldı.

Bu bulgulara dayanarak NHS, etkilenen çocukların tedavisi için ulusal bir program başlattı ve hastanemizden başlayarak başlangıçta Çocuk hastanelerinde Talasemi Birimleri düzenledi (15). Yıllar sonra yetişkin hastalar için yönelik Talasemi Birimleri hematoloji birimleriyle birleşti. Şu anda Yunanistan'daki tüm β-talasemiyi kapsayan 30'dan fazla talasemi ünitesi organize edilmiştir.

β-thal- taşıyıcılığının epidemiyolojisi sabit kaldığından, Yunanistan'da daha fazla kapsamlı epidemiyolojik çalışma düzenlenmemiştir. 1987'de yayınlanan, 64.814 kişiden oluşan bir popülasyonda yapılan büyük bir çalışma, erken dönemdeki çalışmalara benzer bulgular bildirmiştir (16).

## β-TALASEMİ TAŞICILARININ MOLEKÜL TEMELİ

β-thalaseminin moleküler temeline ilişkin dünya çapındaki çalışmalar, 300'den fazla β-globin gen varyantını tanımladı. β zincir sentezindeki bozulma derecesine bağlı olarak bu varyantlar dört fenotipte sınıflandırılır: i) β zincir sentezinde toplam eksiklik olan βo; ii) β+, ciddi bozulmayla birlikte; iii) hafif bozukluklu β++; ve iv) β zincir sentezinde çok hafif bozulma ile birlikte çok hafif, β+++ veya β sessiz (βsil). Çok hafif varyantlar klasik taramada gözden kaçabilir.

Dünya çapındaki çalışmalar, her popülasyonda yalnızca birkaç varyantın, ülke popülasyonunun β-thal özelliğinin %80'inden fazlasını kapsadığını gösterdi; dolayısıyla bu varyantlar ülkeye özgü β-globin gen varyantları olarak nitelendirilmektedir (5).

Yunan β-thal heterozigotlarında β-globin gen varyantlarının tipi, ciddiyeti ve görülme sıklığı üzerine bugüne kadar yayınlanmış üç çalışmanın sonuçlarını kısaca gözden geçireceğiz.

Bu çalışmalarda β-globin gen varyantlarının tanımlanmasında standart moleküler yöntemler kullanılmıştır. Nükleotid problarının genomik DNA'ya nokta-blot hibridizasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) prosedürü ile çoğaltılması, çoğaltılmış DNA'nın doğrudan dizilenmesi ve gen haritalaması yoluyla tanımlanmışlardır.

Üç çalışmanın birleştirilmiş verileri, 6.702 β-tal heterozigottan oluşan bir kohortu kapsamaktadır. β-globin gen varyantlarının tipi, ciddiyeti ve görülme sıklığı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Üç çalışmanın her birindeki β-tal-heterozigotların sayısı şöyleydi: 348; Kattamis ve arkadaşları 348;1990 (17); Bousiou ve ark.'da 3.796. 2008(18); ve Kattamis ve ark.'da 2.558. 2022 (19) 6.702 β-tal heterozigottan oluşan kohortun tamamında toplam 30 β-globin gen varyantı tanımlandı. İkisi hariç tümü tek nokta varyantlarıydı. Çoğunluk şiddetli fenotipler olarak kabul edildi, βo (16 varyant), β+ (8 varyant); ve geri kalan hafif fenotipler, β++(3 varyant) ve βsil (3 varyant).

Yunan toplumuna özgü olarak karakterize edilen >%5 sıklığa sahip en yaygın varyantlar şunlardı: %41,49 görülme sıklığı ile IVSI-110G>A (β+); CD39C>T (βo), görülme sıklığı %18,27; IVSI IVSI-1 G>A (βo), görülme sıklığı %12,54; IVSI-6T>A (β++), görülme sıklığı, %8,93; ve IVSII-745G>A (β+), görülme sıklığı %5,8. Beş varyant tüm kohortun %87,60'ını kapsıyor.

Tablo 1'de, görülme sıklığı %3,07-0,79 arasında değişen, oldukça yaygın olan 7 varyanttan oluşan ilginç bir alt grup daha bulunmaktadır. Bunların arasında çok hafif iki varyant vardır: -87C>G ve -101C>T ve en ilginç yeni varyant olan IVSI-5G>A , %0,85 görülme sıklığı ile artı Korfu delta varyantı (β+). Şu ana kadar bu varyant yalnızca β-tal heterozigotlarda ve homozigot ve çift heterozigot Yunan hastalarda rapor edilmiştir (19,20). Bu varyant ilk olarak bizim ünitemizde homozigot bir hastada tanımlandı.(21)

Sonuç olarak, Yunanistan'daki β-tal heterozigotların moleküler temeli temel olarak ciddi βo ve β+ globin gen varyantlarıyla ilişkilidir. Bu da temel olarak transfüzyona bağlı talasemi majör βo/βo, βo/β+, β+/β+'nın ciddi klinik fenotipine sahip homozigot hastalar demektir ve Yunanistan'daki β-tal hastalarının yaklaşık %80'ini kapsar (22).

## TARTIŞMA

β-thal taşıyıcıların epidemiyolojisi, β-talasemi anemisinin yaygın olduğu ülkelerde sağlık üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için bir indeks olarak kullanılmış ve hâlen de kullanılmaktadır. Bu amaçla, etkilenen yenidoğanların beklenen yıllık doğum oranını tahmin etmek için β-thal özelliğinin görülme sıklığı kullanılır. Bu indeks, 1.000 veya 100.000 canlı doğum başına etkilenen yenidoğan sayısı olarak ifade edilir (1,2).

Yunanistan'da önleme programının uygulanmasından önce bu endeksin 1.000 canlı doğumda 1,6 veya 100.000 canlı doğumda 160 etkilenen yenidoğan olduğu tahmin ediliyordu. 90'lı yılların ortalarında önleme programının entegrasyonundan bu yana bu endeks yalnızca 1.000'de 0,1'e veya 100.000 canlı doğumda 10'a düşürüldü (1,2)

β-thal taşıyıcıların epidemiyolojisinin sabit kaldığına dair güçlü kanıtlar bulunduğundan, Yunanistan'da β-thal özelliğinin epidemiyolojisi üzerine başka bir çalışma düzenlenmemiştir. Bununla birlikte, son yıllarda kırsal alanlardan kentsel alanlara önemli miktarda insan akışı olduğundan, β-thal özelliğinin coğrafi dağılımında farklılıklar olması beklenmektedir.

Yunanistan'da başta β-talasemi anemisi olmak üzere epidemiyolojiyi etkileyebilecek diğer bir faktör de son zamanlarda Arnavutluk'tan (kuzeybatıda) ve İran, Pakistan, Filipinler ve diğer doğu ülkelerinden gelen göçmen hasta akınıdır.

6.702 Yunan β-thal heterozigotunda β globin gen varyantlarının moleküler karakterizasyonundan elde edilen bulgular büyük ilgi çekicidir. β-thal taşıyıcılarının moleküler karakterizasyonu hem önleme hem de tedavi programlarını geliştirdi.

Önleme programıyla ilgili olarak, Her iki ebeveynin β-gen varyantlarına dayanan implantasyon öncesi tanı, ebeveynlere kesin genetik danışmanlık; doğum öncesi tanının 15. gebelik haftasından 12. gebelik haftasına aktarılması; hızlı ve kesin doğum öncesi teşhis yoluyla β-gen varyantlarının tanımlanmasına izin verildi

Tedavi göz önüne alındığında, tanı sırasında hastanın genotipinin moleküler karakterizasyonu ile desteklenen ebeveynlerdeki β gen varyantlarının tanımlanması, tedavi seçimine rehberlik eden linik fenotipin şiddetinin tahmin edilmesini ve izlenmesini kolaylaştırır

Deneyimlerimize göre tanıda genotip karakterizasyonu, Talasemi İntermedia (TI) hastalarının kesin tanısına büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Bu hastalarda genotip hafif β++ veya çok hafif βsil varyantlarından birini içerir; βsil -101G>T (23), β+1480 C>G(24) ve β++ -87G>C .Yaygın hafif β++ IVSI-6T>A, özellikle α βo varyantıyla birleştirildiğinde her zaman TI ile ilişkili değildir.

β-talasemi hastalığının epidemiyolojisi ve moleküler temelleri üzerine yapılan çalışmalar, β-talasemi anemisinin bir ülkedeki sağlık hizmetleri üzerindeki yükü hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Sağlık üzerindeki yükün kesin olarak değerlendirilmesi temel olarak β-talasemi hastalarının epidemiyolojisi ile ilgilidir; sık transfüzyonlarla yapılan tedavi sağkalımı uzattığı için bu dinamiktir. O tarihten bu yana, bir ülkede β-talasemi hastalarının prevalansının tahmini, kural olarak yıllık veya 2-5 veya daha fazla yıllık aralıklarla β-talasemili hastaların ulusal kayıtlarına paralel olarak yürütülen gerçek zamanlı bir olaydır.

Yunanistan'da 2010 ve 2015 yıllarında β-talasemi, hemoglobinopati H hastalığı (HH) ve orak hücre hastalığı hakkında iki ulusal araştırma gerçekleştirilmiştir( 25). β-talasemi ve HH için bu araştırmaların bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

β-talasemi, majör ve intermedia (TM/TI) hastalarının toplam sayısı 2010'da 3.721'di. 2015 de %14,9'luk bir azalma ile 2752 oldu. Buna karşılık HH hastalığı olan hasta sayısı +%20 artış ile 178'den 213'e çıktı. Ayrıca, 2010 yılında β-talasemi görülme sıklığı tahmini 100.000 kişi başına 35,7 iken, 2015 yılında 100.000 kişi başına 26,2 idi. 1990 yılında β-talasemi görülme sıklığına ilişkin keyfi bir tahmine göre, 5.500 hasta tespiti ile ile görülme sıklığı 100.000 de 52,3 bulundu. (Yayınlanmamış veriler).

Yukarıdaki veriler, Yunanistan'da β-talasemi hastalarının görülme sıklığının kademeli olarak azaldığını açıkça göstermektedir. Bunun temel nedeni, çıktının sabit kalırken yıllık yeni hasta girdisini en aza indiren uzun süredir devam eden etkili önleme programından kaynaklanmaktadır. β-talasemi insidansının giderek azalması, Yunanistan'daki β-talasemi yükünün göreceli olarak azalmasıyla ilişkilidir. Buna karşılık, herhangi bir önleme programının bulunmadığı hemoglobinopati H hastalığı beş yılda %20 arttı.

Sonuç olarak, şu andaki ve yakın gelecekteki deneyimlerimize göre, β-talaseminin yaygın olduğu bir popülasyonda β-talasemi yükünü en aza indirmek için en etkili yöntem, etkili tedavi programlarını eşit derecede etkili bir önleme programıyla desteklemektir. Aksi halde, sadece etkin bir tedavi programı tek başına β-talasemi görülme sıklığını ve hastalığın yükünü giderek artıracaktır. Şu anda bu durumun gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerin çoğunda mevcut olduğu görülmektedir.

## KAYNAKÇA


1. Kattamis C . Efficacy of prolonged implementation of national programs for prevention and treatment of β-thalassemia patients. The Greek experience. *J Hematol Transf* 2016;5(2):1066-71.
2. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol*. Apr 2013;90(4):313-22.
3. Kattamis C . *Screening for hemoglobinopathies*. Bickel H, Guthrie R, Hammersen G, Eds Neonatal screening for inborn errors of metabolism Springer Berlin Heidelberg; 137-147.
4. Schizas N, Tegos A, Voutsadakis G, et.al. The incidence and distribution of β-thalassemia and abnormal hemoglobins in Greece. *Hell Armed Forces Med Rev*. 1977;11:197-203.
5. Weatherall DJ,Clegg IB. *The thalassemia syndromes*. 4 ed. Blackwell Science Oxford; 2001.
6. Malamos B, Fessas P, Stamatoyannopoulos G. Types of thalassaemia-trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. *Br J Haematol*. Jan 1962;8:5-14.
7. Barnicot NA, Allison AC, Blumberg BS, et al. Haemoglobin types in Greek populations. *Ann Hum Genet*. Feb 1963;26:229-36.
8. Fraser GR, Stamatoyannopoulos G, Kattamis C, et al. Thalassemias, Abnormal Hemoglobins and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in the Arta Area of Greece: Diagnostic and Genetic Aspects of Complete Village Studies. *Ann N Y Acad Sci*. Oct 7 1964;119:415-35.
9. Kattamis C, Haidas S, Metaxotou-Mavromati A, et.al Beta-thalassaemia, G-6-PD deficiency, and atypical cholinesterase in Cyprus. *Br Med J*. Aug 19 1972;3(5824):470-1.
10. Kattamis C ,Lagos P, Metaxotou-Mavromati A, et.al. . Iron deficiency, G-6PDd, β- thalassemia and sickle cell trait in Europe. *Hell, Armed Forces Medical Review* 1977;11:191-196.
11. Choremis C, Fessas P, Kattamis C, et al. Three inherited red-cell abnormalities in a district of Greece. Thalassaemia, sickling, and glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Lancet*. Apr 27 1963;1(7287):907-9.
12. Stamatoyannopoulos G, Fessas P. Thalassaemia, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, Sickling, and Malarial Endemicity in Greece: A Study of Five Areas. *Br Med J*. Apr 4 1964;1(5387):875-9.

13. Kattamis C, Efremov G, Pootrakul S. Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detecting beta-thalassaemia trait. *J Med Genet*. Aug 1981;18(4):
14. Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Wood WG,et.al. The heterogeneity of normal Hb A2-beta thalassaemia in Greece. *Br J Haematol*. 1979 may;42(1):109-23.
15. Kattamis C, Sofocleous C, Ladis V, Kattamis A. Athens University thalassemia expertise unit: evolution, structure, perspectives and patients' expectations. *Georgian Med News*. Sep 2013;(222):94-8.
16. Tegos C ,, Voutsadakis A Paleologou et.al. . The incidence and distribution of thalassemia in Greece ( a study on 64,814 recruits. *Hell Armed Forces Med Rev*. 1987;(21):27-36.
17. Kattamis C, Hu H, Cheng G, et al. Molecular characterization of beta-thalassaemia in 174 Greek patients with thalassaemia major. *Br J Haematol*. Mar 1990;74(3):342-6.
18. Boussiou M, Karababa P, Sinopoulou K,et.al. The molecular heterogeneity of beta-thalassemia in Greece. *Blood Cells Mol Dis*. May-Jun 2008;40(3):317-9.
19. Kattamis C, Skafida M, Delaporta P, et al. Heterozygosity of the Complex Corfu delta0beta+ Thalassemic Allele (HBD Deletion and HBB:c.92+5G>A) Revisited. *Biology (Basel)*. Mar 11 2022;11(3)doi:10.3390/biology11030432
20. Wainscoat JS, Thein SL, Wood WG, et al. A novel deletion in the beta-globin gene complex. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;445:20-7.
21. Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Kanavakis E, et. al. The Corfu delta beta thalassaemia mutation in Greece: haematological phenotype and prevalence. *Br J Haematol*. Oct 1991;79(2):302-5.
22. Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Ladis V,et.al.. The clinical phenotype of beta and delta beta thalassemias in Greece. *Eur J Pediatr*. Oct 1982;139(2):135-8.
23. Maragoudaki E, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, et al. Molecular, haematological and clinical studies of the -101 C --> T substitution of the beta-globin gene promoter in 25 beta-thalassaemia intermedia patients and 45 heterozygotes. *Br J Haematol*. Dec 1999;107(4):699-706.
24. Maragoudaki E, Vrettou C, Kanavakis E, et.al. Molecular, haematological and clinical studies of a silent beta-gene C-->G mutation at 6 bp 3' to the termination codon (+1480 C-->G) in twelve Greek families. *Br J Haematol*. Oct 1998;103(1):45-51.
25. Voskaridou E, Kattamis,A. Frangodimitri E, et. al. National Registry of haemoglobinopathies in Greece: update demographic current trends in affected births and causes of mortality. . *Annals Hematology*. 2019;98:55-66.

**A.Resimlerin Açıklaması.**

Şekil 1. Yunanistan'da 60'lı ve 70'li yılların başlarında β-talasemi heterozigotlarının taranması ve tanısına yönelik laboratuvar süreci algoritması.

Şekil 2. Yunanistan'da β-talasemi taşıyıcılığının epidemiyolojisi ve coğrafi dağılımı.

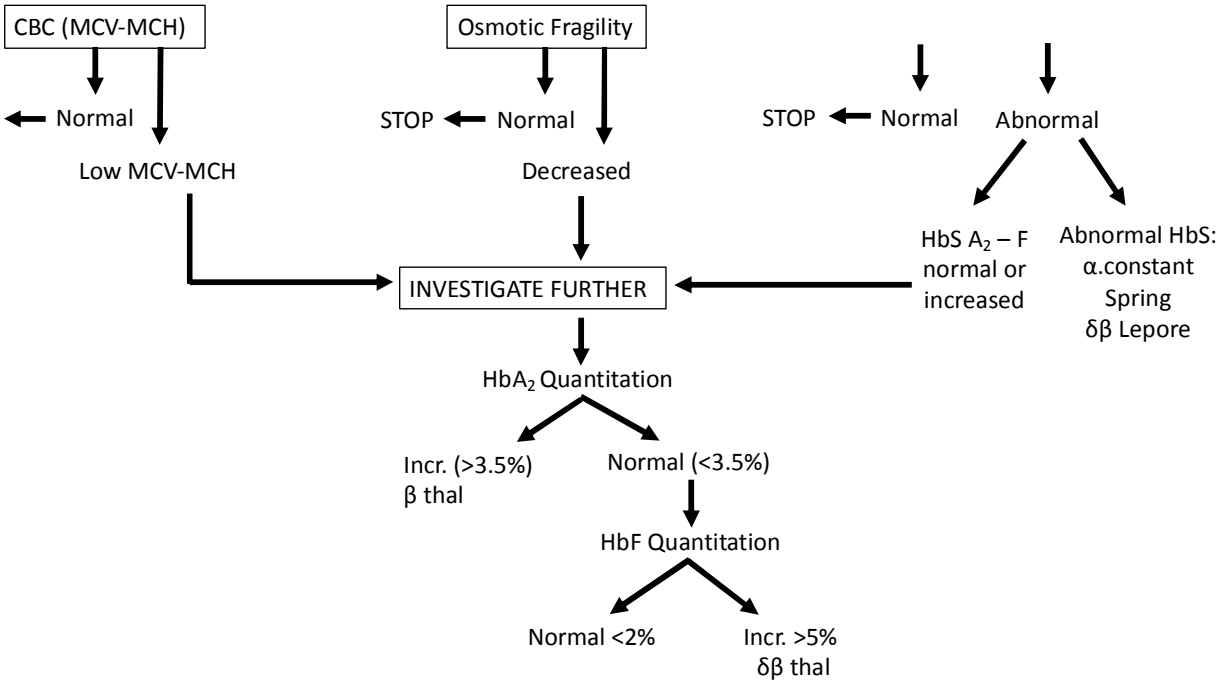
( • geçmişte sıtma endemikliğinin yüksek olduğu bölgelerde orak hücre taşıyıcılığının bir arada bulunduğu bölgeleri temsil eder )

**B. Tabloların Açıklaması**

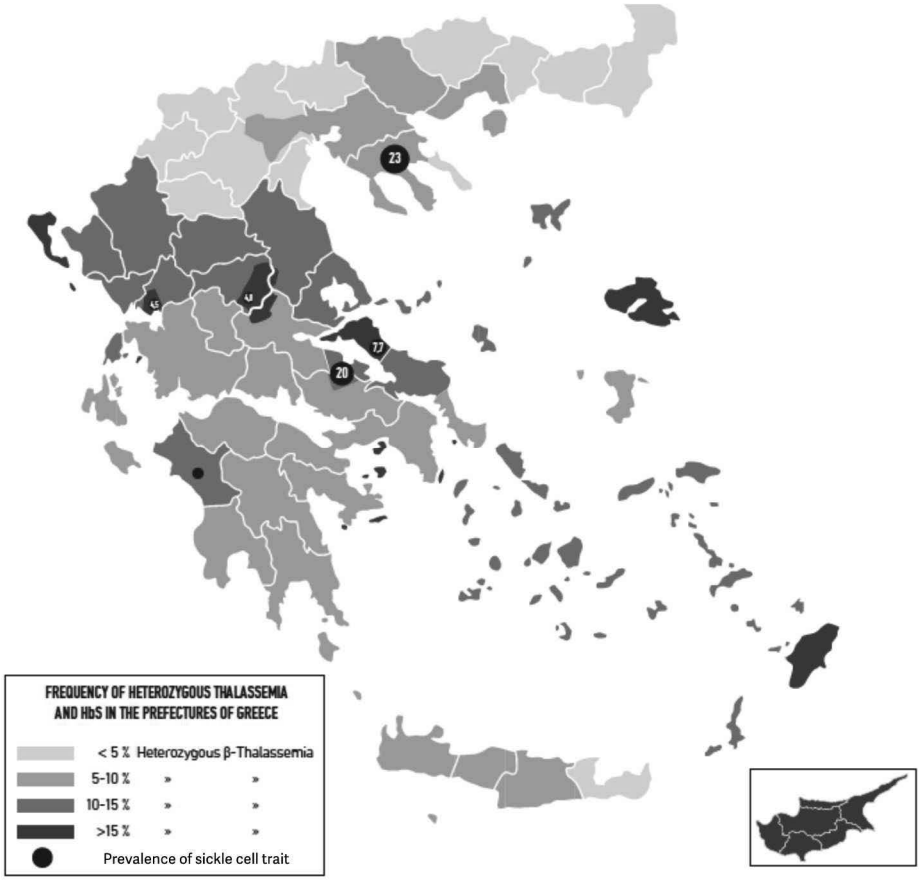
Tablo 1. 6.702 Yunan β-talasemi heterozigotunda β-globin gen varyantlarının tipi, fenotipi ve görülme sıklığı: üç yayından elde edilen veriler (17-19.)

Tablo 2. 2010 ve 2015 yıllarındaki iki Yunan ulusal araştırmasında bildirilen β-talasemi major ve intermedia ile hemoglobinopati H hastalığının yaygınlığı..[25]

***Şekil 1.*** *Yunanistan'da 60'larda ve 70'lerin başında β-thal heterozigotların taranması ve tanısına yönelik laboratuvar süreci algoritması.*




***Şekil 2.*** *1963-72 yılları arasında Yunanistan'da β-talasemi taşıyıcılığının epidemiyolojisi ve coğrafi dağılımı. (•geçmişte sıtma endemikliğinin yüksek olduğu bölgelerde orak hücre taşıyıcılığının bir arada bulunduğu bölgeleri temsil eder.)*



***Tablo 1.*** *6.702 Yunan β-talasemi heterozigotunda β-globin gen varyantlarının tipi, fenotipi ve görülme sıklığı: üç yayından elde edilen veriler. (17-19)*

| | **β-gene varyant** | **Fenotip** | **Olgu sayısı** | **Sıklık (%)** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | IVSI-110 G>A | $\beta^{+}$ | 2781 | 41.49 |
| 2 | CD39 C>T | $\beta^{0}$ | 1225 | 18.77 |
| 3 | IVSI-1 G>A | $\beta^{0}$ | 839 | 12.54 |
| 4 | IVSI-6 T>A | $\beta^{++}$ | 599 | 8.43 |
| 5 | IVSII-745 C>G | $\beta^{+}$ | 389 | 5.8 |
| | **Toplam ilk 1-5 varyant** | | **3.835** | **87.6** |
| 6 | IVSII-1 G>A | $\beta^{0}$ | 206 | 3.07 |
| 7 | cd6 (- A) | $\beta^{0}$ | 134 | 1.99 |
| 8 | -87 C>G | $\beta^{++}$ | 113 | 1.68 |
| 9 | -101 C>T | $\beta^{sil}$ | 105 | 1.56 |
| 10 | IVSI-5 G>A \| δ° Corfu | $\delta^{0}\beta^{+}$ | 57 | 0.85 |
| 11 | CD5 (- CT) | $\beta^{0}$ | 53 | 0.79 |
| 12 | CD8 (- AA) | $\beta^{0}$ | 53 | 0.76 |
| | **Toplam ilk 6-12 varyant** | | **721** | **10.75** |
| | **Toplam ilk 1-12 varyant** | | **6.554** | **97.8** |
| | Nadir mutasyonlar (0.5-0.1%) | $4\beta^{0}$, $1\beta^{+}$, $1\beta^{++}$,$2\beta^{sil}$ | 128 | 1.91 |
| | Çok nadir mutasyonlar (<0.1%) | $6\beta^{0}$, $4\beta^{+}$ | 20 | 0.29 |
| | **Toplam ilk 1-30 varyant** | **$16\beta^{0}$ ,$8\beta^{+}$ ,$3\beta^{++}$ ,$3\beta^{sil}$** | **6702** | **100** |

***Tablo 2.*** *2010 ve 2015 yıllarındaki Yunan kayıtlarına göre β-talasemi major ve intermedia ile hemoglobinopati H hastalığının yaygınlığı.25*

| Talasemi tipi | olgular | | farklılık | | Prevalans – 100.000 kişi başına düşen hasta sayısı | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2010 | 2015 | olgular | % | 2010 | 2015 |
| TM | 2485 | 2019 | -466 | -16% | | |
| TI | 756 | 660 | -96 | -13% | | |
| TM + TI | 3241 | 2759 | -472 | -14.9% | 35.7 | 26.2 |
| HH | 178 | 213 | +35 | +20% | 1.64 | 1.96 |

Açıklama TM: β- thalassemia major; TI: β-thalassemia intermedia; HH: Hemoglobinopathy H hastalığı

**Yazışma adresi:**
Christos Kattamis – ckatamis@med.uoa.gr , christos.kattamis@gmail.com
Mail address: Christos Kattamis 41 Themistocleous Street,Alimos 17455, Greece

# BULGARİSTAN'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Atanas Banchev[1,2], MD, PhD, Simona Simeonova[2], MD Katya Sapunarova[3], MD, PhD*
*1. National Haematology Hospital, Sofia, Bulgaria*
*2. Expert center for Haemophilia and Thalassemia, University Hospital "Tsaritsa Giovanna – ISUL", Medical University – Sofia, Bulgaria*
*3. Haematology department University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria, Medical University – Plovdiv, Bulgaria*

## ÖZET

Son yirmi yılda Bulgaristan'da transfüzyona bağımlı beta-talasemi (TBT) hastalarının tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Mevcut derlemede Bulgar TBT hastalarının epidemiyolojisi, genetiği ve tedavi değerlendirmeleri tartışılmaktadır. Talasemi alanında kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve endokrinolojik komplikasyonlar açısından yürütülen son araştırma ve çalışmalara özel önem verilmektedir. Son olarak, Bulgaristan'da TBT'li hastaların bakımının iyileştirilmesine yönelik gelecekteki olanaklar tartışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Bulgaristan

## GİRİŞ

Son yirmi yılda transfüzyona bağımlı beta-Talasemi (TBT) hastalarının tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedildi. Oral demir şelatörlerinin kullanımı ve spesifik organ aşırı demir yükünün ölçümü için invaziv olmayan teknolojilerin geliştirilmesi, talasemi majör hastalarının prognozunu önemli ölçüde ve olumlu yönde değiştiren iki büyük ilerlemeyi temsil etmektedir (1). Bulgaristan'da bölgesel düzeyde bu gelişmeler tarihsel olarak sosyalist rejimden liberal rejime geçişin siyasi dönemiyle örtüşüyordu. Berlin duvarının yıkılması, Bulgaristan'daki TBT hastalarının uluslararası standartlara göre tedavi edilmesine olanak sağladı.Mevcut derlemede Talasemi tedavisinin güncel durumu ve Bulgaristan Cumhuriyeti'nde son 20 yılda elde edilen ilerlemeler tartışılmaktadır.

## BULGARİSTAN'DA BETA TALASEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Bulgaristan'daki beta-talasemi ulusal epidemiyoloji kaydına göre (2) ülkede 270 TBT hastası bulunmaktadır; bunların %52,22'si erkek ve %47,78'i kadın olup, yaşları 0,5 ila 65 yaş arasındadır. TBT'nin standartlaştırılmamış yaygınlığı 100.000 kişide 3,66'dır. Heterozigot beta-talasemi (talasemi minör) görülme sıklığı farklı kaynaklara, bölgelere ve tespit yöntemlerine göre %0,5 ile 19 arasında değişmektedir (3). Şu anda Bulgar nüfusu arasında beta-talasemi sıklığının yaklaşık olarak %3 olduğu varsayılmaktadır. (4)Dolayısıyla sıklık kuzey İtalya ve kuzey Yunanistan (5) ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Şu anda Akdeniz bölgesinin periferinde yer almasına rağmen, halk arasında beta-talasemi özelliğinin bu kadar yüksek oranda bulunması, Bulgar ulusunun karmaşık tarihi geçmişini yansıtmakta ve halkının otokton kökenini doğrulamaktadır (6).

Bulgar talasemi hastalarının genetiği son yirmi yılda kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve en yaygın mutasyonun talasemi taşıyıcılığı olan hastaların yaklaşık %31'inde tespit edilebilen IVS1-110G>A olduğu ve bunu %20 ile bo39C>T takip ettiği öne sürülmüştür. (şekil 1, 2) (7). Konjenital anemili Bulgar ailelerin genetik analizinde sıklıkla bulunan talasemi mutasyonları HbO-Arabia, HbG-Coushatta, HbS, Hb Knossos, Delta beta-talasemi, (7) Hemoglobin-Lepore (8) gibi ayrıca otozomal dominant Hb Stara Zagora ve Hb Jambol gibi hemoglobin varyantları da bulunmaktadır. Orak hücreli anemi ve alfa talasemi, Bulgar genetik havuzu için tipik değildir (9).

## TALASEMİ MERKEZLERİ

Bulgaristan'da TDT'li hastaların tamamı Sofya, Plovdiv, Varna ve Plevne'deki üniversite hastanelerinde bulunan pediatrik hematoloji ve klinik hematolojiye yönelik 7 bölümde bir arada tedavi ediliyor. Bu bölümlerin 3'ünde talasemi hastalarının kapsamlı tedavisi için sorumlu uzman merkezler bulunmaktadır; biri Varna'da hem yetişkinleri hem de çocukları tedavi etmektedir ve ikisi Sofya'dadır; biri yetişkinleri ve biri çocukları tedavi etmektedir (10). Bu merkezlerde hastalar hematolog, pediatrik hematolog, genetik uzmanları, endokrinologlar, kardiyologlar, gastroenterologlar, nefrologlardan oluşan multidisipliner ekipler tarafından düzenli olarak tedavi edilmektedir. İki yılda bir, tüm multidisipliner ekipler, hastaların son ihtiyaçlarını, kılavuzları, tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikleri vb. tartışmak üzere üç günlük bir uzman toplantısında bir araya gelir. (11).

## Tedaviye Erişim

Tüm TBT hastaları, tedavi ve ilgili komplikasyonlarla ilgili durumlarda herhangi bir ücret ödemeden faydalanır. Bilinen 3 şelatörün tümü temin edilmekte ve hastaların kullanımına sunulmaktadır. Hastalar ayrıca deferipron ve deferoksaminden oluşan kombinasyon tedavisi ile de tedavi edilebilir (12).

Şelasyon tedavisi, ülkede yöntem açısından referans merkezi sayılan Sofya'da tek bir radyoloji merkezinde MRI T2* ile izlenmektedir (13).

Tek küratif tedavi yöntemi olarak kemik iliği nakli, tarihsel olarak 2005 – 2010 yılları arasında Bulgar bir nakil ekibi tarafından çocuklarda denenmiş, ancak sonuçlar olumlu olmadığından kemik iliği nakli düşünülen ardışık hastaların tümü İtalyadaki merkezlere gönderilmektedir.

TBT'li hastalara üreme programlarına erişim hakkı tanınmakta ve şu anda eşlerinden birinin TBT hastası olduğu ailelerin çoğu, çocuk sahibi olma şansına sahip olmaktadır.

## Son Yıllardaki Bilimsel Çalışmalar

Son 20 yılda TDT'ye olan bilimsel ilgi muazzam bir gelişme ve ilerlemeye işaret etti. TBT'li hastaları tedavi eden tüm üniversite birimlerindeki araştırmacılar, hastalığın patogenezi ve tedavisinin farklı yönlerine odaklanan tek ve çok merkezli çalışmalar tasarlamaktadır.

2008 yılında Marinov ve arkadaşları ağır beta talasemili çocuklarda transfüzyon öncesi ve sonrası egzersiz performansını analiz etmişlerdir (14). Tek merkezli kontrol çalışmasına TBT'li 11 çocuk ve kapsamlı solunum fonksiyon değerlendirmesi ve koşu bandında artan egzersiz testi ile değerlendirilen yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 11 kontrol dâhil edildi. Araştırmacılar, TBT'li çocuklarda transfer faktörünün ciddi şekilde azaldığı ve egzersiz performans bozukluğu sonucuna vardı. Transfüzyondan sonra hemoglobin konsantrasyonundaki kısa süreli değişiklikler, egzersiz performansında anlamlı iyileşme ile ilişkilidir.

2011 yılında Chakarov ve arkadaşları, kardiyak ve pulmoner fonksiyondaki erken değişikliklere dayalı hemodinamik riski belirlemek amacıyla, β-talasemili çocuklarda kardiyopulmoner hasarın ciddiyetini demir yükünün süresi ve derecesi ile ilişkili olarak araştırdılar. Çalışmada erken teşhis ve tedavisine yönelik bir model oluşturulması ile kalp ve akciğer hasarının önlenmesi amaçlandı. Analiz edilen grup, tümü on yaşından büyük ve rastgele seçilen ve tümü aylık hemotransfüzyon ve şelasyon tedavisi (Deferoksamin, Deferripron, Deferasiroks) alan TBT'li 56 çocuktan oluşuyordu. Bu hastaların kardiyak durumunun dinamik bir değerlendirmesi, ana ekokardiyogram parametreleri analiz edilerek yapıldı. Miyokarddaki aşırı demir yükü seviyeleri ile Karaciğer aşırı demir yükünün değerlendirilmesi ile yapısal ve fonksiyonel bir bağlantı da belirlendi. R2* MRI ve T2* MRI ile değerlendirildirildiğinde, daha erken ve daha şiddetli karaciğer hasarını gösterdi. Miyokarddaki aşırı demir yükü ile karaciğer arasında bir korelasyon kurulurken bu ikisinin her zaman bağlantılı olmadığı ortaya çıktı. Ayrıca miyokardiyal siderozun genetik riskini öngörmek amacıyla GSTM1 ve GSTT1 ilk kez Bulgaristan'da incelendi. Ülkede ilk kez ferritin ve prohepsidin düzeyleri arasında korelasyon belirlendi. β-talasemiden muzdarip hastaların akciğer durumu incelendi ve solunum yetmezliği türleri belirlendi. Çalışma aynı zamanda pulmoner hipertoninin kalp yetmezliğine yol açan ek bir ağırlaştırıcı faktör olarak rolünü de ortaya koydu. T2* MRI, şelasyon tedavisini optimize etme olanağı sunan önerilen tedavi rejimleri için temel olarak kullanıldı. Bu çalışmaya dayana-

rak, β-talasemili hastaların izlenmesi için ekokardiyografi artık Bulgaristan'da rutin olarak kullanılmakta ve şelasyon tedavisi için optimal varyantlar sunulmaktadır. Sonuçlar, TBT'li diğer hastalar için tedavi stratejisinin belirlenmesinde bir temel oluşturmaktadır. Araştırma, BTM'li Bulgar çocukların neredeyse 1/3'ünün sistolik sol ventriküler fonksiyonda azalma gösterdiğini, bunun aslında talasemik kardiyopatinin geç bir belirtisi olduğunu ortaya çıkardı (15). Ganeva ve arkadaşlarının 2023 yılındaki çağdaş bilimsel çalışması ise tam tersine, TBT'li genç asemptomatik hastalarda kalp fonksiyonundaki erken miyokard değişikliklerinin saptanmasına ve bunların modern ekokardiyografik teknikler ve parametreler ile bazı mikroRNA'lar kullanılarak teşhis edilip edilemeyeceğine odaklandı. Vaka kontrol çalışması; hastayla cinsiyet ve yaş açısından eşleşen 56 sağlıklı control ve bazı mikroRNA'ların kalp hasarıyla ilişkili olduğu düşünülen 26 TBT hastasını içeriyordu. RQ has-miR-30a-5p'nin önemli ölçüde daha düşük ekspresyonunun yanı sıra has-miR-150-5p'nin önemli ölçüde daha yüksek ekspresyonu, gelecekte artan kardiyovasküler riskle ilişkilendirilebilir. Bir sonraki görev, bu hipotezi test etmek için gelecekte hastaları takip etmektir. MikroRNA'ların araştırılması henüz deneysel aşamada olduğundan klinik pratikte güvenilirliğinin doğrulanması için çok sayıda hastayı kapsayan daha geniş klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. (16).

Daha sonra Georgiev ve arkadaşları, β-TBT'li yetişkin hastalarda serum ferritin konsantrasyonu ve karaciğer MRI T2* dinamikleri yoluyla karaciğer aşırı demir yükünün azaltılmasını incelediler. 2011 – 2014 yılları arasında gerçekleştirilen bu prospektif çalışmaya TDT'li 46 hasta dâhil edildi (erkek/kadın oranı =1:1, ortalama yaş 33,2±10,9 yıl). Hastaların 21'i (%45,7) deferasiroks, 17'si ( %37'si deferipron ile ve 8'i (%17,3) deferoksamin ile kombinasyon halinde deferipron ile tedavi ediliyordu. Hastalar başlangıçtaki ferritin düzeylerine ve karaciğer MRG T2*'ye göre 3 gruba ayrıldı. Analiz, 4 yıl içinde çağdaş şelasyon tedavisinin uygulanmasının ve tedaviyi değerlendirme kolaylığının, çalışılan tüm gruplarda karaciğer aşırı demir yükünde anlamlı iyileşmeye yol açtığını gösterdi. (12).

TBT'li çocuk ve yetişkinlerde böbrek fonksiyonu 2018 yılında Stoyanova ve ark. tarafından incelenmiştir. 18'i çocuk ve 26'sı yetişkin olmak üzere toplam 44 hasta, hasta düzeyi ve yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile böbrek ultrasonu, protein ölçümü, mikroalbümin, β2-mikroglobulin, NGAL, NAG'nin sabah ilk idrarında ölçümü ve bu proteinlerin boşaltım kreatininiyle ilişkisi dâhil olmak üzere nefrolojik muayene ile değerlendirildi. Erken böbrek hasarına yönelik modern, invaziv olmayan idrar belirteçlerinin kullanıldığı çalışma, TBT hastalarında tübüler fonksiyonda çok erken anormalliklerin yanı sıra hastalar ve kontrollerde β2-MG ve NGAL değerlerinde belirgin farklılıklar tespit etti ve idrar belirtecı NGAL istatistiksel anlamlılık gösterdi. Üriner NGAL, sadece transfüzyona bağlı anemilerde tübülopatilerin erken göstergesi değil, aynı zamanda akut ve kronik hastalıkların seyrinde böbrek tutulumunun da bir belirtecidir. Sonuçlar, TBT hastalarında hiperfiltrasyon ve I derece böbrek yetmezliği olduğunu doğrulamaktadır. Hasta ve kontrollerde albüminüri ve proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Hiperfiltrasyon ve albüminüri bu hastalarda böbrek yetmezliğinin başlaması ve ilerlemesi açısından iki bağımsız risk faktörüdür (17).

Sapunarova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TBT'li hastalarda mineral kemik yoğunluğu ve kemik metabolizması değerlendirildi. (18). Çalışmada 62 TBT hastasında ve 30 sağlıklı kontrolde sklerostin, osteokalsin, beta-crosslaps, osteoprotegerin ve nükleer faktör kappa-B ligandının (sRANKL) reseptör aktivatörü serum seviyeleri değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için lomber omurga ve femur boynu kullanıldı. Transfüzyona bağımlı beta-talasemi hastalarının sklerostin düzeyi (ortalama 565,50 pmol/L), sağlıklı kontrollere (ortalama 48,65 pmol/L, s.001) göre oldukça yüksekti. Lomber omurga ve femur boynundaki Z skorları, osteokalsin, beta-çapraz turlar, osteoprotegerin, sRANKL, transfüzyon öncesi hemoglobin, karaciğer demir içeriği ve kadın gonadal durumunun tümü sklerostin ile anlamlı ilişkiler sergiledi. Kemik frajilitesi olan ve splenektomize TBT hastalarında sklerostin seviyeleri belirgin şekilde daha yüksekti. Yaş, cinsiyet, BMI, hastalık şiddeti, serum ferritini, kardiyak T2* ve erkek gonadal durumu, sklerostin ile istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki sergilemedi. Çalışmanın bulgularına göre sklerostin, beta-talasemi hastalarında kemiklerin patofizyolojisine katkıda bulunabilir ve aynı zamanda ciddi osteoporoz için de bir belirteç görevi görebilir.

## GELECEK PERSPEKTİFLERİ

TBT'li hastaların yönetimi açısından ulusal düzeyde gözlenen önemli ilerlemeye rağmen, bakımın çeşitli klinik ve sosyal boyutları henüz karşılanmamıştır.

Her şeyden önce, Talasemiye yönelik ulusal bir önleyici program mevcut değildir, bu nedenle her yıl istikrarlı olarak 2 ila 3 yeni doğan TBT'li doğmaktadır.Ayrıca kemik iliği nakline yönelik bir devlet programı da hâlâ eksiktir.

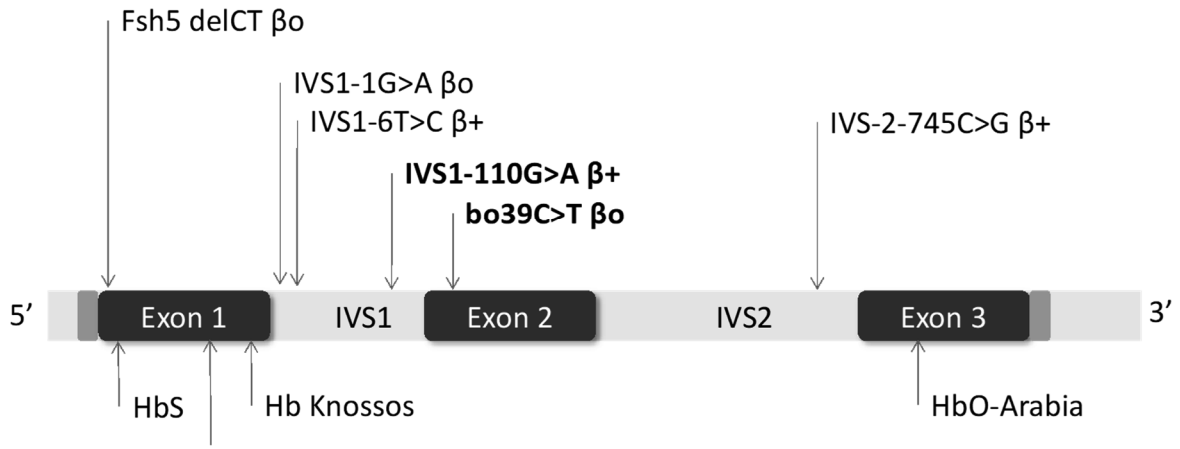
Bununla birlikte, çok yakın gelecekte tamamen geri ödenen hastalık değiştirici ajanların kullanıma sunulması ve gen terapisine yönelik ufuktaki umutlar, TBT'li Bulgar hastalar ve akrabaları için daha iyi ve daha uzun bir yaşam vaat ediyor.

## KAYNAKÇA

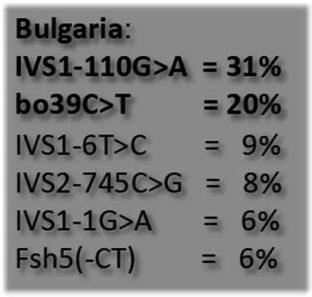

1. Cao A, Moi P, Galanello R. Recent advances in β-thalassemias. Pediatr Rep. 2011 Jun 16;3(2):e17.
2. http://raredis.org/pub/Thal_BG_4.pdf
3. Petkov GH, Efremov GD, Efremov DG, et al. Beta-thalassemia in Bulgaria. Hemoglobin. 1990;14(1):25-33.
4. Kalaydjieva L, Eigel A, Horst J. The molecular basis of beta thalassaemia in Bulgaria. J Med Genet. 1989 Oct;26(10):614-8.
5. Efremov, D. G. (1994). Correlation of genotype and phenotype in Beta-thalassemia. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. https://doi.org/10.26481/dis.19940422de.
6. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et al. β-Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017 Feb 20;9(1):e2017018.
7. Андонова С, Брадинова И, Савов А. Генетична диагностика на бета-таласемия в България – какво научихме от нашите пациенти. Редки болести и лекарства сираци. 2023Sep.13; 14(1):32-8.
8. Efremov GD. Beta-, delta beta-thalassemia and Hb lepore among Yugoslav, Bulgarian, Turkish and Albanian. Haematologica. 1990 Sep-Oct;75 Suppl 5:31-41
9. Petkov GH, Efremov GD. Molecular basis of beta-thalassemia and other hemoglobinopathies in Bulgaria: an update. Hemoglobin. 2007;31(2):225-32.
10. http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Bulgaria-SoA-Report.docx.pdf.
11. Банчев А, Константинов Д. Редките доброкачествени хематологични заболявания – отново във фокуса. Редки болести и лекарства сираци. 2023 Sep.13;14(1):4.
12. Georgiev PG, Sapunarova KG, Goranova-Marinova VS, et al. (2020) Reduction of Liver Iron Load in Adult Patients with β-Thalassemia Major Treated with Modern Chelation Modalities. Folia Medica 62(2): 265-270.
13. Chochkova-Bukova LA, Funken D, Bukova M, et al. Cardiac MRI with late gadolinium enhancement shows cardiac involvement 3-6 months after severe acute COVID-19 similar to or worse than PIMS. Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 25;10:1115389.
14. Marinov BI, Terziyski KV, Sapunarova KG et al. Exercise performance in children with severe beta-thalassemia before and after transfusion. Folia Med (Plovdiv). 2008 Oct-Dec;50(4):48-54.
15. Чакъров Ив., Кардиопулмонално увреждане при болни от β-таласемия деца - диагностично терапевтична стратегия, Дисертационен труд Ст. Загора, 2011
16. Ganeva, Dissertation, Possibilities of some echocardiographic techniques and micrornas for detecting subclinical myocardial damage in children and young adults with beta-thalassemia major, Varna 2023.
17. Стоянова, Л., Анализ на уринни маркери за ранна бъбречна увреда и тяхната предиктивна стойност при болни с таласемия майор, МУ-Варна 2019.
18. Katya Sapunarova, Vesselina Goranova-Marinova, Pencho Georgiev et al. (2020) Associations of serum sclerostin with bone mineral density, markers of bone metabolism and thalassaemia characteristics in adult patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia, Annals of Medicine, 52:3-4, 94-108



**Yazışma Adresi:**
Professor (associate) Atanas Banchev, MD, PhD
Paediatric Haematology and Oncology Department
University Hospital Tsaritsa Giovanna - ISUL
ul. Byalo More 8
1527 Sofia- Bulgaria
Mail: bantschev@gmail.com




***Resim 1.*** *Bulgaristan'da en genel beta mutasyonları.*




***Resim 2.*** *Bulgaristan'da en genel talasemi mutasyonları.*

# AZERBAYCAN'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Prof. Dr.Valeh Huseynov*
*Uzm. Dr.Khuraman Jafarova*
*National Hematology and Transfusiology Center – Bakü-Azerbaijan*

## ÖZET

Talasemi ve diğer hemoglobinopatiler Azerbaycan'da en sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Azerbaycan'da talasemi ile ilgili bilgilere 1950'li yıllardan sonra literatürde rastlamak mümkündür. Popülasyon taraması yoluyla tanımlanan β-talaseminin genotiplemesi, 34 mutasyon ortaya çıkardı Spektrumda en yüksek oranda; kodon 8 [-AA]-%34,96, IVS-II-1 [G>A]-%16,35 ve IVS-I-110 [G>A]- %10 bulunmuştur. Talasemide 45 alelin genotiplenmesi, biri yeni olmak üzere 9 mutasyon ortaya çıkardı. 20,5 kb ve 3,7 kb'lik silmeler birlikte spektrumun %60'ını oluşturur. 2006 yılından bu yana "Hemofili ve Talasemi Kalıtsal Kan Hastalıkları Devlet Programı" oluşturulmuştur. Talaseminin önlenmesi amacıyla 2016 yılından bu yana hem taşıyıcı çiftlerin hem de fetüslerin doğum öncesi tanı amacıyla genetik muayenesi yapılmaktadır. Mevcut önleme programları sonucunda Talasemi Merkezine kayıtlı hasta sayısında ciddi bir azalma yaşanıyor. Son zamanlarda hastaların komplikasyonlarının düzenli olarak takip edilmesi ve tedavi edilmesi sayesinde hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde artmıştır. 2014 yılından bu yana 130'dan fazla hastaya kök hücre nakli yapıldı. Ayrıca "Talasemisiz Bir Yaşam İçin" projesi kapsamında önleme amaçlı çok sayıda eğitim faaliyeti yürütülüyor. Bu etkinliklerin düzenlenmesindeki temel amaç, talasemi hastalarına güvenli ve kaliteli kan temini için gönüllü bağış hizmetini medya ile birlikte geliştirmek ve yayılımın önlenmesi konusunda kamuoyunu eğitmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoglobinopatiler, talasemi, korunma, teşhis, Azerbaycan

## TARİHÇE

Hemoglobinopatiler, ebeveynlerden çocuklarına geçen hemoglobin molekülünün sentezinde veya yapısında bir anormallik ile karakterize edilen kalıtsal patolojilerdir. Talasemi, aynı zamanda, genetik bir kusurun sonucu olarak bozulmuş hemoglobin sentezi ve kronik anemi ile karakterize ciddi bir kalıtsal kan hastalığı olan bir tür hemoglobinopatidir. Azerbaycan talasemi ve diğer hemoglobinopatilerin yaygın olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. Azerbaycan'da talasemi ile ilgili bilgilere 1950'li yıllardan sonra literatürde rastlamak mümkündür. Ülkemizdeki ilk klinik β-talasemi majör vakası Akhundova tarafından rapor edilmiştir. Ayrıca talasemi prevalansı ilk kez 1981 yılında Rustamov ve arkadaşları tarafından araştırılmış, Azerbaycan'ın 26 bölgesini kapsayan çalışmada 6069 kişi üzerinde yapılmış, taşıyıcılık sıklığı şu şekilde kaydedilmiştir: 519 kişide β-talasemi (%8,6), HbS 48 kişide (%0,8), 147 kişide (%2,4) glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği tespit edildi. Yazıda da belirtildiği gibi β-talasemi taşıyıcılarının %10-20 sıklıkta bulunduğu endemik bölgeler Ağdaş, Gebele, Oğuz, Şeki, Astara, Sabirabad, Gazah ve Şarur bölgeleridir (1-3). Azerbaycan'da α-talaseminin sıklığı ve klinik tablosunun 1983-1985 yılları arasında geniş çapta araştırıldığını ve Rus bilim adamlarının makalelerinde yayınlandığını da belirtmek gerekir (4-7). Azerbaycan'da α-talasemi epidemiyolojisi ilk kez Gaziyev tarafından incelenmiştir. 1000 yenidoğanın anne ve babasının kanını inceledi ve bunların 92'sinde %0,8-28 Barths hemoglobini buldu. Ayrıca α-talasemi sıklığının Kebele bölgesinde %14, Şeki'de %9, Bakü'de ise %5 olduğunu tespit etti. Ayrıca Gaziyev bilimsel çalışmasında 233 hastada α-talaseminin çeşitli klinik formlarını tanımlamıştır

(8). Talaseminin genetik mutasyonları Azerbaycan'da 1980'li yıllardan beri araştırılmaktadır. IVS-I-110 [G>A] mutasyonu ilk olarak 1987 yılında Limborskaya ve arkadaşları tarafından Azerbaycanlı bir hastada keşfedilmiştir (9). 1989 yılında Schwartz ve arkadaşları ilk kez Azerbaycanlı bir hastada kodon 82/83 [-G] mutasyonunu keşfettiler (10). Daha sonra 1990 yılında Solovyev ve ark. tarafından tanımlanan kodon 8 [-AA] , kodon 39 [C>T], kodon 36/37 [-G], kodon 44 [-C], IVS-I-6 [ T>C] ve IVS-II-1 [G>A] mutasyonları Goltsov tarafından tespit edilmiştir (11,12). Azerbaycan halkında tespit edilen hemoglobin gen mutasyonlarının tüm yelpazesi Türkiye, Rusya ve Azerbaycan'da uluslararası araştırmacı gruplarının yürüttüğü çalışmalarda incelenmektedir. 1992 yılında Gürcistan Tıp Fakültesi, Türkiye Çukurova Üniversitesi ve Azerbaycan Hematoloji ve Transfüzyon Enstitüsü çalışanlarından oluşan bir grup, Azerbaycan toplumunda 99 kromozomda 20 β-talasemik mutasyon keşfetti (13). 1993 yılında Azerbaycan Hematoloji ve Transfüzyon Enstitüsü, Rusya Deneysel Hematoloji ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Nükleer Fizik Enstitüsü ve Biyoorganik Kimya Enstitüsü ile birlikte 107 kromozomda 15 β-talasemik mutasyon keşfetti. Bu çalışma, daha önce keşfedilen 20 mutasyon listesine 3 yeni mutasyon eklemiştir. Kodon 14+T] mutasyonu bu grup tarafından daha sonraki hiçbir araştırmada tanımlanmayan ve yalnızca Azerbaycan popülasyonunun karakteristik özelliği olarak kabul edilen tek bir kromozomda bulunmuştur (14). 1994 yılında Kuliev'in öncülüğünde İNSAN Talasemi Programı kapsamında yapılan uluslararası araştırmada incelenen 135 kromozomda 15 mutasyon tespit edildi. Bunlardan ikisi yeni mutasyon olup yerel popülasyonda tespit edilen β-talasemi mutasyonlarının sayısı yirmi beşe ulaşmaktadır (15). Aghayev ve ark. tarafından yakın zamanda Talasemi Merkezinde yapılan bir çalışma; yaygın mutasyonların spektrumunu, bunların etkisini ve ortak kalıtımını ve/veya polimorfizmlerin hastalık fenotipindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladı. Çalışma sonucunda toplamda **β** talasemide toplam 416 alelde 34 mutasyon tespit edildi. En sık görülen 20 mutasyon, tüm mutasyonların %87'sini oluşturuyordu. En sık görülen 3 mutasyon şu şekildedir: c.25_26delAA (p.Lys9Valfs) %27,9; c.93-21G>A (IVS1+ 110G>A) %11,3; c.315+1G>A (IVS2+1G>A) %8,9. **α** talasemide 45 alelin genotiplenmesinde 9 mutasyon ortaya çıktı; alfa talasemide en sık görülen mutasyon 3,7 kb delesyon (%35,6) olurken, bunu 20,5 kb delesyon (%24,4) ve α2 polyA2 (HBA2:c.*92A> G, %13,3) takip ediyor.(16)

2009 yılına kadar Azerbaycan'da talasemi ve diğer hemoglobinopatilerden şikâyetçi olan hastalar çeşitli hastanelerin (Devlet Hastanesi, Hematoloji ve Transfüzyon Enstitüsü ve diğerleri) hematoloji bölümlerinde tedavi edildi. 8 Şubat 2005 tarihinde Haydar Aliyev Vakfı Başkanı Mehriban Aliyeva'nın girişimiyle düzenlenen "Yuvarlak Masa" ülkemizde talasemi sorunlarının çözümüne yönelik önemli adımların başlangıcı oldu. Sorunların çözümündeki temel konu, uzmanlaşmış bir merkez ve kan bankasının oluşturulmasıydı. "Hemofili ve Talasemi Kalıtsal Kan Hastalıkları Devlet Programı", yaşam aktivitelerini artırmak, yaşam tarzlarını iyileştirmek ve yaşamlarını uzatmak, sakatlıkları, sağlık kısıtlamalarını ve ölümleri azaltmak amacıyla 2006 yılından bu yana Azerbaycan Cumhuriyeti Cumhurbaşkanı'nın kararıyla oluşturulmuştur. Devlet Programının uygulanmasına devam edilmektedir. 2009 yılında Azerbaycan Cumhuriyeti Cumhurbaşkanının kararıyla Azerbaycan Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'na bağlı Talasemi Merkezi kuruldu. O tarihten itibaren ülke genelindeki tüm talasemi ve hemoglobinopatili hastaların dispansere kayıtları yapılmaya başlandı ve bunların muayene ve tedavileri bugün sadece bu merkezde sürdürülüyor.

## ÖNLEME

Kuliyev'in 1994 yılında yaptığı bir araştırmada Azerbaycan'da her yıl 200'den fazla talasemili çocuğun doğmasının beklendiği belirtildi. Bu çalışma, bu kadar yüksek bir prevalansın ülkede bir talasemi kontrol programına ihtiyaç duyulduğunu gösterdiğini ve hasta yönetimi, toplum taraması, genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanı için temel oluşturduğunu belirtmektedir (15). Talasemi hastalığının önlenmesine yönelik Devlet Programının ülkede uygulanmasına Azerbaycan Cumhuriyeti Bakanlar Kurulu'nun 28.04.2015 tarih ve 122 sayılı kararıyla başlandı. Profilaktik program, çiftlerin evlilik öncesi hemoglobinopati açısından taranmasını, her ikisi de taşıyıcı olan çiftlerin doğum öncesi teşhisini ve kamuoyunu bilinçlendirecek bir sosyal kampanya ve eğitim faaliyetlerini içermektedir. 2016 yılından bu yana, Talaseminin Önlenmesine İlişkin Devlet Programı çerçevesinde, hem taşıyıcı çiftlerin hem de fetüslerin doğum öncesi tanı amacıyla genetik muayenesi, Azerbaycan popülasyonuna özgü mu-

tasyonlara yönelik özelleştirilmiş şerit testleriyle *(hedefli ters hibridizasyona dayalı*) gerçekleştirilmektedir. 2021 yılından itibaren Talasemi Merkezi Genetik Tanı Birimi'nde DNA dizilimi ve MLPA (*multipleks ligaton bağımlı prob amplifikasyonu*) yöntemleri kullanılarak ülke genelinde doğum öncesi tanıya başlandı. 2021 yılından bu yana amniyosentezin yanı sıra koryon villus aspirasyonuyla elde edilen materyaller üzerinde doğum öncesi tanı da yapılmaktadır. **Tablo 1**'de önleme programı kapsamında yıllara göre doğum öncesi tanı sayıları gösterilmektedir. Tablodan da görüleceği üzere yıllar itibariyle doğum öncesi analiz sayısında artış gözlenmektedir. **Tablo 2**'de 2011 yılından bu yana yıllara göre merkeze kayıtlı çeşitli hemoglobinopatili yenidoğanların sayısı gösterilmektedir. Tablodan da görülebileceği gibi, önleme programları sonrasında ülkede yenidoğan hemoglobinopatili hasta sayısında bir yılda önemli bir azalma gözlenmiştir. **Tablo 3**'te tanıya göre yenidoğan hemoglobinopatisi hastalarının sayısı ayrı ayrı gösterilmektedir. Şu anda Azerbaycan'da talaseminin önlenmesine yönelik devlet programı başarıyla sürdürülmektedir.

## İSTATİSTİK

Şu anda merkezin dispanserinde hemoglobinopatili 3674 hasta kayıtlı. Bunların 2019'u çocuk. 1450 hasta beta talasemi majör, 639'u beta talasemi intermedia ve 413'ü alfa talasemi, 385 hasta orak hücre bozukluğu, diğerleri ise çeşitli hemoglobinopati (varyant hemoglobinler) tanısıyla tedavi ediliyor. Son zamanlarda hastaların komplikasyonlarının düzenli olarak takip edilmesi ve tedavi edilmesi sayesinde hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde artmıştır. 2022 yılında yapılan takip sonuçlarına göre tekrarlanan tetkiklerde kalp ve karaciğerdeki demir konsantrasyonunda ciddi azalma olduğu görüldü. Hastalığın radikal tedavisi olan Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu (HSCT), Talasemi Merkezinde 2014 yılından bu yana gerçekleştirilmektedir. Bugüne kadar 130'dan fazla hemoglobinopatili hastaya HSCT uygulanmıştır. 2019 yılında yayınlanan makalede HSCT'li hastaların genel sağkalım oranının %97, hastalıksız sağkalım oranının ise %88 olduğu belirtilmiştir (17). **Tablo 4,** hemoglobinopatisi olan ve 2014'ten bu yana takip edilen HSCT hastalarının toplam sayısını göstermektedir.

## TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Yukarıda da belirttiğimiz gibi Azerbaycan'da talasemi hastalarının ilk tespiti 1950'li yıllara dayanmaktadır. Talasemi tanısına yönelik Hb elektroforezi, 1965 yılından bu yana Hematoloji ve Transfüzyoloji Enstitüsü'nde Marengo-Row yöntemiyle yapılmaktadır. 1977-1978 yıllarında Azerbaycan Bilimler Akademisi'nde izoelektrik odaklama (IEF), poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve amplifikasyon yöntemleri kullanılarak "Azerbaycan'da hemoglobin biyokimyasal polimorfizmi ve enzimopatiler" üzerine çalışma yürütülmüştür **(18).** Hb elektroforezi 2009 yılından bu yana Talasemi Merkezinde yapılmaktadır. Hâlen Talasemi Merkezinde yeni nesil sistem (Sebia CE) üzerinde kapiller elektroforez yöntemi ile yapılmaktadır. 2019 yılından bu yana ülkede ilk kez Talasemi Merkezinde yeni nesil dizileme laboratuvarı kurularak moleküler yöntemlerle genetik testler yapılıyor. 2018 yılında özel bir klinikte talasemi hastalarının takibinde önemli olan karaciğer demir yükü konsantrasyonunun T2* MR incelemelerine başlanarak hastalarımızda kullanılmaya başlanmıştır. Merkezde 2019 yılında talasemi hastalarının ciddi komplikasyonlarından biri olan osteoporozun ana tanı aracı olan dansitometri kurularak kullanıma sunuldu. Ayrıca ülkede ilk kez 2020 yılından itibaren kalpteki demir yükü konsantrasyonunun T2* MR incelemelerine başlandı.

## TRANSFÜZYON

2006 yılından bu yana "Kan bağışı, kan bileşenleri ve kan verme hizmetine ilişkin" devlet programının uygulanmasına başlandı. O tarihten bu yana hastaların hemotransfüzyon ihtiyacı gönüllü bağışçılardan alınan kan preparatlarıyla karşılanıyor. Talasemi hastalarına 2022 yılına kadar yatak başı filtrelerle nakledilen **eritrosit süspansiyonu** uygulandı. 2022 yılından bu yana Merkezi Kan Bankası'nda eritrosit süspansiyonunun hazırlanmasında filtre torbaları kullanılıyor. Merkezde şu anda 1.401 hastaya hemotransfüzyon yapılıyor. **Tablo 5** tanıya göre düzenli hemotransfüzyon alan hasta sayısını göstermektedir.

## ŞELATÖR TEDAVİSİ

Şu anda 1.341 hasta şelatör tedavisi görüyor. Ülkemizde 2007 yılından itibaren şelatör tedavisi amaçlı olarak desferoksamin (Desferal 500 mg) hastaların kullanımına sunulmuştur. 2010 yılından

itibaren ise Deferripron (Ferriprox 500 mg) tablet formu kullanıma sunulmuştur. 2011 yılından bu yana Deferrosirox (Exjade 500 mg) suda çözünen tabletler, 2019 yılından bu yana ise Deferrosirox (Jadenu 360 mg) oral tablet formunda kullanılmaktadır. Şu anda 1.341 talasemi hastası şelatör tedavisi görüyor. **Tablo 6** aynı zamanda monoterapi ve şelatörlerle kombine tedavi alan hastaların sayısını da göstermektedir. Kan nakli ve demir şelasyon tedavisi gibi mevcut tedaviler sayesinde artık çok zahmetli ve maliyetli de olsa yaşamı yetişkinliğe uzatmak mümkün. Talaseminin mediko-ekonomik sorunu, talaseminin endemik bölgesi olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve soruna çözüm olarak önleme programlarına, doğum öncesi tanıya ve halk eğitimine daha fazla önem verilmektedir. Azerbaycan'da talaseminin yanı sıra hemoglobinopatilerle doğan insan sayısının artmaması için önleme programı, doğum öncesi tanı ve ayrıca nüfusun eğitimi yönünde bir takım faaliyetler yürütülmektedir. Ülkede, 2005 yılından bu yana devlet düzeyinde talasemi hastalığının önlenmesine yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Talasemi Merkezi organizasyonunda, "Talasemisiz Bir Yaşam İçin" projesi kapsamında, çeşitli konularda çok sayıda eğitim etkinliği özellikle okullarda, "ASAN" servislerinde, yükseköğretim kurumlarında ve polikliniklerde yürütülmektedir. 2019 yılında Haydar Aliyev Vakfı Bölgesel Kalkınma Bölümü ve Talasemi Merkezi ortak organizasyonu ile talaseminin önlenmesini güçlendirmek, nüfusa yönelik eğitim çalışmaları yapmak, ilgili alanda çalışan sağlık personelinin bilgi ve deneyimlerini artırmak amacıyla "Talasemisiz bir yaşam için" sloganıyla bölgelerdeki doktorların, bilim adamlarının, sivil toplum kuruluşu temsilcilerinin, talasemi hastalarının ve ailelerinin katılımıyla 8 Bölge Sempozyumu düzenlendi. Talasemi Merkezi tarafından düzenlenen bu etkinliklerin temel amacı, sosyal medya ile birlikte talasemi hastalarına güvenli ve kaliteli kan temini için gönüllü bağışçı hizmetini geliştirmek, bu hastalığın yayılmasını önlemek için toplumu eğitmek, talasemiyle mücadele eden birçok ülke ve kuruluşla iş birliğini genişletmek ve diğer eğitim araçlarıyla destek sağlamaktır.

## KAYNAKÇA

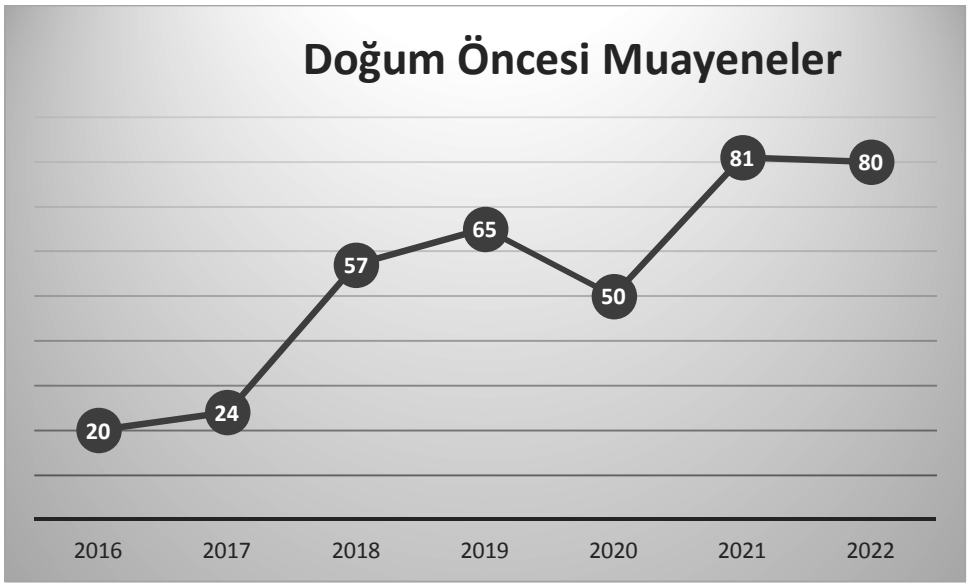

1. Rustamov RSh, et al. Incidence of hereditary hemoglobinopathies in Azerbaijan. Probl Gematol Pereliv Krovi 1981; 9: 12-16.
2. 2. Shirinova EA, et al. Hemoglobin E in the Azerbaijan population. Probl Gematol Pereliv Krovi 1981; 9: 51-53.
3. 3. Gadzhiev EG et al. Heterozygote carrier state of hemoglobin S in Azerbaijan. Gematol Transfuziol 1991; 7: 16-18
4. Rustamov RSh, et al. Incidence of hereditary hemoglobinopathies in Azerbaijan. Probl Gematol Pereliv Krovi 1981; 9: 12-16.
5. 2. Shirinova EA, et al. Hemoglobin E in the Azerbaijan population. Probl Gematol Pereliv Krovi 1981; 9: 51-53.
6. 3. Gadzhiev EG et al. Heterozygote carrier state of hemoglobin S in Azerbaijan. Gematol Transfuziol 1991; 7: 16-18
1. Achundova,A. Thalassemia in Azerbaijan USSR (prevalence, clinic, treatment) Problemı Gematologii 1965;7:10–8.
2. Rustamov R Sh, Gaibov N T, Ahmedova A Lu, et al. Incidence of hereditary hemoglobinopathies in Azerbaijan. Probl Gematol Pereliv Krovi 1981; 9: 12-16
3. Achundova A. Thalassemia, Baku: Azerneshr; 1972.
4. Gaziev, J G. Alpha-thalassemic syndromes (in Russian). Azerbaijan Med Jf 1983;8:43-8.
5. Gaziev J G., Abdullaev GM, Tokarev YN. Bart's hemoglobin in Azerbaijan population (in Russian). Hematol Transfusiol 1983;11:47-53.
6. Abdullaev G M., Gaziev DjG, Mamedova RG. Clinico-laboratory peculiarities of alpha-thalassemia and sickle-cell anomaly combination (in Russian). Azerbaijan Med 1984;2:53-6. 0
7. Gaziev J G. Alpha-thalassemia in Azerbaijan (in Russian). Hematol Transfusiol 1985;10:8-10.
8. Gaziev J. Thalassaemia in Azerbaijan. J Med Genet 1995;32:245. doi:10.1136/JMG.32.3.245
9. Limborskaia S A. , Bukhman V L., Prosniak MI, et al. [Molecular causes of thalassemia. IV. Cloning of the beta-globin gene in a patient with beta-thalassemia from Azerbaijan and determination of the point mutation in a minor intron]. Genetika 1987;23:228–38.
10. Schwartz EI, Gol'tsov AA, Kaboev OK, et al. A novel frameshift mutation causing beta-thalassaemia inAzerbaijan. Nucleic Acids Res 1989;17:3997.
11. Solovyev GY, Gol'tsov AA, Surin VL, et al. Molecular nature of mutations causing beta zero-thalassaemia in Azerbaijan. Biomed Sci 1990;1:300–4.

12. Goltsov A, Surin V, Tagiyev A. The nature of mutational damage to the β-globin gene in patients with β-thalassemia in Azerbaijan. Abstracts of the II Congress of medical. geneticists, 1990, p. 101–2.
13. Curuk M, Yuregir G, Asadov C, et al. Molecular characterization of β-thalassemia in Azerbaijan. Hum Genet 1992;90:417–9. doi:10.1007/ BF00220470.
14. Tagiev AF, Surin VL, Gol'tsov AA, et al. The spectrum of β-thalassemia mutations in Azerbaijan. Hum Mutat 1993;2:152–4. doi:10.1002/ humu.1380020218.
15. Kuliev AM, Rasulov IM, Dadasheva T, et al. Thalassaemia in Azerbaijan. J Med Genet 1994; 31:209–12. doi:10.1136/JMG.31.3.209.
16. Agayev A., Huseynov, V T, Jafarova, Kh Kh.,et al. Gene mutation spectrum of thalassemia patients from Azerbaijan. In: EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS. CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON, N1 9XW, ENGLAND: SPRINGER-NATURE, 2020. p. 318-319.
Aliyeva N., Safarova P, Huseynov V., Experience of Bone Marrow Transplantation in Beta Thalassemia Patients at Thalassemia Center. 1st Azerbaijan International Hematol. Specialists Congress Mater. of the Congress 2019, p. 52–32.
17. Rasulov EM, Movsum-zade KM, Mekhdiev NH. Application of the isoelectric focusing method in PAGE for identifying genetic heterogeneity of **β**-thalassemia. Manuscript deposited. In VNIIMI MH USSR No. 5343-82. M. 1982.-P.11:11.

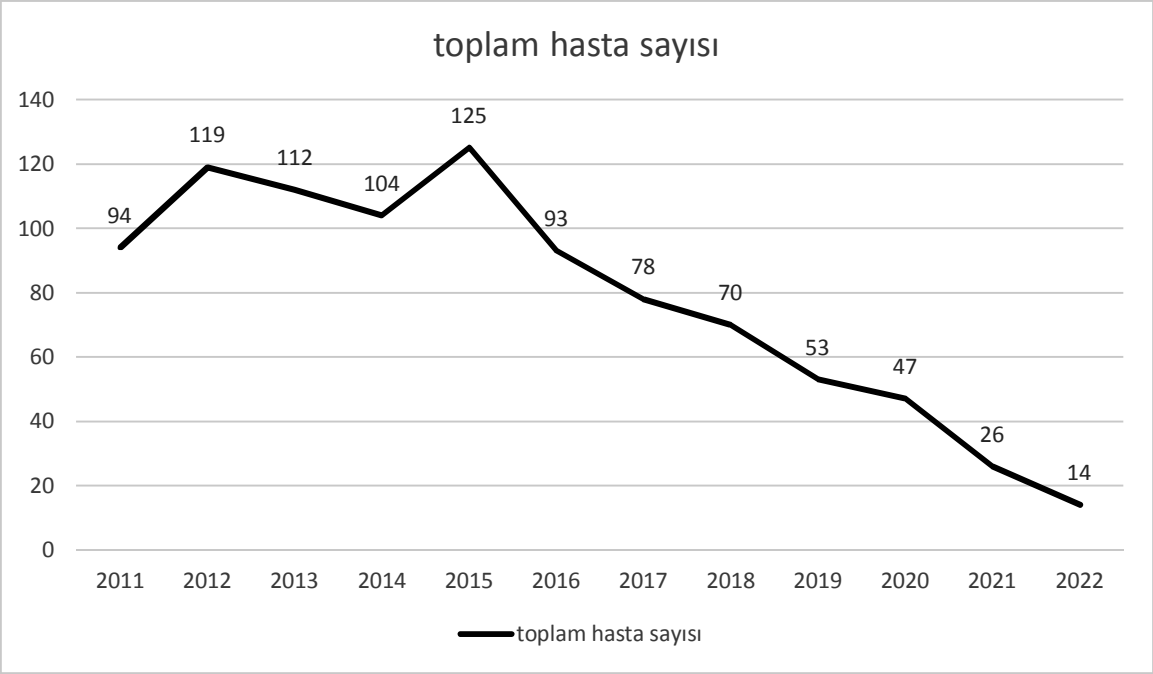
**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr.Valeh Huseynov
National Hematology and Transfusiology Center – Bakü-Azerbaijan
Mail: dr.valeh@gmail.com

# EK VERİLER

***Tablo 1.*** *Yıllar içinde gerçekleştirilen doğum öncesi muayene sayısı*



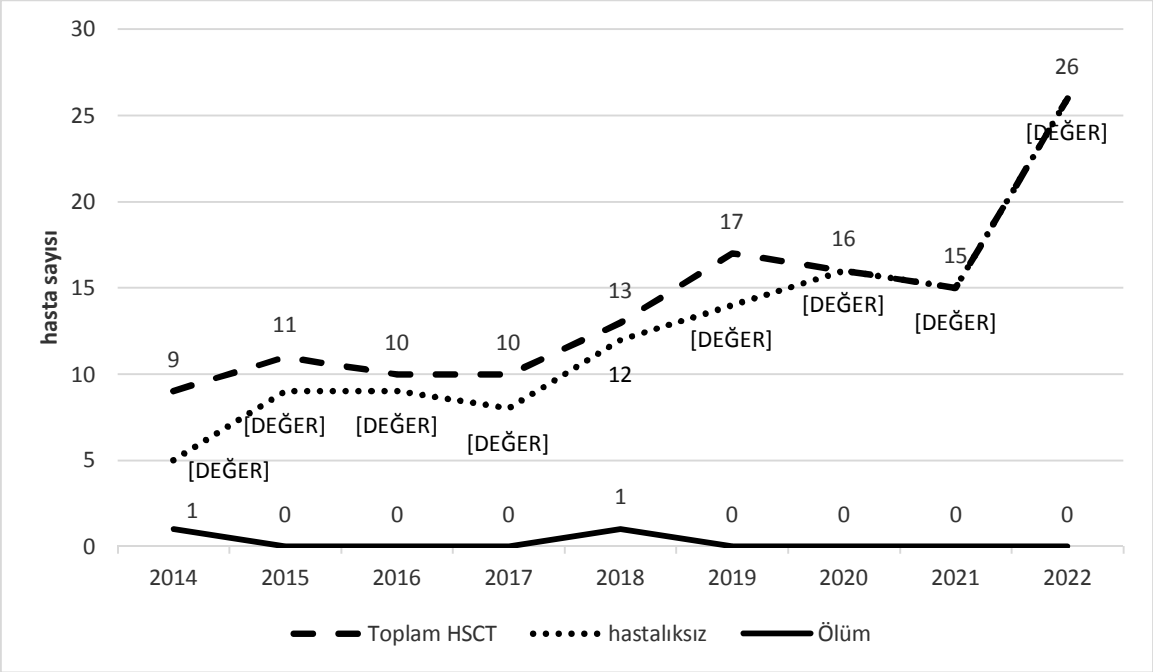

***Tablo 2.*** *Yıllara Göre Yıllara göre toplam yenidoğan hemaglobinopati hastası sayısı*



***Tablo 3.*** *Yıllara göre hemaglobinopatili yenidoğan hasta sayısı*

| | β talasemi majör | β talasemi intermedia | S/β talasemi | orak hücre hastalığı | diğer hemoglobinopatiler | E/β talasemi | delta beta talasemi | HbD/β talasemi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2011 | 66 | 18 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2012 | 68 | 32 | 14 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 2013 | 79 | 19 | 11 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 2014 | 69 | 21 | 12 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2015 | 79 | 21 | 16 | 2 | 5 | 0 | 1 | 1 |
| 2016 | 65 | 20 | 3 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 2017 | 52 | 17 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 2018 | 44 | 16 | 8 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2019 | 38 | 6 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 36 | 8 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 23 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2022 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

***Tablo 4.*** *Hemoglobinopatili toplam hasta sayısı ve takip süresi.*



***Tablo 5.*** *Transfüzyona bağımlı hasta sayısı*

| **Teşhis** | **Hasta sayısı** |
|---|---|
| β talasemi majör | 1072 |
| β talasemi intermedia | 185 |
| α talasemi | 60 |
| S/β talasemi | 66 |
| Orak hücre hastalığı | 9 |
| E/ β talasemi | 8 |
| S/D hemoglobinopatiler | 1 |

***Tablo 6.*** *Şelatör tedavisi alan hasta sayısı*

| **Şelatör** | **Hasta sayısı** |
|---|---|
| Desferoxamin (Desferal 500 mg) | 93 |
| Deferripron (Ferriprox 500 mg) | 53 |
| Deferrosirox (Exjade 500 mg) | 63 |
| Deferrosirox (Jadenu 360mg) | 415 |
| Desferal 500 mg + Exjade 500 mg | 20 |
| Desferal 500 mg + Jadenu 360mg | 235 |
| Desferal 500 mg + Ferriprox 500 mg | 202 |
| Jadenu 360mg + Ferriprox 500 mg | 243 |
| Exjade 500 mg **+Ferriprox** 500 mg | 17 |

# PAKİSTAN'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER ARTAN HASTALIK YÜKÜNÜN İNCELENMESİ

*Prof. Shabnam Bashir (PhD hematology)*
*Prof. of Pathology*
*Allama Iqbal Medical College*
*Ex-director Punjab thalassemia prevention program*
*Chairperson task force revamping of blood transfusion service, Punjab*

## ÖZET

Pakistan, sağlıkla ilgili birçok zorluğun yaşandığı gelişmekte olan bir ülkedir. Genetik bozukluklar arasında hemoglobinopatiler, özellikle de beta talasemi, artan hastalık yükü nedeniyle büyük endişe kaynağı oluşturmaktadır. Otuz yıldan fazla bir süre boyunca, gürültü ve çığlıklarla hastalık üzerinde odak noktası olmaya devam edildi, ancak çaresizliğimizi ve kötüleşen durumla ilgili endişemizi tasvir etmek dışında, paydaşlar, özellikle de politika yapıcılar ve hükümet sektörü tarafından çok az şey yapıldı. Ilımlı çabaların çoğu sivil toplum kuruluşları tarafından yapılıyor.

Pakistan'da, taşıyıcı sıklığının %5-8 olduğunu tahmin ediyor ve her yıl ek olarak 5000 etkilenen çocuğun doğumunu öngörüyor. Büyük hastalık yükü ve standartlaştırılmış kan transfüzyonu hizmetlerinin azlığı, standartların altındaki hastalık yönetimi yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmasına neden oldu. Şelasyon mevcut olmasına rağmen tedavi maliyetinin artması optimalin altında kullanıma yol açmıştır. BMT yine mevcut ancak çok sayıda vaka karşısında az sayıda ve seçilmiş vakaya çok az iyileştirici çözüm sunuyor.

Etkili önleyici stratejilerin hayata geçirilmesi her düzeyde mevcuttur. Ama sadece Pencap hükümeti, Talasemi önleme programı şeklinde Pencap genelindeki laboratuvar ve merkezlerden oluşan bir ağ aracılığıyla ücretsiz teşhis ve önleyici hizmetler sağlıyor. Önlemenin temel dayanağı, farkındalık yaratmak, taşıyıcı taraması, çoğunlukla hedefe yönelik, gönüllü evlilik öncesi tarama ve doğum öncesi teşhis ve ardından etkilenen gebeliklerin sonlandırılmasıdır. Talaseminin önlenmesi için ulusal bir programa ve her ikisi için de sıkı bir şekilde uygulanan tek tip bir ulusal kan nakli politikasına ihtiyaç vardır. Bu zorluğun üstesinden gelmek için hem ulusal hem de eyalet düzeyinde hükümet düzeyinde tam mülkiyete ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Pakistan, Hemoglobinopatiler, beta talasemi, kan transfüzyon hizmetleri, talaseminin önlenmesi

## GİRİŞ

Kalıtsal hemoglobin bozuklukları en sık görülen monogenik hastalıklardır. Dünya nüfusunun yaklaşık %7'sinin bu bozuklukların taşıyıcısı olduğu ve her yıl 300.000-400.000 kadar fenotipik olarak tedavi gerektiren ciddi hastalıkları olan bebeğin doğduğu bildirilmektedir (De Sanctis ve ark., 2017). Gelişmiş ülkelerde doğan etkilenen çocukların çoğunun hayatta kalma şansı daha yüksektir ve kronik bir hastalık olarak tedavi edilirken, düşük gelirli ülkelerdeki çocuklar çoğunlukla 5 yaşından önce ölmektedir. Talasemi, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da en yaygın olan ve bu bölgelerde yüksek mortalite ve morbidite oranını artıran yaygın bir hastalıktır. Güneydoğu Asya'da α-talasemi, β-talasemi, hemoglobin E ve Hb Constant Spring (CS) yaygındır. Farklı kombinasyonlardaki anormal genler 60'tan fazla farklı talasemi sendromuna yol açarak Güneydoğu Asya'yı en karmaşık talasemi genotiplerinin merkezi haline getiriyor (Fucharoen ve Winichagoon, 2011).

Uluslararası Talasemi Federasyonu'nun (TIF) yakın tarihli bir raporunda , özellikle etkili ulusal talasemi önleme programları olan ülkelerde prevalans ve insidans parametrelerinde belirgin bir değişim olduğu ve etkili tedavi stratejilerinin kullanılması ile, bu özel hastalık kohortunda uzun yaşamla sonuçlandığı bildirilmektedir (Farmakis ve ark., 2020). Pakistan'da hastalık kinetiği; hem mevcut tedavi seçenekleri, özellikle de kan nakli hizmetleri, hem de eyalet düzeyinde önleme stratejilerinin önceliklendirilmemesi nedeniyle hâlâ iyileştirilemiyor.

## BU DERLEMENİN AMACI

Bu derleme, Pakistan'daki mevcut talasemi hastalık yükünü, teşhis olanakları, kan transfüzyonu şelasyon ve kemik iliği nakli hizmetlerindeki ulaşılabilirlik ve sınırlılıklarını vurgulamayı amaçlamaktadır. Aynı zamanda önleme stratejilerinin mevcut durumunu ve talaseminin önlenmesi ve yönetimi için birleşik bir ulusal politika ve stratejik plan eksikliğinin Pakistan'daki talasemi hastaları ve aileleri için nasıl feci bir durum yarattığını da yansıtmaktadır.

## PAKİSTAN'DA TALASEMİ

Pakistan, dünyada talasemi yükünün en yüksek olduğu ülkeler arasında yer alıyor. Pakistan'ın tahmini nüfusu 225 milyon civarındadır. β-talasemi (β-thal) özelliğinin sıklığı %5-8 arasında değişmekte olup, 10 milyonun üzerinde taşıyıcı bulunmaktadır. Hâlihazırda mevcut olan havuza her yıl yaklaşık 5.000 yeni önemli hastalığı olan çocuk eklenmektedir (Sehar K, 2022). Ülke için yaygın olarak belirtilen rakam 100.000 transfüzyona bağımlı talasemi hastasıdır. Tutarlı bir ulusal politika ve stratejik planın yokluğunda, ülkedeki talasemi vakalarının sayısının arttığına inanılıyor, ancak ulusal kayıt eksikliği nedeniyle hastalığın kesin yükü bilinmiyor. Sonuç olarak, önlenebilir bir kan hastalığı olmasına rağmen, Pakistan'da talaseminin sayısı artmaya devam ediyor ve hastalar ve aileleri için büyük sıkıntıya neden oluyor. Ayrıca, hâlihazırda kaynakları kısıtlı ve gerilmiş olan ulusal sağlık sistemi üzerinde , özellikle de kan nakli ağır bir yük oluşturmaktadır. Pakistan'da gerçekleştirilen kan nakillerinin önemli bir kısmı talasemi hastalarına yapılıyor ancak kesin rakamlar da bilinmiyor. Pakistan'daki talasemi sorunu ve buna bağlı olarak ulusal sağlık hizmetleri ve kan nakli sistemleri üzerindeki yükün daha iyi ele alınmasına ihtiyaç vardır. Pakistan'da hiçbir temel araştırma yapılmadığından ülkede talaseminin çoğuna ilişkin güvenilir istatistikler bulunmamaktadır. Pakistan talasemi popülasyonuna ilişkin temel epidemiyolojik ve klinik veriler mevcut değildir. Tedavi olanakları ve hastaların erişimine ilişkin bilgiler de mevcut değildir. Bu temel bilgi olmadan politika yapıcıları talasemiyi kontrol altına almak ve önlemek için kaynak tahsisi konusunda ikna etmek zordur.

Pakistan talasemi ve buna bağlı hemoglobinopatilerin uzun zamandan beri yaygın olduğu ülkelerden biridir. Pakistan'da akraba evliliklerinin çok yüksek olması durumu daha da karmaşık hale getiriyor. Akraba evlilikleri Pakistan genelinde normaldir. Pakistan'da bu oranın %70'e kadar çıktığı ve çok sayıda edinilmiş ve resesif kalıtsal hastalık arasında talasemi ve hemoglobinopatilerin aile içi evliliklerin önemli sonuçları olduğu rapor edilmiştir. Bu tür evliliklerde doğan çocuklar arasındaki kalıtsal bozuklukların, akraba olmayan evlilik partnerlerinin çocuklarına göre iki kat daha fazla olma olasılığı vardır (Ullah ve ark., 2017). β-talasemi hastalarının %96'sının %72'si birinci dereceden kuzen, %10'u uzak kan akrabaları ve %14'ü aynı kabileden akraba evliliği vardı. Kastlar arası evlilikler sadece %4'tü (Aslam khan ve ark, 2023). Karşılıklı evliliklerin lehine olan kavramlar ve dinamikler ne olursa olsun, bu özel geleneğin kitlesel düzeyde kamu bilincine ve genetik testlere ve ardından talasemi dâhil resesif olarak kalıtsal bozuklukların yükünü azaltmak için danışmanlığa ihtiyacı vardır (Khalid ve ark., 2019).

## PAKİSTAN'DA HEMOGLOBİNOPATİ SPEKTRUMU

Çeşitli coğrafi dağılım ve çok yüksek akrabalık nedeniyle, çeşitli hemoglobinopatiler düzensiz dağılımda bulunur ve mutant gen aileler arasında yoğunlaşır. Ancak beta talasemi Pakistan genelinde en sık görülen hemoglobinopatidir (Ahmed S ve ark., 2002).

## ORTAK MUTASYONLAR

IVSI- 5, Fr 8-9, Cd 30, IVSI- 1, Cd-15, Fr 41- 42, Del- 619, Cd 5, Fr 16 ve Cap +1, Pakistan'ın etnik popülasyonlarında küçük farklılıklarla en yaygın mutasyonlardır. (Ansari ve diğerleri, 2012).

## PAKİSTAN'DA NADİR B-GLOBİN GEN MUTASYONLARI

HBB: c.92+1G>A (IVS-I-110) (G>A)) ve HBB: c.113G>A (kodon 37) (G>A)) Pakistan'da en sık görülen nadir mutasyonlardır (Hussain ve ark., 2017).

## ALFA TALASEMİ

Klinik olarak anlamlı sonuçlara göre alfa talasemi, beta talasemiye göre çok daha az görülür. En– α 3.7 ve –α 4.2' delesyonudur. Hem talasemi hastalarında hem de rastgele kontrolde farklı etnik gruplardaki talasemi genotiplerinin klan/etnik köken ile ilişkili olduğu ortaya çıktı. –α 3.7 alelinin en düşük frekansı Peştunlarda (%1,5), Pencaplarda (%5,2), Sindhilerde (%17,1) görülürken, en yüksek frekans Belucilerde (%20,3) görülmektedir (Ashraf S., 2008). Beta talasemi hastalarında da daha yüksek sıklıklarla benzer bir model görüldü; burada Peştunlar %4,1, Beluciler ise %34,0 sıklığa sahipti Khan S ve ark., 2003). Alfa talaseminin ağırlıklı olarak –α 3.7 delesyonu ile beta talaseminin birlikte kalıtımı da fenotipi değiştirme potansiyeli ile oldukça sık görülmektedir (Shahid S ve ark., 2017). Alfa geninin triplikasyonu genel popülasyonun yaklaşık %1'inde görülmektedir (Khan ve ark. 2003).

## DİĞER HEMOGLOBİN ÇEŞİTLERİ

Genel olarak merkezi Pencap'ta ve Pencap'ın diğer bölgelerinde en yaygın hemoglobinopati beta talasemidir. Diğer baskın hemoglobin varyantları HbD Punjab ve ardından HbE'dir (Bashir S, 2017).

## HbD PUNJAB

Pencap'ta ikinci en yaygın Hb çeşididir. İyi huylu bir hemoglobinopati olarak kabul edilmesine rağmen, Pakistan'da beta talasemi taşıyıcılarının yüksek sıklığı ve HPLC'nin kullanılan baskın tarama yöntemi olması nedeniyle, ara sıra bileşik heterozigot Beta/HbD Punjab vakaları, hatalı düşük HbA2 nedeniyle gözden kaçmaktadır; bu durum, . özellikle genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanıda tanısal sınırlama teşkil edebilecek bir olgudur. (Belhoul, 2013). İhmal, talasemi majör çocuğunun doğumuyla sonuçlanabilir ve bu önleme programı için başarısızlık anlamına gelir. Ortaya çıkan HbD Punjab zirvesinin HbA2 ile yakınlığı, A2'nin bir kısmının, HPLC'de hatalı derecede düşük HbA2 seviyeleri ile gelecek HbD zirvesine dâhil olmasına neden olur.

## HbD İRAN

Bu, HbD Punjab gibi klinik olarak sessiz bir hemoglobinopatidir. Her ikisi de beta globin geninde fakat farklı pozisyonlarda görülen nokta mutasyonlu yapısal Hb varyantlarıdır. Los Angeles olarak da bilinen HbD Punjab'da glutamik asit, beta zincirinin 121. pozisyonunda glutamin ile değiştirilir. oysa HbD-İran, 22. pozisyondaki glutamik asidin glutamin ile değiştirilmesi nedeniyle oluşur (Gupta A, 2014). Güney Pencap'ta oldukça az sayıda HbD İran vakası görülüyor. Elektroforetik mobilite aynı olsa da, hemoglobin varyantı tarama çalışması için standart protokollere göre her iki tarama yöntemi (HPLC ve CZE) kullanılırsa farklılaştırılabilir (Sikander N ve diğerleri, 2021).

## ORAK HÜCRE ANEMİSİ

Pakistan'da orak hücre anemisinin genel yaygınlığı bilinmiyor ancak saygın bir laboratuvarın veri analizine göre, Pakistan genelinde geniş bir kapsama alanına sahip olan hemoglobinopati çalışması için gelen örneklerin %2'sinde orak hücre sıklığı ortaya çıktı. Yaygınlığı Belucistan'da en yüksektir, onu Sindh, Khyber Pakhtunkhwa ve en az Pencap takip etmektedir (Alam H, 2022). Diğer birçok çalışma, Belucistan'da tek başına veya diğer hemoglobin varyantlarıyla birlikte en yüksek prevalansını doğruladı (Hashmi N ve diğerleri, 2008). Pakistan'da Lyari bölgesindeki Makraniler ve Bohralar gibi akrabalık bağı yüksek olan bazı kastların aileler arasında yoğunlaşan orak genine sahip olduğu bilinmektedir (Mehboob, A., 2021) Aynı şekilde Dera Ismail Khan'da (DIK), Sherani'de ardından Bhatni ve Ustrana klanlarında daha yaygındı. (Ullah Z, 2022). Orak genlere sahip bileşik heterozigotlukta diğer varyantların, özellikle de HbD Punjab ve HbE'nin ortaya çıkışı, küresel olarak başka yerlerde nadiren görülen ilginç teşhis ve klinik zorluklar sunar (Tauseef, U, 2021).

## DELTA BETA TALASEMİ

Çoğu zaman kromozom 11'de hem beta hem de delta genlerinin kaybı nedeniyle ortaya çıkan delesyonel bir varyanttır. Heterozigot talasemi özelliğine sahip

olmasına ragmen,klinik olarak %100 HbF ve talasemi intermedia benzeri homozigot tablonun varlığıyla sonuçlanır (Sharma S ve ark., 2019). Beta talasemili bileşik heterozigot vakalar ciddi talasemi majör benzeri tabloya neden olabilir. Daha az sıklıkta olmasına rağmen Pakistan'ın çeşitli yerlerinde düzenli olarak görülmektedir (Mansoori H ve ark., 2016). Delta beta talasemi, her ikisi de yüksek HbF (%) seviyelerine sahip olan fetal hemoglobinin (HPFH) kalıtsal kalıcılığından ayırt edilmelidir. Klasik olarak heterozigot bireylerin fenotipi farklıdır. δβ-talasemi mutant geni taşıyıcıları, kırmızı kan hücrelerinde heteroselüler olarak dağıtılan %5-%20 HbF'ye sahipken, HPFH mutasyonlarının heterozigotları panselüler dağılıma sahip %17-%30 HbF'ye sahiptir. Ek olarak, HPFH'nin homozigotları tamamen iyi huylu hemoglobinopati gibi asemptomatiktir, oysa δβ-talasemik homozigot fenotipi talasemi intermedia gibidir (Bollekens, JA ve Forget, BG., 1991).

J meerut ve J Hope gibi hızlı hareket eden varyantlar (hematolojik parametrelere ve HPLC'de RT'ye göre geçici olarak teşhis edilir) nadir olsa da rutin hemoglobinopati araştırması sırasında ara sıra görülür.

## PAKİSTAN'DA TALASEMİ YÖNETİMİ

Pakistan'da talasemi tedavisinin temel dayanakları; ihtiyaca göre kan nakli, demir şelasyonu, diğer komplikasyonların tıbbi ve cerrahi yöntemlerle tedavisi, takviyeler, sosyal ve psikolojik rehabilitasyondur. Yukarıda belirtilen tesislerin neredeyse tamamı, optimal olmayan kullanım ve çeşitli kullanılabilirlik aralıklarıyla mevcuttur. Kök hücre/kemik iliği nakli, az sayıda ve seçilmiş vakalar için tek kalıcı tedavi seçeneğidir ve Pakistan'da mevcuttur. Hidroksiüre ve talidomid ile HbF güçlendirme tedavisi, kanıta dayalı herhangi bir uygulama olmadan çok yaygındır ve bazılarının çok iyi uygulandığı, bazılarının ise çok kötü uygulandığı kanıtlanmıştır. Gen terapisi ve gen düzenleme, bir veya iki kuruluşta deneysel aşama dışında mevcut değildir.

## PAKİSTAN'DA KAN NAKLİ HİZMETLERİ

Pakistan'daki kan nakli hizmetleri çok parçalıdır ve federal ve eyalet düzeyinde de bir bölünme vardır. Ulusal kan nakli politikası periyodik olarak güncellenip gözden geçirilse de uygulama gerçekleşmekten uzaktır. Özellikle il düzeyinde idari ve düzenleyici kontroller ciddi anlamda eksiktir. Tüm paydaşlar arasında bu durumun hızla farkına varılmasına rağmen, bu önemli sağlık hizmetinin ele alınması için hükümet düzeyinde çok az çaba sarf edilmektedir. Talasemi hastalarına kan nakli sağlanmasının büyük kısmı STK'ların elindedir ve yine sağlık otoriteleri tarafından tamamen denetlenmemektedir. Bir tarafta İndus hastanesi sağlık ağı ve Agha Khan hastanesi gibi STK'ların güvenli kan bileşenleri tedariği ve hemovijilans konusunda en kaliteli çözümleri sunan son derece iyi çalışmaları var öte yandan Pakistan'ın bazı yerlerinde lisanssız ve yasa dışı olarak mantar gibi çoğalan çok sayıda kan bankasından tezgah üstü bir ünite kan alabilirsiniz. Ne yazık ki hastaların çoğu mali kısıtlamalar, okuma-yazma bilmeme ve erişilebilirlik sorunları nedeniyle ikinci tür hizmetlerden yararlanmak zorunda kalıyor. Silahlı kuvvetler tarafından işletilen tıbbi tesisler ve üçüncü basamak hastane bazlı kan bankaları tarafından biraz daha iyi hizmetler sağlanmaktadır.

## PAKİSTAN'DAKİ TALASEMİ HASTALARI ARASINDA TRANSFÜZYONLA BULAŞAN ENFEKSİYONLARIN YAYGINLIĞI

Pakistan'da kan nakli hizmetlerinin farklı kurumlarca yapılmasıve IT tabanlı merkezi çalışmanın olmaması nedeniyle kan ünitelerinin toplanmasına ilişkin kesin veriler tam olarak bilinmiyor. Talasemi, hemofili ve diğer hematolojik hastalıkların hastalık yükünün büyük olması nedeniyle kan ünitelerinin toplanması oldukça fazladır. Ayrıca, jinekolojik/doğum alanındaki ameliyatlar ve prosedürler için donörlerin plansız kan vermesi oranı çok yüksektir ve bunu ilgili birimlerce kullanılmaması ve israfı takip etmektedir. Bağışlanan kanın önemli bir kısmı transfüzyondan önce atılır (WHO, 2022).

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar (TTI'ler), talasemi hastalarında hastalığın seyrini, morbidite ve mortaliteyi etkileyen büyük bir komplikasyon faktörüdür. Toplam 3786 kişinin TTI açısından test edildiği literatür taramasında, vakaların 3,13'ünde (%0,6627,4) hepatit B virüsü enfeksiyonu, %26'sında (%5,56268,2) Hepatit C virüsü vardı.

Toplam 6 HIV vakası vardı. Sıtma ve sifiliz için sınırlı veri mevcuttu (Ahmad K, 2016).

Beta Talasemi hastalarında Hepatit C virüsünün toplu prevalansına ilişkin sistematik bir incelemenin yapıldığı başka bir meta-analizde, hepatit C virüsünün prevalansı %36,21 (%28,98 -43,75) idi. Prevalans Pencap'ta en yüksek 45,98 idi (Riaz, , 2022). Pakistan'daki tüm talasemi merkezlerinde depolama öncesi kırmızı kan hücresi fenotiplemesinin olmaması ve lökosit tükenmesi, alloimmünizasyon ve transfüzyon gereksinimlerini artırarak TTI riskini daha da artırmaktadır (Zaidi ve ark., 2015)

Bu çok yüksek bulaşıcılık oranı, esas olarak, bu enfeksiyonun prevalansının ilk etapta çok yüksek olduğu donör havuzu tarafından yapılan yönlendirilmiş/yedek bağışlardan kaynaklanmaktadır. Bağışçıların çoğu ilk kez bağış yapanlardır ve yaşları 18-30 arasında değişen genç erkeklerdir. 16.602 erkek donörün (sadece 45 kadın) katıldığı bu tek merkezli çalışmada, tarama testlerindeki reaktivite bunların arasında 973 (%5,8) idi. 58'i (%0,35) birden fazla testte reaktifti. İncelenen donör popülasyonunda HCV, HBV, HIV, frengi ve sıtmanın yaygınlığı sırasıyla %1,8, %1,7, %0,04, %2,1 ve %0,07 idi (Arshad A, 2016).

120.968 donörden oluşan geniş bir kohort üzerinde yakın zamanda yayınlanan retrospektif bir çalışmada, kan donörlerinin %99,0'ı genç erkeklerden oluşuyordu (yaş grubu < 25 yıl (56 820; %47), bunu 26-35 yaş grupları (47 232; %47) takip ediyordu. Donörlerin çoğu Pakistan'ın başkenti İslamabad'dandır ve en az bir viral/parazitik patojen için %2,0 pozitiflik göstermiştir. HIV prevalansı (0,1: %95CI 0,191–0,283), HCV(1,5 CI 0,423–0,661) ve HBcAg (%0,01 %95 CI 0,951–1,002) bulundu. Sıtmanın yaygınlığı (%0,004) ve frenginin yaygınlığı (%0,8) idi (Bhatti M, 2022).

## PAKİSTAN'DA DEMİR ŞELASYONU

Ülkede hem desferral hem de oral demir şelatörleri (Deferasirox ve Deferiprone) mevcuttur ancak sosyoekonomik kısıtlamalar, aşırı demir yükü riskine ilişkin eksik bilgi, önceden genişletilmiş antijen paneli testi yapılmadan çoklu transfüzyon yapılan hastalarda alloimmünizasyon nedeniyle artan transfüzyon sıklığı vakaların üçte ikisinde demir şelatörlerinin hiç kullanılmamasına veya yetersiz kullanılmasına yol açar (Liaquat S ve ark., 2022).

## KOMPLİKASYONLARIN TANI VE YÖNETİMİ

Birkaç merkez dışında talasemi hastalarının çoğunda endokrinopatiler, kemik deformiteleri, masif splenomegali, karaciğer ve kalp sorunları gibi her türlü hastalık komplikasyonu görülmektedir. Bu, çok yüksek mortalite ve morbiditeye neden olur. Çok az sayıda kuruluş dışında hastaların çoğu için kolektif ve kapsamlı hizmet mevcut değildir. Transfüzyona bağımlı talasemi (TDT) hastalarında kardiyak morbiditeyi iyileştirmek amacıyla kardiyak T2* MR (T2*CMR) az sayıda merkezde mevcuttur ( Hussain S ve ark., 2020), ancak çoğunlukla serum ferritin testi ve ekokardiyografiye güvenilmektedir.

## PAKİSTAN'DA KEMİK İLİĞİ / KÖK HÜCRE NAKLİ VEYA TALASEMİ

Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), beta talasemi majör için tek iyileştirici tedavidir. Alternatif donör programları mevcut değildir ve sadece uyumlu donör nakilleri yapılmaktadır. Haploidentik aile donör nakillerine 2014 yılında başlanmıştır. Mevcut ihtiyaç çeşitli rahatsızlıklar için yılda 10 000 civarında nakil olup, bu ihtiyacın karşılanması için 4 eyalette özel ve kamu sektöründe en az 100 kemik iliği nakli (BMT) merkezinin bulunması gerekmektedir. Ancak bu tür merkezlerden sadece 5 ila 6 tanesi bu olanağı sunuyor ve aplastik anemiler, akut miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, lenfoma, miyelom, primer immün yetmezlik bozuklukları gibi daha akut ciddi hastalıklar öncelikli listeye alındığından çoğu için beta talasemi için öncelik değildir ( Zaidi U ve diğerleri, 2019).

## PAKİSTAN'DA TALASEMİ ÖNLEME

Beta talasemi önlenebilir bir hastalıktır ve "talasemi kuşağı" olarak adlandırılan birçok ülke, talasemi kontrol programlarının etkili bir şekilde uygulanmasıyla hastalık yükünü başarıyla azaltmıştır. Devlet tarafından işletilen tek kurum olan Pencap Talasemi ve diğer genetik bozuklukların önlenmesi ve araştırma enstitüsü talasemi önleme programını yürütmektedir(PTPP). Bu, DSÖ'nün tavsiyelerine dayanan gönüllü bir önleme programıdır (WHO, 2006).

PTPP, Pencap'ın 120 milyon nüfusu için 2009 yılında başlatıldı ve ilk kurulum ve işe alım sıkıntıla-

rının ardından 2012'den itibaren faaliyete geçti. Bu Programın Lahor'da Planlama, İzleme ve Uygulama Birimi bulunmaktadır. Hizmet ağı, Kasım 2015'te 4 bölümlü merkez aracılığıyla Pencap'ın 36 bölgesinin tamamına genişletildi. PTTP, 2018'den beri Lahor, Multan, Bahawalpur, Dera Ghazi Khan, Sahiwal, Faisalabad, Gujranwala, Sargodha ve Rawalpindi'de bulunan 9 bölüm merkezi aracılığıyla çalışıyor. Bu bölüm merkezleri, genetik danışmanlık, koryon villus örneklemesi ve etkilenen hamileliğin sonlandırılması olanaklarıyla birlikte taşıyıcı taraması için son teknolojiye sahip Hematoloji laboratuvarlarına sahiptir.

## VERİLEN HİZMETLER

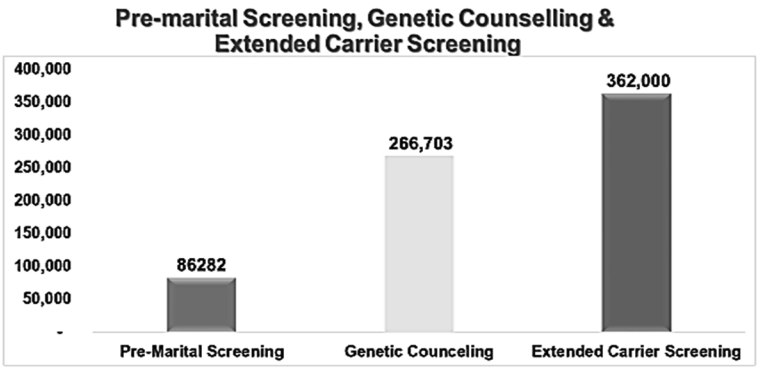
### Hastalık Hakkında Farkındalık

PTPP, Pencap'taki eğitim kurumlarında, halka açık yerlerde ve topluluk toplantılarında ücretsiz gönüllü beta talasemi taşıyıcı taraması olanağıyla kapsamlı farkındalık seminerleri gerçekleştirdi. Elektronik ve yazılı medyanın kullanımı kitlesel farkındalığın yaratılmasına katkıda bulunmuştur. Bu, PTPP'nin tüm bölgesel merkezlerinin basın kulüplerinde medya çalıştayları yapılarak daha da geliştirildi. Hastalıklar, kalıtım şekli, taşıyıcı taramasının önemi hakkında bilgiler içeren özel olarak hazırlanan bilinçlendirme materyali vatandaşlara dağıtıldı. Pencap'taki tüm hastanelerde sergilenen resimli kitapçıklar ve tablolar aracılığıyla doğum öncesi teşhis ve etkilenen hamileliğin sonlandırılmasına ilişkin fetva hakkında bilgi de sağlandı. Pankartlar ve billboard da halk arasında farkındalık yaratılmasına katkıda bulundu.

### Hemoglobinopatiler İçin Taşıyıcı Taraması

### Geniş Aile Taraması

Çoğu zaman, Uluslararası Talasemi Federasyonları (TIF) tavsiyelerine göre, yalnızca taşıyıcı frekansı yüksekse önerilebilirse, toplu taşıyıcı taramasına göre geniş aile veya kademeli taramaya güvenilmektedir. Pakistan'da beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı %5,4'tür, dolayısıyla tercih edilen yöntem genişletilmiş taşıyıcı taramasıdır (TIF yayın No.21). PTPP'nin Pencap'ın 36 bölgesinin tamamında saha personeli bulunmaktadır. Kan nakil merkezlerini ziyaret ederek beta talasemi majorlu çocukları tespit ediyorlar. Etkilenen çocuğun ebeveynleri, önceki duyarlılık ve gerçek acılardan dolayı geniş aile taramasına çoğunlukla olumlu yaklaşmaktadır. Tüm aile üyelerine gönüllü taşıyıcı taraması teklif edilir. Pedigri yöntemiyle alınan EDTA'lı şişelerdeki kan örnekleri, soğuk zincir korunarak bölgesel merkezlerdeki hematoloji laboratuvarına gönderilir Laboratuvar arayüzü ile web tabanlı portal üzerinden merkezi raporlama mevcuttur. Hazırlanan sonuçlar, saha görevlileri tarafından indiriliyor ve aile tekrar ziyaret edilerik sonuçlar her alt aile reisine gizlilik içinde teslim ediliyor. Taşıyıcının taşıyıcı olmayan bireyle evlenmesi konusunda alt ailelere genetik danışmanlık verilmektedir. Risk altındaki çiftlere doğum öncesi tanı olanağı da sunulmaktadır. PTPP 9.774 aileyi kaydetmiştir ve bu, Pakistan'daki en büyük genişletilmiş talasemi taşıyıcı tarama. Bu geniş ailelerde taşıyıcılık oranı **%26,42** olarak bulunmuştur. Taşıyıcıların daha genç yaşta belirlenmesi, daha iyi karar verilmesine yardımcı olur.




***Resim 1**. Evlilik önces tarama, genetik danışma ve genişlemiş aile taramalarının sayıları*

## Evlilik Öncesi Taşıyıcı Tarama

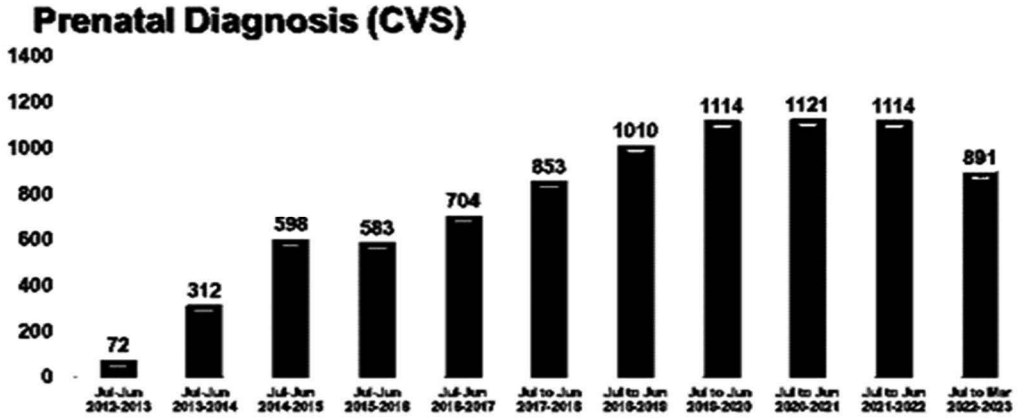
Evlilik öncesi tarama, müstakbel çiftleri istikrarlı bir aile kurmaya hazırlamayı ve yönlendirmeyi amaçlamaktadır. PTPP şu ana kadar 86.282 kişiye evlilik öncesi tarama hizmeti sunmuştur. PTPP, evlilik öncesi tarama yasa taslağını Pencap Eyaleti Yasama Meclisine sunmuştu. Burada, evlilik öncesi testlerle ilgili mevzuatın Sindh ilinde, Hayber Pakhtoonkhawa'da (zorunlu) ve Belucistan'da (gönüllü) yapılmış olmasına rağmen, kapsamlı kamu sektörü test tesislerinin bulunmaması nedeniyle hâlâ uygulanmadığını belirtmek yerinde olacaktır. Dolayısıyla bu deneyimden öğrenilen ders, bu tür yasaların uygulanmasını sağlamak için kapsamlı bir Ulusal/il düzeyinde talasemi önleme politikası ve ağının mevcut olmasıdır.

## Genetik Danışmanlık

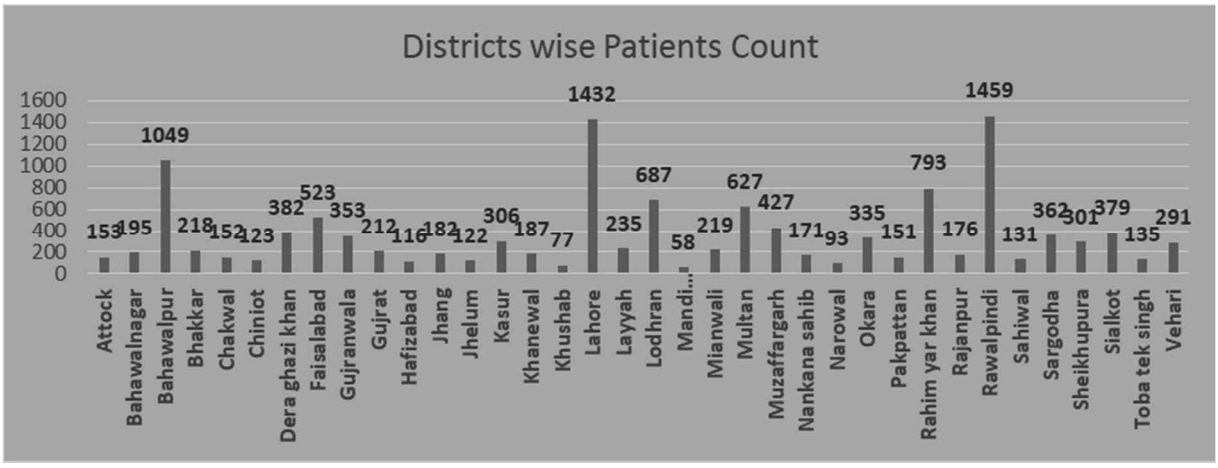
Genetik Danışmanlık, ailede ortaya çıkmasıyla ilişkili insan genetik bozukluklarıyla ilgili bir iletişim sürecidir. PTPP, etik, ahlaki ve dinî standartlara göre danışmanlık sağlamak ve risk altındaki bireylere veya çiftlere mümkün olan en iyi çözümü sunmak üzere genetik danışmanlar yetiştirmiştir. Bireyin gizliliğine saygı korunur ve her zaman yönlendirici olmayan danışmanlık sağlanır. PTPP personeli bugüne kadar 266.703 kişiye genetik danışmanlık sağladı.

## Doğum Öncesi Tanı

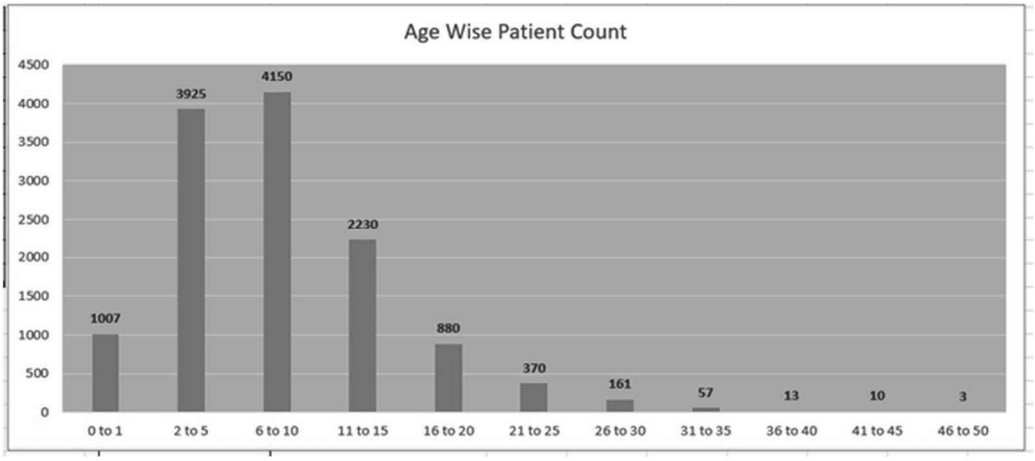
Koryonik Villöz Örnekleme (CVS) aracılığıyla doğum öncesi tanı olanağı, 2012 yılından bu yana Pencap'taki dokuz bölünmüş merkezde PTPP tarafından sağlanıyor. Trans-abdominal CVS işlemi eğitimli jinekologlar tarafından gerçek zamanlı ultrason rehberliği altında gerçekleştirildi. İşlem nedeniyle hesaplanan düşük oranı %0,5 idi. Koryonik villus örneği aynı gün Lahor'daki Sir Ganga Ram hastanesindeki DNA laboratuvarına diğer bölgesel merkezlerden soğuk zinciri koruyan normal salinle nakledildi. Yaklaşık 8.372 aile doğum öncesi tanı olanağından yararlandı. Etkilenen gebeliklerin tıbbi olarak sonlandırılması çiftin talebi üzerine kolaylaştırılmıştır. Seçkin din alimleri tarafından etkilenen gebeliklerin sonlandırılmasına ilişkin bir Fetva veya kararın bulunması, aile danışmanlığını kolaylaştırdı. Bir başka CVS serisi 75 ikiz gebelik içeriyordu. Etkilenen fetüsün seçici olarak sonlandırılması, ikiz gebeliklerde uyumsuz sonuçlar olması durumunda 2-3 cc intrakardiyak veya intrakranyal %15 KCl enjeksiyonu ile yapıldı (EhsanY ve ark.,2020). PTPP, Lahor'daki Sir Ganga Ram Hastanesinde bir DNA laboratuvarı kurdu ve 2015 yılında faaliyete geçti. Bu merkez, çeşitli hemoglobinopatiler için ücretsiz genetik test olanakları sağlayan Pakistan'daki ilk, en son teknolojiye sahip, kamu sektörüne ait DNA laboratuvarıdır. Laboratuvarda ulusal ve uluslararası eğitim almış yüksek nitelikli personel bulunmaktadır. DNA laboratuvarı şu anda ARMS PCR, gerçek zamanlı PCR ile yüksek çözünürlüklü erime eğrisi analizi (HRM) ve mutasyon tanımlaması için doğrudan DNA dizilimi kullanıyor.




***Resim 2.*** *Koryonik villüs ile prenantal tanı*




***Resim 3**. PUnjab'ın tüm bölgelerinde hasta dağılımı*




***Resim 4**. Hastaların yaşa göre dağılımı*

PTPP, hizmetlerin etkili bir şekilde izlenmesi ve uygulanması konusunda Punjab Bilgi Teknolojileri Kurulu ile iş birliği yapmıştır. Bu karşılıklı iş birliği, PTPP çalışmalarının nicelik ve kalitesinin artırılmasına büyük ölçüde yardımcı olmuştur.

## ÜCRETSİZ YARDIM HATTI

PITB, 24 saat ücretsiz, Pencap Talasemi Önleme Projesi Yardım Hattı'nı (080-099-000) kurmuştur.

## WEB SİTESİ VE SOSYAL MEDYA

Web sitesi (www.ptpp.punjab.gov.pk). PTPP ayrıca Facebook (www.facebook.com/ptppprogram) aracılığıyla sosyal medyada da aktiftir.

## ONLINE RAPORLAMA VE PTPP KONTROL PANELİ İÇİN YAZILIM

PITB, PTPP için projenin günlük iş performansını web portalına yansıtan çevrimiçi veri girişi ve çevrimiçi canlı gösterge panosu için bir yazılım tasarladı.

## TALASEMİ ELEKTRONİK TIBBİ KAYIT

PTPP, Pencap'taki tüm talasemi majör/intermedia vakalarının kayıtlarını oluşturma sürecindedir. Elektronik Tıbbi Kayıt'ın (EMR) bu zorlu görevi, Pencap Sağlık Bakanlığından onay alındıktan sonra PITB'nin yardımıyla başlatıldı. Talasemi insidansı ve prevalansındaki azalma yalnızca ilk temel verilerle belgelenebilir. Bu, Pakistan'da gerçek zamanlı veri girişi sağlayan ilk çevrimiçi talasemi hasta kaydıdır ve kayıtlı kullanıcıların herhangi bir zamanda toplu verileri gözlemlemesine olanak tanır. İkinci olarak, Pencap'taki talasemi ailelerinin hassas mikro haritalaması, kademeli veya geniş aile taraması hizmetinin sağlanmasına ve doğum öncesi tanı (PND) için potansiyel adayların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada 26'sı kamu hastanesi, 38'i ise STK olan toplam 64 talasemi merkezi belirlendi. EMR'ye toplam 12536 hasta aktif olarak kayıtlıydı. Çeşitli STK ve kuruluşlara kayıtlı 5042 hasta, büyük olasılıkla ölüm nedeniyle takipten çıkarıldı.

Başta PIMS İslamabad ve Sundus Lahor olmak üzere 3640 vaka daha henüz kaydedilmedi.

Bu veriler son derece önemlidir ve yaklaşık bir yıllık bir süreyi kapsadığından, hastalık insidansını (1 yılın altındaki yeni vakalar) ve çok yüksek mortaliteyi, 10 yıldan sonra vaka sayısında keskin bir düşüş olarak kabaca anlatabilir. Bu aynı zamanda talasemi majör hastalarına ilişkin yönetim sistemi başarısızlığımızı da yansıtıyor.

Farkındalık ve teşhis olanaklarının sağlanması sayesinde Pencap'ta özellikle Talasemi hastalarının bakıcıları arasında çok olumlu bir etki gözlemleniyor. Katılımcıların %83,5'i yeterli bilgiye sahipti ve %98,4'ü olumlu tutuma sahipti. Bilgi ve tutum arasında pozitif korelasyon vardı (p=0,00). %93'ü doğum öncesi tanıyı ve %91'i etkilenen fetüsün sonlandırılmasını tercih etti. Bu bireylerin %12'si tanı testi yaptırmaya gittiklerinde aile bireylerinin muhalefetiyle karşı karşıya kalırken, bu oran tedaviyi sonlandırmayı tercih etmek zorunda kaldıklarında %20'ye yükseldi. Yerel din adamları vakaların %3'ünde doğum öncesi teşhise ve vakaların %7'sinde doğumun sonlandırılmasına karşı çıktı (Tarıq R, 2021).

Özetle PTPP tekrarlanabilir bir müdahaledir ve Ulusal düzeyde ele alınmalıdır. Önleme tek geçerli seçenektir. Ayrıca ülkedeki kan nakli hizmetlerinin uluslararası kılavuzlara göre tamamen yenilenmesi gerekiyor ve özellikle talasemi hastalarına güvenli kan bileşenlerinin daha iyi yönetimi ve sağlanması için BT tabanlı olması gerekiyor.

## KAYNAKÇA


1. Ahmed, S., Saleem, M., Modell, B. and Petrou, M., 2002. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. New England journal of medicine, 347(15), pp.1162-1168.
2. Ahmed Kiani, R., Anwar, M., Waheed, U., Asad, M.J., Abbasi, S. and Abbas Zaheer, H., 2016. Epidemiology of transfusion transmitted infection among patients with β-thalassaemia major in Pakistan. Journal of blood transfusion, 2016.
3. Alam, H. and Ali, N., 2022. Frequency of sickle cell hemoglobin in high-performance liquid chromatography received in a centralized laboratory. Journal of Applied Hematology, 13(4), p.208.
4. Ansari, S.H., Shamsi, T.S., Ashraf, M.et al 2012. Farzana, T., Bohray, M., Perveen, K., Erum, S., Ansari, I., Ahmed, M.N., Ahmed, M. and Raza, F., 2012. Molecular epidemiology of β-thalassemia in Pakistan: Far reaching implications. Indian journal of human genetics, 18(2), p.193.
5. Arshad, A., Borhany, M., Anwar, N., Naseer, I., Ansari, R., Boota, S., Fatima, N., Zaidi, M. and Shamsi, T., 2016. Prevalence of transfusion transmissible infections in blood donors of Pakistan. BMC hematology, 16, pp.1-6.
6. ASHRAF, S., 2008. Molecular Basis of Thalassemia Intermedia in Pakistani Population (Doctoral dissertation, BAQAI MEDICAL UNIVERSITY KARACHI, PAKISTAN).
7. Aslam khan, M., Qadeer, M.I., Akhtar, M.S., Chudhary, S.A., Maryam, M., Ali, Z., Khalid, A., Irfan, M. and Khan, Y., 2023. CULTURAL CONSANGUINITY AS CAUSE OF β-THALASSEMIA PREVALENCE IN POPULATION. medRxiv, pp.2023-06.
8. Bashir S, Ehsan Y, Jafri, H., 2017. Prevalence of beta thalassemia and other hemoglobinopathies-carriers status of students in educational institutes of central punjab. Journal of fatima jinnah medical university, 11(4), pp.9-14
9. Bashir S, Ehsan Y, Jafri H, et.al.Prenatal Diagnosis of Thalassemia Major - an effective tool for thalassemia prevention in developing countries like Pakistan. P J M H S. 2017; 11,(3):995-8Bhatti, M.M., Junaid, A. and Sadiq, F., 2022. The prevalence of transfusion transmitted infections among blood donors in Pakistan: A retrospective study. Oman Medical Journal, 37(3), p.e386.
10. Belhoul, K.M., Bakir, M.L. and Abdulrahman, M., 2013. Misdiagnosis of Hb D-Punjab/β-thalassemia is a potential pitfall in hemoglobinopathy screening programs: a case report. Hemoglobin, 37(2), pp.119-123.
11. Bollekens, J.A. and Forget, B.G., 1991. δβ Thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin. Hematology/oncology clinics of North America, 5(3), pp.399-422.
12. Ehsan, H., Wahab, A., Anwer, F., Iftikhar, R. and Yousaf, M.N., 2020. Prevalence of transfusion transmissible infections in beta-thalassemia major patients in Pakistan: a systematic review. Cureus, 12(8).
13. Ehsan Y, Bashir S, Sabir F, Ghafoor M, Khaliq S. Six-year experience of prenatal diagnosis for beta thalassemia in twin pregnancies and selective foetal reduction — A case series. J Pak Med Assoc. 2020; 70, (11): 2061-4.
14. Gupta, A., Saraf, A., Dass, J., Mehta, M., Radhakrishnan, N., Saxena, R. and Bhargava, M., 2014. Compound heterozygous hemoglobin D-Punjab/hemoglobin D-Iran: a novel hemoglobinopathy. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 30, pp.409-412.

15. Hashmi, N.K., Moiz, B., Nusrat, M. and Hashmi, M.R., 2008. Chromatographic analysis of Hb S for the diagnosis of various sickle cell disorders in Pakistan. Annals of hematology, 87, pp.639-645.
16. Hussain, S., Hoodbhoy, Z., Ali, F., Hasan, E., Alvi, N., Hussain, A., Ishrat, K., Rahman, Z.U., Qamruddin, A., Parvin, A. and Hasan, B.S., 2020. Reduction of cardiac iron overload by optimising iron chelation therapy in transfusion dependent thalassaemia using cardiac T2* MRI: a quality improvement project from Pakistan. Archives of Disease in Childhood, 105(11), pp.1041-1048.
17. John Old. A short Guide for Health Professionals and Laboratory Scientists. Publishers thalassaemia internatıonal federatıon(TIF) publication no. 21.
18. Khan, S.N., Hasan, F., Sollaino, C., Perseu, L. and Riazuddin, S., 2003. Molecular Characterization of α-Thalassemia in Pakistan. *Hemoglobin*, *27*(3), pp.161-166.
19. Khalid, N., Noreen, K., Qureshi, F.M. and Mahesar, M., 2019. Knowledge of thalassemia and consanguinity: A multicenter hospital based retrospective cohort study from metropolitan city of Karachi, Pakistan. The Professional Medical Journal, 26(09), pp.1580-1586.
20. Liaquat, S., Aiman, U.A., Amil, J., Javed, S. and Fatima, N., 2022. Prevalence of Iron Overload and Chelation Therapy in patients of Thalassemia Major and Knowledge and Attitude of Population towards Iron Chelation Therapy in Sargodha, Pakistan. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences, 16(12), pp.132-132.
21. Mansoori, H., Asad, S., Rashid, A. and Karim, F., 2016. Delta beta thalassemia: a rare hemoglobin variant. Korean Journal of Hematology, 51(3), pp.213-214.
22. Mansoor N, Meraj F, Shaikh A et al., 2022. Spectrum of hemoglobinopathies with hematological and biochemical profile: a five year experience from a tertiary care hospital. Pakistan journal of medical sciences, 38(8), p.2143.
23. Mehboob, A., 2021. Screening of sickle cell anemia in high prevalence Lyari district of Karachi through different screening tests. *Rawal Medical Journal*, *46*(3).
24. Riaz, M., Abbas, M., Rasool, G., Baig, I.S., Mahmood, Z., Munir, N., Mahmood Tahir, I., Ali Shah, S.M. and Akram, M., 2022. Prevalence of transfusion-transmitted infections in multiple blood transfusion-dependent thalassemic patients in Asia: A systemic review. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 36, p.03946320 221096909.
25. Shahid, S., Nadeem, M., Zahid, D., Hassan, J., Ansari, S. and Shamsi, T., 2017. Alpha thalassemia deletions found in suspected cases of beta thalassemia major in Pakistani population. Pakistan journal of medical sciences, 33(2), p.411.
26. Sharma, S., Sehgal, S., Das, R. and Gulati, S., 2019. Phenotypic heterogeneity of delta–beta thalassemia. Indian Journal of Pathology and Microbiology, 62(1), p.185.
27. SIKANDER, N., BASHIR, S., TARIQ, R et al.,2021.Unexpected Discovery of Hemoglobin D Iran Families in Punjab, Pakistan by using two different Screening Methods. P J M H S Vol. 15(11).
28. Tariq, R., Mahmud, T., Bashir, S., Akhtar, S. and Israr, M., 2021. Impact Of Population Screening Programs On The Knowledge, Attitudes And Practices Regarding Prevention Of Thalassemia. Pakistan BioMedical Journal, 4(2), pp.209-214.
29. Tauseef, U., Anjum, M., Ibrahim, M., Baqai, H.S., Tauseef, A., Tauseef, M., Asghar, M.S., Zafar, M., Rasheed, U. and Shaikh, N., 2021. Occurrence of unusual haemoglobinopathies in balochistan: hb sd and hb se-presentation with osteomyelitis. *Revista Paulista de Pediatria*, *39*.
30. Khaliq, S., 2022. Thalassemia in Pakistan. *Hemoglobin*, *46*(1), pp.12-14.
31. Ullah, M.A., Husseni, A.M. and Mahmood, S.U., 2017. Consanguineous marriages and their detrimental outcomes in Pakistan: an urgent need for appropriate measures. Int J Community Med Public Health, 5(1), pp.1-3.
32. Ullah, Z., Rasool, R., Aziz, N., Bano, R., Bashir, S., Ali, S.A. and Khattak, A.A., 2022. Spectrum of Inherited Hemoglobin Disorder in patients presenting for Hb Electrophoresis: A Single Center Study in District Dera Ismail Khan. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences, 16(07), pp.151-151.
33. World Health Organization; 2006: Medical genetic services in developing countries The Ethical, Legal and Social Implications of genetic testing and screening Human Genetics Chronic Diseases and Health Promotion.
34. Zaidi, U., Shamsi, T.S., Farzana, T., Ansari, S.H., Borhani, M., Munzir, S., Samad, S., Parveen, K., Anjum, N., Mirza, I.G. and Safdar, D., 2019. Capacity building of stem cell transplantation facilities in Pakistan: joint efforts of NIBD, government, and private-sector institutions. Blood Advances, 3(Supplement 1), pp.41-44.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Shabnam Bashir (PhD hematology)
Prof. of Pathology
Allama Iqbal Medical College
Ex-director Punjab thalassemia prevention program
Chairperson task force revamping of blood transfusion service, Punjab-Pakistan
Mail:docshabnam2000@yahoo.com

# İRAN'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Prof. Dr. Mehran Karimi*
*Pediatrik Hematolog-Onkolog Profesör, Dubai Amerikan Hastanesi, Dubai, BAE*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler dünya nüfusundaki en yaygın tek gen bozukluklarıdır.

İran çok etnikli gruplara sahiptir ve talasemi kuşağında yer almaktadır. Bu nedenle, İran'da hemoglobinopatilerin moleküler genetiğinde ve klinik özelliklerinde birçok çeşitlilik vardır. İran'da 20000'den fazla beta talasemi majör hastası bildirilirken, alfa talasemi ve orak hücre hastalığı nadir değildir ve bu nedenle hemoglobinopatilerin epidemiyolojisini, moleküler varyantlarını ve klinik özelliklerini bilmek, başarılı bir ulusal önleme programına sahip olmak için gereklidir.

Evlilik öncesi tarama programının oluşturulması, doğum öncesi tanı ve yasal kürtaj, İran'da talasemi doğumlarını önemli ölçüde azaltan başlıca ulusal başarılı önleyici programlardır.

İran, talasemi dâhil hemoglobinopatilerin kontrolünde başarılı bir ülke örneğidir ve bu strateji bölgedeki diğer ülkeler için cesaret verici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, hemoglobinopatiler, İran

## GİRİŞ

Talasemi, dünya genelinde en yaygın genetik kan hastalıklarından biridir. Dünya genelinde yılda 300.000 bebeğin hemoglobinopatili olarak doğduğu ve bunların 60.000 ila 70.000'inin beta talasemi major (B-TM) hastası olduğu tahmin edilmektedir. B-TM Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Uzak Doğu ve Doğu Asya'da yaygındır (1-3).

Homozigot hemoglobinopatiler, tanı ve tedavileri zamanında yapılmazsa yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. İran, özellikle kuzey ve güney İran'da beta talaseminin en yaygın hemoglobinopatiler olduğu ve bunu alfa talasemi ve orak hücre hastalığının izlediği çok etnikli, yüksek nüfuslu bir ülkedir (3).

Hemoglobinopatilerin sıklığını, klinik özelliklerini ve demografik özelliklerini bilmek, özellikle İran gibi mali kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde hastalık yükünü en aza indirmek ve etkili bir program yapmak için uygun bir hastalık önleme ve yönetim stratejisi çizmemizi sağlayacaktır (4).

İran, hemoglobinopatilerin yüksek oranda görüldüğü talasemi kuşağında yer almaktadır ve bu durum sıtma endemisitesi ve yüksek akraba evliliği oranına bağlanabilir. Bu nedenle, İran'daki hemoglobinopatilerin genetik epidemiyolojisi ve klinik özelliklerinin bilinmesi, önleme programlarında ve ülkedeki Hb bozukluklarının daha iyi teşhis ve yönetiminde değerli olacaktır (5).

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 5'i bir globin varyantına sahiptir, ancak sadece yüzde 1,7'si alfa veya beta talasemi özelliğine sahiptir. Talasemi erkekleri ve kadınları eşit derecede etkiler ve her 10.000 canlı doğumdan yaklaşık 4,4'ünde görülür. Alfa talasemi en sık Afrika ve Güneydoğu Asya kökenli kişilerde, beta talasemi ise en sık Akdeniz, Afrika ve Güneydoğu Asya kökenli kişilerde görülür. Talasemi özelliği bu etnik gruplardaki kişilerin yüzde 5 ila 30'unu etkilemektedir (6).

İran, Orta Doğu'da yer alan 1,648,19 km² yüzölçümüne sahip bir ülkedir. İran'ın mevcut nüfusu, en son Birleşmiş Milletler verilerinin Worldometer detaylandırmasına göre 13 Eylül 2023 itibariyle 89.301.457'dir (toplam dünya nüfusunun %1,11'ine denk gelmektedir) (7).

Hemoglobin mutasyonları evrim tarihi kadar eskidir. Gerçek talasemi ve orak hücre hastalığı (SCD)

mutasyonlarının belki de 10 ila 25.000 yıl öncesine dayandığı düşünülmektedir. Ancak, bu mutasyonların (G6PD dahil) sıtma tarafından seçilmesinin tarımın başlamasıyla ya da en azından insan ve anofel (3ODVPRGLXP parazitini bulaştıran) arasındaki birlikte yaşamın hem misafirler hem de parazit için yeterli nüfus yoğunluğuna ulaşmasıyla başladığı düşünülmektedir.

Tüm önemli tarihi olaylar, İran'ın çeşitli bölgelerinde yaşayan ve kendilerine özgü tarih, kültür, gelenek ve dille ilişkilendirilen Farslar, Azariler, Kürtler, Lurlar, Beluciler ve Araplar gibi karmaşık etnik grupları ortaya çıkarmıştır.

Dünya Sağlık Örgütüne göre İran'da nüfusun yaklaşık yüzde 4'ü talasemi geni taşıyıcısıdır. Başka bir deyişle, yaklaşık 2-3 milyon kişi talasemi minör hastasıdır. Öte yandan, her 10.000 canlı doğumdan yaklaşık %4,4'ünde talasemi bulunmaktadır (8).

Ancak talasemiler, β-talasemi taşıyıcılık oranının yaklaşık %10 olduğu ülkenin Kuzey ve Güney bölgelerinde daha yaygındır (1).

Talasemi kuşağı İtalya'dan başlayıp Yunanistan, Kıbrıs, Türkiye, İran, Pakistan ve Hindistan ile devam etmektedir. İran talasemi popülasyonunun yüksek olduğu ülkelerden biridir. İran'da 25.000 talasemi majör hastası olduğu tahmin edilmektedir (9). B-TI hastalarının çoğu polikliniklerde tedavi edildiği ve resmi olarak kayıt altına alınmadığı için Beta talasemi intermediate'in kesin sayısı belirlenememiştir, ancak sıklığının B-TM hastalarının %10'u olduğu tahmin edilmektedir. İran'da hastaların kayıt altına alınmasından sorumlu olan başlıca kurum Sağlık Bakanlığıdır. Alfa talasemi İran'da β-talasemi kadar yaygın değildir (10).

## ÖNLEME PROGRAMU VE PRENATAL TANI (PNT)

İran'daki yüksek talasemi taşıyıcılığı ve doğum oranı göz önüne alınarak, 1995 yılından itibaren evlilik öncesi tarama testi başlatılmış ve İran'daki önleme programının ilk raporu talasemi hastalarının doğum oranında önemli bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur (11). Öte yandan, İran'da önleme programı ile birlikte prenatal tanı (PND) da başlatılmış ve fetüsün talasemi majörden etkilenmesi durumunda kürtaja izin verilmiştir ve yasalara göre İran'da yasal kürtaj sadece yirmi haftalık gebelikten önce doğrulanmış tanısı olan vakalarda yapılabilmektedir. PND programı da talasemi doğumlarında daha fazla azalma göstermiştir (1,12). Önleme programının başarı oranı 2009 yılında %82,3 olarak değerlendirilmiş ve İran'da talasemi doğumlarını azaltmada etkili bir program olduğunu göstermiştir (13).

İran'da PND mevcuttur ve 10'dan fazla PND laboratuvarı talasemik hastalara PND hizmeti sunmaktadır. PND'ye yönlendirilen çiftlerde, etkilenen fetüslerin %99'undan fazlasına doğru tanı konmuş ve etkilenen vakaların %98'inden fazlasında gebelik başarıyla sonlandırılmıştır. Etkilenen fetüslerde elektif kürtaj yapılamamasının en yaygın nedeni PND merkezlerine geç sevk edilmesidir. Her fetüste farklı sonuçlar veren çoklu gebelik ve kültürel/dinsel konular kürtaj yapılmamasının diğer nedenleridir (1,14).

## YAYGIN GENETİK (YAPISAL) VARYANTLAR

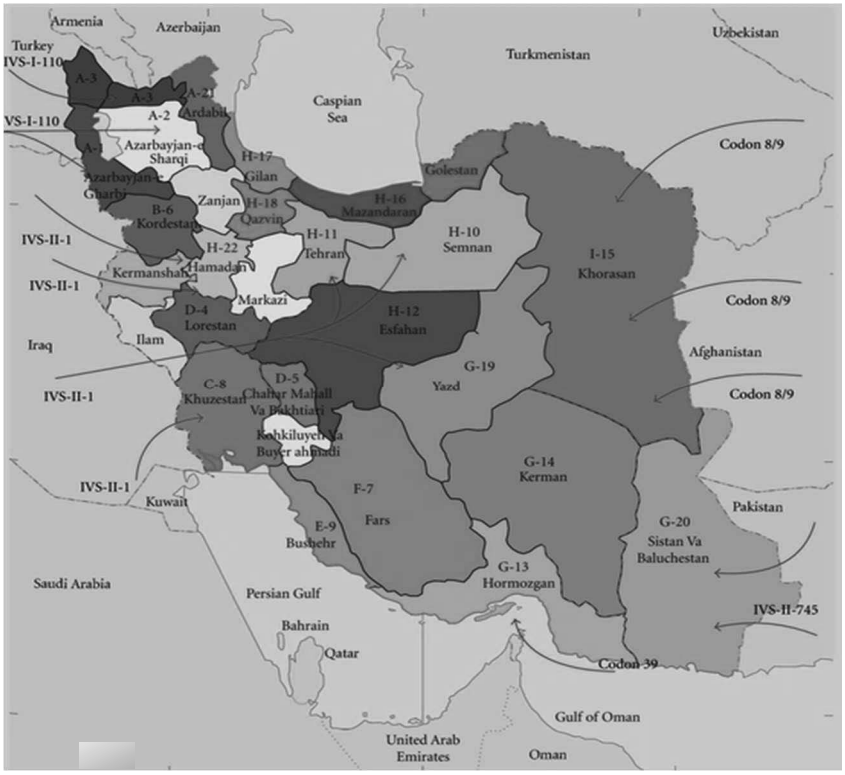
### 1- Beta Zinciri Varyantları

Farklı mutasyonların dağılımı, İran da dâhil olmak üzere farklı coğrafi bölgelerde aşırı bir farklılık göstermektedir. Aslında, İran'da yapılan farklı çalışmalar B-geni varyantlarında benzer sonuçlar ortaya koymuştur; IVS II-1 çoğu bölgede tespit edilen başlıca mutasyonken, İran'ın güney ve güneydoğu bölgelerinde IVS I-5 en yaygın mutasyondur. (Bu 2 mutasyon vakaların %60'ında bulunmuştur.) Bunu C 8/9, C 36/37, IVS I-110, C 30, IVS I-1, C 39, C 44, C 22, IVS II-745, IVS I-6, C8, IVS I-25 ve C5 takip etmektedir (1,15). Şekil 1, İran'ın 21 ilinde farklı β-Talasemi mutasyonlarının dağılım modelini göstermektedir (9).

Beta talasemi intermediate ile ilgili veriler sınırlıdır ve bir çalışma en yüksek prevalansa sahip mutasyonların IVS-II-1 olduğunu ve bunu IVS-I-110, IVS-I-1 ve FSC 8/9'un izlediğini göstermiştir (16).

Orak hücreli anemi (SCA) hastaları, Hindistan ve Doğu Suudi Arabistan gibi yüksek Hb F seviyesine sahip ve iyi huylu klinik seyre sahip İran'da da görülmektedir.

Güney İran'da orak hücre hastalığı ve SCA prevalansının sırasıyla %1,43 ve %0,1 olduğu tahmin edilirken, İran'ın merkezinde (İsfahan) sıklığın %8,33 olduğu bildirilmiştir (8).




***Resim 1.*** *İran'ın 21 ilinde β-talaseminin farklı mutasyonlarının dağılım modeli (9)*

## 2-Alfa Zinciri Varyantları

En yaygın monogenetik hastalıklardan biri olan alfa-talasemi, İran da dâhil olmak üzere Akdeniz, Güneydoğu Asya ve Orta Doğu toplumlarında yaygın olarak görülmektedir. Beta-talasemi, alfa-talasemiden çok daha yaygın olmasına rağmen, alfa-talasemi hâlâ İran'daki temel sağlık sorunlarından biridir.

α (3.7) mutasyonu aleli en yaygın (%43.84) alel olup, bunu %4,91 prevalans ile α(IVS1/-5NT) aleli takip etmektedir. Daha az sıklıkta görülen aleller ise sırasıyla %0,04 ve %0,01 prevalans ile Hb ICARIA ve α(kodon16) alelleridir. α-talasemi 1 ve αtalasemi 2'nin trans pozisyonda (-/-α) bulunması, delesyonel HbH hastalığı olarak bilinen klasik HbH hastalığı formudur. İranlı HbH hastaları arasında α-3.7 (tek delesyon) ve - - 20.5 kb ve - - MED (çift delesyon) en çok delesyon olarak bildirilirken, α-3.7, α-4.2, - - SEA, - - MED, - - THAI, - - 20.5, - - Tot , - - FIL ve - - 5.2 farklı popülasyonlarda HbH hastalığının en çok gözlenen mutasyonlarıdır. İranlılar arasında en yaygın genotip α 3.7/- - MED'dir.

Veriler, ulusal tarama programının hedeflerinden biri olan İran'daki α-talasemi prevalansını azaltmak için taşıyıcı taraması, genetik danışmanlık ve prenatal tanının önemini vurgulamaktadır (8, 17).

## TEDAVİ

Tüm talasemi hastaları, bir pediatrik hematolog gözetiminde tüm talasemi tedavi merkezlerinde bir genel hekime erişebilmektedir. İran Kan Transfüzyon Organizasyonu tarafından tamamen üretilen lökoredükte paketlenmiş hücreler tüm talasemik hastalar için mevcuttur. Transfüzyonlar, transfüzyon öncesi hemoglobin konsantrasyonunu 8 ila 10 g/ dL arasında tutacak şekilde verilir. 1996'dan beri tüm kan ürünleri HIV, HBV ve HCV açısından taranmaktadır (1974'ten itibaren HBsAg, 1989'dan itibaren anti-HIV Ab).

Aşırı demir yükü için, 5 ila 7 gün/hafta boyunca ortalama 30 ila 50 mg/kg/gün dozunda deferoksamin dâhil olmak üzere üç tedavi yöntemi bulunmaktadır. Ortalama 75 mg/kg/gün dozunda bir oral demir şelatörü olan Deferiprone ve 14-28 mg/kg/gün dozunda bir başka oral demir şelatörü olan Deferasirox.

Son olarak, talasemik hastalar için allojenik KİT 1993 yılından beri İran'da başlatılmıştır (1).

## SONUÇ

İran, akraba evliliğinin yaygın olduğu, hemoglobinopatilerin yüksek oranda görüldüğü bir ülkedir. İran'da çeşitli etnik grupların varlığı nedeniyle hemoglobinopatilerin moleküler genetiğinde ve klinik özelliklerinde birçok çeşitlilik vardır. Bu anormal varyantlar arasında beta talaseminin β-globin zinciri varyantları, Hb S, Hb D ve α-globin zinciri varyantları daha yaygındır.

Talaseminin ağır formuna sahip hastaların tedavisinde ilk adım kan transfüzyonu ve ardından aşırı demir yüklenmesi nedeniyle demir şelasyon tedavisidir. Ancak aşırı demir yüklenmesi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle hastalık için kemik iliği nakli ve gen terapisi/gen düzenlemesi gibi yeni tedaviler önerilmiştir. Hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi, moleküler genetiği ve klinik özelliklerinin bilinmesi, bu hastaların zamanında teşhis edilmesi ve yönetilmesi ile birlikte uygun bir önleme programı çizmemize yol açmaktadır.

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan ülkelerde hemoglobinopatilerin kontrolü için ulusal evlilik öncesi tarama programı ve PND çok başarılı olabilir ve İran, talasemi dâhil hemoglobinopatilerin kontrolünde başarılı bir ülke örneğidir ve bu strateji bölgedeki diğer ülkeler için cesaret verici olabilir.

## KAYNAKÇA


1. Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, et al. İran'da Talasemi Epidemiyoloji, Önleme ve Yönetim. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29:233-238.
2. Galanello R, Eleftheriou A, Traeger-Synodinos J, et al. Talasemilerin ve Diğer Hemoglobin Bozukluklarının Önlenmesi. Kıbrıs: Thalassemia International Federation Publications; 2003.
3. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, et al. Hemoglobinopatilerin önlenmesi ve kontrolü. Bull World Health Organ. 1995; 73:375-386.
4. Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Kalıtsal hastalıkların izlenmesi için ulusal bir kayıt: Birleşik Krallık'ta beta talasemi. Bull World Health Organ. 2001; 79:1006-1013.
5. Rahimi Z. İran'da hemoglobinopatilerin genetik epidemiyolojisi, hematolojik ve klinik özellikleri. BioMed Res Int. 2013; 2013: 803487.
6. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-talasemi. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1135-1146.
7. Birleşmiş Milletler, Ekonomik ve Sosyal İşler Departmanı, Nüfus Bölümü'nün en son Temmuz 2023-Temmuz 2024 tahminleri ile 16 Temmuz 2023 tarihinde güncellenmiştir. Dünya Nüfus Beklentileri: 2022 Revizyonu.
8. Nasiri A, Rahimi Z, ve Vaisi-Raygani A. İran'da Hemoglobinopatiler: Güncellenmiş Bir İnceleme. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2020 Nisan 1; 14(2): 140-150.
9. Rezaee AR, Mehdi Banoei M, Khalili E, ve Houshmand M. İran'da Beta-Talasemi: Genetik Karışım ve Göçün Rolüne İlişkin Yeni Bir Anlayış. The Scientific World Journal Volume 2012, Article ID 635183, 7 pages doi:10.1100/2012/635183.
10. M. Garshasbi, C. Oberkanins, H. Y. Law, M. Neishabury, R. Kariminejad ve H. Najmabadi, "Mikrositik hipokromik anemisi olan İranlı hastalar arasında α-globin gen delesyonu ve nokta mutasyon analizi," Haematologica, cilt 88, no. 10, s. 1196-1197, 2003.
11. Samavat A, Modell B. İran ulusal talasemi tarama programı. BMJ. 2004;329(7475):1134.
12. Hadipour Dehshal M, Ahmadvand A, Darestani SY, Manshadi M, Abolghasemi H. 2001'den 2006'ya kadar İran'da yeni talasemi vakalarının ulusal ve il doğumlarındaki seküler eğilimler. Hemoglobin. 2013;37(2):124-37.
13. Miri M, Tabrizi Namini M , Hadipour Dehshal M, Sadeghian Varnosfaderani F , Ahmadvand A , Yousefi Darestani S ,Manshadi M. Son Yirmi Yılda İran'da Talasemi: Taşıyıcı Oranları ve Doğum Eğilimi. IJBC 2013;6(1): 11-18.
14. Moghadam M, Karimi M, Dehghani Sj, Dehbozorgian J, Montazeri S, Javanmardi E, Asadzade R, Amiri A, Saghatoleslam Z, Sotodegan F, Morshedi N, Imanifard J, Afrasiabi AR. Güney İran'da β-talasemi prenatal tanısının etkinliği: bir kohort çalışması. Prenatal Tanı. Cilt35, Sayı12, Aralık 2015, Sayfa 1238-1242.
15. Najmabadi H, Karimi-Nejad R, Sahebjam S, et al. İran popülasyonunda beta-talasemi mutasyon spektrumu. Hemoglobin. 2001; 25:285-296.
16. Karimi M, Yarmohammadi H, Farjadian S, Zeinali S, Moghaddam Z, Cappellini MD, Giordano PC. Güney İran'dan beta-talasemi intermedia: IVS-II-1 (G-->A) yaygın talasemi intermedia alelidir. Hemoglobin. 2002 May;26(2):147-54. doi: 10.1081/hem-120005452.
17. Dehbozorgian J, Moghadam M, Daryanoush S, Haghpanah S, Imani Fard J, Aramesh A, Shahsavani A, Karimi M. İran popülasyonunda alfa-talasemi mutasyonlarının dağılımı. Hematology 2015 Jul;20(6):359-62. doi: 10.1179/1607845414Y. 0000000227. Epub 2015 Ocak 2.



**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Mehran Karimi MD
Pediatrik Hematolog-Onkolog Profesör, Dubai Amerikan Hastanesi, Dubai, BAE
Mail: mkarimi820@gmail.com

# SURİYE' DE TALASEMİ

*Nada Alaaraj, MD*
*Consultant Pediatrician and Endocrinologist*
*Hamad Medical Corporation*
*Doha, Qatar*

## ÖZET

Hemoglobin genlerini etkileyen genetik bir kan hastalığı olan talasemi, MENA bölgesinde yaygındır. Suriye, nüfusunun %5'inin β-talasemi geninin taşıyıcısı olduğunu ve %1-5'inin α-talasemi geninin taşıyıcısı olduğunu bildirilmektedir. Ulusal Talasemi Programı verileri, 2018'de 214 yenidoğanın β-talasemi majör hastası olduğunu kaydetti. Mart 2019'da, Suriye'nin on iki ilinde ömür boyu kan nakli ve şelasyon tedavisi görecek olan 4677 hasta kaydedildi Suriye'deki moleküler araştırmalar, IVS-I-110 ve kodon 39 gibi en yaygın sekiz tanesinin toplu olarak önemli bir kısmı oluşturduğu çok sayıda β-globin gen mutasyonu tespit etmiştir. Bu mutasyonlar bölgesel farklılıklar göstermektedir. Örneğin kıyı bölgelerinde daha yüksek frekanslara sahipken, farklı bölgelerde spesifik mutasyonlar daha yaygındır.

2011'de başlayan Suriye çatışması, geniş çapta ülke içinde yer değiştirmeye ve mültecilerin göçüne yol açtı. Bu ayaklanma, sağlık hizmetlerini ve talasemi yönetimini sekteye uğratarak kan nakli ve demir şelasyon tedavilerine erişimi etkiledi. Çatışma aynı zamanda sağlık tesislerine de zarar verdi ve sağlık çalışanı sıkıntısına yol açtı. Zorluklara rağmen Suriye, 1997 yılında ücretsiz kan nakli ve demir şelasyon tedavisi sunan bir Ulusal Talasemi Programı kurdu. Ancak terapötik sonuçların izlenmesi ve uyumu sağlama konusundaki boşluklar devam etti ve bu da morbidite ve mortalite oranlarını etkiledi.

Talasemi hastalarında görülen morbiditeler arasında kalıcı demir yüklenmesi, kardiyak komplikasyonlar, büyüme bozukluğu, diyabet ve hipotiroidizm öne çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar, Suriye'de talasemili bireylere yönelik bakım kalitesini artırmak için iyileştirilmiş yönetim stratejilerine ve sürekli araştırmalara olan ihtiyacın altını çizmektedir. Ek olarak, eğitimde aksamalar ve damgalanmayı da içeren psikososyal yükler tanımlanmış olup, etkilenen bireyler için bütünsel desteğe duyulan ihtiyaç vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Suriye, Talasemi, prevalans, genetik, morbiditeler

## GİRİŞ

Suriye Arap Cumhuriyeti (Suriye), Orta Doğu'da Lübnan, Türkiye, Irak, Ürdün ve Filistin ile komşudur. Ayrıca batıda Akdeniz ile sınır komşusudur. Suriye büyük ölçüde yarı kurak veya kurak bir platodur ve çeşitli dağ sıralarını, çöl bölgelerini ve Fırat Nehri Havzasını kapsar. (1)

Talasemi, hemoglobin genlerini etkileyen, hemoglobinin alfa veya beta zincirlerinin (Hb) sentezinin azalmasına neden olan ve etkisiz eritropoez ile sonuçlanan heterojen bir grup genetik kan bozukluğudur. (2) β-talasemi prevalansı Akdeniz bölgesinde en yüksek Orta Doğu ve Güneydoğu Asya'da, en düşük ise Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır. (3) Son zamanlarda göç, evlilik öncesi tarama programlarının uygulanması ve etkilenen popülasyonda hayatta kalma oranlarının artması gibi birçok faktöre bağlı olarak β-talaseminin epidemiyolojik dağılımında bir değişiklik fark edilmiştir. (3) Suriye toplumunda insanların %5'inin β-talasemi geninin taşıyıcısı olduğu, %1 ile %5'inin ise α-talasemi geninin taşıyıcısı olduğu rapor edilmiştir. (1,4)

Orak hücre hastalığı gibi diğer hemoglobinopatilerin prevalansı %1'den azdır ve Suriye nüfusunun %3'ünde G6PD eksikliği rapor edilmiştir. (1)

Ulusal Talasemi Programı kayıtları, 2018 yılında 214 yeni doğan bebeğin BTM'li olduğunu bildirmiştir. Mart 2019'da, toplam 4677 hasta, ömür boyu

kronik kan nakli ve eş zamanlı şelasyon tedavisi almak üzere, Suriye'nin hükümet kontrolü altındaki on iki valiliğinde bulunan Programın uydu merkezlerine kaydedilmiştir. . (5)

Bu bozuklukların klinik belirtileri, sık kan nakli ve sürekli bakım gerektiren ciddi, yaşamı tehdit eden durumlardan (örneğin beta talasemi majör (BTM)) hafif anemi ile küçük veya asemptomatik vakalara (örneğin alfa-talasemi sessiz taşıyıcı) kadar değişir. (6)

## SURİYE'DEKİ MOLEKÜLER TİPLER

β-globin geninin 300'den fazla çeşidi tanımlanmıştır. Çoğu β-talasemi varyantı tek nükleotid değişimi ve çerçeve kaymasına yol açan kısa delesyon ve duplikasyonlardan oluşur.

Kyriacous ve arkadaşlarının 82 hastayı kapsayan bir çalışmasında sekiz yaygın beta-talasemi mutasyonu bulunmuştur: IVS-I-110 (G-->A), IVS-I-1 (G-->A), kodon 5 ( -CT), -30 (T-->A), kodon 39 (C-->T), IVS-I-6 (T-->C), IVS-II-1 (G-->A), ve kodon 15 (TGG-->TAG). Bu mutasyonlar toplam beta-talasemi kromozomlarının neredeyse %75'ini oluşturuyordu. (8)

Murad ve ark. 636 Suriyeli hastayı ve ilgisiz 94 taşıyıcıyı inceleyerek otuz sekiz farklı β-globin gen mutasyonunu tanımladı. Sekiz baskın mutasyon şunlardı: IVS-I.110 [G > A] (%22,2), IVS-I.1 [G > A] (%17,8), Cd 39 [C > T] (%8,2), IVS-II 0,1 [G > A] (%7,6), IVS-I.6 [T > C] (%7,1), Cd 8 [-AA] (%6), Cd 5 [-CT] (%5,6) ve IVS-I.5 [G > C] (%4,1). (9) Kıyı bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek göreceli frekanslar gözlemlemişlerdir (%37,9 ve %22). Cd 39 [C > T] mutasyonunun dağılımında kuzeydoğu bölgesinden (%34,8) kuzeybatı bölgesine (%2,5) doğru belirgin bir kayma vardı; IVS-I.5 [G > C] mutasyonu ise IVSI.5 [G > C] mutasyonu ise kuzey bölgelerde en yüksek prevalansa sahiptir. IVS-I.6 [T > C] mutasyonunun orta bölgede belirgin bir frekansı vardı. Suriye'de ilk kez bilinen on mutasyon bulundu: -86 [C > G], -31 [A > G], -29 [A > G], 5'UTR; +22 [G > A], CAP + 1 [A > C], Kodon 5/6 [-TG], IVS-I (-3) veya kodon 29 [C > T], IVS-I.2 [T > A], IVS-I.128 [T > G] ve IVS-II.705 [T > G]. (9)

Cevirici ve arkadaşları, beta-talasemi majörlü 35 Suriyeli mültecide 16 tip mutasyon tespit etti. En yaygın mutasyon IVS-I110'dur (n = 8). Diğer mutasyonlar, sıklık sırasına göre IVS-II-745 (n = 3), kodon 44 (n = 3), kodon 15 (n = 3), IVS-I-110/IVS-I-1 (n =)'dir. 3), kodon 5 (n = 2), IVS-I-1 (n = 2), kodon 8/IVS-II-1 (n = 2), kodon 44/kodon 15 (n = 2), IVS-II -1 (n = 1), kodon 39 (n = 1), IVS-I-6/kodon 5 (n = 1), kodon 9/10 (n = 1), IVS-I-110/kodon 39 (n) = 1), IVS-I-5/IVS-II-1 (n = 1), kodon 39/IVS-II-745 (n = 1). (10)

Güneş ve ark. 15 Suriyeli mülteci üzerinde yapılan araştırmada en yaygın mutasyonların IVS-I-1 (G>A), IVS-II-1 (G>A), IVS-I-5 (G>C) ve kodon 5 (-) olduğu tespit edildi. CT), hepsi %15,7 sıklıkta olup, Suriyeli hastalardaki tüm mutasyonların %62,8'ini oluşturmaktadır. Kodon 5 (-CT) mutasyonu Suriyeli mültecilerde Türk vatandaşlarına göre anlamlı derecede daha sık bulundu (%15,7 vs. %0, p=0,023). (11)

2011'deki Suriye çatışması 6,1 milyondan fazla kişinin ülke içinde yerinden edilmesine ve 5,6 milyon mültecinin ülkeden ayrılmasına neden oldu. (5)

## SURİYE'DE TALASEMİ YÖNETİM PROGRAMI

1997 yılında Suriye'de Ulusal Talasemi Programı kuruldu ve ulusal merkezlerden oluşan bir ağ aracılığıyla tüm kayıtlı talasemi hastalarına ücretsiz düzenli kan nakli, demir şelasyon tedavisi (ICT's) ve diğer ilgili sağlık hizmetlerini sağladı. Bununla birlikte, terapötik sonuçların etkili bir şekilde izlenmemesi, şelasyon tedavisine uyumun değerlendirilmesi ve uyumu iyileştirmeye yönelik tedbirlerin eksikliği nedeniyle, morbidite ve mortalite oranları nispeten yüksek kalmaktadır. (12)

Suriye'deki çatışmanın Suriyelilerin yaşamları ve sağlık sistemleri üzerinde derin ve yıkıcı bir etkisi oldu. Sağlık tesislerinin yüzde ellisi hasar gördü ve devam eden şiddet, ekonomik zorluklar ve savaşın sosyal sonuçları nedeniyle sağlık çalışanlarının yüzde 70'e yakını ülkeyi terk etti. Bunun talasemi hastaları, özellikle de yerinden edilmiş veya çatışma bölgelerinde sıkışıp kalmış olanlar üzerinde zararlı bir etkisi oldu. Savaş sırasında BTM hastalarının bakım kalitesini etkileyen diğer önemli faktörler arasında kan transfüzyonuna erişilebilirliğin bozulması ve demir şelasyon tedavileri yer alıyordu. Savaş yaptırımları, tedaviye uyumun ve sonuçların izlenmesiyle ilgili zorlukların yanı sıra sorunu daha da kötüleştirdi. (5)

Suriye Sağlık Bakanlığı (MOH), silahlı çatışma öncesinde ve sırasında acil durum veya stratejik kan ürünlerinin yönetimine yönelik köklü bir sistemi sürdürdü. Ulusal Talasemi Merkezleri, diğer devlet hastaneleri gibi, tüm Suriyeli BTM hastalarına kan nakli sağlamakla görevlendirildi. Ancak savaş sırasındaki temel engel, doktorlar, hemşireler, sağlık personeli ve hastaların bu tıbbi tesislere gidiş-dönüş ulaşımıyla ilgili güvenlik kaygılarıydı. (5)

## MORBİDİTE

Tek merkezli, iki aşamalı bir gözlemsel çalışma, 2009 öncesinde ve 2019'daki silahlı çatışma sırasında BMT hastalarında aşırı demir yükünün prevalansını karşılaştırdı. Ortalama serum ferritin düzeyi sırasıyla 3868 ve 3757 ng/mL idi; bu, kalıcı yetersiz demir şelasyonunun göstergesiydi. Bu bulgular, demir şelatörlerinin beklenen terapötik sonuçları ile gerçek dünyadaki kalıplar ve sonuçlar arasındaki boşluğu vurgulamaktadır. (16) Deferoksamin (DFO) alan hastalar, deferasiroksa (DFX) kıyasla en yüksek serum ferritin konsantrasyonlarını gösterdi. (5)

Kardiyak komplikasyonlar Suriyeli BMT hastalarında önemli bir morbidite nedenidir ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. (16) DFO kullanan hastalarda kardiyak fonksiyonun %68,64±%6,97'den %60,98±7,22'ye (p=0,0001), DFO + deferipron (DFP) kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise %67,39±%6,49'dan %63,91±%8,51'e düştüğü görüldü.(p=0,031). Ortalama azalma, DFO rejiminde (-10,53 ± 11,89), kombinasyon tedavisi alan hastalara (-4,74 ± 12,89) göre daha fazlaydı (p=0,035). (12)

Hipotiroidizm, Suriye'de β-talasemi majör (β-TM) hastalarında tanımlanan yaygın endokrin komplikasyonlardan biridir. Bir çalışmaya dâhil edilen 82 hastanın 24'ünde (%29,27) subklinik hipotiroidizm, bir hastada ise aşikar hipotiroidizm (%1,22) vardı. Bu çalışma, DFO tedavisine uyumsuzluğun, tedaviye uyumla karşılaştırıldığında tiroid fonksiyon bozukluğu riskini 6,38 kat artırdığını göstermiştir. (13)

Ortalama yaşı 22,5 olan ve ortalama Hb düzeyi < 8g/dl olan 35 tedavi uyumsuz BTM hastasında (14 erkek ve 21 kadın), ortalama BMI erkekler için 19,7Kg/m2 ve kadınlar için 21,7Kg/m2 idi. boy erkeklerde 161,3 cm (Boy SDS = -2,17), kadınlarda ise 150,2 cm (HtSDS= -2,04) olarak belirlendi. Hastaların çoğu kısaydı ancak minimum normal kilodaydı. Bunların %20'sinde diyabet, %40'ında ise prediyabet mevcuttu. Şelatör kullanımı ile bozulmuş glukoz toleransı (BGT) arasında anlamlı bir ilişki vardı. (14)

Talasemi hastalarında psikososyal yük, eğitim, okuldan izin alma, spor yapma yetenekleri, arkadaş/kardeşlerden farklılıklar, sosyal etkileşimler, aile uyumu, kaygı, izolasyon ve damgalanma dâhil olmak üzere yaşamın birçok yönünü etkiledi. Sonuçlar, yaş, cinsiyet, okul sınıfı, mevcut eğitim, iş, aile geliri gibi sosyo-demografik özellikler ile psikososyal yük değişkenleri ile komplikasyonların ortaya çıkması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. (15)

### ÇÖZÜM

2011'de başlayan Suriye çatışması, sağlık hizmetleri ve talasemi yönetimini kesintiye uğratarak çeşitli sağlık sorunlarına yol açtı. Ulusal Talasemi Programının oluşturulmasına rağmen izleme ve uyumdaki eksiklikler devam etmekte ve hasta sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Talasemi ile ilişkili hastalıklar aşırı demir yükünü, kardiyak komplikasyonları, büyüme bozukluğunu, diyabeti ve hipotiroidizmi içerir. Suriye'de talasemili bireylere yönelik hem tıbbi hem de psikososyal açıdan iyileştirilmiş yönetim stratejilerine ve kapsamlı desteğe ciddi bir ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA


1. Syrian Refugee Health Profile. https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/profiles/syrian/index.html#ref-55 accessed September 12,2023.
2. Bajwa H, Basit H. Thalassemia. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/
3. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β-thalassemia. Eur J Haematol. 2020;105(6):692-703. doi:10.1111/ejh.13512
4. MacVinish, S., van Leeuwen, C., Hoetjes, M. et al. Lessons identified from initiating a thalassaemia programme in a conflict setting: a case study from northeast Syria. Confl Health 17, 5 (2023). https://doi.org/10.1186/s13031-023-00503-2

5. Touma H, Youssef LA, Al-Salhi L, Ismail Al-Khalil W, AlKeba K. Prevalence and Management of Transfusional Iron Overload in Syrian Beta Thalassemia Major Patients Pre and during the Syrian Conflict. Biomed Res Int. 2023;2023:8911518. Published 2023 Sep 14. doi:10.1155/2023/8911518
6. Bajwa H, Basit H. Thalassemia. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/
7. Lee JS, Cho SI, Park SS, Seong MW. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. Blood Res. 2021;56(S1):S39-S43. doi:10.5045/br.2021.2020332
8. Kyriacou K, Al Quobaili F, Pavlou E, Christopoulos G, Ioannou P, Kleanthous M. Molecular characterization of beta-thalassemia in Syria. Hemoglobin. 2000;24(1):1-13. doi:10.3109/03630260009002268
9. Murad H, Moasses F, Dabboul A, et al. Geographical distribution of β-globin gene mutations in Syria. Hematology. 2018;23(9):697-704. doi:10.1080/10245332.2018.1461291
10. Çevirici, Hatice, Acıpayam, Can, Yenilmez, Ebru Dündar, Belen, Fatma Burcu, Pekpak, Esra, Yaman, Yöntem and Tuli, Abdullah. "Investigation of beta globin gene mutations in Syrian refugee patients with thalassemia major" Turkish Journal of Biochemistry, vol. 44, no. 2, 2019, pp. 126-129. https://doi.org/10.1515/tjb-2018-0492
11. Gunes AK, Gozden HE. The Spectrum of Beta-Thalassemia Mutations in Syrian Refugees and Turkish Citizens. Cureus. 2021;13(6):e15434. Published 2021 Jun 4. doi:10.7759/cureus.15434
12. Youssef A Lama, Hanan Touma, Khawla AlKeba, Osama Maksoud,"Clinical Effectiveness of Iron Chelation Therapies in Syrian Patients with β Thalassemia Major: Suboptimal Clinical Outcomes and High Prevalence of Iron Overload," Blood,Volume 122, Issue 21, 2013, Page 1719, ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.1719.1719.
13. Yassouf MY, Alquobaili F, Kabalan Y, Mukhalalaty Y. Compliance with Deferoxamine Therapy and Thyroid Dysfunction of Patients with β-Thalassemia Major in Syria. Hemoglobin. 2019;43(3):218-221. doi:10.1080/03630269.2019.1639517
14. Mukhallati L, Farah M, Shoujaa A (2021) Investigation Of Fasting Glucose And Glucose Tolerance In Syrian Beta Thalassemia Major Patients. J Comm Med And Pub Health Rep 2(9): Https://Doi.Org/10.38207/JCMPHR/2021/0209159
15. Gharaibeh H, Amarneh BH, Zamzam SZ. The psychological burden of patients with beta thalassemia major in Syria. Pediatr Int. 2009;51(5):630-636. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02833.x

**Yazışma Adresi:**
Nada Alaaraj, MD
Consultant Pediatrician and Endocrinologist
Hamad Medical Corporation
Doha, Qatar
Mail: nadaalaaraj@gmail.com

# İSRAİL'DE TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Carina Levin M.D., Ph.D.*
*Pediatric Hematology Unit, Emek Medical Center, Rabin Rd. 18101, Afula, Israel*

## ÖZET

İsrail'deki nüfus din ve etnik köken açısından çeşitlilik göstermektedir. Akraba evliliği bazı topluluklarda yaygındır ve bu da genetik hastalık riskinin artmasına neden olur. En sık görülen hemoglobinopatiler, Kürt Yahudileri ve Araplar arasında yüksek sıklıkta görülen β-talasemi ve Bedevi kabilelerin ve Afrikalıların torunları arasında yaygın olan orak hücredir. İsrail'de hemoglobinopatiler alanında, β-talasemi ve orak hücre hastalığının araştırılması, teşhisi ve önlenmesi de dâhil olmak üzere büyük ilerleme kaydedilmiştir. Hastalar düzenli kan naklline, demir şelasyon tedavisine ve klinik deneylerde yeni ilaçlara erişebilir. Tedavi ulusal sağlık sigortası kapsamındadır ve hastalara devlet yardımı verilmektedir. İsrail'de hemoglobinopatili hastalara yönelik tıbbi bakımın daha da optimize edilmesi, uzmanlaşmış merkezlerin oluşturulmasını, ulusal bir hasta kayıt defterini ve geliştirilmiş bir önleme programını gerektirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Orak Hücre, Genetik, Önleme, İsrail

## GİRİŞ

**İsrail'deki hemoglobinopatilerin kökeni:** Hemoglobinopatiler muhtemelen İsrail'de eski çağlardan beri bilinmektedir. İsrail, Avrupa, Asya ve Afrika arasında önemli bir kavşakta yer almaktadır. Bereketli Hilal' (Fertil Crescent) den gelen Asur, Babil ve Pers gibi tüm eski uygarlıklar ve imparatorluklar bu ülkenin tarihine katkıda bulunmuştur. Bu gerçek, son tarihsel ve demografik değişikliklerle birlikte İsrail'de etnik özelliklerin farklılaşmasına neden olmuş ve bu ülkedeki hemoglobinopatilerin kökenini ve genetiğini etkilemiştir. Bugün İsrail nüfusu Yahudiler, Araplar, Dürziler, Çerkesler ve diğer azınlıklardan oluşuyor.

**β-talasemi – orijin ve etnik köken:** Bölgemizde talaseminin varlığına ilişkin ilk kanıt, 8000 yıldan fazla bir süre önce İsrail kıyısındaki Batık Çömlekçilik Öncesi Neolitik B köyü Atlit Yam'da bulunan, kemik patolojisine dayanan hemolitik anemi belirtileri taşıyan bir iskeletten gelmektedir (1 ). Modern İsrail'de β-talasemi birçok farklı etnik grup arasında yaygındır.

Yahudiler arasında çoğunlukla Kuzey Afrika, Türkiye ve Yemen gibi Orta Doğu kökenli topluluklarda bulunur. Kürt kökenli Yahudilerde alışılmadık derecede yüksek, %20 civarında bir taşıyıcı frekansı bulunmuştur. Kürt bölgesinde 27 asırdan fazla bir süre boyunca neredeyse tamamen izole bir topluluk olarak yaşayan Kürt Yahudileri şaşırtıcı bir şekilde 13 farklı mutasyon taşıyor; bazıları sık görülen Akdeniz mutasyonlarıdır ve birkaçı muhtemelen bu bölgenin popülasyonuna özgüdür (2,3). Yüzyıllar boyunca Doğu Avrupa'da yaşayan Aşkenazi kökenli Yahudiler arasında β-talasemi varlığı son derece nadirdir.

İsrail'de yaşayan Arap nüfusu da hem din hem de etnik köken açısından çeşitlilik göstermektedir. Bu bölgedeki Arap nüfusun bir kısmı, Hıristiyanlığın ve İslam'ın bölgede yayılmasından önce yüzyıllarca bölgede yaşayan insanlardan oluşuyor. Bazılarının yüzyıllar boyunca savaşlar ve fetihler sırasında Doğu'dan, Avrupa'dan ve Arap Yarımadası'ndan geldiğine inanılıyor. Demografik geçişin antik çağlarda ve son dönemlerde meydana geldiği iyi bilinmektedir. Arap nüfusu arasında 40'tan fazla β-globin mutasyonu bulunmuştur, bu da onların İsrail'deki farklı kökenlerini yansıtmaktadır (3).

Bu bölgedeki Dürzi nüfusu, Güney Suriye, Lübnan ve İsrail'in kuzeyindeki bazı köylerden yayılan Dürzi topluluğunun bir parçasıdır. Bu aynı zamanda izole bir topluluktur ve birkaç ailede sadece iki β-talasemi mutasyonu bulunmuştur.

Geçtiğimiz günlerde Myanmar sınırındaki kuzeydoğu Hindistan'dan İsrail'e yeni bir göçmen grubu geldi. Eski Yahudilerin kayıp on kabilesinden birine ait olduklarına inanılıyor. Hemoglobin E, diğer nadir β-globin mutasyonlarıyla birlikte bu grup arasında bulunmuştur.

**Orak Hücreli Anemi – Etnik Köken:** Orak hücre mutasyonu, bilinen üç ana haplotip ile Orta Afrika'dan kaynaklanır: Batı Afrika'dan Senegal haplotipi, Benin veya Orta Afrika Cumhuriyeti haplotipi ve Doğu Afrika'da bulunan Bantu haplotipi. Dördüncü bir haplotip tanımlandı: Arap Yarımadası ve Hindistan'ın batı kıyısından geldiği öne sürülen Arap Hint haplotipi.

Doğu Afrika'dan köle ticareti 7. yüzyılda yaygınlaştı. Köle merkezleri Zanzibar adasında ve Umman'da bulunuyordu. Köle ticareti 20. yüzyılın başlarına kadar devam etti. Orak hücre özelliği, İsrail'de ağırlıklı olarak Bedevi popülasyonunda, özellikle de sıtmanın 20. yüzyılın başına kadar yaygın olduğu İsrail'in kuzey kesiminde bulunur. Orak hücrenin yaygın olmadığı İsrail'in güneyindeki Bedevi kabilelerinin farklı bir kökene sahip olduklarını, muhtemelen sıtmanın da yaygın olmadığı Sahra Çölü'nden geldiklerini varsayabiliriz. Orak hücre hastalığına sahip İsrail Bedevi popülasyonunda yaygın Afrika kan grubu özelliklerinin bulunması, İsrail'deki orak hücre geninin Afrika kökenli olduğunu desteklemektedir (4,5). Orak hücre mutasyonu Yahudilerde çok nadir olup, Kürt kökenli tek bir ailede tanımlanmıştır (5). O zamandan beri çeşitli etnik kökenlerden birkaç Yahudi taşıyıcı daha bulduk. Yaklaşık 200 yıl önce, İsrail'in Akdeniz kıyısındaki bir köye Afrika kökenli bir kabile yerleşti. Bu popülasyonda orak hücre, β-talasemi, HgbO-Arab ve HgbC görülmektedir.

İlginç bir şekilde orak hücre mutasyonu, İsrail'e daha yakın zamanda gelmiş ve son yıllarda göç etmiş bir etnik grupta (Etiyopyalı Yahudiler) tanımlanmamıştır. Bu muhtemelen bu etnik grubun kapalı topluluklar halinde yaşadığı gerçeğini yansıtıyor. Kral Süleyman'ın (MÖ 9. yüzyıl) akrabası olan Saba Kraliçesi'nin torunları olduklarına inanılıyor. Son birkaç yılda İsrail'e Afrika kökenli göçmen işçilerin geldiğine ve gözle görülür şekilde bazı orak hücre vakalarına tanık olduk. Yine Batı Afrika'da ortaya çıkan HgbC, tamamı Arap Bedeviler olmak üzere ülkenin kuzey kesimindeki nüfusun yaklaşık %3'ünde mevcut.

## İSRAİL DE B-GLOBİN MUTASYONLARI

İsrail'deki nüfusun etnik kökeninin çeşitliliği nedeniyle, 20 yıldan fazla bir süre önce tanımlanan nispeten küçük bir nüfusta bile çok çeşitli mutasyonlar ortaya çıktı. β-globin mutasyonlarını araştıran bir makalede, bunların farklı dağılımları, farklı bölgelerdeki etnik farklılıkları ortaya çıkarmıştır (3). Bu nedenle, yaklaşık 2 milyonluk nüfusa sahip kuzey İsrail'in nispeten küçük bir bölgesinde bile, 35 yılı aşkın süredir (aşağıya bakınız) yürütülen sistematik bir tarama, globin genlerinde 60'tan fazla farklı mutasyon tespit etti. Bunların yaklaşık yarısı β-globin genlerindeki mutasyonlardı (Tablo 1, Şekil 1), diğerleri ise α-globin genlerindeki mutasyonlardı (Tablo 1, Şekil 2).

## İSRAİL DE A-TAŞASEMİ

Dünya da olduğu gibi, İsrail'de de α-globin genlerindeki kusurlar tüm etnik topluluklarda yaygındır (Tablo 1, Şekil 2). Bununla birlikte, dört α geninin tamamı silindiğinde veya mutasyona uğradığında (--/--) ortaya çıkan HgbH hastalığı (--/-α) veya hidrops fetalis gibi klinik α-talasemi hastalıkları İsrail'de nadirdir. Bunun nedeni İsrail'de α0-talasemi (αα/--) görülme sıklığının düşük olmasıdır.

Çeşitli çalışmalarda İsrail'de a-globin genlerindeki kusurlar değerlendirilmiş ve geniş çeşitlilikte α -globin mutasyonları ve klinik bulgular Oron-Karni ve ark. tarafından tanımlanmıştır. (6). Buna ek olarak, α -talaseminin moleküler tanısında, bilinen delesyonları saptamak için Gap PCR'yi, bilinen ve yeni nokta mutasyonlarını belirlemek için α -globin geninin dizilenmesini ve klinik bir açıklamayla birlikte yeni delesyonlara tanı koymak için multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonunu kullanılarak bir algoritma rapor edilmiştir. Toplam 975 örneğin 662'sinde α-talasemi tanısı konuldu. İki yeni silme işlemi de dâhil olmak üzere, vakaların %75,3'ünü temsil ediyordu; nokta mutasyonları, beş yeni mutasyon dâhil olmak üzere vakaların %25,4'ünü oluşturdu. Nüfus çoğunlukla Yahudilerden (Aşkenazi ve Sefarad kökenli) ve daha yüksek oranda nokta mutasyonları ve HgbH hastalığıyla başvuran Müslüman Araplardan oluşuyordu. Genel olarak, asemptomatikten şiddetli anemiye kadar geniş bir klinik fenotip yelpazesine neden olan 53 farklı genotip tespit edilmiştir (7).

## ÖNLEME PROGRAMI

1987 yılında, hamile kadınların taranmasını ve homozigot β-talasemili çocuk sahibi olma riski taşıyan çiftlerin daha da tespit edilmesini içeren sistematik bir β-talasemi önleme programı başlatıldı. Program kuzeydoğu İsrail'de yaşayan nüfusun tamamını kapsamaktadır. Başlangıçta program, ortalama korpüsküler hacim (MCV) ve ortalama korpüsküler Hgb'nin (MCH) kan endekslerinin analizine dayanıyordu ve yalnızca şüpheli sayımlar, Hgb elektroforezi ile daha ileri analiz edildi. Yaklaşık 4 yıl sonra, 1991'de proje stratejisi, HgbS genini taşıyan kadınları da tespit edecek şekilde değiştirildi; çünkü HgbS hastalığı İsrail'in kuzeyinde de oldukça sık görülüyordu. O zamandan bu yana strateji tam kan sayımı yapmak olmuştur ancak MCV ve MCH indeksleri normal olsa bile HPLC analizi yapılmaktadır (8,9). Açıkçası, minimum yaşam beklentisi 50 yıl olan bir talasemi hastasını tedavi etmenin çok yüksek maliyeti dikkate alındığında, projenin en azından β-talasemi hastaları için maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (10).

Bugün bu program ile 100.000'den fazla hamile kadını tarandı; %8,4'ünün (8557) β-talasemi taşıyıcısı olduğu ve diğer %1,8'inin (1816) orak hücre taşıyıcısı olduğu tespit edildi. Bu, İsrail'in kuzeydoğusunda yaşayan nüfusta taşıyıcıların sıklığının yüksek olduğunu yansıtıyor. Bu programın tespit ettiği risk altındaki çift sayısı 900'ün üzerindedir (Tablo 2). Bu programın sonuçlarına dayanarak İsrail Sağlık Bakanlığı, 1993 yılından bu yana ülke genelinde Sağlık ve Çocuk Bakım ünitelerine gelen her hamile kadın için önerilen rutin analize β-talasemi tespitini dâhil etmiştir. Bu öneri MCV ve MCH endekslerine dayanmaktadır. Tarama programının kuruluşundan bu yana, yeni ciddi vakaların (β-talasemi veya orak hücre hastalığı) neredeyse tamamı, genetik danışma sonrasında doğum öncesi tanı veya gebeliği sonlandırma işlemi yapmamaya karar veren çiftlerden doğmuştur.

## İSRAİLDE HEMOGLOBİNOPATLİLİ HASTALAR

Uzun yıllardır İsrailli doktorlar ve bilim adamları kendilerini İsrail'de talasemi ve orak hücreli anemi hastalarının tedavisine, ayrıca yeni vakaların önlenmesine ve araştırmalara adadılar. Ne yazık ki İsrail'de hemoglobinopatili hastaların kesin sayısı bilinmiyor; çünkü talasemi veya diğer hemoglobinopati hastalarının ulusal kaydı yok. Bununla birlikte, İsrail'de bu hastalara verilen tıbbi bakımın düzeyi, düzenli kan nakli ve her türlü demir şelasyon tedavisine erişim ve klinik denemelerde olan yeni ilaç ve tedavilerin sunulmasıyla birlikte çok yüksek kabul ediliyor. Masrafların tamamı ulusal sağlık sigortası tarafından karşılanıyor ve hastalar devletten ödenek alıyor. Öte yandan tıbbi uzman ve paramedikal personel sayısı yetersiz olup, tüm hastalara eşit muamelenin sağlanması, toplumsal hayata geçişin iyileştirilmesi, ergenlerin yetişkin bakımına alınması ve yaşam kalitesinin yanı sıra yaşam beklentisinin de iyileştirilmesi için hemoglobinopatilerin tedavisine yönelik olarak ülke merkezinde ve çevresinde uzmanlaşmış merkezler kurulmasına ihtiyaç vardır.

Talasemili hasta sayısının 600 civarında olduğunu,(çoğu β-talasemili olduğunu tahmin ediyoruz ) ve orak hücre hastalığı hastalarının tahmini sayısının da 200 civarında olduğunu tahmin ediyoruz. Bunlar İsrail'in her yerinde, özellikle de kuzeyde Safed'deki Ziv Hastanesi, Hayfa'daki Rambam Tıp Merkezi, Tiberya'daki Poria Tıp Merkezi, Nahariya'daki Galile Tıp Merkezi, Afula'daki Emek Tıp Merkezi; ülkenin merkez bölgesinde Petah Tikva'da Schneider Çocuk Tıp Merkezi ve Rabin Tıp Merkezi, Kudüs'teki Hadassa Ein Kerem, güneyde ise Be'er Sheva'daki Soroka Tıp Merkezi'nde tedavi ediliyor.

## İSRAİLDE HEMOGLOBİNOPATİ ARAŞTIRMASI

Genetik karakterizasyon ve önleme programlarına ek olarak, İsrail'de hem temel hem de klinik araştırmalar da dâhil olmak üzere, hemoglobinopatili hastaların patofizyolojisinin ve klinik özelliklerinin anlaşılmasına önemli bir odaklanma sağlayan çok sayıda çalışma yürütülmüştür.

*(1) Hemoglobinopatilerde hemosideroz ve demir metabolizması*

Kan transfüzyonlarının neden olduğu aşırı demir yükü ve demirin bağırsaklardan emiliminin artması, hemoglobinopatilerin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Demirin oldukça toksik bir formu olan transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) ilk olarak β-talasemili hastalarda fark edilmiştir (11). NTBI, lipitler, şekerler, DNA ve amino asitler gibi biyo-

molekülleri parçalayabilen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu teşvik eder. Kararsız plazma demiri NTBI'nin hem redoks aktif hem de şelatlanabilir bir bileşenidir ve aşırı demir yükünün ve demir şelasyonunun bir göstergesi olarak görev yapabilir (12-14).

Kardiyak hemosideroz, transfüzyona bağımlı talasemili hastalarda yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Transfüzyona bağımlı (TDT) β-talasemili hastalar ile orak hücre hastalığı olan hastalar arasında NTBI ve kardiyak demir yükünü karşılaştıran bir çalışmada, orak hücre hastalığı olanlarda daha düşük NTBI seviyeleri ve daha az kardiyak hemosideroz belirtileri bulunmuş, bu da aşırı demir yükünde kronik inflamasyonun koruyucu bir etkisi olduğunu öne sürmüştür (12, 13).

İnsanlardaki temel demir düzenleyici mekanizma hepsidin hormonu ve onun reseptörü ferroportinden oluşur. Bunlar bağırsaktaki demir emilimini, depolanmasını, geri dönüşümünü ve doku dağılımını kontrol eder. Hepsidin, ferroportinin internalizasyonuna ve bozulmasına neden olarak demir emilimini ve mobilizasyonunu azaltır. β-talasemide hepsidin ekspresyonu aşırı demir yükünün derecesine göre son derece düşüktür. β-talasemide hepsidin ekspresyonunu kontrol eden belirleyici faktörler, demir durumundan ziyade anemi ve etkisiz eritropoez ile ilişkili faktörlerdir. İnsan HepG2 hepatoma hücrelerinin β-talasemi majörlü hastalardan alınan serumlara maruz kalması Weizer-Stern ve ark. tarafından incelenmiştir. (15) hepsidin gen ekspresyonunda azalma saptamışlardır. β-talasemi hastalarında hepsidin baskılanmasının, eritroid aktiviteyle orantılı olan çözünebilir bir faktörün salgılanmasından kaynaklandığını ortaya çıkardılar.

*(2) Hiperkoagülabite, trombotik olaylar ve pulmoner hipertansiyon*

β-talasemide hiperkoagülabilite ve trombotik komplikasyonlar iyi bilinmektedir. Aktifleştirilmiş trombositlerin ve bunların aktivasyon belirteçlerinin artan düzeyleri, eritrosit membran anormallikleri ve artmış kırmızı kan hücresi toplanabilirliğinin, talasemi hastalarında bulunan hiper pıhtılaşmanın bir parçası olduğu bilinmektedir (16-19). Talasemili hastalarda anormal pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörleri düzeyleri ile antitrombin III, protein C ve protein S düzeylerinde azalma rapor edilmiştir (20,21). Endotelyal adezyon proteinlerinin ve hücre dışı veziküllerin (EV'ler) yüksek seviyeleri gibi diğer periferik kan elemanlarının talasemide prokoagülan duruma katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (22,23).

Pulmoner hipertansiyon β-talasemide olası bir komplikasyondur (24). Ana risk faktörleri ilerleyen yaş ve splenektomi öyküsüdür; etiyolojisi, trombositler, pıhtılaşma sistemi, eritrositler ve endotel hücrelerinin karmaşık etkileşimini içeren çok faktörlü bir souçtur. Grubumuz daha önce vasküler endotel büyüme faktörü düzeyleri ile β-talasemi intermedia'nın şiddeti arasında bir korelasyon bulmuştu; bu muhtemelen talasemi hastalarında bulunan endotel disfonksiyonunda rol oynuyordu (25).

*(3) Endokrin ve büyüme anormallikleri*

β-talasemi hastalarında endokrin komplikasyonların prevalansı ve bunların demir şelasyonu derecesi ile ilişkisi Shalitin ve ark. tarafından incelenmiştir. (26). Ergenlik döneminde yüksek serum ferritin düzeylerinin ortalama ferritin düzeyi 2500 ng/mLüstü, hipogonadizm için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur; ve ergenlik öncesi dönemde yaşamın ilk on yılındaki yüksek serum ferritin seviyeleri, ortalama ferritin seviyesi 3000 ng/mL üstü ile boy kısalığına neden olmaktadır.

*(4) Böbrek fonksiyon bozukluğu*

Böbrek komplikasyonları β-talasemi, İsrailli hastalardan oluşan çeşitli kohortlarda incelenmiş olup, TDT ve TDT olmayan (NTDT) β-talasemi hastalarında renal tübüler fonksiyonun bozulduğunu göstermiştir (27); ilacın kesilmesinden sonra iyileşen dört pediatrik olguda muhtemelen deferasiroks tedavisine bağlı olan geçici proksimal renal tübülopati (28); ve diğer raporların aksine TDT talasemi hastalarında normal veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) gösteren glomerüler fonksiyon bozukluğu (29) tespit edilmiştir.. Daha ileri bir çalışma, farklı şelasyon rejimlerine sahip TDT hastalarında böbrek fonksiyonlarını karşılaştırdı. Özellikle deferasiroksla tedavi edilen hastalarda, renal tübüler hasar prevalansının yüksek olduğu ve GFR'de yıllar içinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir (30).

*(5) Merkezi sinir sistemi ve bilişsel işlev bozukluğu*

Görüntüleme çalışmaları, β-talasemili hastalarda, özellikle splenektomize, NTDT olan erişkinlerde ve trombosit sayısı yüksek olanlarda sessiz serebral iskemik lezyonların yüksek prevalansını doğruladı (31). Ayrıca TDT talasemili hastalarda sessiz sereb-

ral enfarktüs prevalansının yüksek olduğu gözlenmiştir (32).

β-talasemi hastalarının tedavisindeki ilerlemeler ve yaşam beklentisindeki artışla birlikte, bu hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi ve topluma kazandırılması konusunda yeni odaklar ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri bilişsel bozukluğun önlenmesi veya iyileştirilmesidir. Talasemi hastalarında bilişsel bozukluklar rapor edilmiştir. Raz ve ark. (33-35), TDT β-talasemili yetişkinlerde görsel olayla ilişkili beyin potansiyelini kullanarak nörobilişsel işlevi inceleyen ilk kişilerdi. Eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bu hastalarda daha zayıf bilişsel performans bulundu ve fark, kan nakli öncesinde daha belirgindi. Ek olarak yürütücü işlev, dikkat ve inhibisyon da etkilenmiş olup, Hgb düzeyleriyle negatif korelasyonla daha uzun tepki süreleri ve daha yüksek hata oranları ortaya çıkmıştır.

*(6) Hipersplenizm, aspleni/splenektomi ve enfeksiyonlar*

Dalak büyümesi ve kan hücrelerinin erken tahribatı olarak tanımlanan hipersplenizm, hemoglobinopatili hastalarda yaygın bir özelliktir. Orak hücre hastalığında erken dalak fonksiyon bozukluğu ve ilerleyici dalak atrofisi yaygındır, ancak splenomegali ve hipersplenizm de ortaya çıkabilir. Birçok hematolojik durumun klinik belirtileri splenektomi ile kontrol edilebilir ve birçok talasemik ve bazı orak hücreli hastalarda pansitopeniyi iyileştirmek ve transfüzyon yükünü azaltmak için splenektomi gerekir. Ancak splenektomi bakteriyel enfeksiyonlar, trombotik komplikasyonlar ve akciğer hastalıkları riskinin artmasıyla ilişkilidir (36,37). Malign olmayan hematolojik bozuklukları olan 103 pediatrik hastada splenektomi komplikasyonları Yacobovich ve ark. tarafından incelenmiştir. (38). Talasemili ve santal kataterli hastaların enfeksiyonlara ve tromboza yatkın olduğu belirlendi. Bu alt grubun ötesinde splenektomi sonrası enfeksiyonlar ve trombotik olaylar anekdot niteliğindeydi. Hastaların çoğuna splenektomi öncesi aşılar yapılmış olması dikkat çekicidir.

Orak hücre hastalarında klinik belirtilerin ve laboratuvar parametrelerinin dalak durumuyla ilişkisi araştırıldı. Asplenik/hiposplenik orak hücreli hastalara kıyasla splenomegali hastalarında daha düşük kan hücresi sayısı, HgbS düzeyleri, C-reaktif protein ve D-dimer ve daha iyi metabolik ve morfolojik kırmızı kan hücresi özellikleri gözlendi. Dalağın koruyucu etkisi ve dalak fonksiyonunun korunmasının önemi vurgulanmıştır (39).x

EV'lerin özellikleri TDT β-talasemi hastalarında araştırılmış ve dalağın EV temizliğindeki önemini ortaya çıkarmıştır. EV profili dalak durumunu, hiper pıhtılaşma durumunu yansıtıyordu ve HSP70 içeren EV'lerin düzeyi etkisiz eritropoez ve hastalık şiddeti ile ilişkiliydi (23). Ek olarak EV mikroRNA ekspresyonunun ve özellikle miR-144-3p'nin ekspresyonunun düzensiz olduğu bulundu. Kültürlenmiş hücrelerin β-talasemi-EV'lere maruz bırakılması canlılıklarını önemli ölçüde azalttı ve apoptozu arttırdı; bu da muhtemelen β-talasemi organ fonksiyon bozukluğu ve komplikasyonlarının mekanizmasına katkıda bulundu (40).

Hemoglobinopatili hastalarda enfeksiyonlar başlıca ölüm nedenleri arasında yer almaya devam etmektedir. Onlarca yıldır uzunlamasına takip edilen 92 homozigot β-talasemi hastasında yapılan geniş bir çalışma, enfeksiyon oranının esas olarak hastalığın süresinden etkilendiğini ve splenektomi ve uzun vadede tek tedavi yöntemi olan günümüzde kullanılan şelatör deferoksamin tedavisiyle arttığını ortaya çıkardı. (41). Başka bir 37 yıllık takip çalışması, splenektomi uygulanmış 54 hemoglobinopatili hastada enfeksiyonların insidansını araştırdı ve çoğu Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlara uzun vadeli yüksek yatkınlığı doğruladı (37).

*(7) Diğer araştırmalar*

NTDT β-talasemide hastalığın klinik şiddeti, β-talasemi özelliğinin hafif semptomları ile TDT β-talaseminin ciddi belirtileri arasında bir yerdedir. İsrail'de NTDT β-talasemili hastalar, genetik danışmayı zorlaştıran zor genotip-fenotip ilişkileriyle birlikte geniş bir klinik şiddet yelpazesi sunar (42).

Talasemi ve orak hücre hastalığı olan hastaların ömrünün uzaması, hastalıkla ilişkili morbiditenin birikmesi, psikososyal sorunlar ve tıbbi bakımdaki ayarlamalar nedeniyle yetişkin bakımına geçiş sürecini vurgulayan yeni klinik zorluklar ortaya çıkarmaktadır (43). İsrail'de tek bir merkezde yapılan retrospektif bir çalışma, 35 yaş üstü 14 talasemili yetişkinin özelliklerini tanımladı. Hastaların çoğu TDT'ydi ve tedavinin bir noktasında üç farklı şelatör (tek başına veya kombinasyon halinde) kullanıl-

dı. Hastaların çoğunda en azından bir miktar endokrin fonksiyon bozukluğu mevcuttu, hastaların %85'i en az lise eğitimini tamamlamıştı, %78'i çalışıyordu ve %64,2'si evliydi (44).

Şu ana kadar İsrail'de hemoglobinopatiler alanında büyük ilerleme kaydedildi. Gelecekte ulusal kayıtların oluşturulması, tedavinin optimizasyonu ve yeni vakaların önlenmesiyle hemoglobinopatili hastaların ulusal sağlık önceliği haline geleceği umuduyla.

Köken ve genetik ile ilgili bölümleri yazdığı için Prof. Ariel Koren'e, bu bölümlerdeki yardımları için Dr. Dori Filon'a ve verilerin elde edilmesi ve grafiklerin oluşturulmasındaki yardımları için Dr. Sari Perez'e özellikle teşekkür etmek istiyorum. Ayrıca doktorlara, araştırmacılara, hemşirelere ve kan bankası hizmetine İsrail'deki hemoglobinopatilerin tespiti, önlenmesi ve tedavisine yönelik çalışmaları ve özverileri nedeniyle teşekkür ederiz.

## KAYNAKÇA

1. Hershkovitz I, Ring B, Speirs M, et al. Possible congenital hemolytic anemia in prehistoric coastal inhabitants of Israel. Am J Phys Anthropol 1991; 85(1): 7–13.
2. Rund D, Cohen T, Filon D, et al. Evolution of a genetic disease in an ethnic isolate: β thalassemia in the Jews from Kurdistan. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 310–314.
3. Filon D, Oron V, Krichevski S, et al. Diversity of globin mutations in Israeli ethnic groups reflects recent historical events. Am J Hum Genet 1994; 54: 836–843.
4. Levene C, Rachmilewitz EA, Ezekiel E, et al. Blood group phenotypes and hemoglobin S. Acta Haematol 1976; 55(5): 300–305.
5. Rund D, Kornhendler N, Shalev O, et al. The origin of sickle cell alleles in Israel. Hum Genet 1990; 85: 521–524.
6. Oron-Karni V, Filon D, Shifrin Y, et al. Diversity of alpha-globin mutations and clinical presentation of alpha-thalassemia in Israel. Am J Hematol 2000; 65(3): 196–203.
7. Gilad O, Steinberg Shemer O, Dgany O, et al. Molecular diagnosis of α-thalassemia in a multiethnic population. Eur J Haematol 2017; 98: 553–562.
8. Koren A, Levin C, Zalman L, et al. Hb TAYBE: clinical and morphological findings in 43 patients. Eur J Haematol 2016; 97:137–144.
9. Koren A, Zalman L, Palmor H, et al. Sickle cell anemia in Northern Israel: screening and prevention. Isr Med Assoc J 2009; 11(4): 229–234.
10. Koren A, Profeta L, Zalman L, et al. Prevention of beta thalassemia in Northern Israel – a cost-benefit analysis. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6: e2014012.
11. Hershko C, Graham G, Bates GW, et al. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. Br J Haematol 1978; 40: 255–263.
12. Ghoti H, Goitein O, Koren A, et al. No evidence for myocardial iron overload and free iron species in multitransfused patients with sickle/beta-thalassaemia. Eur J Haematol 2010; 84(1): 59–63.
13. Koren A, Fink D, Admoni O, et al. Non-transferrin-bound labile plasma iron and iron overload in sickle-cell disease: a comparative study between sickle-cell disease and beta-thalassemic patients. Eur J Haematol 2010; 84: 72–78.
14. Breuer W, Ghoti H, Shattat A, et al. Non-transferrin bound iron in thalassemia: differential detection of redox active forms in children and older patients. Am J Hematol 2012; 87: 55–56.
15. Weizer-Stern O, Adamsky K, Amariglio N, et al. Downregulation of hepcidin and haemojuvelin expression in the hepatocyte cell-line HepG2 induced by thalassaemic sera. Br J Haematol 2006; 135: 129–138.
16. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, et al. Platelet survival in patients with beta-thalassemia. Am J Hematol 1989; 32: 94–99.
17. Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, et al. In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. Blood 1991; 77: 1749–1753.
18. Chen S, Eldor A, Barshtein G, et al. Enhanced aggregability of red blood cells of beta-thalassemia major patients. Am J Physiol 1996; 270(6 Pt 2): H1951–H1956.
19. Ruf A, Pick M, Deutsch V, et al. In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassaemia major. Br J Haematol 1997; 98: 51–56.
20. Levin C, Zalman L, Shalev S, et al. Legg-Calvé-Perthes disease, protein C deficiency, and beta thalassemia major. J Pediatr Orthoped 2000; 20: 129–131.
21. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 2002; 99: 36–43.
22. Aharon A, Rebibo-Sabbah A, Tzoran I, et al. Extracellular vesicles in hematological disorders. Rambam Maimonides Med J 2014; 5(4): e0032.
23. Levin C, Koren A, Rebibo-Sabbah A, et al. HSP70-containing extracellular vesicles as biomarkers for ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. Front Physiol 2018; 9: 1214.

24. Du ZD, Rogin N, Milgram E, et al. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. Am Heart J 1997; 134: 532–537.
25. Shitrit D, Tamary H, Koren A, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with the severity of thalassemia intermedia. Blood Coagul Fibrinolysis 2008; 19: 611–614.
26. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. Eur J Haematol 2005; 74: 93–100.
27. Smolkin V, Halevy R, Levin C, et al. Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1847–1851.
28. Yacobovich J, Stark P, Barzilai-Birenbaum S, et al. Acquired proximal renal tubular dysfunction in β-thalassemia patients treated with deferasirox. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32(7): 564–567.
29. Milo G, Feige Gross Nevo R, Pazgal I, et al. GFR in patients with β-thalassemia major. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10(8): 1350–1356.
30. Tanous O, Azulay Y, Halevy R, et al. Renal function in beta-thalassemia major patients treated with two different iron-chelation regimes. BMC Nephrol 2021; 22(1): 418.
31. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, et al. Cerebral infarction in β-thalassemia intermedia: breaking the silence. Thromb Res 2012; 130: 695–702.
32. Pazgal I, Inbar E, Cohen M, et al. High incidence of silent cerebral infarcts in adult patients with beta thalassemia major. Thromb Res 2016; 144: 119–122.
33. Raz S, Koren A, Dan O, et al. Cognitive functions in adults with β-thalassemia major: before and after blood transfusion and comparison with healthy controls. Ann NY Acad Sci 2016; 1375(1): 19–27.
34. Raz S, Koren A, Dan O, et al. Executive function and neural activation in adults with β-thalassemia major: an event-related potentials study. Ann NY Acad Sci 2016; 1386(1): 16–29.
35. Raz S, Koren A, Levin C. Attention, response inhibition and brain event-related potentials alterations in adults with beta-thalassaemia major. Br J Haematol 2019; 186(4): 580–591.
36. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. Beta-thalassemia intermedia: a clinical perspective. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2: a013482.
37. Sakran W, Levin C, Kenes Y, et al. Clinical spectrum of serious bacterial infections among splenectomized patients with hemoglobinopathies in Israel: a 37-year follow-up study. Infection 2012; 40: 35–39.
38. Yacobovich J, Barzilai-Birenboim S, Steinberg-Shemer O, et al. Splenectomy in childhood for non-malignant haematologic disorders – long-term follow-up shows minimal adverse effects. Br J Haematol 2020; 190(6): 909–915.
39. Peretz S, Livshits L, Pretorius E, et al. The protective effect of the spleen in sickle cell patients. A comparative study between patients with asplenia/hyposplenism and hypersplenism. Front Physiol 2022; 13: 796837.
40. Levin C, Koren A, Rebibo-Sabbah A, et al. Extracellular vesicle microRNA that are involved in beta-thalassemia complications. Int J Mol Sci 2021; 22: 9760.
41. Rahav G, Volach V, Shapiro M, et al. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. Br J Haematol 2006; 133(6): 667–674.
42. Rund D, Oron-Karni V, Filon D, et al. Genetic analysis of beta-thalassemia intermedia in Israel: diversity of mechanisms and unpredictability of phenotype. Am J Hematol 1997; 54(1): 16–22.
43. Yacobovich J, Tamary H. Thalassemia major and sickle cell disease in adolescents and young adults. Acta Haematol 2014; 132(3–4): 340–347.
44. Shargian-Alon L, Pasvolsky O, Raanani P. Thalassemia major and intermedia in patients older than 35 years: a single center experience. Isr Med Assoc J 2017; 19(12): 767–771.

**Yazışma Adresi**
Carina Levin M.D., Ph.D.
Pediatric Hematology Unit, Emek Medical Center, Rabin Rd. 18101, Afula, Israel
Levin_c@clalit.org.il

***Tablo 1**. İsrail'in kuzeyindeki toplumda en genel alfa ve beta globin defektleri*

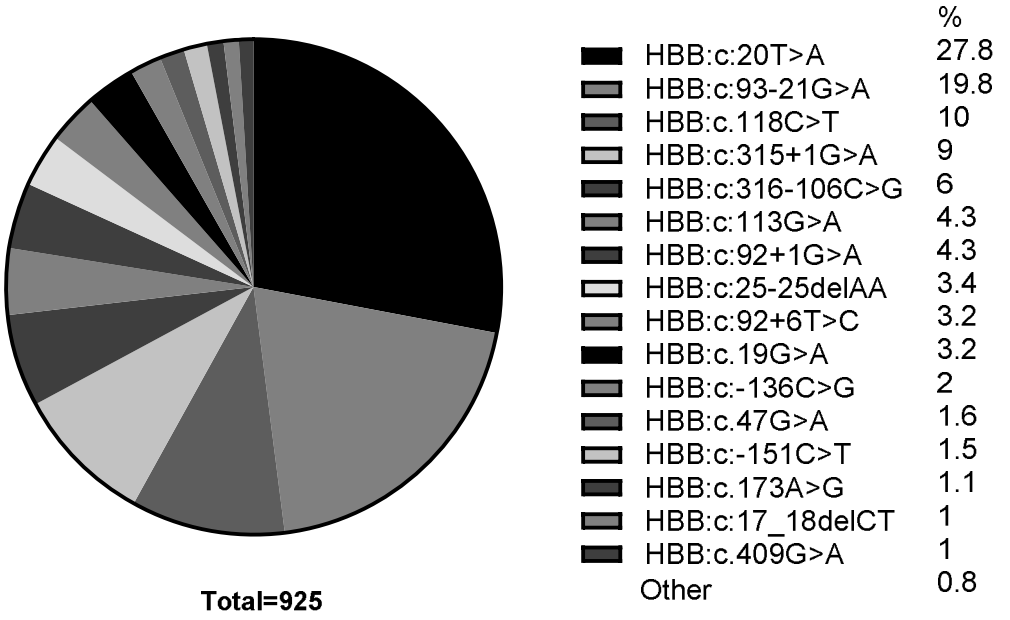
| Gene (old nomenclature) | Number | Percentage |
|---|---|---|
| **β-globin defects – total (*)** | **932** | |
| HBB:c:20T>A - (HgbS) | 259 | 27.8 |
| HBB:c:93-21G>A (IVS1,110) | 185 | 19.8 |
| HBB:c.118C>T (N39) | 93 | 10.0 |
| HBB:c:315+1G>A (IVS2,1) | 84 | 9.0 |
| HBB:c:316-106C>G (IVS2,745) | 56 | 6.0 |
| HBB:c:113G>A (N37) | 40 | 4.3 |
| HBB:c:92+1G>A (IVS1,1) | 40 | 4.3 |
| HBB:c:25-25delAA (FS8) | 32 | 3.4 |
| HBB:c:92+6T>C (IVS 1,6) | 30 | 3.2 |
| HBB:c.19G>A (HgbC) | 30 | 3.2 |
| HBB:c:-136C>G (-86) | 19 | 2.0 |
| HBB:c.47G>A (N15) | 15 | 1.6 |
| HBB:c:-151C>T (-101) | 14 | 1.5 |
| HBB:c.173A>G (Hgb Cork) | 10 | 1.1 |
| HBB:c:17_18delCT (CD5) | 9 | 1.0 |
| HBB:c.409G>A (Hgb Perpignian) | 9 | 1.0 |
| **α-globin genes – total** | **847** | |
| -alpha3.7Kb | 514 | 60.7 |
| HbA2:c95+2_95+6delTGAGG - (IVS1 donor site) | 230 | 27.2 |
| HBA:c.118-120delACC (αCD39) | 44 | 5.2 |
| Triple ααα | 28 | 3.3 |
| HBA2:c:*+92A>G (α poly A) | 20 | 2.4 |
| NG_000006:1g.24664_41064del16401 (-MED) | 11 | 1.3 |
| **Total (*)** | **1891** | |

(*) Including less frequent genes (N = 112) that are not presented in the table. Mostly Arab population.

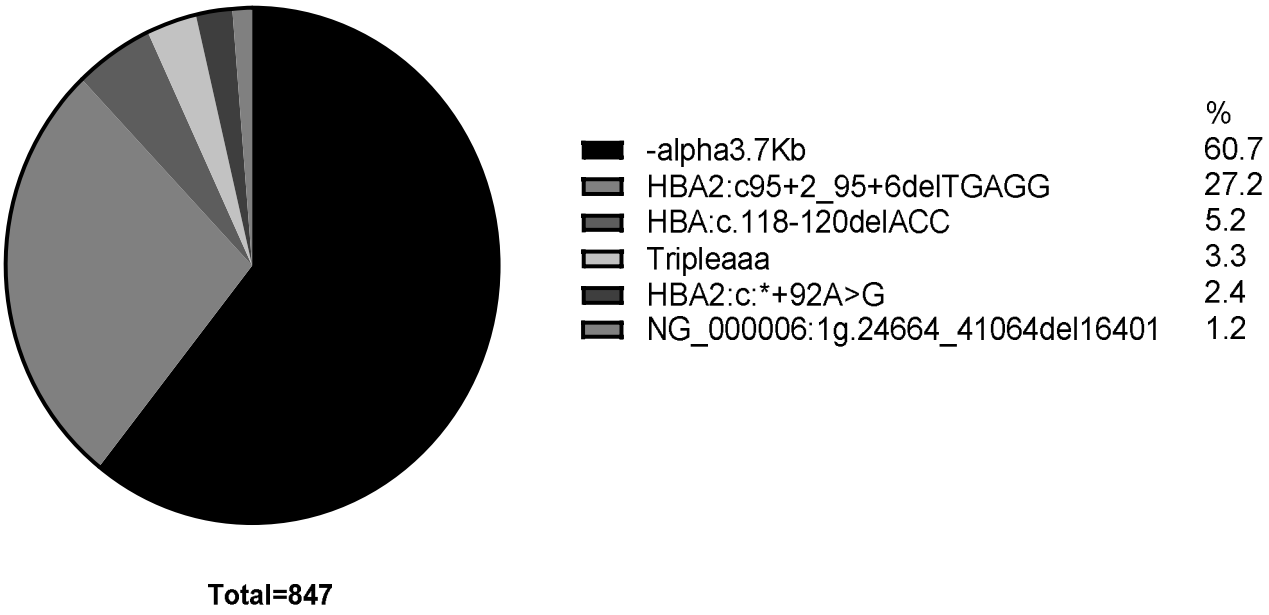
***Tablo 2.** Önleme programı ile hemoglobinopatili bir çocuk saptanan çiftlerin sayısı*

| **Risk diagnosis for the offspring** | **Number** | **Percent** |
|---|---|---|
| β-thalassemia homozygous | 500 | 55.0 |
| Sickle cell anemia | 210 | 23.1 |
| Sickle cell β-thalassemia | 176 | 19.4 |
| Sickle cell HgbC disease | 16 | 1.8 |
| HgbC homozygous | 5 | 0.6 |
| Sickle cell HgbD disease | 2 | 0.2 |
| Subtotal for sickle cell disease | 44 | 44 |
| **Total** | **909** | **100** |

(*) Veriler alfa talasemi ve diğer nadir kombinasyonları içermiyor




***Resim 1.*** *İsrail'in kuzeyinde beta gen dağılımı*




***Resim 2.*** *İsrail'in kuzeyinde alfa gen dağılımı*

# BİRLEŞİK ARAP EMİRLİKLERİNDE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Prof. Dr. Erol Baysal, FRCP*
*Fellow of the Royal College of Physicians, London, UK*
*Prof. of Genomics*
*Consultant Molecular Geneticist*
*Former Head, Molecular Genetics Dept.,*
*Dubai Genetic and Thalassemia Center*
*Former Medical Director, UAE Genetic Diseases Association,*
*Dubai, UAE*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler BAE'de en yaygın genetik hastalıklardan biridir. Yaklaşık son 30 yılda, yazarın başkanı olduğu Dubai Genetik Merkezinde, yaklaşık 6000 BAE vatandaşının ve aile fertlerinin hemoglobinopati moleküler yapısı ve mutasyon analizleri tam teşekküllü tamamlanmış, bunun yanı sıra 200 000'den fazla da Evlilik Öncesi Tarama (EÖT)testi gerçekleştirilmiştir.

BAE'de β-globin gen anomalilerinin insidansı %8,5 oranındadır. Bu oldukça yüksek oran, son 20 yılda sistematik toplum farkındalığı, EÖT ve Genetik Danışmanlık yöntemleri uygulanarak kontrol altına alınmıştır. Ayrıca talep eden çiftlere sağlanan Doğum Öncesi Erken Tanı (PNT) ve Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT)gibi yüksek teknolojik moleküler yöntemler yoluyla yeni doğumlar azalmış, ülke genelinde hastalıklı doğan bebeklerin sayısında büyük bir düşüş görülmüştür. Bireylerin yeni yöntemleri kucaklamaları, toplumsal farkındalık ve sorumluluk algılarının artması başarının temelini teşkil etmiştir.

Evlenmeyi düşünen çiftler için EÖT, hemoglobinopati taşıyıcılarının belirtecidir. EÖT programı BAE'de ilk olarak 2006 yılında yazar tarafından uygulanmıştır. Bu strateji kullanılarak, potansiyel risk taşıyan tüm çiftler tespit edilmiştir.

Diğer yandan, moleküler çalışmalar, BAE'deki β-thal mutasyonlarının hemen hemen hepsinin çok şiddetli $\beta^0$-thal tipi olduğunu göstermiştir. En yaygın mutasyon IVS-I-5 (G>C) *HBB: c.92+5G>C*,$\beta^+$-thal olmasına rağmen fenotipi çok ağırdır. Diğer mutasyonların çoğu da ağır$\beta^0$-thal'dir. Orta veya şiddetli β-thal mutasyonlarının sıklığı, fenotipleri β-thal intermedia'dan (β-TI) ciddi transfüzyona bağlı β-thal majöre (β-TM) kadar değişen geniş klinik yelpazesini oluşturmuştur.

BAE'de CVS ile PNT ilk kez 2005 yılında yazar tarafından hemoglobinopatiler üzerinde uygulanmıştır. BAE'de gebeliğin sonlandırılması yasa dışı olsa da, risk altındaki birçok çift bu PNT prosedürünü seçmektedir. Bu yöntem, β-thal majorlü bebeklerin doğumunu önlemenin en etkili yoludur. β-thal majorlü doğacağı kesinleşen fetüsler, çoğu çiftler tarafından, hamileliğin sonlandırılması için genellikle kendi ülkelerine veya bunun yasal olduğu ülkelere gitmeyi tercih ederler. Bunların başında İran ve Ürdün gelmektedir. Bazı çiftler, risk altında olsalar bile PNT veya PGT yaptırmamayı tercih ederler.

**Anahtar Kelimeler:** BAE, β-talasemi, genotip/fenotip, evlilik öncesi tanı, prenatal tanı, mutasyon.

## GİRİŞ

Birleşik Arap Emirlikleri (BAE), Umman, Suudi Arabistan ve Katar'ı çevreleyen Doğu Arap Yarımadası'nda yedi emirlikten oluşan bir federasyondur. İran ve Basra Körfezi kuzeydedir. BAE çok uluslu bir nüfusu barındırır ve ezici çoğunluğu Orta Doğu, Afrika, Hindistan, Pakistan, İran, Güneydoğu

Asya ve Avrupa'dan gelen göçmenlerden oluşur. Diğer körfez ülkelerinde de durum benzerdir. Yaklaşık son 40 yılda, BAE nüfusu 1985'te 600 000, 1995'te 2,5 milyon 2010'da 8,5 milyon ve 2020'de 9,3 milyona yükseldi ve 2023'de ülkede en son sayımda nüfus 10 milyona yanaşmıştır. Dünyada insan ömrünün en yüksek olduğu ülkeler arasındadır; erkekler 78.21 yaş, kadınlar 81.0 yaş.

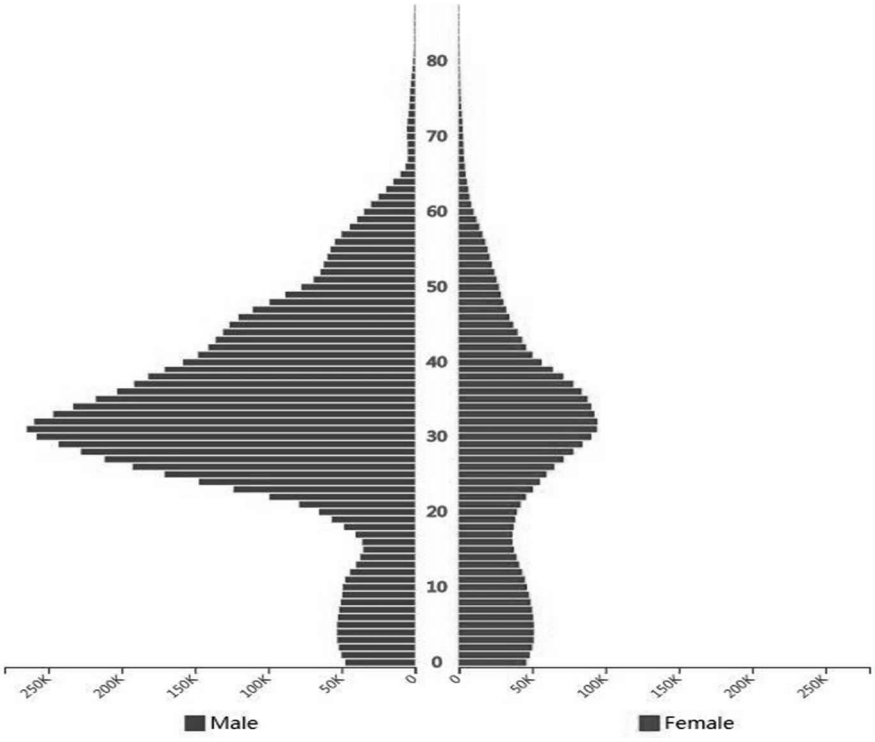
2023'te Dubai, 3,55 milyon nüfusuyla BAE'de en kalabalık emirliktir. Bunu Abu Dhabi'nin 1,57 milyon nüfusu takip etmektedir. Dubai, 60'ların sonunda petrol gelirleri ve akabinde hızlı ekonomik gelişmeyle son 30 yılda modern kozmopolit bir metropole dönüşmüştür. Dubai, tüm Körfez bölgesinin ve dünyanın sayılı ticaret, turizm, bankacılık ve iş merkezi olmuştur.

Bugün itibariyle ülke nüfusu 9 523 214 (1 Ağustos 2023) olarak bildirilmiştir. BAE nüfusunun dağılımı oldukça ilginçtir: BAE vatandaşları toplam nüfusun %11.48'ini (1.09 milyon),yabancılar da %88.52'sini (8.43 milyon) oluştururlar. Hint %27.49, Pakistan %12.49, Bangladeş %7.40, Filipin %5.56, İran %4.76, Mısır %4.23, Nepal %3.17, Çin %2.11 ve diğer yabancılar da %17.94'ini oluşturur.

2022'de BAE'de doğum oranı 10,81/1,000, bebek ölüm oranı da 1,56/1000 idi. Canlı doğumlar yılda 60000 civarındadır. Doğurganlık oranı, BAE vatandaşı kadın başına 1,64 çocuktur. BAE'deki yaş dağılımı, nüfus artışı üzerindeki etkisini yansıttığı için önemli bir unsurdur; yaş grupları Şekil 1'deki gibidir:

- 0-14 yaş grubu %14.94 (1.52 mil); 15-24 yaş grubu %12.36 (1.26 mil)
- 25-54 yaş grubu %64.15 (6.52 mil), 55-64 yaş grubu %6.59 (0.67 mil)
- 65+ yaş grubu %1.96'dır (0.20 mil)
- 25 yaş grubunun altındakiler tüm nüfusun %27.3'ünü (2.78 mil) oluşturmaktadır
- 55 yaşın altındakiler, toplam nüfusun %92'sini (9.3 milyon) oluşturmaktadır
- 25-54 yaş grubunda erkekler, kadınların yaklaşık üç katı kadardır (Şekil 1).

**BAE'de hemoglobinopatiler** başlığı altındaki bu kısımda sadece β-talasemi ve anormal hemoglobinlere yer verilecektir. BAE'de hemoglobinopatilerin çok büyük bir oranını teşkil eden alfa talasemiler, yazar tarafından ayrı bir bölümde geniş kapsamlı ele alınmıştır.




*Mavi: Erkek*
*Kırmızı: Kadın*
***Resim 1.*** *BAE'de nüfus yaş dağılımı (2022)*

## β-TALASEMİ

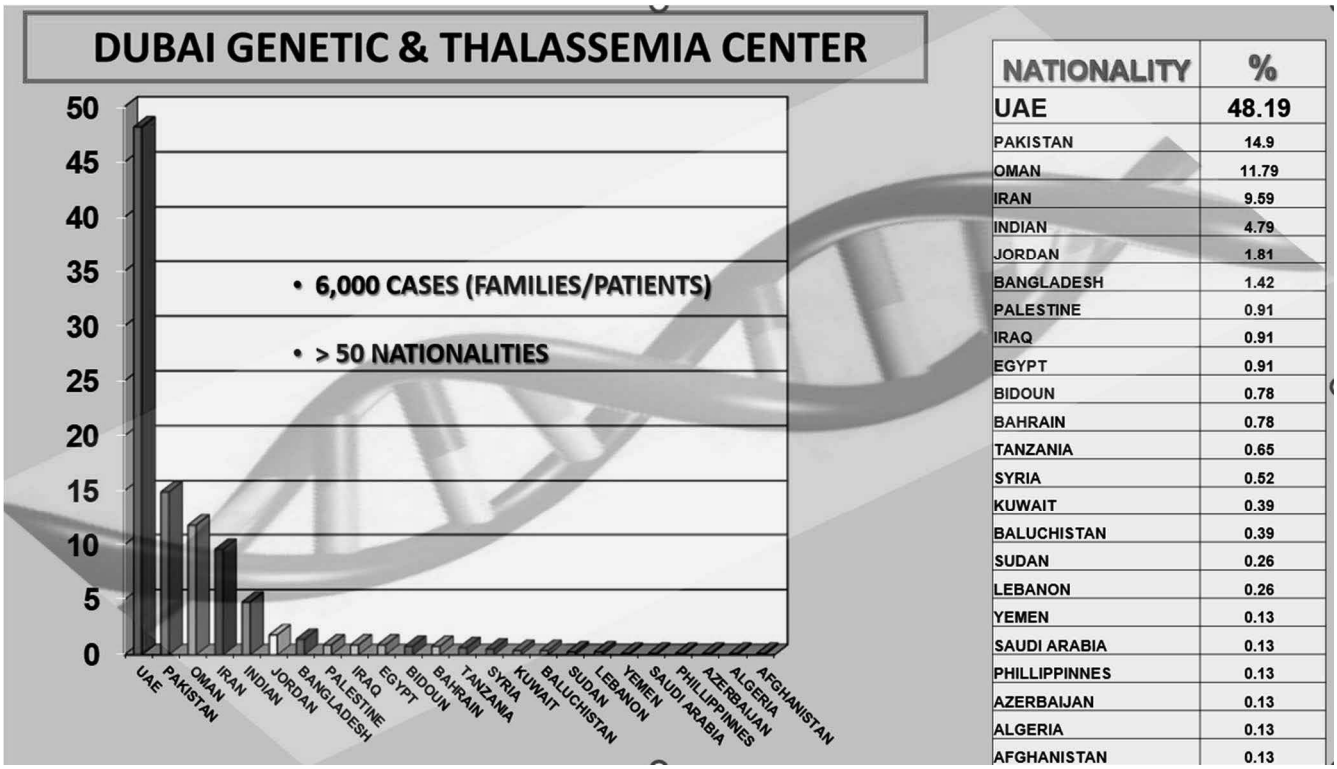
β-talasemi (β-thal), Akdeniz Havzası, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Uzak Doğu, Avustralasya, Amerika ve Afrika'da hemen hemen tüm ülkeleri etkileyen en yaygın tek gen hastalığıdır. β-globin zincir üretiminin eksikliği veya yokluğundan kaynaklanır. Şimdiye kadar β-talasemi ile sonuçlanan 300'e yakın farklı mutasyon bildirilmiştir (http://globin. cse.psu.edu, Huisman, Carver, Baysal,1997; Baysal, 1995). β-thal, BAE'de önemli bir halk sağlığı sorunudur. 1990'ların ortalarına kadar BAE'de β-thal mutasyonlarının spektrumu hakkında pek bir şey bilinmiyordu. White ve ark. (1986) tarafından yapılan ön araştırmalar, β-thal ve HbSβ-thal ve diğer anormal hemoglobinlerin BAE'de yüksek frekanslarda olduğuna ışık tutuyordu. DNA yöntemlerinin henüz kullanımda olmayışından dolayı tanılar mikrositoz, hipokromi, demir seviyesi ve HbA2 gibi hematolojik verilerle sınırlıydı. Aile çalışmaları ve önleyici programların eksikliği de, birçok ailenin birden fazla hasta çocuk sahibi olmasına neden oldu.

## AKRABA EVLİLİKLERİ

Özellikle birinci derece kuzen evlilikleri arasındaki yüksek akrabalık derecesi, düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi görmesi elzem olan önemli sayıda homozigot bebek doğumuyla sonuçlandı. Aile içi evlilikler, Arap toplumlarında asırlarca süregelen, sosyokültürel, örf, adet ve dinî geleneklerden kaynaklanmaktadır. BAE'de geçmiş yıllarda çoğunluğu Müslüman olan yabancı hasta popülasyonunda da benzer eğilimler gözlemlenmiştir (Bener ve ark. 1996; Gazali ve ark. 1997). Bizim kohort çalışmamızın verilerinde, BAE vatandaşlarının %68'inin (313 hastadan 212'si) homozigot β-thal oldukları ortaya çıkmıştır ki bu da aile içi akraba evliliklerinin neticesi anlamına gelmektedir. Burada, homozigot mutasyonların, bileşik heterozigotlardan %20 fazla olduğu da bariz ortadadır (Tablo 3).

## DUBAİ GENETİK VE TALASEMİ MERKEZİ

Dubai Genetik ve Talasemi Merkezi 1995 yılında hizmete açıldı. Merkezde yaklaşık %50'si BAE vatandaşı olan 1500 civarında düzenli tedavi gören hasta kayıtlıdır. Yerli hastaların yanında yabancılara da eşit hizmetler sunulmaktadır. Merkezimizde tüm klinik, laboratuvar, yataklı tedavi ve bakım hizmetleri devlet tarafından karşılanmaktadır. Yabancı hastalarımız arasında Pakistan, Umman, Iran, Hindistan, Ürdün ve Bangladeş vatandaşları başı çekmektedir (Şekil 2).




| NATIONALITY | % |
|---|---|
| UAE | 48.19 |
| PAKISTAN | 14.9 |
| OMAN | 11.79 |
| IRAN | 9.59 |
| INDIAN | 4.79 |
| JORDAN | 1.81 |
| BANGLADESH | 1.42 |
| PALESTINE | 0.91 |
| IRAQ | 0.91 |
| EGYPT | 0.91 |
| BIDOUN | 0.78 |
| BAHRAIN | 0.78 |
| TANZANIA | 0.65 |
| SYRIA | 0.52 |
| KUWAIT | 0.39 |
| BALUCHISTAN | 0.39 |
| SUDAN | 0.26 |
| LEBANON | 0.26 |
| YEMEN | 0.13 |
| SAUDI ARABIA | 0.13 |
| PHILLIPPINNES | 0.13 |
| AZERBAIJAN | 0.13 |
| ALGERIA | 0.13 |
| AFGHANISTAN | 0.13 |

***Resim 2.*** *Talasemi hastalarının milletlerine göre dağılımı.*

1995-2023 yılları arasında, Dubai Genetik Merkezi, Moleküler Genetik Birimi, ağırlıklı olarak Dubai'de ilk kez her türlü hemoglobinopati tanımı, karakterizasyonu ve moleküler ve hematolojik düzeyde detaylı inceleme ve araştırma faaliyetlerini başlatmıştır. Yaklaşık 6000 hasta ve aileleri moleküler seviyede incelenmiştir. Ayrıca, Moleküler Genetik Birimi, ülke çapında zorunlu evlilik öncesi tarama programı kapsamında 'referans laboratuvar' görevi üstlenerek diğer Emirlikler ve Körfez ülkelerine 'center of excellence' (mükemmeliyet merkezi)adı altında hizmetler sunmuştur.

BAE ve Körfez ülkelerinde ilk hematoloji bazlı araştırmalar, bu ülkelerde nispeten yüksek oranda β-thal taşıyıcı nüfus bulunduğunu açıklamıştır (White et al, 1986; El Hazmi et al, 1995; Quaife et al,1994). BAE'de β-thal dağılımına ilişkin ilk moleküler çalışma Quaife ve ark. tarafından 50 taşıyıcıda7 farklı β-thal alelinin bulunduğunu gösteren çalışmadır. Bu çalışmada IVS-I-5 (G→C) *HBB: c.92+5G>C*en yaygın mutasyon olduğu belirtilmiştir. Bu mutasyonun BAE'ye, İran ve Afganistan'a komşu olan Pakistan'ın Balucistan eyaletinden nüfus göçü ile aktarıldığı öne sürülür.

BAE'deki hemoglobinopatilerin genel kapsamlı genetik yapısının gen haritasını çıkarma yolculuğu, merkezimizde rastgele seçilmiş randomize 2000 yetişkin yerli BAE vatandaşı üniversite öğrencisini ve yine randomize 800 yetişkin BAE vatandaşını içeren ilk çalışmalarla başlamıştır. Sonuçlar, BAE'de β-globin geni anomalilerinin insidansının %8.5 olduğunu göstermiştir (El Kalla ve Baysal, 1998; Baysal 2001; Baysal 2005). Bu anomaliler arasında β-thal mutasyonları ve anormal hemoglobin (Hb) varyantları da vardır. Orak hücre anemisi mutasyonu (βS veya HbS), BAE'deki hemoglobinopatilerin epidemiyolojisinde çok önemli yer teşkil etmekte ve hasta profilini büyük ölçüde etkilemektedir.

Talasemi epidemiyolojisi üzerinde yapılan ilk laboratuvar çalışmaları, kolon kromatografisi, selüloz asetat, izoelektrik odaklama (IEF) ve kolon kromatografisi ile Hb tiplerinin (HbF ve HbA2) kantitasyonu gibi artık kullanılmayan hematolojik analizleri içermekteydi. Daha sonraki yıllardaki araştırmalarımızda, 2005 ve sonrası, son derece gelişmiş yüksek performanslı sıvı kromatografisi / High Performance Liquid Chromatgraphy (HPLC) ve DNA dizilimi moleküler analizler kullanılmıştır.

Tüm β-thal hastalarının moleküler karakterizasyonu ve mutasyon analizleri, amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS), restriksiyon enzim analizi (REA), dot-blot hibridizasyonu, β-strip assay hibridizasyonu, alel spesifik oligonükleotit (ASO), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), GAP-PCR ve DNA dizileme kullanılarak yapılmıştır. Bu tekniklerden çoğu günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Neredeyse tüm moleküler tanılar tam otomatik ABI PRISM™ 3130 Genetik Analiz Cihazı kullanılarak, PCR ve ardından DNA dizileme yoluyla gerçekleştirilmiştir (Baysal ve ark. 2007; Baysal, 2005).

Genetik ve Talasemi Merkezine kayıtlı tüm β-thal hastaları üzerinde mevcut en son teknikler kullanılarak moleküler çalışmalar yapılmıştır. α-Globin genleri, Baysal ve Huisman (1994) yöntemine göre rutin olarak araştırılmıştır. Ülkede α-thal,%50 gibi çok yüksek insidansa sahip olduğu için genelde kural olarak her kan örneğine α-thal moleküler tanı testi uygulanmıştır (Baysal ve Huisman, 1994; Baysal, 2011).

Moleküler çalışmalarda, β-globin geninin manipülasyonu genelde yaygın olarak kullanılan prosedürleri içeren DNA ekstraksiyonu ile başlar. β-globin geninin 5'β segmenti, Cap bölgesinin5'□□yukarı promotör kısmındabulunan bir ileri primer ve IVS-2bölgesinde bir ters primer kullanılarak amplifiye edilir. BAE'deki β-thal mutasyonlarının büyük çoğunluğu, β-globin geninin 5'β segmentinde bulunur. 3'β segmenti sadece 5'β'de mutasyon taramasında mutasyon olmadığı ortaya çıktığında amplifiye edilir.

Moleküler çalışmalarımızdan elde edilen en önemli gözlemlerden biri, BAE'deki β-thal mutasyonlarının çoğunun ağır olmasıdır. En yaygın mutasyon olan IVS-I-5 (G>C) *HBB: c.92+5G>C*β+-thal olsa da, diğer tüm mutasyonlar şiddetli $\beta^0$-thal türleridir. Hastalarda görülen orta veya şiddetli β-thal mutasyonlarının yüksek sıklığı ve fenotipleri,β-thal İntermedia'dan (β-TI) başlayarak, daha ağır seyreden, transfüzyona bağımlı β-thal Majöre (β-TM) kadar değişen geniş klinik belirtiler yelpazesinde etkili bir şekilde görülmektedir.

DNA bazda bir araştırmamızda, 412'si BAE vatandaşı olan 838 hastadan oluşan bir kohortun moleküler patolojisini yayınladık (Baysal ve ark. 2007).

BAE vatandaşları arasında 249 hasta, homozigot β-thal mutasyonu ve homozigot anormal hemoglobin taşıdıkları görüldü. Tablo 1, 188 homozigot hastadaki β-thal mutasyonlarının dağılımını göstermektedir (anormal HbS hariç).

***Tablo 1.*** *BAE vatandaşı hastalarda homozigot β-talasemi dağılımı(Baysal ve ark. 2007).*

| | MUTATION | *n* | Chromosomes | Frequency(%)[a] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | IVS-I-5(G>C)/IVS-I-5(G>C) | 132 | 264 | 53.0 |
| 2 | –25 bp del/–25 bp del | 17 | 34 | 6.8 |
| 3 | Codons 8/9(+G)/codons 8/9(+G) | 7 | 14 | 2.8 |
| 4 | Codon 39(C>T)/codon 39 (C>T) | 6 | 12 | 2.4 |
| 5 | Codon 30(G>C)/codon 30(G>C) | 5 | 10 | 2.0 |
| 6 | IVS-II-1(G>A)/IVS-II-1(G>A) | 4 | 8 | 1.6 |
| 7 | Codon 5(–CT)/codon 5(–CT) | 4 | 8 | 1.6 |
| 8 | –88(C>A)/–88(C>A) | 3 | 6 | 1.2 |
| 9 | IVS-I-1(G>A)/IVS-I-1(G>A) | 3 | 6 | 1.2 |
| 10 | Codon 15(G>A)/codon 15(G>A) | 2 | 4 | 0.8 |
| 11 | Codon 8(–AA)/codon 8(–AA) | 2 | 4 | 0.8 |
| 12 | IVS-I-110(G>A)/IVS-I-110(G>A) | 2 | 4 | 0.8 |
| 13 | Codons 82/83(–G)/codons 82/83(–G) | 1 | 2 | 0.4 |
| TOTAL | | 188 | 376 | |

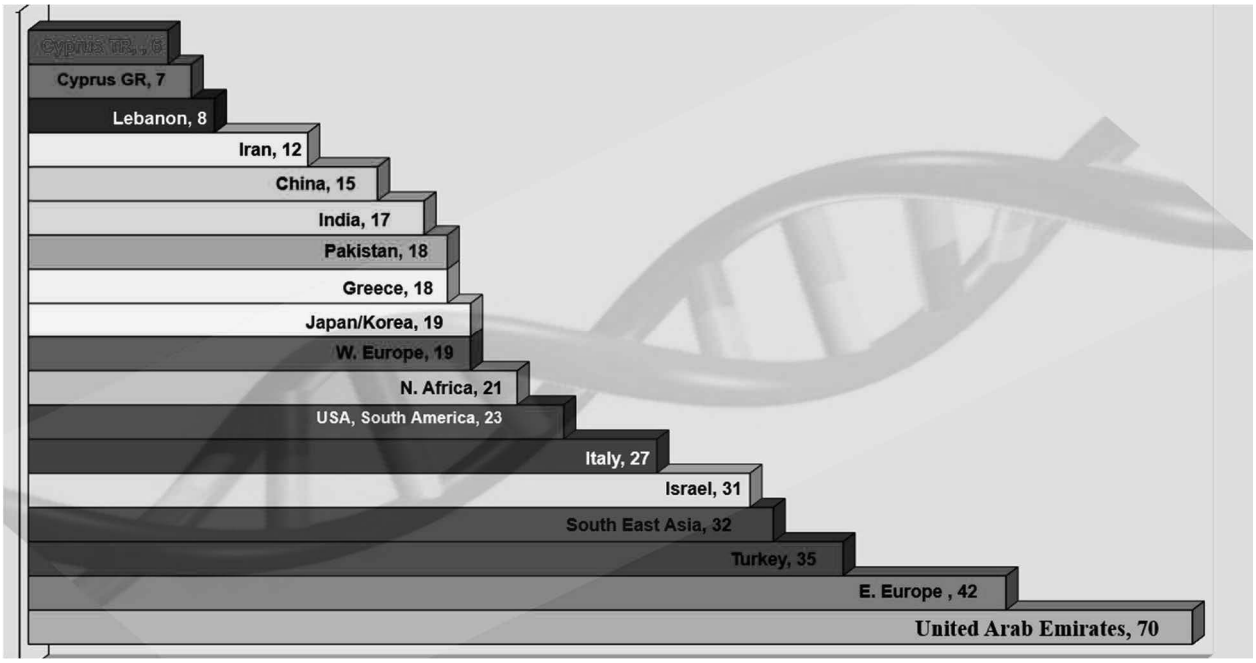
[a] *Hb SS (%23,7) ve Hb DD (%0,8) tablodan hariç tutulmuştur.*

## MUTASYON ANALİZLERİ

Tablo 1, en sık görülen Homozigot IVS-I-5/IVS-I-5 (%53,0) olduğunu göstermektedir *HBB: c.92+5G>C*, ardından –25 bp del/–25 bp del *HBB:c.0_92 +25del* (%6,8), kodon 8/9(+G)/kodon 8/9(+G) *HBB:c.27_28insG (%2,8)* ve kodon 39(C>T)/kodon 39(C>T) *HBB : c.118C>T (p.Gln40Ter)/HBB: c.118C>T (p.Gln40Ter)* (%2,4). Bu dört mutasyon, homozigot hasta popülasyonunun %65,0'ini oluşturmaktadır. Ayrıca Tablo 1'de, yabancılardaki 23 homozigot mutasyonun aksine BAE vatandaşı yerli hastalarımızda keşfedilen 13 ayrı homozigot mutasyon görülmüştür. Homozigot mutasyonların sayısı akrabalık derecesi açısından doğrudan korelasyon içinde olduğundan, burada gösterilen veriler BAE'deki tüm evliliklerin %50'sinden fazlasının akrabalar arasında olduğunu ve bunların yarıdan fazlasının birinci derece kuzenler olduğunu doğrulamaktadır.

BAE yerli ve yabancı β-thal hastaları arasındaki mutasyon analizi, bugüne kadar bildirilen 70 farklı β-thal mutasyonu ile BAE'nin dünyada tartışmasız en heterojen β-thal popülasyonuna sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 3). BAE'deki β-thal mutasyonlarının büyük çoğunluğunun ağır olduğunu tekrar vurgulamak gerekir. En yaygın allel IVS-I-5 (G>C) *HBB: c.92+5G>C* ($\beta^+$ thal), diğer tüm mutasyonlar ağır$\beta^0$-thal tipindedir.

Şekil 3, BAE popülasyonunda bugüne kadar 70 farklı β-talasemi mutasyonu ortaya çıkaran moleküler çalışmalarımızı göstermektedir. Basit bir bakış açısından, BAE'deki toplam mutasyon sayısı, Çin ve Hindistan'dan bildirilen toplam mutasyon sayısını aşmaktadır. Bu iki ülke, toplam 2.6 milyar nüfusa sahip en kalabalık ülkelerdir, ancak bildirilen toplam mutasyon sayısı 40'tan azdır. Dubai'nin yalnızca 3.4 milyonluk nüfusu dikkate alındığında, burada bildirilen veriler BAE'deki oldukça çeşitli moleküler heterojenliği yansıtmaktadır. Bununla birlikte, bu ölçekteki genetik çeşitliliğin, önleme programlarının tasarlanmasında çok büyük kaygılar oluşturduğu ve β-thal için doğum öncesi tanı programlarıyla uğraşan bizler için endişe verici kaygılar sunduğu da belirtilmelidir. Ancak bu sorun genellikle, fetüs üzerinde moleküler analiz yapılmadan önce, müstakbel aile üyeleri üzerinde mutasyon çalışmaları yapılarak ve kapsamlı bir veri tabanı oluşturularak aşılmaktadır.




***Resim 3.*** *Dünya çapında β-talasemi mutasyonlarının heterojenliği; her ülke veya bölgeler toplam mutasyon sayısı ile ölçülmüştür.*

## GEN FREKANSI

Tablo 2, BAE vatandaşı olan hastalarımızda (n:412) bulunan 25 farklı mutasyonun göreceli sıklıklarını listeler. İlk 10 mutasyon, toplam β-thal kromozomlarının %71.2'ini oluşturur (%21.1 oranındaki HbShariç [β6(A3)Glu→Val, GAG>GTG; *HBB:c. 20A>T*). Tablo 2 homozigotlar ve bileşik heterozigotlardan oluşan tüm β-thal hasta popülasyonunu temsil etmektedir. En sık görülen mutasyon %44.5 ileIVS-I-5 (G→C) *HBB: c.92+5G>C*. Bu belki de şimdiye kadar dünya çapında bildirilen en yüksek IVS-I-5 aleli insidanslarından biridir. Bunu %8.6 ile –25 bp del mutasyonu izlemektedir.

***Tablo 2.*** *BAE vatandaşı hastalarımızda β-talasemi gen frekansı (n 412; chr 824)*

| | MUTATION | Chromosomes | Frequency(%)[a] |
|---|---|---|---|
| 1 | IVS-I-5 (G>C) | 367 | 44.5 |
| 2 | –25 bp deletion | 71 | 8.6 |
| 3 | Codons 8/9 (+G) | 25 | 3.0 |
| 4 | IVS-II-1 (G>A) | 23 | 2.8 |
| 5 | Codon 39 (C>T) | 18 | 2.2 |
| 6 | Codon 8 (–AA) | 18 | 2.2 |
| 7 | Hb D-Punjab (*G*AA>*C*AA) | 18 | 2.2 |
| 8 | Codon 30 (G>C) | 17 | 2.1 |
| 9 | Codon 5 (–CT) | 17 | 2.1 |
| 10 | IVS-I-6 (T>C) | 12 | 1.5 |
| 11 | –88 (C>A) | 9 | 1.1 |
| 12 | Codons 82/83 (–G) | 8 | 1.0 |
| 13 | IVS-I-110 (G>A) | 8 | 1.0 |
| 14 | IVS-I-5 (G>T) | 7 | 0.9 |
| 15 | Codon 15 (G>A) | 7 | 0.9 |
| 16 | Codon 44 (–C) | 6 | 0.7 |

| | MUTATION | Chromosomes | Frequency(%)[a] |
|---|---|---|---|
| 17 | Codon 110 (T>C) | 3 | 0.4 |
| 18 | IVS-II-848 (C>A) | 3 | 0.4 |
| 19 | PolyA (AATAA*A*>AATAA*G*) | 3 | 0.4 |
| 20 | –101 (C>T) | 2 | 0.2 |
| 21 | Hb Knossos (codon 27, G>T) | 1 | 0.1 |
| 22 | Codon 37 (G>A) | 1 | 0.1 |
| 23 | Codons 36/37 (–T) | 1 | 0.1 |
| 24 | Hb E (codon 26, G>A) | 1 | 0.1 |
| 25 | δβ deletion | 1 | 0.1 |

[a]*Hb S (%21,1) tablodan hariç tutulmuştur.*

BAE'deki en yaygın mutasyon olan IVS-I-5 (G→C)*HBB: c.92+5G>C* bir $\beta^+$thal türüdür. Bu alel, Hindistan ve ona komşu popülasyonlar arasında çok yüksek frekanslarda görülür. Diğer geriye kalan en yaygın 10 mutasyonun tümü, çok ağır fenotipli $\beta^0$-thal'dir. BAE'deki β-thal mutasyonlarının spektrumu ayrıca Akdeniz, Arap ve Hint havzalarından geniş bir gen karışımını temsil eder. En yaygın ilk 11 mutasyon arasında aşağıdaki BEŞ alel, Akdeniz ülkelerinde çok yüksek seviyelerde görülür:

(1) Cd39 (C→T) *HBB: c.118C>T (p.Gln40Ter)*
(2) IVS-II-1(G→A)*HBB c.315+1G>A*
(3) Cd5 (-CT), *HBB c.17_18delCT*
(4) IVS-I-1(G→A) *HBB:c.92+5G>C*
(5) Cd30(G→C) *HBB:c.92G>C (p.Arg31Thr)*

ÜÇÜ Hindistan'da yaygındır;

(1) IVS-I-5 (G→C) *HBB: c.92+5G>C*
(2) Cd 8/9(+G) *HBB:c.27_28insG*
(3) Hb D-Punjab [β121(GH4) Glu→Gln GAA>CAA *HBB: c.364G>C*

Geriye kalan diğer mutasyonlar da ağırlıklı olarak Akdeniz ülkeleri, İran ve Doğu Arap Yarımadasında görülmektedir:

(1) -25 bp del, *HBB:c.0_92+25del*
(2) Cd 39 (C→T), *HBB: c.118C>T (p.Gln40Ter)*
(3) IVS-II-I(G→A) *HBB c.315+1G>A.*

## BİLEŞİK HETEROZİGOTLAR

BAE vatandaşlarındaki β-thal mutasyonları, yabancı residant popülasyonda bulunanlar gibi önemli ölçüde heterojenlik gösterir. Toplam 53 farklı bileşik heterozigot gözlemlendi (veriler gösterilmemiştir). En yaygın bileşik heterozigotlar aşağıdaki gibidir:

(1) IVS-I-5/βS [β6(A3)Glu→Val, GAG>GTG; *HBB: c.20A>T* (31 hasta),
(2) IVS-I-5/–25 bp del *HBB:c.0_92+25del* (17 hasta)
(3) IVS-I-5/IVS-I-6 (T>C) *HBB c. 92+6T>C*, (10 hasta)
(4) IVS-I-5/kodon 8 (–AA) *HBB c.25_26delAA; p.Lys9ValfsTer14* (10 hasta)

Mutasyonların bazıları nadir ve bazıları da sadece bir kez gözlemlendi. Hem homozigot hem de bileşik heterozigot hastalar için, $\beta^+$-thal olan IVS-I-5 dışında mutasyonların $\beta^0$ tipinde olduğuna dikkat çekmek gerekir. IVS-I-5 mutasyonu, homozigot durumda veya başka bir $\beta^0$ aleli ile bileşik olduğunda çok şiddetli bir fenotip ortaya çıkar. Bunun nedeni, mutant IVS-I-5 geninden sadece %5 HbA mRNA üretildiğinden, bu oranın da ciddiβ-globin zinciri eksikliğini hafifletmek için yetersiz olduğundandır.

Son 30 yılda, Dubai Genetik Merkezi diğer bir kohort çalışmasında 426 yabancı β-thal hastasının moleküler tanımlamasını gerçekleştirdi. Bunlardan 256'sı homozigot ve 171'i bileşik heterozigottu. Kayıtlarımızdaki yabancı hasta sayısı, gerçekte BAE vatandaşlarınınkine çok yakındı; 426 yabancı ve 412 BAE vatandaşı; oran olarak %50,8 ve %49,2 (Şekil 2). Yabancı hastaların çoğu Pakistan (%14,9), Umman (%11,79), İran (%9,59) ve Hindistan'dan (%4,79) geliyordu. Bu gruptaki hastalarda, toplam bileşik heterozigot mutasyon olarak 78 farklı kombinasyon tanımlandı (veriler gösterilmemiştir). Bu rakam, BAE vatandaşlarındaki 53 bileşik heterozigota kıyasla oldukça büyüktü. BAE vatandaşı ile yabancı hasta verileri birleştirildiğin-

de, BAE, dünyada en heterojen hasta nüfusu olarak kabul edilebilir.

Tablo 3, BAE vatandaşı hastalarda ve yabancılarda β-thal kromozomlarının dağılımındaki benzerlikleri göstermektedir. Veriler, iki popülasyondaki homozigotların ve bileşik heterozigotların sayısında yine en yaygın mutasyon olan IVS-I-5 (G→C) sıklığında kayda değer bir benzerlik göstermektedir. Bu nedenle aile planlaması, dini, kültürel, geleneksel ve tarihsel değerlerin önemli ölçüde örtüştüğü görülmektedir.

***Tablo 3.*** *β-Talasemi mutasyonlarının Birleşik Arap Emirlikleri vatandaş hastalalar ve yabancı hastalar arasındaki dağılımını gösteren karşılaştırmalı veriler. [a]HbS hastaları hariç tutulmuştur.*

| Patients | UAE | | EXPATRIATES | |
|---|---|---|---|---|
| *n* | 412 | | 426 | |
| Homozygotes | 249 | 60.0% | 264 | 62.0% |
| Compound heterozygotes | 163 | 40.0% | 162 | 38.0% |
| IVS-I-5(G>C)/IVS-I-5(G>C) (homozygotes | 132 | 54.0% | 130 | 49.2% |
| IVS-I-5(G>C)/IVS-I-5(G>C) (all patients) | 132 | 32.0% | 130 | 31.0% |
| IVS-I-5 (G>C) chromosomes | 367 | 44.5% | 336 | 39.4% |
| Homozygous mutations | 15 | | 23 | |
| Compound heterozygous mutation | 53 | | 78 | |

## KÖKENLER

Sadece küçük bir β-thal mutasyon spektrumunun bulunduğu diğer ülkelerin aksine; BAE, yerli nüfus arasında bile önemli bir heterojenliğe sahip görünüyor. IVS-I-5 (G→C) mutasyonu, Arap Yarımadası'na büyük olasılıkla güney İran, Afganistan ve Pakistan'ı kapsayan bir bölge olan Balucistan'dan gen göçüyle getirildiğini öngörülmektedir. Ortak mutasyonlar ve haplotip çalışmalarının kanıtladığı gibi, BAE hasta ailelerinin çoğunun köklerinin İran ve Balucistan gibi çevre ülkelerden olduğu düşünülüyor.

IVS-I-5 (G→C) mutasyonunun genellikle Hindistan, Balucistan, Pakistan ve Çin'de bulunduğu ancak Orta Doğu Arapları arasında bulunmadığı belgelenmiştir (Baysal, 2001). Bu mutasyonun Arap Yarımadası'ndaki eğilimi, Hindistan Yarımadası'ndan gelen nüfus göçüne bağlanabilir; Kuveyt'te düşük sıklığı, BAE ve Umman'da yüksek sıklığı, genin Hürmüz Boğazı üzerinden Arap Yarımadası'na girdiği yönündeki spekülasyonu destekliyor. Bu seyir rotası, Hindistan Yarımadası ile Körfez Ülkeleri arasında hâlâ önemli bir ticaret bağlantısı oluşturmaktadır.

## ANORMAL HEMOGLOBİNLER

HbS, HbD, HbO-Arab ve HbKnossos gibi anormal hemoglobinler de BAE'deki hemoglobinopatilerin epidemiyolojisinde önemli bir yer teşkil etmektedirler. Anormal hemoglobinler, özellikle HbS, hemoglobinopatilerin genetik çeşitliliğine önemli ölçüde katkıda bulunur. βS geni, Sβ-thal genotipli bir grup hastada klinik seyiri belirleyici önemli bir genetik faktördür. Moleküler çalışmalar, βS geninin gerçekten de BAE'de ikinci en yaygın β-globin gen anomalisi olduğunu ve ağırlıklı olarak Arap-Hint haplotipinde bulunduğunu göstermiştir (El Kalla ve Baysal, 1998). Ayrıca, HbE (α2β226Glu→Lys) kodon 26 (GAG→AAG) *HBB:c.79G>A*, özellikle Güney Doğu Asya ve Bangladeş'ten gelen yabancı toplumlarda görülen çok yaygın bir β-talasemik hemoglobinopatidir.

## ÖZET

BAE'deki hemoglobinopatilerin çeşitliliği, yüksek olasılıkla Körfez bölgesi, Hindistan, Orta Doğu ülkeleri ve Afrika'daki ve çevresindeki farklı gruplar arasındaki genlerin karışımından kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda bu karışım, birçok farklı milletlerden insanların BAE'ye akın etmesiyle daha da perçinleşmiştir. β-thal mutasyonlarının gen akışı ve heterojenliği, Doğu Akdeniz, Asya, Hindistan, Sahara çölü ve Doğu Afrika'dan gelen karmaşık antropolojik etkileri temsil eder ve β-thal mutasyonlarının çeşitliliğinin bölgedeki tarihsel olayları ve gen göçünü yansıttığını destekler. β-thal dağılımı, mutasyonların heterojenliği, akrabalık

nedeniyle homozigot doğumlar ve kültürel gelenekler ve inançlarla birleşen kalıcı etkisi, BAE'de hemoglobinopatilerin eğilimini belirleyen önemli faktörlerden bazılarıdır. Halkı bilinçlendirme programları, eğitim ve önleyici tedbirler yaklaşık son 15 yılda sistematik ve etkili şekillerde uygulanmış ve olumlu neticeler elde edilmiştir.

Çiftlerin hemoglobinopati genlerinin yayılmasının önlenmesi için bilinçli kararlar verebilmeleri yönünde taranmaları ve genetik yapılarının incelenmesi ve bu sunulan bilgileri anlamaları hayati önem taşımaktadır. Başarılı bir yöntem olmasına rağmen, çoğu EÖT programları akabinde hâlâ yeni β-thal major (β-TM) vakalarının ortaya çıkması mümkündür. Bunun nedenlerinden birinin muhtemelen çiftlerin EÖT programları uygulanmadan önce evlenmiş olmalarıdır.

Hemoglobinopatilerin oldukça yüksek frekanslarda bulunduğu popülasyonlarda, nüfus taraması, genetik danışmanlık, hasta tedavisi ve bakımı, doğum öncesi tanı (PNT) için etkili ve verimli bir sistemle birlikte kapsamlı bir talasemi kontrol programının uygulanması ciddiyetle öngörülür.

## KAYNAKÇA


1. AlGazali, L.I., Bener, A., Abdulrazzaq, Y.M., et al., Consanguineous *marriages in the United Arab Emirates. J Biosoc Sci. 1997;29(4):491-497.*
2. Baysal, E. and Huisman, T.H.J. *Detection of common α-thalassemia-2 determinants by PCR. American Journal of Hematology 46(3): 208-213, 1994 (1994)*
3. Baysal, E. *The β- and δβ-thalassemia Repository (eighth edition). Hemoglobin 19 (3&4) 151-164, 1995.*
4. Baysal, E. *Advances in Hemoglobinopathies Research – Hemoglobinopathies in the United Arab Emirates. Hemoglobin. 2001;25(2):247-253.*
5. Baysal, E. *Molecular heterogeneity of β-thalassemia in the United Arab Emirates. Community Genet. 2005;8(1):35-39.*
6. Baysal, E., Yousef, I., Zeinali, M., *et al.Molecular basis of hemoglobinopathies in the UAE: implications for prenatal diagnosis and prevention programs. Emirates Med J. 2007;25(1):7-21.*
7. Baysal, E.*Molecular basis of β-thalassemia in the United Arab Emirates.Hemoglobin2011;35(5-6):581-8. doi: 10.3109/03630269.2011.634706*
8. Baysal, E., *α-Thalassemia Syndromes in the United Arab Emirates, Hemoglobin; 35 (5-6):574-80, 2011. PMID: 22074123*
9. El Hazmi, M.A., Al-Swailem,A.R., Warsy,A.S. *Molecular defects in beta-thalassaemias in the population of Saudi Arabia. Hum Hered. 1995*;45(5):278-85.
10. El Kalla, S., Baysal, E. *Genotype-phenotype correlation of sickle cell disease in the United Arab Emirates. PediatrHematol Oncol. 1998;15(3):237-242.*
11. Huisman T.H.J., Carver M.A.F. and Baysal E. *A Syllabus of Thalassemia Mutations. The Sickle Cell Anemia Foundation, U.S.A., 1997*.http://globin.cse.psu.edu
12. Quaife, R., AlGazali, L., Abbes, S.,*The spectrum of β-Thalassemiamutations in the UAE national population. J Med Genet. J Med Genet. 1994 Jan;31(1):59-61.*
13. White, J.M., Byrne, M., Richards, R., et al Red *cell genetic abnormalities in Peninsular Arabs: sickle hemoglobin, G6PD deficiency, and □□ thalassemia. J Med Genet.;23(3):245-251, 1986.*



**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. Erol Baysal, FRCP
Fellow of the Royal College of Physicians, London, UK
Prof. of Genomics
Consultant Molecular Geneticist
erolbaysal@gmail.com

# UMMAN'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Yasser Wali and Esraa Abdelhakem*
*Pediatric Hematology/Oncology Unit, Child Health Department, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman.*

## ÖZET

Umman; Arap Yarımadası'nın güneydoğu köşesinde yer alan bir ülkedir. Nüfusunun bir kısmının geldiği Asya (Belucistan) ve Doğu Afrika (Swahili kıyısı, Zanzibar) ile yakın tarihi bağları vardır. Kalıtsal kan bozuklukları (İBD) uzun süredir gruba özgü hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Umman'da orak hücre anemi (OHA) taşıyıcılığının yaygınlığı %4,8-6'ya ulaşmaktadır ki bu Arap Körfez Devletleri arasında en yüksek orandır. oh'nin en yaygın genotipi S/S'dir ve bunu S/β-talasemi takip eder. Umman'da OHA nın üç ana haplotipi bir arada mevcut: Benin, Arap-Hindistan ve Bantu, bu haplotiplerin dağılımı tarihi antik temaslarla mükemmel bir uyum içindeydi. Kordon kanı testinde Hb Bart varlığına göre α-talasemi görülme sıklığı %48,5 idi. Umman'daki yenidoğanlarda homozigot a-talaseminin bu kadar yüksek prevalansına akraba evliliğinin katkıda bulunmuş olması gerekir. Umman popülasyonunda belirlenen β-talasemi mutasyonlarının doğası, çoğunluğun gen akışıyla ortaya çıktığını düşündürmektedir. HbS-Umman, orak hemoglobinopatinin ciddi bir βs gen varyantıdır ve Umman popülasyonunda yüksek prevalansı nedeniyle bu adı almıştır. HbS-Umman'ın polimerizasyon ve oraklaşma özellikleri HbS'ninkinden oldukça yüksektir ve Hb'nin "süper oraklaşma" formlarından birini temsil eder. Hemoglobinopatiler ve talasemiler Umman'da halk sağlığının karşılaştığı temel sorunlardan biridir. Bu tür hastalıkların önlenmesi, evlilik öncesi taramaların sıkı bir şekilde uygulanmasına ve yüksek riskli çiftlere genetik danışmanlık yapılmasına bağlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Umman, Orak Hücreli Anemi (OHA), Talasemi, HbS-Umman

## GİRİŞ

Umman, Arap Yarımadası'nın güneydoğu köşesinde yer alan bir ülkedir. Basra Körfezi'nin kuzeydoğu kısmına bakar, batıda Birleşik Arap Emirlikleri (BAE) ve Suudi Arabistan, güneyde Yemen ile sınır komşusudur ve kuzeydoğudan dar bir deniz boğazıyla İran'dan ayrılır. Umman'ın, ticaret merkezlerinin kurulduğu Asya (Belucistan) ve Doğu Afrika (Swahili kıyısı, Zanzibar) ile yakın tarihi bağları vardır. Nüfusunun bir kısmı bu eski kolonilerden geliyor, ancak bu çeşitli kökenler çoğunlukla rejim tarafından sessizce geçiştiriliyor.

Kalıtsal kan bozuklukları (IBD) uzun süredir gruba özgü hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Orak hücreli aneminin siyah popülasyonlarla sınırlı olduğu, talaseminin ise Akdeniz ve Hint gruplarıyla sınırlı olduğu düşünülmektedir. Popülasyon genomiği araştırmalarının (tarih öncesi çağlardan bu yana insan genlerinin dağılımını ve göçünü inceleyen) yanlış yorumlanmasıyla birleştiğinde bu durum, IBD'nin 'etnik kökenlerin hastalıkları' olarak küresel çapta temsil edilmesine yol açmıştır. (1) Genotip, bölge ve etnik köken arasındaki bu bağlantı, genom bilimi bunun sistematik olmadığını kanıtlasa da popüler söylemlerde varlığını sürdürüyor.(2)

Arap Yarımadası'nın (Sıtma Kuşağı) bazı kısımlarının yanı sıra Zanzibar, Pakistan ve İran'ın bazı kısımları, sıtmanın endemik olduğu bölgeler olarak sınıflandırıldı. Sıtma, OHA talasemi, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği ve diğer anormal hemoglobinlerin yanı sıra en yaygın Mendel hastalıkları olan eritrosit defektlerinin ortaya çıkmasının ana nedenlerinden biridir. Farklı popülasyonlar, sıtmaya karşı korunmak için farklı genetik varyantlar geliştirmiştir. (3, 4) Sıtmaya karşı dirençteki yararlı rolü nedeniyle, olumsuz sağlık etkilerine rağmen insanlarda hemoglobin S ve C

için pozitif doğal seçilimin olduğu bilinmektedir. Ancak Güneydoğu Asya'da yaygın bir varyant olan hemoglobin E (HbE) için doğal seçilimin olup olmadığı bilinmemektedir. (5) Mevcut literatürle açıklanamayan önceki raporlara göre Umman'da HbC mevcut değildir .

Hemoglobinopatiler dünya çapında en yaygın resesif monogenik bozuklukları oluşturur. Bunlar iki ana gruba ayrılır: Talasemi sendromları ve yapısal hemoglobin varyantları (anormal hemoglobinler). α, β ve δβ talasemiler, klinik öneme sahip ana talasemi türleridir; en sık görülen ve klinik açıdan önemli yapısal hemoglobin varyantları HbS, HbE, HbC ve HbD'dir. Bu hastaların yönetimi önemli bir küresel sağlık yükü oluşturmaktadır.

## UMMAN'DA HEMOGLOBİNOPATİ ÇALIŞMALARI

Umman'da orak hücre taşıyıcılığının yaygınlığı %4,8-6'ya ulaşmaktadır ki bu Arap Körfez Devletleri arasında en yüksek orandır. Umman popülasyonu, farklı fenotipik şiddette ortaya çıkabilen diğer Hb genotipleriyle HbS genotip kombinasyonlarının değişkenliğini temsil eder. En sık görülen S/S'dir ve bunu S/β-talasemi takip etmektedir. (6)

OHA sunumundaki klinik farklılıklar büyük ölçüde moleküler çalışmalar sırasında tanımlanan farklı β-globin gen haplotiplerinin varlığıyla bağlantılıydı. S/β0, S/S ile hemen hemen aynı klinik süreci yürütür. S/β+talasemili çocukların diğer OHA genotipleriyle karşılaştırıldığında dalak sekestrasyonuna daha yatkın olduğu görülmektedir. α-talasemi ve yüksek hemoglobin F düzeylerinin birlikteliği, daha az hemoliz ve daha hafif seyir ile ilişkiliydi.(6)

1995 yılında, Umman'daki semptomatik hemoglobinopatilerin ulusal kaydında, 1,5 milyonluk bir popülasyonda 1,757 β-homozigot OHA vakası ve 243 β-talasemi majör vakası tespit etmiştir. (Bunların %10'unda orak hücre taşıyıcılığı ve 4'ünde ise β-talasemi majör vakası tespit edilmiştir.) Ulusal bir kayıt taraması yoluyla 23 Umman kabilesinde semptomatik hemoglobinopatilerin doğum prevalansı 1989-1992 yılları arasında 1.000 canlı doğumda 3,1 olarak (1.000 canlı doğumda 2.7 homozigot OHA 'nin dâhil olduğu) rapor edilmiştir (7).

2001 yılında Al-Riyami ve ark. (8) tarafından , 6.103 Ummanlıyı temsil eden bir örnekle ülke çapında bir anket ve 0-5 yaş arası 6.342 çocuktan kan örnekleri alınarak bir araştırma gerçekleştirildi. Orak hücre ve β-talasemi özelliklerinin ülke çapında yaygınlık oranlarının sırasıyla %5,8 ve %2,2 olduğu tahmin ediliyor ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yok. OHA prevalansı %0,2 ve homozigot β-talasemi prevalansı %0,07 idi. Orak hücre taşıyıcılığının yaygınlığı, Suudi Arabistan (%1,2) ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde (%1,9) bildirilenlerden nispeten daha yüksekti.

Alkindi ve ark.(9), 2010 yılında toplam 7.837 yenidoğandan alınan ardışık kordon kanı örneklerini yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tam kan sayımı ve hemoglobin (Hb) profili açısından incelemiştir. Orak hücre taşıyıcılığının %4,8, orak hücre hastalığının %0,3, β-talasemi taşıyıcılığının %2,6, Hb E taşıyıcılığının %0,9, Hb D taşıyıcılığının %0,8, homozigot beta-talasemi oranının ise %0,08 olduğunu gözlemlediler. Ayrıca birkaç ailede HbS'nin bir varyantı olan HbS Umman vakaları tespit edildi. Bununla birlikte, Hb Bart'ın varlığına bağlı olarak α-talasemi görülme sıklığının %48,5 olduğunu ve örneklerin %60'ından fazlasının α+ talasemi için homozigot olduğunu (−α 3,7 delesyon) gösterdiler, %0,06'sının ise Heterozigot durumdaki α T-Suudi mutasyonu ve geri kalan denekler α+-talasemi heterozigotlarıydı (çoğunlukla α-3,7 delesyonları ve birkaç a - 4,2 delesyonları). Yine, Ummanlı yenidoğanlarda homozigot a-talaseminin bu kadar yüksek prevalansına akraba evliliğinin katkıda bulunmuş olması gerekir.

Umman popülasyonunda belirlenen β-talasemi mutasyonlarının doğası, çoğunluğun gen akışıyla ortaya çıktığını düşündürmektedir. Umman ile İndus Vadisi çevresindeki bölge arasında yüzyıllardır aktif bir ticaret vardı. Tarihsel olarak Umman, bir yandan Uzak Doğu ve Hindistan'a, diğer yandan Doğu Afrika ve Mısır'a ve ayrıca Basra Körfezi'ndeki ticarete bağlantısı olan büyük bir denizcilik ülkesiydi (10).

2010 yılında Hassan ve ark.(11), daha önce β-TM, β-TI veya minör veya orak hücre hastalığı tanısı almış, her iki cinsiyetten ilgisiz 87 birey üzerinde çalışmışlardır. IVS-I-5'in (G>C) en yaygın (%73) olduğunu, Hb Monroe [IVS-I (–1) veya kodon 30 (G>C), b30(B12)Arg→Thr'nin olduğunu bildirdiler. ], kodon 5 (-CT) ve IVS-I (-25 bp) 3' uç mutasyonları, göçmenlerde bulunan kodon 39 ile birlikte sıklık açısından (%4,5) ikinci sırada yer aldı. 8/9

(+G) kodonları yaygınlık açısından üçüncü (%3,3) ve 41/42 kodonları ise %2,2 ile dördüncü sıradaydı, ancak yalnızca göçmenlerde görüldü. IVS-I-5 mutasyonu Batinah, Muscat ve Dhakhiliyah'da baskındı (sırasıyla %73,7, 86,6 ve 83,3), aynı mutasyon Musandam'da yoktu ve Hb Monroe en yaygın olanıydı.

2015 yılında aynı grup (12), β-TM veya Hb S (HBB: c.20A>T) / β-talasemiden veya β-talasemi taşıyıcılarından etkilenen 446 ilgisiz Umman Yerlisi bireyi inceledi. Yaşları 1 ila 48 arasında değişiyordu. IVS-I-5 (G>C) ile birlikte 32 farklı β-talasemi mutasyonunun Dhofar hariç her bölgede en sık (%43,6) mutasyon olduğunu bildirmişlerdir. Kodon 44 (–C) ve _71 (C>T) her ikisi de %8,0 sıklıkta meydana gelirken, Hb D-Punjab veya kodon 121 (G>C) (HBB: c.364G>C) %5,0 sıklıkta bulundu. Diğer mutasyonlar sırasıyla %3,5 ve %2,9 oranında meydana gelen IVS-I-128 ve Hb La Desirade idi. Hb E [kodon 26 (G>A) (HBB: c.79G>A], %2,7 oranında bulunurken, kodon 5 (–CT), IVS-I, _25 bp delesyonu ve Hb Sheffield [kodon 58 (C4A) (HBB: c.176C>A)] mutasyonlarının tümü %2,5 oranında gözlendi.

Özetle, ciddi bir β+ aleli olan IVS-1-5 (G>C), Umman'da şimdiye kadar açıklanan mutasyonların en yaygın olanıdır. Pakistan'da β-talasemi mutasyonlarının dağılımına ilişkin ayrıntılı bir analiz, IVS I-5 (G>C) mutasyonunun bu ülkede yaygın olduğunu, Belucilerde en yüksek insidansa (%76,2) ulaştığını ve Pakistan'da yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Sindhiler (%43,9). Hindistan'da da yüksek sıklıkta bulunur (13,14). Umman'da yaygın olan diğer yaygın β-talasemi alelleri kodon 44 (-C), 37 IVS-1-3' –25bp (merkez üssü Bahreyn), IVS-2-1 (G>A) dir. Hindistan yarımadası mutasyonları ve beta globin geninin 3' ucundaki 619bp'lik delesyon mutasyonların hepsi neredeyse kesin olarak Umman'a gen akışı aracılığıyla getirilmiştir (15). Umman'a özgü tek mutasyon, Sultanlığın güney bölgesinde ortaya çıkan ve şu ana kadar sadece Umman'da tanımlanmış olan Hb Dhofar'dır. (14)

Her mutasyonun kökeni, Umman'a komşu üç ülke/bölgede gözlemlenen sıklıklarla birlikte Tablo (1)'de açıklanmaktadır: Güney İran (Hormozgan), BAE ve Doğu Suudi Arabistan.

OHA sunumundaki klinik farklılıklar büyük ölçüde moleküler çalışmalar sırasında tanımlanan farklı βs-globin gen haplotiplerinin varlığıyla ilişkiliydi. Daar ve arkadaşları(16), Kuzey Umman'daki orak mutasyonunun çok merkezli kökenini ortaya koymuşlardır. Üç ana haplotipin bir arada bulunduğunu bildirdiler: %52,1 Benin (tipik ve atipik), %26,7 Arap-Hindistan ve %21,4 Bantu. Haplotiplerin dağılımı, Umman ile Sahra altı Batı Afrika arasında, Benin haplotipinin varlığını açıklayan açık antik temaslar kuran tarihi kayıtlarla mükemmel bir uyum içindeydi. Irak, İran, günümüz Pakistan ve Hindistan ile olan temaslar Arap-Hindistan haplotipinin varlığını açıklamaktadır. Doğu Afrika (Zanzibar/Mombasa) ile daha yeni temaslar Bantu haplotipinin varlığını açıklamaktadır. (16)

Daar ve ark.(16), hastaların çoğunluğunun (%61,2) homozigot orak hücreli anemi olduğunu, ardından çift heterozigot tipte, özellikle de orak hücreli β-talasemi olduğunu bildirmişlerdir. SS genotipli 52 hastada, homozigot formdaki Arap-Hindistan haplotipi, Benin ve Bantu haplotipleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek HbF seviyeleri ile ilişkiliydi. Heterozigot formdaki Arap-Hindistan haplotipinin ortalama HbF seviyesi, bu haplotipin homozigot vakalarından daha düşüktü (%68,5) baskındı ve a-globin gen mutasyonları için tarananların %80'inin a-talasemi açısından heterozigot veya homozigot olduğunu bildirdi. Alfa talasemi gen mutasyonu varlığının ve yüksek Hb F düzeylerinin hastalığın klinik şiddetini değiştiren önemli faktörler olduğunu bildirmişlerdir (9, 17, 18).

Nispeten yeni yapılan bir çalışmada Hassan ve ark. (19) Umman'da farklı dağılım gösteren 11 haplotip kombinasyonu bulmuşlar ve Asya/Asya haplotipinin en öne çıktığını, Benin/Benin'in ise ikinci sırada geldiğini belirtmişlerdir. Daar ve ark. (16)'nın çalışmasında Benin haplotipinin daha yüksek yüzdelerde çıkması, ağırlıklı olarak tek bir bölgeyi (Dhakhiliya bölgesi) kapsayan Sultan Qaboos Üniversitesi Hastanesine başvuran hastaları seçmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Benin haplotipinin bu bölgede yüksek oranda bulunduğu gözlemlendi. (7, 16, 19)

Hassan ve arkadaşları (11, 19), Asya haplotipinin en yüksek HbF düzeyleri, daha az hastaneye yatış, daha az ağrılı atak ve akut göğüs sendromu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. İster homozigot ister kombine heterozigot olsun, CAR haplotipinin en düşük HbF seviyesi ve en yüksek organ hasarı ve

böbrek yetmezliği vakası ile ilişkili olduğunu doğruladılar.

Al-Lamki ve ark.(20) ile Saraf ve ark.(21), α-talaseminin birlikte olmayanlarda ve düşük hemoglobin F düzeylerinin daha fazla hemoliz ve daha düşük hemoglobin oksijen saturasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Umman'da en yaygın OHA S/S'dir ve bunu S/β talasemi takip etmektedir. Orak β talasemi (S/β-talasemi), orak hücre geni ile β-talasemi geninin birlikte kalıtımından kaynaklanan bir durumdur. Klinik fenotip, kalıtılan β-talasemi geninin (β+veya β0) tipine bağlıdır. S/β0, S/S ile hemen hemen aynı klinik süreci izler. (10) Daha önce tanımlandığı gibi, Sβ0 fenotipine sahip hastalar, Sβ+ hastalarına kıyasla daha yüksek hastalık belirtilerine ( daha düşük hemoglobin düzeyleri ve daha yoğun kronik hemoliz, daha yüksek derecede hematolojik tutulum) sahipti. Sβ0 hastalarında vücut kitle indeksi ve kemik mineral yoğunluğu azalmıştır. Kemik hasarının derecesi, düşük vücut kitle indeksi (BMI) ve hemoglobin düzeylerinin yanı sıra monositoz ve yüksek laktat dehidrojenaz ile ilişkilidir; bu muhtemelen hemoliz ve inflamasyonun kemik metabolizması ve vücut yapısı üzerindeki etkilerini yansıtır. (22). Orak hücreli-β+ talasemi çocuklar yetişkinlikte dalak fonksiyonunun bir kısmını korumuş olabilir. Dalakları yetişkinliğin son dönemlerine kadar kalabilir ve nadiren oto-splenektomiye tabi tutulurlar. Diğer OHA genotiplerine göre dalak sekestrasyonuna daha yatkındırlar. (23, 24).

Benzer temel haplotiplerde görülen farklı fenotiplere moleküler bir açıklama getirilmeye çalışılırken, 125 homozigot HbS hastasındaki toplam 42 SNPs bakılarak alt haplotipler belirlendi. 42 SNPs'den yalnızca 15 SNPs'nin tanımlanan 11 haplotipi değiştirdiği bulundu. Ancak G-g promoterinde yer alan G-g(SNP1)'de (SNP pozisyonu: 5232979-5232984) nükleotid varyasyonları gösteren CAR/OmanI dışında herhangi bir alt haplotipin belirli bir haplotiple ilişkili olduğu bulunamadı. (11, 19).

Ancak hem Daar ve ark. (16) hem de Hassan ve ark.(11, 19), ne haplotipin ya da alt haplotipin ne de tek başına HbF'nin değişken klinik fenotiplerden tamamen sorumlu görünmediğini öne sürdüler.

Umman'daki hastalık listesine HbS-Umman'ın benzersiz varlığı da ekleniyor. Hb S-Umman, aynı β-globin zincirindeki eş zamanlı 2 mutasyondan kaynaklanan, orak hemoglobinopatinin ciddi bir βs gen varyantıdır. Birincisi klasik Bs mutasyonudur (B6 Glu→Val), ikincisi ise 121 pozisyonundadır (B121 Glu→Lys) (6).

HbS-Umman ilk olarak Langdown ve ark. tarafından tanımlandı. (25) ve bu daha nadir genotiplerden biridir. Umman nüfusunun bireyleri arasındaki yüksek yaygınlığı nedeniyle bu adı almıştır. HbS-Umman'ın polimerizasyon ve oraklaşma özellikleri HbS'ninkinden oldukça yüksektir ve Hb'nin "süper oraklaşma" formlarından birini temsil eder. Buna göre, HbS-Umman düzeyleri %20 veya daha az olan Hb A/S-Umman genotipinin heterozigotları OHA nin bazı klinik komplikasyonlarıyla birlikte bulunur. Orak mutasyonunun bu fenotipik baskınlığı, yalnızca standart orak b6 glutamik asit-valine ek olarak b23 kalıntısında başka bir valin-izolösin ikamesine sahip olan HbS-Antiller ile paylaşılmaktadır. Karşılaştırıldığında, kırmızı hücre seviyeleri yaklaşık %40 olan orak hücre taşıyıcısı bireyler (Hb A/S genotipi), genellikle sessiz taşıyıcılardır ve bunların kırmızı hücreleri in vitro nadiren oraklaşır. Bununla birlikte, Hb S/S genotipiyle benzer ancak daha hafif bir klinik gidişi paylaşan HbS-C genotipindeki OHA hastalarının Hb S düzeyleri %50 civarındadır (26-28).

Hb-S-SOman'ın bileşik heterozigotları tanımlandı. Bu bileşik heterozigot hastalar, yaşamın erken dönemlerinde hipersplenizm ile birlikte transfüzyona bağlı talasemi majör gibi çok şiddetli bir klinik gidişat gösterirler. Hipersplenizm yalnızca hipertransfüzyonla kontrol altına alınamıyordu ve hem bir yaşında splenektomiyi, hem de yaşamın ikinci yılında kemik iliği naklini gerektiriyordu (4, 22).

Wali ve ark. (4), Hb-S-SOman için bileşik heterozigotluğu olan altı hastayı bildirmiş, iki hastaya ise hastalığın ileri derecede ağır seyretmesi nedeniyle kemik iliği nakli (BMT) yapılmıştır. HbS-Umman heterozigotluğuna sahip 56 hasta değerlendirildi; bunların klinik özellikleri asemptomatik olmaktan hastalığın ciddi seyrine kadar değişiyordu. Heterozigot HbS-Umman ve bileşik heterozigot HbS-S Umman hastalarında OHA hastalarına göre daha düşük ortalama Hb, MCV, MCH ve yüksek RDW değerleri vardı (28).

Al Balushi ve arkadaşları (26), HbA/S Umman bireylerine ait 29 başka vakanın klinik profilini ve kırmızı hücre özelliklerini analiz etti. Oraklaşma seviyeleri kayda değer düzeydeydi ve tamamen oksijeni giderilmiş kırmızı hücrelerde %4 kadar düşük HbS-Umman seviyeleriyle ortaya çıkabildi. Arteriyel O2 gerilimlerinde önemli sayıda orak hücre mevcuttu. Şu anda 70'ten fazla HbS Umman taşıyıcımız ve 7 vakamız var (Bileşik heterozigotlar SS Umman). Orak hücre hastalığının nadir bir formu olan Hb SD ve Hb D Punjab, Hb D Iran, Hb D Ibadan ve Hb D Bushman gibi HbD'nin çeşitli varyantlarının HbS ile birlikte kalıtıldığı kaydedilmiştir. Hb D Punjab hariç, HbS'nin HbD varyantlarıyla bileşik heterozigot durumları klinik olarak zararsızdı. Çalışmalar, HbSD-Punjab'ın klinik belirtilerinin orak hücreli aneminin şiddetli formunu taklit ettiğini göstermiştir (29). Umman'da Hb S-D hastaları, neredeyse benzer şiddette, Hb S-S hastalığı ile tamamen aynı şekilde davranır (26).

## SONUÇ

Halk sağlığı açısından bakıldığında hemoglobinopatiler ve talasemi Umman'da halk sağlığının karşılaştığı temel sorunlardan biridir. Hastalığın önlenmesi için sunulan evlilik öncesi tarama ve yüksek riskli çiftlere genetik danışmanlık gibi seçenekler, doğum öncesi tanı olarak eş seçimi ile sınırlıdır ve etkilenen fetüsün tıbbi kürtajına Umman'da izin verilmemektedir (12).

Günümüzde Umman'da hematoloji polikliniklerimizde farklı tipte OHA ve talasemi tanısı alan çok sayıda bebekle karşılaşmaktayız. Sultan Qaboos Üniversitesi Hastanesi'nde 3000'den fazla OHA hastası ve 500'den fazla β talasemi hastasını kaydettik. Maalesef henüz ulusal bir kaydımız yok.

***Tablo 1.*** *(12) Umman'da komşu ülkelerle karşılaştırıldığında gözlenen β-talasemi mutasyon sıklığı: İran (30), Doğu Suudi Arabistan (31), BAE (32). Her ülkedeki en yaygın mutasyon koyu renkle gösterilmiştir. Umman popülasyonunda tanımlanan ancak diğer milletlerde olmayan on iki mutasyon italik harflerle yazılmıştır. Diğer ülkelerde gözlemlenen ancak Umman'da görülmeyen mutasyonlar dâhil edilmedi.*

| Mutation Allele | Origin | Oman ($n=446$) | Hormozgan ($n=155$) (9) | East Saudi Arabia ($n=196$) (3) | UAE ($n=412$) (4) |
|---|---|---|---|---|---|
| IVS-I-5 (G>C) | Asian Indian | **43.7** | **69.0** | 13.3 | **44.5** |
| codon 44 (–C) | Kurdish | 7.9 | 2.5 | 0.5 | 0.7 |
| *−71 (C>T) (5′)* | Omani | 7.9 | – | – | – |
| codon 121 (G>C) | Asian Indian; Pakistani | 5.1 | – | – | 2.2 |
| *IVS-I-128 (T>G)* | Punjabi | 3.5 | – | – | – |
| *codon 129 (C>T)* | Black | 2.9 | – | – | – |
| codon 26 (G>A) | Asian Indian | 2.7 | – | – | 0.1 |
| codon 5 (–CT) | Mediterranean | 2.5 | 2.0 | 3.1 | 2.1 |
| IVS-I, −25 bp del (3′) | Asian Indian | 2.5 | 1.0 | 13.0 | 8.6 |
| *codon 58 (C>A)* | British; Omani | 2.5 | – | – | – |
| IVS-II-1 (G>A) | East Mediterranean | 2.3 | 9.6 | 22.2 | 2.8 |
| codon 39 (C>T) | West Mediterranean | 2.3 | 2.4 | **25.0** | 2.2 |
| *codon 29(C>T)/codon 58(C>G)* | Omani | 2.3 | – | – | – |
| IVS-I-1 (G>A) | Mediterranean | 1.8 | – | 3.8 | – |
| −101 (C>T) (5′) | Turkish | 1.4 | – | – | 0.2 |
| −88 (C>T) (5′) | Kurdish | 1.2 | 0.34 | – | 1.1 |
| codon 15 (G>A) | Asian Indian | 1.0 | 0.34 | – | 0.9 |
| *codon 121 (G>A)* | Arabian; African | 1.0 | – | – | – |
| codon 30 (G>C) | African | 0.8 | 0.7 | – | 2.1 |
| codons 8/9 (+G) | Asian Indian | 0.6 | 0.34 | 1.5 | 3.0 |
| *IVS-II-849 (A>G)* | Black | 0.6 | – | – | – |
| *codon 6 (G>A)* | Black | 0.6 | – | – | – |
| codon 8 (–AA) | Turkish | 0.6 | 3.4 | 2.1 | 2.2 |
| *+108-+112 5 nt del (3′)* | Arabian | 0.4 | – | – | – |
| IVS-I-6 (T>C) | West Mediterranean | 0.4 | 0.34 | 7.1 | 1.5 |
| *codon 10 (C>T)* | Iraqi | 0.4 | – | – | – |
| *codon 22 (G>T)* | Reunion Island | 0.2 | – | – | – |
| codons 36/37 (–T) | Kurdish; Iranian | 0.2 | 0.7 | 0.5 | 0.1 |
| +113 (A>G) (3′) | Kurdish | 0.2 | 2.0 | – | 0.4 |
| *codon 30 (G>A)* | Bulgarian | 0.2 | – | – | – |
| IVS-I-110 (G>A) | East Mediterranean | 0.2 | – | 2.6 | – |

## KAYNAKÇA


1. Bonnet D. Repenser l'hérédité: Archives contemporaines; 2009.
2. Beaudevin C. Old diseases and contemporary crisis. Inherited blood disorders in the Sultanate of Oman. Anthropology & Medicine. 2013;20(2):175-89.
3. Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. The American Journal of Human Genetics. 2005;77(2):171-92.
4. Wali Y, AlBalushi H, Nazir H. Sickle cell disease in Oman and HBS Oman: a brief review. Hematol Transfus Int J. 2017;4(6):142-3.
5. Ha J, Martinson R, Iwamoto SK, et.al. Hemoglobin E, malaria and natural selection. Evol Med Public Health. 2019;2019(1):232-41.
6. Al-Mashaikhi N, Al-Rawas A, Wali Y, et.al. The prevalence of sickling abnormality in Oman: A review of relevant publications. Acta Biomed. 2022;93(4):e2022289.
7. Rajab AG, Patton MA, Modell B. Study of hemoglobinopathies in Oman through a national register. Saudi medical journal. 2000;21(12):1168-72.
8. Al-Riyami A, Ebrahim G. Genetic blood disorders survey in the Sultanate of Oman. Journal of tropical pediatrics. 2003;49:i1-20.
9. Alkindi S, Al Zadjali S, Al Madhani A, et.al. Forecasting hemoglobinopathy burden through neonatal screening in Omani neonates. Hemoglobin. 2010;34(2):135-44.
10. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et.al. β-thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2017;9(1).
11. Hassan SM, Hamza N, Jaffer Al-Lawatiya F, et.al. Extended molecular spectrum of β-and α-thalassemia in Oman. Hemoglobin. 2010;34(2):127-34.
12. Hassan SM, Harteveld CL, Bakker E, et.al. Broader spectrum of β-thalassemia mutations in Oman: regional distribution and comparison with neighboring countries. Hemoglobin. 2015;39(2):107-10.
13. Hamamy HA, Al-Allawi NA. Epidemiological profile of common haemoglobinopathies in Arab countries. J Community Genet. 2013;4(2):147-67.
14. Daar S, Gravell D, Hussein HM, et.al. Haematological and clinical features of beta-thalassaemia associated with Hb Dhofar. Eur J Haematol. 2008;80(1):67-70.
15. Varawalla NY, Fitches AC, Old JM. Analysis of beta-globin gene haplotypes in Asian Indians: origin and spread of beta-thalassaemia on the Indian subcontinent. Hum Genet. 1992;90(4):443-9.
16. Daar S, Hussain HM, Gravell D, et.al. Genetic epidemiology of HbS in Oman: multicentric origin for the βS gene. American journal of hematology. 2000;64(1):39-46.
17. Al Zeedi MASA, Al Abri ZG. Attitudes and impact among people with abnormal premarital screening test results in Muscat governorate's primary healthcare centers in 2018. Journal of Community Genetics. 2021;12:163-9.
18. Al-Riyami AA, Suleiman AJ, Afifi M, et.al. A community-based study of common hereditary blood disorders in Oman. East Mediterr Health J. 2001;7(6):1004-11.
19. Hassan SM, Al Muslahi M, Al Riyami M, et.al. Haplotypes, sub-haplotypes and geographical distribution in Omani patients with sickle cell disease. Thalassemia Reports. 2015;5(1):4739.
20. Al-Lamki Z, Wali Y, Shah W, et.al. Natural history of sickle hemoglobinopathies in Omani children. International Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2000;7(2):101-7.
21. Saraf SL, Molokie RE, Nouraie M, et.al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. Paediatr Respir Rev. 2014;15(1):4-12.
22. Benites BD, Bastos SO, Baldanzi G, et.al. Sickle cell/β-thalassemia: comparison of Sβ0 and Sβ+ Brazilian patients followed at a single institution. Hematology. 2016;21(10):623-9.
23. Wali YA, Al-Lamki Z, Hussein SS, et.al. Splenic function in Omani children with sickle cell disease: correlation with severity index, hemoglobin phenotype, iron status, and alpha-thalassemia trait. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19(7):491-500.
24. Adekile AD, Tuli M, Haider MZ, et.al. Influence of alpha-thalassemia trait on spleen function in sickle cell anemia patients with high HbF. Am J Hematol. 1996;53(1):1-5.
25. Langdown JV, Williamson D, Knight CB, et.al. A new doubly substituted sickling haemoglobin: HbS-Oman. Br J Haematol. 1989;71(3):443-4.
26. Al Balushi HWM, Wali Y, Al Awadi M, et.al. The super sickling haemoglobin HbS-Oman: a study of red cell sickling, K(+) permeability and associations with disease severity in patients heterozygous for HbA and HbS-Oman (HbA/S-Oman genotype). Br J Haematol. 2017;179(2):256-65.
27. Al Jahdhamy R, Makki H, Farrell G, et.al. A case of compound heterozygosity for Hb S and Hb S Oman. Br J Haematol. 2002;116(3):504.
28. Knox-Macaulay H, Ahmed M, Gravell D, et.al. Sickle cell–haemoglobin E (HbSE) compound heterozygosity: a clinical and haematological study. International Journal of Laboratory Hematology. 2007;29(4):292-301.

29. Thalagahage KH, Jayaweera J, Kumbukgolla W, et.al. HbS/D-Punjab Disease: Report of 3 Cases from Sri Lanka. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018;34(2):350-2.
30. Yavarian M, Harteveld CL, Batelaan D, et.al. Molecular spectrum of beta-thalassemia in the Iranian Province of Hormozgan. Hemoglobin. 2001;25(1):35-43.
31. Al Sultan A PS, Suliman A, et al. Spectrum of b-thalassemia mutations in the eastern province of Saudi Arabia. Hemoglobin. 2011;35(2):125–34.
32. Baysal E. Molecular basis of beta-thalassemia in the United Arab Emirates. Hemoglobin. 2011;35(5-6):581-8.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Yasser Wali
Pediatric Hematology/Oncology Unit, Child Health Department, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman.
Mail: yasser_wali@hotmail.com

# SUUDİ ARABİSTAN KRALLIĞI'NDA HEMOGLOBİNOPATİLER

*Hatoon Ezzat, MD, FRCPC[1,4*], Soad Khalil Al Jaouni, MD, FRCPC[2*], Mohammad Alshahrani, MD, ABHS, CFHO[3], Meshal Alshehri, MSc[1], Mohammed K. Alabdulaali, MD, MPH(Manchu), FKSUP, IFCAP, MSHA (UAB), CPHHA, CSSBB[1]*
*[1]Ministry of Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabi, hezzat@moh.gov.sa*
*[2]Department of Hematology, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah, 21589 Kingdom of Saudi Arabia, saljaouni@kau.edu.sa*
*[3]Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Saudi Arabia*
*[4]University of British Columbia, Vancouver, Canada*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler Suudi Arabistan Krallığı'nda (KSA) en sık görülen monogenik hastalıklardan biridir. Orak hücre anemisi (OHA), α and β-thalassemi-talasemi genleri, KSA'nın farklı bölgelerinde değişken sıklıkta ortaya çıkar. Hemoglobinopati bozukluklarının tedavisi karmaşıktır, pahalıdır ve sağlıklı yaşam için multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastalık dağılımı ve mutasyonların anlaşılmasını gerektirir.

Hemoglobinopati tarama programı ilk olarak 1980 yılında Aramco Hastanesinde, ardından 1996 yılında Kral Abdülaziz Üniversitesi Hastanesi (KAUH) ve Askeri Hastane'de uygulanmaya başlandı. Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı'nda (SB) evlilik öncesi tarama (PMS) programı 2004 yılında kuruldu. Toplam 5.680.860 çift 2022 yılına kadar Hemoglobinopatiler açısından tarandı ve danışmanlık verildi. Suudi Arabistan'da yenidoğan taraması (NBS), erken hastalık tespiti, komplikasyonları önlenmesi, tesislerin bakıma erişimi ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla yakın zamanda uygulandı. β-talasemi ve OHA mutasyonlarının benzersiz spektrumuna ek olarak; OHA ve Talasemi epidemiyolojik özellikleri Suudi Arabistan'daki doğu illerinden batı illerine kadar değişmektedir.

KSA'da hemoglobinopatide hassas ilacın moleküler testler yoluyla uygulanması potansiyeli, tarama programları, tedaviye uyum ve hastalık önleme, yaşam kalitesini (QoL) iyileştirmek için erken tanı işi, MOH'nın yoğun bir görevi haline gelmiştir.

Veri incelemesi, hemoglobinopati bozukluklarında doğru teşhisten hastalık komplikasyonlarının önlenmesine ve hematopoietik kök hücre nakli dâhil tedavinin genişletilmesine kadar kapsamlı ve entegre yaklaşımın önemini göstermektedir. Suudi Arabistan'da yeni kurulan Bakım Modeli (MOC) aracılığıyla Sağlık Sektörü Dönüşüm Programı, sağlık sektörünü bireyin ve toplumun sağlığını temel alan kapsamlı, etkili ve entegre bir sağlık sistemi olacak şekilde yeniden yapılandırarak sağlık hizmetlerinin sürekli gelişimini sağlamayı amaçlamaktadır. KSA'daki MOH'da özel kan bozukluğu programlarının geliştirilmesi ve uygulanması, KSA'daki MOC aracılığıyla sağlık hizmetleri ekosisteminde temel bir dönüşüm haline geliyor. KSA, kalıtsal hemoglobinopati bozukluklarının görülme sıklığını azaltmak için tarama programları uygulayarak önlemeye yönelik etkili adımları benimseyen birkaç ülkeden biridir. Bununla birlikte, güçlü IHBD kaydının uygulamaya konması, dünya çapında hemoglobinopatilerin tedavisinde tarihteki benzersiz bir başarı olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Suudi Arabistan Krallığı, Hemoglobinopati, Genotip/Fenotip, Önleme, Kayıt, Tarama, Yaşam Kalitesi.

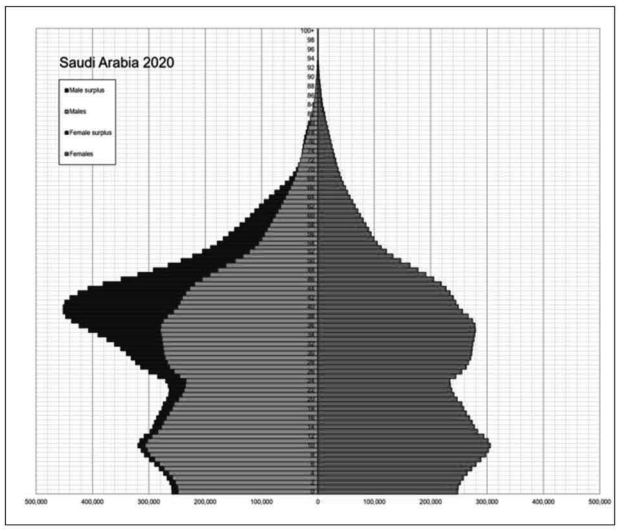
## GİRİŞ

Suudi Arabistan Krallığı (KSA), Güneybatı Asya'nın en uzak kısmında yer almaktadır. Doğudan Basra Körfezi, Birleşik Arap Emirlikleri (BAE) ve Katar ile batıdan Kızıldeniz; kuzeyden Kuveyt, Irak ve Ürdün; güneyden Yemen ve Umman ile komşudur.

## 2023 YILINDA SUUDİ ARABİSTAN NÜFUSUNUN DEMOGRAFİSİ

KSA, 2022 yılı itibarıyla 32.175.224 olarak bildirilen nüfusuyla Arap dünyasının dördüncü büyük ülkesidir. Nüfusun %41,6'sı göçmendir. Suudi Arabistan son 40 yılda nüfus patlaması yaşıyor ve yılda %1,62 oranında büyümeye devam ediyor.

***Resim 1.*** *Suudi Arabistan nüfus piramidi*

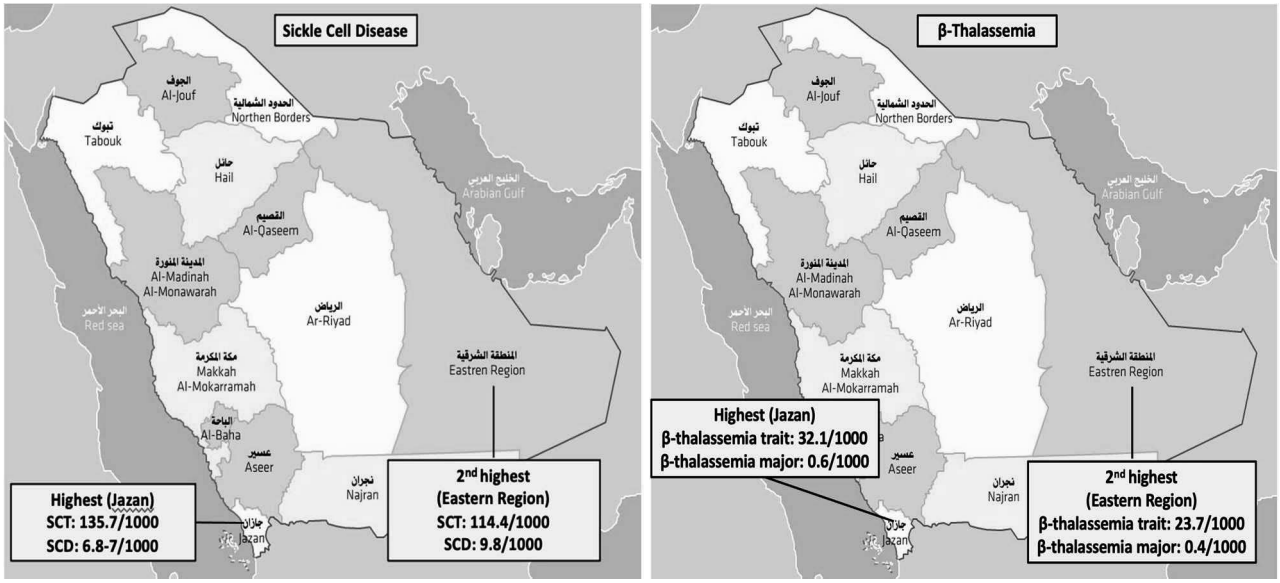



***Tablo 1.*** *Suudi Arabistan demografisi*

| | |
|---|---|
| **Population** | 32,175,224 (Saudi Census 2022) |
| **Growth rate** | 1.49% (2019) |
| **Birth rate** | 13.9 births/1,000 population (2023) |
| **Death rate** | 3.45 deaths/1,000 population |
| **Life expectancy** | 76.91 years |
| - **male** | 75.33 years |
| - **female** | 78.56 years |
| **Fertility rate** | 1.89 children born/woman (2023) |
| **Age structure** | |
| **0–14 years** | 24.44% |
| **15–64 years** | 72.36% |
| **65 and over** | 3.20% |

## SUUDİ ARABİSTAN'DA HEMOGLOBİNOPATİLERİN YAYGINLIĞI

Hemoglobinopatiler KSA'da en sık görülen monogenik hastalıklardan biridir. OHA, α ve β-talasemi genleri ülkenin farklı bölgelerinde değişken sıklıkta görülmektedir(2-9). OHA, hemoglobin molekülünün beta-globin zincirini kodlayan genin hatalı mutasyonundan kaynaklanır. Mutasyon, deoksijenasyon sırasında polimerleşme gibi benzersiz bir özelliğe sahip olan orak hemoglobinin (HbS) oluşumuyla sonuçlanır. β-talasemi, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya'daki ülkeleri etkileyen en yaygın tek gen bozukluklarından biridir. Hastalık β-globin zincir üretiminin eksikliği veya yokluğundan kaynaklanır. α-talasemi, tek veya çift α-globin genlerinin silinmesi ve/veya α-globin genlerindeki nokta mutasyonlarının neden olduğu bir hastalıktır. α-thal dağılımı çoğunlukla Güneydoğu Asya'da temsil edilmektedir. Çeşitli yerel çalışmalar OHA, α ve β-talasemi genlerinin KSA'nın farklı bölgelerinde değişken sıklıkta ortaya çıktığını göstermektedir. OHA'nın görülme oranının dünya çapında yılda 300.000 ila 400.000 canlı doğum olduğuna inanılmaktadır. Orta Doğu (ME) bölgesindeki Arap ülkelerinde OHA'nin yaygın bir prevalansının olduğu ve akraba evliliği, çevresel faktörler, çok çocuklu aile ve göç gibi faktörlerin, kişiler arası ve aile içi önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir. Anormal Hemoglobin S (HbS) genlerinin sıklığında ülkeler arasındaki farklılıklar vardır (10). Bu durum, ME bölgesinde yürütülen 23 çalışmanın sistemik literatür incelemesine (SLR) göre OHA nin insidans ve prevalansının %0,04 ile %2,1 arasında değiştiğinin gözlemlendiği yayınlanmış literatürle desteklenmektedir(10). OHA ve talasemi prevalansı KSA'nın farklı bölgelerinde önemli ölçüde farklılık göstermektedir; yani orak hücre taşıyıcılığı için %2-27 ve %2,6'ya varan oranlarda OHA vardır; en yüksek oranlar doğu illerinde gözlemlenmekte ve bunu güneybatı illeri takip etmektedir(11).




***Resim 2.*** *Saudi Arabistanda hemoglobinopati prevelansı*

Clinical and hematological variability exists in SCD in Saudi Arabia with two major phenotypes: a mild phenotype[12-13] and a severe phenotype[14] as shown in table 2.

***Tablo 2.*** *Suudi Arabistan'da OHA fenotip değişkenliği*

| **Değişkenlik** | **Doğu İlleri** | **Güney Batı İlleri** |
|---|---|---|
| **Haplotype** | Arab-Indian | Benin |
| **Alfa ile birliktelik** | Fazla | Az |
| **Klinik ciddiyet** | Hafif/Geç | Ciddi/Erken |
| **Vazo-okluziv kriz** | Geç | Erken |
| **Yineleyen Akut Göğüs Sendromu** | Az | Çok |
| **Femur başı avasküler nekroz necrosis of femoral head** | Genel | Genel değil |
| **Splenomegali/ Sekestrasyon krizi** | Genel | Genel değil |
| **Felç** | Az | Çok |
| **Sessiz beyin infarktı** | Geç | Erken |
| **Priapism** | Genel değil | Genel |
| **Bacak ülseri** | Genel değil | Genel |
| **Hemoglobin F düzeyi** | Yüksek | Düşük |

## SUUDİ ARABİSTAN'DA HEMOGLOBİNOPATİLERİN EKONOMİ VE SAĞLIK YÜKÜ

Hemoglobinopatilerin tedavisi karmaşıktır, pahalıdır ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Optimum klinik bakım zorlu ve pahalıdır ancak ulaşılabilirdir. KSA'da OHA prevalansının artması ve OHA ile ilişkili vazo-tıkayıcı kriz (VOC) yönetiminin karmaşıklığı, tıbbi kaynakların daha fazla kullanılmasına yol açarak sağlık sistemi, hastalar ve toplum üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturabilir.

Ezzat ve arkadaşları yakın zamanda, KSA'da bir yıllık bir süre boyunca OHA yönetimiyle ilişkili doğrudan ve dolaylı maliyetleri hem ödemeyi yapan

hem de toplumsal perspektiften tahmin etmek için oluşturulan bir mikro maliyet analizinde, toplumsal perspektiften toplam OHA yükünün şu şekilde olduğunu gösterdi: Tüm yaş gruplarında ödemeyi yapanın bakış açısına göre 3,6 kat daha yüksek. Akut komplikasyonlar, ödemeyi yapan ve toplumsal açıdan OHA'nın toplam ekonomik yükünün sırasıyla %91 ve %86'sını temsil ediyordu. Akut komplikasyonlar arasında VOC yönetiminin maliyeti, hem ödeme yapanların (%82) hem de toplumsal (%76) bakış açılarına göre OHA yükünün ana etkeniydi. 'VOC yönetimi' arasında hastane ziyareti (%60) ödemeyi yapan açısından ana maliyet etkeniyken, toplumsal perspektiften bakıldığında üretkenlik kaybı (%36) ve cepten yapılan (OOP) harcamalar (%32) ana etken oldu. Yılda ≥5 VOC'ye sahip hastalar, tüm yaş grupları arasında en yüksek yıllık maliyete maruz kaldı(15). Amerah Bin Zuair ve arkadaşları bu çalışmaya OHA'li 160 hastanın (ortalama yaş 31.08 ± 9.06 yıl; %51.25 kadın) dâhil edildiğini gösterdi. Çoğu güney Suudi Arabistan kökenlidir (%45,62). Yıllık ortalama acil servis (AS) ziyaret sayısı 4 idi ve hastaların yaklaşık %19'unun yıllık başvuru sayısı ≥3 idi. Ortalama kalış süresi 6 gündü. 7, 30, 60 ve 90. günlerde yeniden kabul oranları sırasıyla %8, %24,5, %13,6 ve %10,8 idi. OHA'nın Suudi toplumu üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturduğu ve sağlık sistemi ile hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin yüksek acil servis ziyaretleri, yeniden kabul oranları ve uzun süreli hastanede kalma oranlarında açıkça görüldüğü gösterilmiştir(16).

Al Jaouni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, 115 hastanın anketi tamamladığını gösterdi. Seksen yedi hastada (%75,7) şiddetli OHA mevcutken, 28 hastada (%24,3) hafif hastalık vardı. Ciddi hastalığı olan hastaların HRQL'si düşüktü (p=0,002). Ağrı atakları hastaneye yatışların ana nedeniydi (n=59; %51,3). Ağrı atağı geçiren hastaların 36'sı (%31,3) düzenli narkotik kullanıyordu ve HRQL skorları düşüktü (p=0,0001). Ağrı düzeyleri arttıkça HRQL puanları önemli ölçüde azaldı. Tedavisi geciken veya tedaviye uyum sağlamayan hastaların HRQL skorları daha kötüydü (p=0,001). Çalışma, tedaviye uyumun ve OHA'ya erken müdahalenin HRQL sonuçlarını iyileştirdiği sonucuna varmıştır(17).

Kral Abdülaziz Üniversite Hastanesinde (KAUH) tedavi gören β-talasemi majör hastalarında hayatta kalma ve hastalık komplikasyonlarının prevalansını değerlendirme; 1990-2004 yılları arasında β - talasemi majör tanısıyla takip edilen ve tedavi edilen tüm hastaların retrospektif bir dosya incelemesi yapıldı. Toplam 360 hasta (203 erkek ve 157 kadın) erken çocukluk döneminden beri transfüzyona bağımlıydı ve parenteral deferoksamin ile tedavi ediliyordu. 360 hastanın 293'ü (%90,29) hayattaydı, 27'si (%7,2) ölmüştü, 15'ine (%4,2) BMT uygulandı, 25'inin (%6,9) takibi kaybedildi. 12 (%3,3) hasta kalp hastalığından öldü. 7 (%1,9) hasta enfeksiyondan öldü; tüm hastalara splenektomi uygulandı. Ölen hastaların serum ferritin seviyeleri hayatta kalan hastalardan anlamlı derecede yüksekti (7.500'e karşı 3.200; $p < 0.001$). Kalp, enfeksiyonun takip ettiği ilk önemli ölüm nedenidir. Talasemi hastalarındaki komplikasyon ve ölümler demire bağlı organ fonksiyon bozuklukları ve yaşa bağlıdır. Komplike hastaların çoğu optimal olmayan şelasyon tedavisi görüyordu ve uyumsuzdu (18).

## MOLEKÜLER VE GENETİK ANALİZ

β-globin geninde tek baz çifti mutasyonunun tespiti OHA için önemli bir tanı aracıdır. 2017-2019 yılları arasında Suudi Arabistan'ın Riyad kentindeki KKUH'dan 69 birbiriyle ilgisi olmayan OHA hastasından kan örnekleri alındı. Amaç, OHA'lı Suudi hastalarda lokus kontrol bölgelerinin (LCR) moleküler yapısını incelemek ve genetik değişkenleri ve bunların klinik belirtilerini tanımlamaktı. Dizileme deneylerinden elde edilen sonuçlar, çok çeşitli genomik değişiklikleri ortaya çıkardı. Lokus kontrol bölgesinde toplam 69 gen değişikliği tanınmıştır; 1. fragman LCR-HS1 20 değişiklik gösterir; 2. LCR-HS2 fragmanı altı değişiklik ortaya çıkardı; 3. parça LCR-HS3 birçok değişiklik gösterir; 5. LCR-HS5 bölgesinde dört değişiklik ortaya çıktı; 6. fragman LCR-HS6 sekiz değişiklik ortaya çıkardı; 7. LCR-HS7 fragmanı on değişiklik göstermektedir. Bu çalışma, SCD li rastgele Suudi hastalar için LCR mutasyonlarını başarıyla tanımladı(19) . Son çalışmalar, microRNA ve VEGF'nin genetik değiştiriciler olduğunu ve yüksek fetal hemoglobin HbF düzeyleriyle ilişkili olduğunu ve dolayısıyla orak hemoglobin (HbS) hastalarında klinik etkisiyi azalttığını göstermiştir. Eş baskın model olan VEGF-2578-CA genotipi, artan OHA şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi ($p < 0,003$). MiR-423-AA genotipi taşıyan OHA hastalarında, miR-423 CA genotipi taşıyan OHA hastalarında miR-423 CA genotipinden daha yüksek HbA1 (%65,9), HbA2 (%4,40) ekspresyonu rapor

edilmiştir sırası ileHbA1 (%59,98), HbA2 (%3,74) miR-423 CA genotipini taşıyan OHA hastaları, Tablo 3'te gösterildiği gibi AA genotipi HbF (%0,60) ve HbS (%36,1) taşıyan hastalara göre daha yüksek HbF (%0,98) ve HbS (%38,1) ekspresyonuna sahiptir. Çalışma, PCR amplifikasyonuna dirençli mutasyon sisteminin (PCR-ARMS) hızlı, ucuz olduğunun ve laboratuvarlarda ve klinik uygulamalarda gen mutasyon taramasına oldukça uygun olduğunun kanıtlandığı sonucuna varmıştır(20).

**gene variation**

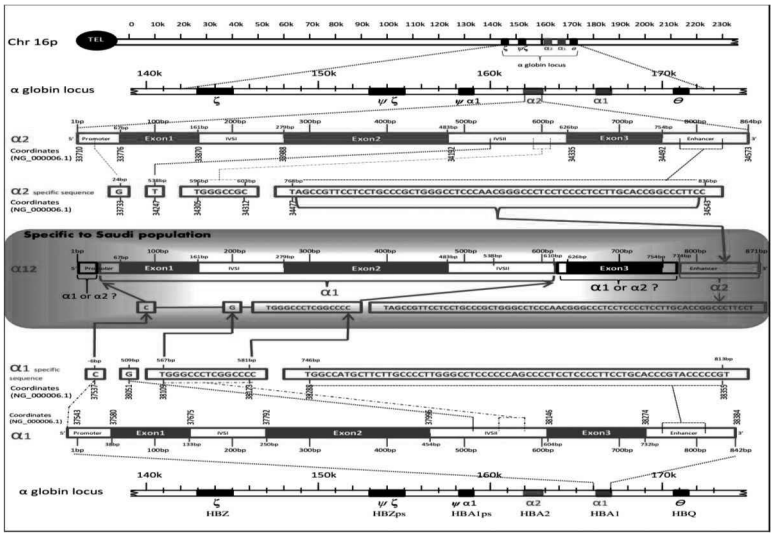
***Tablo 3.*** *OHA ve kontrol arasında miR-423 rs6505162 C>A ilişkisi 20.*

| Örnekler | N | CC | CA | AA | Df Degree of Freedom | $\chi^2$ Chi Square | C | A | *p* Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Olgular** | 127 | 18 (14.17%) | 61 (48%) | 54 (42.51%) | 2 | 6.74 | 0.34 | 0.66 | 0.034 |
| **Kontrol** | 160 | 30 (18.75%) | 92 (57.5%) | 38 (23.75%) | | | 0.47 | 0.53 | |

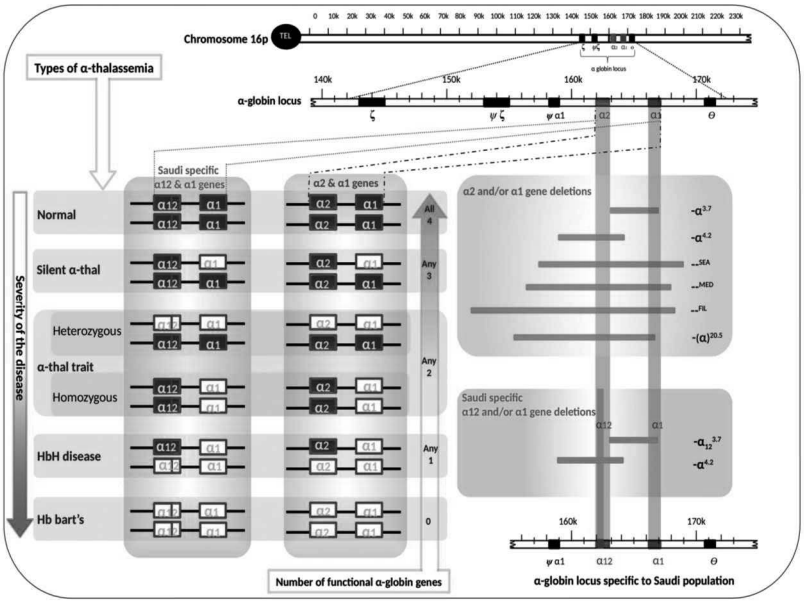
Abuzenadah tarafından yapılan bir başka çalışma, KSA'nın batı eyaletindeki β-thal hastalarındaki mutasyon spektrumunun tanımlanmasını amaçladı. Mutasyonların taranması, 12 mutasyonu test etmek için PCR-ARMS tekniği ve bilinmeyen numuneler için doğrudan otomatik DNA dizilimi kullanılarak yapıldı. Çalışmaya 172 hasta dâhil edildi; bu 15 hastanın birinde orak hücreli anemi ve birinde Hb S [β6(A3)Glu→Val, GAG>GTG]/β-thal mevcuttu. Batı bölgesinde hastalığa neden olan toplam 23 mutasyon tespit edildi. Hastaların %78'inde β-thal alellerinden yedi yaygın mutasyon sorumluydu ve ARMS tekniğiyle tespit edilebildi**:** IVS-II-1 (G>A), IVS-I-110 (G>A), IVS-I -5 (G>C), kodon 39 (C>T), kodon 26 (G>A) [Hb E veya β26(B8)Glu→Lys, GAG>AAG], çerçeve kaydırma kodonları (FSC) 8/9 (+ G) ve IVS-I-1 (G>A). Karakterize edilmemiş alellerin DNA dizilimi, sekiz daha az yaygın mutasyon tespit etti: FSC 41/42 (-TCTT), IVS-I 25 bp delesyon, kodon 37 (G>A), FSC 44 (-C), Cap bölgesi +1 (A>C) ), IVS-I-6 (T>C), FSC 5 (-CT) ve IVS-I-1 (G>T) ve sekiz nadir mutasyon: -87 (C>G), başlatma kodonu -1 (T) >G), kodon 15 (G>A), FSC 16 (-C), FSC 20/21 (+G), kodon 27 (G>A), IVS-I-130 (G>C) ve IVS-II -837 (A>C). DNA dizilimine göre dört alel normaldi. Bu çalışmada genetik heterojenite gözlenmiş olup, mutasyonların 10'u Asya veya Asya/Hint kökenli, 2'si Kürt, 1'i Çinli, 1'i Türk, 1'i Suudi, geri kalanı ise Akdeniz kökenlidir. Suudi popülasyonunda en sık görülen 7 mutasyon için PCR-ARMS kullanılarak β-tal mutasyonların taranması ve ardından bilinmeyen alellerin DNA dizilimi, yüksek riskli ailelerde taşıyıcı tespiti ve implantasyon öncesi genetik tanıya yönelik bir stratejinin uygulanması için yararlı olabilir(20). Suudi Arabistan'ın Riyad kentindeki KFSH ve RC'de preimplantasyon genetik tanıdan (PGD) örnekler toplandı ve 59 β talasemi hastası ve taşıyıcısı için gen dizilimi uygulandı. Bu çalışmada araştırılan 5 bölgede 12 mutasyon doğrulandı. Suudi Arabistan'ın orta kesimlerinde yüksek prevalansa sahip olan Cd39, %22,7 sıklık oranıyla en sık görülen mutasyon olarak belirlendi. Çalışmada %21,2 sıklıkta görülen ikinci mutasyon IVS II 1 G > A olurken, en az görülen mutasyonlar ise IVS I 1 (G A) ve IVS I 130G>C mutasyonları oldu. 12 gen mutasyonunun %85'i KSA'da sık görülürken, %15'i daha az sıklıkta görüldü. HBB gen mutasyonlarının bölgesel dağılımı önemli ölçüde farklılık göstermektedir. KSA'daki popülasyon çeşitliliği, HBB gen mutasyonlarının prevalans oranlarındaki değişkenliğe katkıda bulunur. Bununla birlikte, bu çalışma Suudi Arabistan'da HBB genindeki baskın mutasyonlar olarak Cd39 ve IVS II 1 G > A'yı tanımlamaktadır (21.)

α-talasemi, tek veya çift α-globin genlerinin silinmesi ve/veya α-globin genlerindeki nokta mutasyonlarının neden olduğu bir hastalıktır. 2 yaygın α-globin geni türü vardır: HBA2 ve HBA1. Son zamanlarda Suudi nüfusunun %5,7'sinde HBA2 geninin yerini benzersiz bir HBA12 gen dönüşümüne bıraktığı keşfedildi. α-globin genleri β-talasemi tedavisi için moleküler bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, Suudi Arabistan'da OHA, a-talasemi ve β-talasemi gibi en yaygın hemoglobin bozukluklarını tedavi etmek için a-globin genlerinin moleküler doğasını anlamak önemlidir. Suudi popülasyonunda otuz iki farklı α-globin genotipi gözlemlendi. Bu

inceleme, a-globin genlerinin moleküler doğasına, a-globin genlerinin karmaşık kombinasyonlarına ve bunların Suudilerde baskın olan varyantlarına dayalı olarak sınıflandırılmasını özetlemektedir (22).




***Resim 3.*** *Suudi popülasyonunda yaygın olan 3 tip globin genini gösteriyor: HBA2 (α2), HBA1 (α1) ve HBA12 (α12). α2 geni fındık kahverengisi renginde, α1 geni ise menekşe rengindedir. Ayırt edilemeyen diziler (a1 veya a2?) siyah renkle renklendirilmiştir23.*




***Resim 4.*** *Suudi toplumunda yaygın olan moleküler talasemi türleri ve globin gen delesyonlarının türleri. α1, α2 ve α12 genlerinin dolu kutuları normal genleri belirtirken α1, α2 ve α12 genlerinin boş kutuları silinmiş genleri gösterir23*

## SUUDİ ARABİSTAN'DA TARAMA VE ÖNLEME PROGRAMLARI

### I-Evlilik Öncesi Tarama Programı (Sağlıklı Evlilik Programı)

Suudi Arabistan, Hemoglobinopatilere yönelik çeşitli tarama ve önleme programlarını başlatan ilk Orta Doğu ülkelerinden biridir. Suudi Arabistan'da hemoglobinopatilerin epidemiyolojik durumuyla ilgili en eski yayınlardan biri El-Hazmi'nin 2004'te yayınlanan incelemesiydi. İnceleme ülkede, sıtmanın endemik olmasının belirli bölgelerde orak hücre hastalığı ve talasemi gibi hemoglobinopatilerin yaygınlığının artmasına nasıl yardımcı olduğunu anlatıyordu..Ulaşım sistemlerinin gelişmesiyle birlikte Suudi vatandaşlarının ülkenin diğer bölgelerine taşınması, bu kan hastalıklarının krallığın her yerine yayılmasını kolaylaştırdı ve hemoglobinopatiler için ulusal bir tarama programının kurulmasını

zorunlu kıldı; bu programa daha sonra evlilik öncesi tarama için diğer bulaşıcı hastalıklar da dâhil oldu(24-25). Evlilik Öncesi tarama programı (şu anda Sağlıklı Evlilik Programı (HMP) olarak adlandırılmaktadır) 2004 yılında başlatılmıştır ve evlenmek isteyen bireylerin SCD ve talasemi açısından taranmasını içermektedir. 2011 yılında, Memish ve arkadaşları, 2004 ile 2009 arasındaki daha uzun bir dönemi kapsayan evlilik öncesi tarama sonuçlarına ilişkin bulgularını bildirdiler; burada talasemi özelliklerinin genel prevalansında belirgin bir azalma görüldü(26). Ayrıca 2009 yılı sonu itibarıyla riskli olarak tanımlanan ve evlenmeye karar veren çiftlerin sayısında da azalma görüldü. Evlilik sayısını azaltmak amacıyla hâlihazırda Krallık genelinde SCD ve talasemiden etkilenen çocuk sahibi olma riski taşıyan çiftler için 243'ten fazla sağlık merkezinde evlilik öncesi tarama programı uygulanıyor(23). 2022 yılına kadar toplam 5.680.860 partner tarandı ve danışmanlık yapıldı. Ülkede danışmanlık, eğitim ve hemoglobinopati bilgisini geliştirmek amacıyla danışmanlara yönelik bir eğitim programı geliştirildi ve ulusal bir rehber olarak yayınlandı(11). 2022 yılı sonuna kadar HMP, toplam taranan kişilerin %54,2'sinin orak hücre hastalığı taşıyıcıları olduğunu, SCD hastalarının ise %0,29 olduğunu gösterdi. Öte yandan %1,38'i talasemi taşıyıcısıydı ve hastalıklı olanlar %0,05 idi (27-28). Suudi Sağlık Bakanlığı, bu azalmaya önemli bir katkıda bulunan, riskli çiftlere ilişkin farkındalığın artmasına yardımcı olan ve bilinçli bir karar verilmesini sağlayan danışmanlık klinikleri kurdu. Hemoglobinopati bozukluğu taşıyıcısı olan riskli çiftlerin evliliklerinin oranı, testlerin kullanılabilirliği ve HMP kliniklerinin genişletilmesine yönelik sürekli çabaların yanı sıra halkın farkındalığı ve danışmanların eğitim yoluyla bilgilendirilmesi nedeniyle, programın kurulmasından 16 yıl sonra önemli ölçüde azaldı. Evlilik öncesi taramanın etkinliği, HMP sonuçları ve danışmanlığına yanıt olarak sağlıksız evliliklerin 2004'te %85 olan sağlıksız evliliklerin 2020'de %3'e düşürülmesiyle ortaya çıktı.

## II-Hemoglobinopati İçin Yenidoğan Tarama Programı

Yenidoğan taramasının (NBS) yapılması, zamanında tanıyı ve hemoglobinopatilerde hastalık komplikasyonlarını önlemek için bakıma erken erişimi kolaylaştırabilir. Bu tarama ayrıca pozitif bebekler için kapsamlı bakımın oluşturulmasına da olanak tanır. NBS, ebeveynlerin çocuklarının hastalıkları ve her bir hastalık için gerekli koruyucu yöntemler hakkında bilgi sahibi olmalarını sağlar. Seçilen yenidoğanlarda NBS Hemoglobinopati taraması için Suudi Arabistan'da çeşitli kurumsal çalışmalar yürütüldü. Bu tür tarama programları ilk olarak 1980 yılında Aramco Hastanesi tarafından, ardından 1996 yılında KAUH ve Cidde'deki King Fahad Askeri Hastanesi tarafından uygulandı. Temmuz 2001 ile Ocak 2002 arasında, Al Jaouni ve arkadaşları Batı bölgesinden 834 Suudi yenidoğanı hemoglobinopatiler için yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) tekniği kullanılarak kordon kanı örneklemesi yoluyla test etti. %35,86'sı α-thal sessiz taşıyıcılık; %3,6'sında α-thal II ve % 0,12'sinde Hemoglobin H hastalığı vardı. Yenidoğanların %4,44'ünde SCD , %0,12'sinde SCA , %1,92'sinde HbE özelliği ve %0,12'sinde HbC özelliği vardı(29).

2022 yılında Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı tarafından Al Ahasa bölgesinde (Doğu) bir pilot çalışma yürütüldü. HPLC ile filtre kağıdı üzerinde yenidoğanlardan 5.715 kan örneği toplandı. Doğduktan sonar 24 -48 saat içinde topuktan alınan kan örnekleri yine alındıktan sonraki 24-72 saat içinde laboratuvara gönderilmiştir. Taramadan önce transfüzyon yapılan bebekler için transfüzyon tarihinden itibaren 90-120 gün sonra ek NBS örneği sunuldu. Testler 72 saat içinde, genellikle numunenin laboratuvara alındığı gün gerçekleştirildi. Sonuçlar incelendiğinde ; 811(%14,2) bebekte (%14,2) orak hücre özelliği (SCT), 25'inde (%0,45) orak hücre anemisi HbSS/Sβ0 Thal, 2'sinde (%0,04) orak hücre β+ Thal olduğu görüldü(30).

Bu sonuçlardan sonra NBS Hemoglobinopatiler ve G6PD için, Sağlık Bakanlığı ve özel sektörlerde zorunlu bir tarama programı haline geldi. Program Mart 2023'te başlatıldı. Ağustos 2023 sonuna kadar (108.532) yenidoğana Hemoglobinopatiler (HPLC metodolojisi) ve G6PD testi yapıldı. 195 yenidoğanın FS testi pozitif çıktı, 5.015 yenidoğanın Hb varyantları pozitif tespit edildi ve 5.972 yenidoğan G6PD testi pozitif çıktı.

Sağlık Bakanlığındaki kan hastalıkları programı (BDP), hastalığın doğrulanması, ebeveyn eğitimi, sonuçların belgelenmesi ve erken komplikasyon önleme, tedaviye uyum ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla bakıma kolay erişim için tüm

pozitif yenidoğanlara yönelik bir klinik yol benimsemiştir.

## SUUDİ ARABİSTAN'DA HEMOGLOBİNOPATİ BAKIMINDA YENİLİK (MOH'DA KAN HASTALIKLARI PROGRAMI)

Bölgelerin ihtiyaçlarına göre Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı, 2019 yılında küresel çapta tanınmış bir program haline gelmesi amacıyla bir kan hastalığı programı başlattı; bu program, Hemoglobinopati vakalarını önlemek ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için topluma ve ortaklara güç veren kanıta dayalı bilimi teşvik ediyor. Programın misyonu, DEEPP stratejik planlaması yoluyla araştırmayı, klinik bakım eğitimini ve savunuculuğu teşvik ederek, geliştirmek, üstünlük sağlamak, güçlendirmek, ortak olmak ve önlemek yoluyla KSA'daki etkilenen bireylere sağlam bir operasyonel bağlamda en yüksek kalitede kapsamlı sağlık hizmeti modeli sunmaktır. Program; SEHA Sanal hastanesi Sanal Hematoloji/Hemoglobinopati departmanında, tam donanımlı hemoglobinopati merkezlerinin oluşturulması, hemoglobinopati bozukluklarına yönelik tarama programları, KPI'lar, Ulusal hastalıklar konsensüs beyanları ve Kalıtsal Kan Bozuklukları (IHBD) Kaydı gibi birçok projeyi hayata geçirmiştir. Bakım projelerindeki diğer yenilikler ise SCD için HSCT/BMT ve Hemoglobinopatiler için Yeni Nesil Dizileme (NGS) olarak uygulanmaya devam etmektedir.

Suudi Arabistan'daki MOH'daki IHBD Kaydı, Suudi Arabistan'daki SCD ve diğer IHBD yönetimiyle ilişkili sosyoekonomik yükü tahmin etmeyi amaçladı. Önemli MOH sahalarında SCD ve diğer IHBD hastalarına yönelik veri toplamak için dijital bir platform kullanıldı. Oluşturulan veriler, hastanın tıbbi geçmişi, tanı, tedavi sonuçları, morbidite, mortalite ve diğerleri gibi değerli boylamsal verilerin toplanmasını sağladı. Sağlık Bakanlığı tarafından konuşlandırılan dijital platform, gerçek zamanlı veriler, gösterge tabloları ve raporlar, hasta ziyaretleri ve tedavilerinin kaydedilmesi, hizmet sağlayıcılara bakım konusunda uyarılar ve hatırlatmalar gibi çok sayıda yararlı özellik sunuyor. Veriler geriye dönük ve ileriye dönük olarak toplanır. Bugüne kadar 23.481 hastaya ilişkin kapsamlı veriler bulunmaktadır. Hedef 2024 yılı sonuna kadar 65.000 hastaya ulaşmak. Kayıt verilerinden SEHA sanal hastanesi, Ulusal Sağlık Komuta Merkezi (NHCC), Ulusal Sağlık Çağrı Merkezi (937) ve randevular gibi birden fazla SB sistemini desteklemek için yararlanılacaktır.Toplum ve ülke düzeyinde tıbbi araştırmaların geliştirilmesinin uzun vadeli hedefi değere dayalı sağlık hizmetleri geliştirmektir (31).

## SONUÇ

Yenidoğan taraması, evlilik öncesi tarama ve yaşam kalitesini ve sonuçlarını iyileştirmek için tedaviye uyum konusunda eğitim yoluyla SCD ve talaseminin önlenmesi KSA'da bir görevdir. Suudi Arabistan'da yeni kurulan Bakım Modeli aracılığıyla Sağlık Sektörü Dönüşüm Programı, sağlık sektörünü bireyin ve toplumun sağlığını temel alan kapsamlı, etkili ve entegre bir sağlık sistemi olacak şekilde yeniden yapılandırarak sağlık hizmetlerinin sürekli gelişimini sağlamayı amaçlamaktadır. Sağlık Bakanlığı'nda kan hastalıkları programının başlatılmasından ve kalıtsal kan hastalıkları (IHBD) kayıt sisteminin geliştirilmesi ve uygulanmasından bu yana, ülkedeki hemoglobinopatiye yönelik sağlık hizmetleri ekosisteminde temel bir dönüşüm haline gelmiştir.

## KAYNAKÇA


1. https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_Saudi_Arabia
2. Eman S. Alsaeed, Ghada N. Farhat, Abdullah M. Assiri, et al Distribution of hemoglobinopathy disorders in Saudi Arabia based on data from the premarital screening and genetic counseling program, 2011–2015, Journal of Epidemiology and Global Health 2018, To link to this article: https://doi.org/10.1016/j.jegh.2017.12.001
3. Ziad A. Memish a, Tariq M. Owaidah b , Mohamad Y. Saeedi, Marked regional variations in the prevalence of sickle cell disease and β-thalassemia in Saudi Arabia: Findings from the premarital screening and genetic counseling program, Journal of Epidemiology and Global Health (2011) 1,61-68.
4. Al-Suliman, Prevalence of β-thalassemia trait in premarital screening in Al-Hassa, Saudi Arabia, Annals of Saudi MedicineVolume 26, 2006
5. Sarah S Alswat1, Raed Alerihi2, Alpha-Thalassemia patterns in Saudi population: a single-center study from Jeddah city, Saudi Arabia , J Hematol Thrombo Dis, ISSN: 2329-8790, January 24-25, 2022

6. Al Jaouni SK. Prevalence of thalassemia disorders and hemoglobinopathies in Jeddah,Western Saudi Arabia. Journal of Applied Hematology.2010;1(1).43-46.
7. Mohammed Makkawi, MSc, PhD, Sultan Alasmari, MSc, PhD, Ali A. Hawan, MD, et al, An update on the prevalence trends in Southern Saudi Arabia, Saudi Med J 2021; Vol. 42 (7)
8. Nisreen Omar Asraf, Saad Abdulrahman Aljibreen, Muath Bader Alotaibi, et al Prevalence of Sickle-Cell Disease in Saudi Arabia: A Systematic Review , Uttar Pradesh Journal Of Zoology, Volume 43, Issue 24, Page 210-223 , Doi: 10.56557/Upjoz/2022/V43i243315 Published: 27 December 2022
9. Wasil Jastaniaha,b Epidemiology of sickle cell disease in Saudi Arabia, October 2010 Ann Saudi Med 2011; 31(3): 289-293 PMID: DOI: 10.4103/0256-4947.81540.
10. El-Hazmi MA, Warsy AS. Sickle cell disease in Middle East Arab countries. *Indian J Med Res*. Nov 2011;134(5):597-610. doi:10.4103/0971-5916.90984
11. Mansour Aljabry, Hatoon Ezzat, Maha Sallam, Decembere 2021, Do it right: The optimal guide to hemoglobinopathy counseling. ISBN-106030383612
12. Amein K. Al-Ali, Ahmed Alsulaiman, Mohammed Alfarhan, et al , Sickle cell disease in the Eastern Province of Saudi Arabia: Clinical and laboratory features, American Journal of Hematology Volume 96, Issue 4Apr 2021
13. Abdulrahman Alsultan, Mohammed K. Alabdulaali,Paula J. Griffin, Ahmed M. AlSuliman, et al, Sickle cell disease in Saudi Arabia: the phenotype in adults with the Arab-Indian haplotype is not benign, British Journal of Haematology, 2014, 164, 597–604
14. Ahmad Ali Hazzazi, Mohssen Hassen Ageeli, Abdulaziz Mohammed Alfaqih, et al, Epidemiology and Characteristics of Sickle Cell Patients Admitted to Hospitals in Jazan Region, Saudi Arabia, Journal of Applied Hematology, 2020.
15. Hatoon Ezzat, Hajer Almudaiheem, Hussain Alsaead, et al, Economic Burden of Sickle Cell Disease in the Kingdom of Saudi Arabia, The journal of Advance Hemaatology, 2023
16. Amerah Bin Zuair,1 Sheikhah Aldossari,1 Rand Alhumaidi et al, The Burden of Sickle Cell Disease in Saudi Arabia: A Single-Institution Large Retrospective Study, Int J Gen Med. 2023; 16: 161–171.
17. Soad K Al Jaouni, Mohammad S Al Muhayawi, Taher F Haalawa, Treatment adherence and quality of life outcomes in patients with sickle cell disease. Saudi Med J. 2013 Mar;34(3):261-5.
18. Al Jaouni SK. Studies on Survival and Disease Complication of Thalassemia Major, Experience of 14 years at King Abdul Aziz University Hospital. JKAU: Med. Sci., Vol. 17 No. 1. pp. 19-28. 2010
19. Faris Q Alenzi, New mutations of locus control region in Saudi sickle patients. Saudi J Biol Sci. 2020 May;27(5):1265-1270. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.01.028. Epub 2020 Jan 31.
20. Abdullah Hamadi, Rashid Mir, Ali Mahzari, et al , Molecular Determination of Vascular Endothelial Growth Factor, miRNA-423 Gene Abnormalities by Utilizing ARMS-PCR and Their Association with Fetal Hemoglobin Expression in the Patients with Sickle Cell Disease, Curr. Issues Mol. Biol. 2022, 44, 2569–2582. https://doi.org/10.3390/cimb44060175.
21. Adel M Abuzenadah, Ibtessam M Ramzi Hussein, Ghazi A Damanhouri, et al, Molecular basis of β-thalassemia in the western province of Saudi Arabia: identification of rare β-thalassemia mutations, Hemoglobin international journal for hemoglobin research Volume 35, 2011.
22. Alotibi RS, Alharbi E, Aljuhani B, Alamri B, Elsayid M, Alhawiti NM, et al. The frequency and spectrum of HBB gene mutation in β-thalassemia patients in Saudi Arabia. J Nat Sc Biol Med 2019;10:97-102.
23. J. Francis Borgio, MSc, PhD. Molecular nature of alpha-globin genes in the Saudi population, Saudi Med J 2015; Vol. 36 (11).
24. M.A.F. El-Hazmi, The natural history and the national pre-marital screening program in Saudi Arabia. Saudi Med J, 25 (November (11)) (2004), pp. 1549-1554
25. Ibrahim M. Gosadi, National screening programs in Saudi Arabia: Overview, outcomes, and effectiveness, Journal of Infection and Public Health Volume 12, Issue 5, September–October 2019, Pages 608-614.
26. Z.A. Memish, M.Y. Saeedi, Six-year outcome of the national premarital screening and genetic counseling program for sickle cell disease and beta-thalassemia in Saudi Arabia. Ann Saudi Med, 31 (3) (2011), pp. 229-235
27. https://www.moh.gov.sa/eServices/Documents/premarital-exam-public-sector.pdf
28. https://www.moh.gov.sa/eServices/Documents/premarital-exam-private-sector.pdf
29. AL JAOUNİ SK, GARİ MH, DAMANHOURİ GA, ET AL , CHROMATOGRAPHY PHENOTYPES DİSTRİBUTİON OF NEONATAL THALASSEMİA AND SİCKLE CELL ANEMİA İN HOSPİTALS BİRTHS İN JEDDAH , SAUDİ ARABİA, EGYPTİAN JOURNAL OF PEDİATRİCS VOL.20, NO3& 4 , 595-605, 2003.
30. Hatoon Ezzat, Ohoud Kashari, Areej M Alghamdi, et al, Pb2520 Newborn Screening Program in Saudi

Arabia for Early Detection of Hemoglobinopathies and G6pd, Hemasphere | 2023;7(S3) EHA2023 Hybrid Congress.

31. Hatoon Ezzat, Areej Alghamdi, Mohammed Al Abdulaali, Revealing the power of disease registries in real-world patient care and research – the Saudi national sickle cell disease registry success story. Hemasphere. 2022 Jun; 6(Suppl): 1358-1359. Published online 2022 Jun 23. doi: 10.1097/01.HS9.0000848760.25119.75

**Yazışma Adresi:**

1- Dr. Hatoon Ezzat, Director of Blood disorders program. hezzat@moh.gov.sa

Tower two, 10th floor, Vice minister office, Riyadh digital city, 3493 King Abdulaziz Rd, 8556 Al Sulaymaniyah Dist, 12234 Riyadh. Saudi Arabia. Tele +9665555501505

2- Prof. Soad Khalil Al Jaouni: saljaouni@kau.edu.sa

Department of Hematology, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University. P.O.Box 80215, Jeddah 21589, Saudi Arabia. Mobile. +966593038197

# MISIR'DA TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER

*Ashraf Soliman MD, PhD, FRCP*
*Professor and Senor consultant of Pediatrics and Endocrinology,*
*College of Medicine, University of Alexandria, Alexandria, Egypt*
*Hamad General Hospital, Doha, Qatar*

## ÖZET

Mısır'da en sık görülen kronik hemolitik anemi (%85,1) beta talasemi'dir. Her yıl 1,5 milyon canlı doğumdan 1000 çocuğun bu hastalıkla doğduğu tahmin edilmektedir. Farklı coğrafi bölgelerden 1000 normal rastgele kişide %9-10,2'lik bir taşıyıcı oranı tahmin edilmektedir. β talasemi hastalarının akrabalarının üçte birinden fazlası hastalığın taşıyıcısıdır. Hastalar arasında en sık görülen mutasyonlar IVS I-110(G>A) %48, IVS I-6(T>C) %40 ve IVS I-1(G>A) %24 idi.

BTM hastalarının %40'ı ELISA ile HCV Ab, %19,5'i RIBA ile anti-HCV, %29,0'ı HBsAg pozitifti. 12 yaş ve üzeri kişilerde %23,5 oranında karaciğer sirozu ve %35 oranında değişken derecelerde karaciğer fibrozisi ile karşılaşıldı. Fibrozis ilerleme hızı ile karaciğer demir içeriği (LIC) arasında doğrudan doğrusal bir korelasyon gözlendi. BTM'li 100 hastanın (ferritin= 1200 ila 8000 ng/ml) %24'ünde hafif ila orta şiddette ve %8'inde şiddetli kardiyak sideroz vardı.

Bir çalışmada BTM hastalarında (%53,2) kardiyak fonksiyon bozukluğu meydana gelmiş, ancak konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve %6,45'inde LVEF'de azalma görülmüştür. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) referans aralığının altına bir azalma, KKY'ye ilerlemeyle ilişkilendirildi. BTM'li çocuk ve ergenlerde boy kısalığı ve gecikmiş ergenlik prevalansı yüksekti. %49'unda HtSDS <-2, %83'ünde HtSDS <-1 ve %56'sında yavaş büyüme hızı (GVSDS <-1) vardı. Serum ferritin konsantrasyonu doğrusal GV ile önemli ölçüde koreleydi. 12 yaşın altındaki talasemili çocukların %70'inde farklı derecelerde zayıflık ve yetersiz beslenme vardı. BTM'li kısa boylu çocukların %46'sında klonidin ve glukagonun provokasyonuna karşı düşük GH tepe yanıtı vardı (< 7 mikrogram/l). BTM'li çocukların ve ergenlerin neredeyse tamamında dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-I) konsantrasyonları düşüktü. 1 yıl boyunca GH tedavisine büyüme ve IGF1 yanıtı, GH eksikliği olan talasemili olmayan çocuklara göre daha düşüktü. Erkek çocukların %73'ünde ve BTM'li hastaların %42'sinde (13-21 yaş) ergenlik değişikliklerinin tamamen yokluğu vardı. Erkeklerde aynı yaştaki ergenlerle karşılaştırıldığında daha düşük testosteron ve bazal gonadotropin düzeyi (LH) vardı. LH ve LH pulsatil sekresyonunun gece salınımı kusurluydu. İnsan koryonik gonadotropinine (HCG) klinik ve testosteron yanıtı normalin altındaydı. Tiroid bozuklukları (subklinik veya klinik hipotiroidizm) %9,2'sinde, glisemi %7,5'inde ve hipoparatiroidizm %6,66'sında gözlendi.

Yüksek serum ferritin seviyeleri, artan endokrin bozukluklarıyla anlamlı şekilde ilişkiliydi. Kombine şelatör demir ajanları, endokrin bozukluklarının prevalansını önemli ölçüde azalttı. Transfüzyon, Fe şelasyonu ve beslenmenin optimizasyonunun yanı sıra komplikasyonların erken tespiti ve yönetimi, sağlık sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilir.

**Anahtar Kelimeler**: Mısır , talasemi

## GİRİŞ

Mısır'da en sık görülen kronik hemolitik anemi (%85,1) beta talasemi'dir. Mısır'ın farklı coğrafi bölgelerinden gelen 1000 normal rastgele kişide %9-10,2'lik bir taşıyıcı oranı tahmin edilmektedir. Talasemi hastalarının yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi, tedavi ve bakım için farklı merkezlerin geliştirilmesinden sonra son 9 yılda önemli ölçüde iyileşme gösterdi, ancak hâlâ HCV-RNA PCR tanı-

sıyla (%76,7) yüksek oranda seyreden hepatit C sorunu yaşıyorlar. (1)

Mikrositik hipokromik anemili çocuklarda çoğunluğu β talasemi taşıyıcılığı oluştururken (%67,59), hastaların çalışılan akrabalarında prevalans oranı %35,84 idi. Bu, genel popülasyondaki tahmini %9-10 taşıyıcılık oranından yaklaşık 3-4 kat daha yüksektir. İncelenen akrabalarda β talasemi taşıyıcısı prevalans oranı %35,84 olup, en yüksek prevalans Al-Sharkia Valiliğinde (%51,32) tespit edilirken, bunu sırasıyla Kafr-Alsheikh ve Al-Dakahilia Valilikleri (%41,78, %37,13) takip ederken, Al- Menoufia Valiliği en düşük yaygınlık oranına (%25,00) sahipti. Bu farklılıklar istatistiksel olarak da oldukça anlamlıydı ($p < 0,001$). β talasemi hastalarının akrabalarının üçte birinden fazlası hastalığın taşıyıcısıdır. (2,3)

BTM'li hastalarda farklı mutasyonların sıklığı için doğrudan DNA dizilimi, Mısır şehirlerindeki çoğu çocuğu kapsayan (158) (%79) beta talasemi majorlu (BTM) ve 42 (%21) β-talasemili çocuğu kapsayan iki yüz β-talasemili Mısırlı çocuk üzerinde gerçekleştirildi. intermedya (BTI). Hastalar arasında en sık görülen mutasyonlar IVS I-110(G>A) %48, IVS I-6(T>C) %40, IVS I-1(G>A) %24, IVS I-5(G>C)%10, IVS II-848 (C>A) %9, IVS II-745(C>G) %8, IVS II-1(G>A) %7, kodon "Cd"39(C>T) ) %4, −87(C>G) %3 . Farklı β∘ ve β+mutasyonların etkileşiminden kaynaklanan, hastalar arasında fenotipik şiddette önemli farklılıklar vardı. Ayrıca TM ve TI olguları arasında genotip-fenotip ilişkisine rastlanmadı. (4)

Yukarı Mısır'daki Fayoum, Aşağı Mısır'daki Kahire, İskenderiye ve Tanta ile Nil Deltası'ndaki 95 Mısırlı talasemi hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada sonuçlar, karşılaşılan en yaygın alelin IVS-I-6 (T-->C) olduğunu gösterdi ( %36,3); ikinci sıklıkta görülen mutasyon IVS-I-110 (G-->A) (%25,8) idi. Ek olarak, Çalışmada promotör bölgesi -87 (C-->G) aleli için %3,2 sıklıkta üç homozigot vaka rapor edildi. Karakterize edilmemiş vakaların (14 vaka, 15 alel) DNA dizilimi, altı kodon 27 (G-->T) vakasını (altı alel) ve IVS-II-848'in (C-->A) üç vakasını (üç alel) ortaya çıkardı. mutasyon. Akraba evliliği pozitif olan bir hastada homozigot durumdaki kodon 37 (G-->A) bulundu. (5) Kordon kanı örneklerinin (PCR) bazlı DNA analizi kullanılarak 1000 yenidoğan üzerinde yapılan bir başka çalışma, (%9,1) α genlerinden en az birinin silindiğini gösterdi. (6)

BTM (koryon villusu) riski taşıyan 71 gebeye 11 ila 14. gebelik haftaları arasında örnekleme (n = 57) veya amniyosentez (n = 14) prenatal tanı yapıldı. Fetal DNA'nın moleküler karakterizasyonu ters nokta leke hibridizasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu-amplifikasyon dirençli mutasyon sistemi teknikleri ile tüm vakalarda gerçekleştirildi. Yirmi dört kadının (%33,8) fetusunun etkilendiği belirlendi; Bu kadınların %100'ü hamileliği sonlandırmayı tercih etti. Yazarlar, Mısır'da (Müslüman bir ülke) doğum öncesi teşhisin mümkün ve kabul edilebilir olduğunu önerdiler. (7)

Mısırlı BTM hastalarındaki Karaciğer Bozuklukları (Hepatit, fibroz ve Siroz), ortanca yaşı 13 olan 111 erkek ve 89 kadında hepatit C virüsü ve şelasyona uyum açısından değerlendirildi. Seksen bir (%40,5) hasta ELISA ile HCV Ab pozitif, 39'u (%19,5) RIBA ile anti-HCV pozitif; 58'i (%29,0) HBsAg pozitif, 13'ü (%6,5) anti-HBc pozitifti. İleri yaş, artan sayıda transfüzyon sayısı ve HBsAg seropozitifliği, daha yüksek HCV ve HBV prevalansı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. (8)

Başka bir çalışmada seksen (80) BTM hastası karaciğer enzimleri, ferritin, transferrin satürasyonu, HBsAg, anti-HCV antikoru ve anti-HCV pozitif hastalar için HCV-PCR açısından incelenmiştir. Hastaların %50'si anti-HCV pozitif, bunların %55'i ise HCV-PCR pozitifti. ALT ve AST düzeyleri yüksek olan hastalarda ortalama serum ferritin düzeyleri normal düzeylere sahip olanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Anti-HCV pozitif hastaların ortalama serum ferritin, serum ALT, AST ve GGT düzeyleri negatif gruba göre daha yüksekti ve kan transfüzyonunun yaşı ve süresi daha yüksekti. Yazarlar, aşırı demir yükünün, karaciğer enzimlerindeki artışın ana nedeni olduğunu ve HCV enfeksiyonunun varlığının, artan demir yüküyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirdi. (9)

ElAlfy ve arkadaşları, 12 yaş üstü, düzenli olarak transfüzyon yapılan elli bir beta-talasemi hastasını serum alanin transaminaz (ALT), serum ferritin (SF), HCV (antikor ve RNA), hepatik R2* ile değerlendirilen LIC ve elastografi (TE) (FibroScan) ile inceledi. 25 hastaya FibroTest ve karaciğer biyopsisi yapıldı. İncelenen talasemi hastalarının %82'si HCV antikoru pozitifti; Bunlardan 21'i

(%49) viremikti (HCV RNA pozitif); ortalama LIC 12 mg/gm kuru ağırlıktı. Karaciğer sertliği derecesi ile karaciğer biyopsi örneklerinde değerlendirilen Ishak fibroz skoru arasında (P = 0.002) ile FibroScan ve FibroTest sonuçları arasında (P < 0.001) güçlü bir pozitif korelasyon vardı. HCV viremisi olan hastalar, viremisi olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ALT, γ-glutamil transpeptidaz (GGT), SF, LIC ve artan karaciğer sertliği gösterdi (sırasıyla P = 0,0001, 0,001, 0,012, 0,006 ve 0,001). İncelenen talasemi hastalarının %23,5'inde karaciğer sirozu (TE değerleri > 12,5 kPa) ve %35'inde değişken derecelerde karaciğer fibrozu (TE değerleri > 6-12,5 kPa) ile karşılaşıldı. (10)

Kamal S ve arkadaşları, kronik HCV'li talasemi hastalarında hepatik fibrozis ilerleme oranlarının, yalnızca kronik HCV'li hastalarla karşılaştırıldığında sırasıyla (1,14±0,48) ve (0,35±0,14) (P<0,0001) anlamlı derecede yüksek olduğunu değerlendirdi. Fibrozis ilerleme hızı ile karaciğerdeki demir içeriği (LIC) (R=+0.67; P=0.01) ve ferritin (R=0.77; P<0.01) arasında doğrudan doğrusal bir korelasyon gözlendi. Kronik HCV ve talasemi hastalarında, pegile interferon bazlı tedaviye ve doğrudan antiviral ajanlara (DAAS) karşı kalıcı virolojik yanıt (SVR) sırasıyla %33 ve %82 (P<0.0001) iken talasemisi olmayan kronik HCV hastalarında, PEG-IFN/RBV ve DAA'lara karşı KVY oranları sırasıyla %51 ve %92 idi. Eş zamanlı HCV ve talasemi hastası olan beş hasta, çalışma sırasında kardiyak nedenler (n=3) ve karaciğer kanseri (n=2) nedeniyle öldü. (11)

62 BTM hastası üzerinde yapılan bir çalışma, bunların (%53,2 ünde) kardiyak komplikasyonlarının ortaya çıktığını, ancak bunun yalnızca konjestif kalp yetmezliğine (KKY) neden olduğunu ve LVEF'yi (%6,45) %45'ten daha az azalttığını gösterdi. Serum ferritin değerlerini 2500 g/L'nin altında tutan hastalarda, serum ferritin değerleri 2500 g/L'nin üzerinde olan hastalara kıyasla kardiyak sonuçların önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermektedir (P = 0,05). Bu grupta aşırı demir yükünden dolayı ölüm riski de önemli ölçüde arttı (p = 0,001). Talasemi hastalarında yaş ve cinsiyetin KKY insidansı ve mortalite üzerinde etkisi görülmedi (P >0.05). Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) referans aralığının altına düşmesi, DFO yoğunlaşması sağlanamadığı takdirde klinik kalp yetmezliğine ilerleme ve ölümle ilişkilendirilmiştir. (12)

Başka bir çalışmada BTM ve BTI'li çocuklarda kardiyak fonksiyonlar ve aritminin kardiyak aşırı demir yükü ile ilişkisi değerlendirildi. BTM hastalarında βTI hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla aritmi tespit edildi. Dokuz (%30) BTM ve beş (%16,6) BTI hastasında sinüs taşikardisi vardı. İki (%6,7) BTM hastasında bir (%3,33) BTI hastasına kıyasla supraventriküler taşikardi atakları vardı. Üç (%10) BTM ve bir (%3,33) BTI hastasında extrem sinüs taşikardisi vardı. İki (%3,3) BTI hastasında sinüs bradikardisi, iki (%3,3) BTM hastasında ise inkomplet sağ dal bloğu vardı. Ekokardiyografik değerlendirme, izovolümik gevşeme süresi (IVRT), Sol ventrikül miyokard performans indeksi (MPI LV), Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (MPI RV) ve sistol sonu pulmoner arter basıncının BTM'de BTI grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (p < 0,05). Fraksiyonel kısalma, Ejeksiyon fraksiyonları BTM'de BTI grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p < 0,001). Global miyokardiyal performans BTM'de TI hastalarına göre daha fazla bozulmuştur. Aşırı demir yükünün kalp fonksiyonu üzerinde zararlı etkisi vardır. Kardiyak T2* ile (IVRT, MPI LV, MPI RV) her biri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu (p< 0,05). (13)

Bu bulgular, 50 BTM hastası üzerinde yapılan ; serum NT pro-BNP ve kardiyak troponin (cTnI) değerlerinin, kontrollere kıyasla BTM hastalarında daha yüksek olduğunu ekleyen başka bir çalışma ile desteklenmiştir. (14)

Miyokardiyal durum doku doppler ile, kardiyak sideroz, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) T2* ile değerlendirildi. Serum ferritini 1200 ile 8000 ng/ml arasında değişen BTM'li 100 hastanın 68'inde (%68) kardiyak hastalık olmadığı görüldü. 24'ünde (%24) hafif ila orta dereceli sideroz, 8'inde (%8) ise şiddetli kardiyak sideroz vardı. Null genotipli glutatyon S-transferaz gen polimorfizmi olan hastalarda sol ventriküler diyastol sonu çapı (P = 0.002) anlamlı derecede yüksekti ve ejeksiyon süresi daha kısaydı ve BTM'li Mısırlı hastalarda serum ferritinden bağımsız olarak kardiyak aşırı demir yükü ile ilişkiliydi. (15)

Yaşları 15,87 ± 3,19 olan 30 BTM hastasında kardiyak fonksiyon, 6 aylık L-karnitin (50 mg/kg/gün)

tedavisinden önce ve sonra Doppler ve Multi-gated equilibrium radionuclide angiography (MUGA) kullanılarak değerlendirildi. 6 aylık L-karnitin tedavisi sonrasında sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı iyileşme tespit edildi. (16)

Talasemili çocuk ve ergenlerde boy kısalığı ve gecikmiş ergenlik prevalansı yüksekti. Düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyonu (deri altı desferrioksamin) alan BTM'li geniş bir çocuk ve ergen kohortunda (n = 72) büyüme parametrelerinin ve cinsel olgunlaşmanın değerlendirildiğinde boy standart sapma skoru (HtSDS), büyüme hızı (GV) ( cm/yıl) ve büyüme hızı standart sapma skoru (GVDSD), aynı yaştaki 200 normal çocuğa kıyasla anlamlı derecede azaldı ($p < 0.01$). Talasemi hastalarının yüzde 49'unda HtSDS -2'nin altında, BTM hastalarının yüzde 83'ünde HtSDS -1'in altındaydı. BTM çocuklarının yüzde elli altısının GVSDS'si -1'in altındaydı. Serum ferritin konsantrasyonu tüm hastalarda doğrusal GV ile anlamlı düzeyde koreleydi ($r = 0,45$, $p < 0,001$). BTM'li çocuklarda orta kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığı (triceps, subscapular ve biceps) normal çocuklara göre anlamlı derecede daha küçüktü. 13 ila 21 yaşları arasındaki talasemi hastalarında, erkeklerin yüzde 73'ünde ve kızların yüzde 42'sinde ergenlik dönemindeki değişikliklerin tamamen yokluğu mevcuttu. Talasemili kızların yüzde yetmiş dördünde primer amenore vardı. Spontan testis gelişimi olan BTM'li erkeklerde testis hacmi normal kontrollere göre önemli ölçüde daha küçüktü. (17)

Tromboembolik olaylar (TEE'ler) BTM hastalarında bilinen komplikasyonlardır. Tromboz için birçok mekanizma öne sürülmüştür. 66 hasta üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada Abd El Mabood S ve arkadaşları, Talasemili hastalarda Protein C ve antitrombin III'ün (AT-III) anlamlı derecede düşük olduğunu ve bu eksikliklerinin ana risk faktörlerinin splenektomi ve artan yaş olduğunu bulmuşlardır.(18 )

Ragab MAF ve arkadaşları ortalama yaşı 10,9 olan 28 talasemili çocuğun solunum fonksiyonunu değerlendirdi. 10 hastada hipoksemi, 28 hastanın 19'unda (%68) total akciğer kapasitesinde (TLC) azalma saptandı. Bu 19 hastadan 14'ünde (%74) TLC'de orta derecede (%58) ve şiddetli (%16) azalma görüldü. TLC'de şiddetli azalma olan 3 hastanın akciğerlerinin BT taramaları, pulmoner fibrozise dair herhangi bir kanıt göstermedi. FEV1 ve FEF (%25-75) hastaların sırasıyla %28 ve %14'ünde öngörülen değerlerden düşüktü. TLC, FVC, FEV1 ve FEF (%25-75) yaş ve demir yükü ile ters orantılıydı. Yazarlar, aşırı demir yükünün süresi ve derecesi arttıkça restriktif akciğer hastalığının daha şiddetli hale geldiğini bildirdi. Yazarlar, restriktif akciğer hastalığının, pulmoner fonksiyonlarda daha sık görülen anormallik olduğu sonucuna vardı. (19)

BTM'li 40 yetişkin hasta (26 erkek ve 14 kadın) üzerinde yapılan bir başka çalışmada; (ortalama yaş 23,28 ± 3,595 yıl) hastaların 16'sına (%40) pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı konuldu. Yetersiz şelatlanmış ve yetersiz transfüze edilmiş hastalarda anlamlı derecede yüksek sistolik pulmoner arter basıncı sPAP seviyeleri bulundu. PH hastalarında anlamlı derecede düşük protein C, protein S ve antitrombin III seviyeleri bulundu. Protein C, protein S ve antitrombin III ile (sPAP) arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. (20)

1999'da Soliman ve arkadaşları BTM çocuklarında büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) eksenini incelediler. BTM çocukları, klonidin ve glukagon tarafından yapılan uyarıma karşı aynı yaştaki kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük pik GH yanıtına sahipti. BTM'li 15 çocuktan yedisinde uyarımdan sonra < 7 mikrogram/l'lik bir GH zirve yanıtı vardı. Spontan gece GH salgılarının analizi sırasıyla, kontrollere (4,9 +/- 0,29 mikrogram/l ve 5,6 +/-) kıyasla daha düşük ortalama (2,9 +/- 1,77 mikrogram/l) ve entegre (2,53 +/- 1,6 mikrogram/l) ( 0,52 mikrogram/l) konsantrasyonları ortaya çıkardı. Hem GH eksikliği olanlar hem de uyarıma normal GH yanıtı verenlerde, normal kısa boylu çocuklara kıyasla dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-I) ve IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaldı. Serum ferritin konsantrasyonu, uyarıma ve dolaşımdaki IGF-I ve IGFBP-3 konsantrasyonlarına karşı GH tepe tepkisi ile önemli ölçüde koreleydi. 1 yıl boyunca GH tedavisine büyüme ve IGF1 yanıtı, GH eksikliği olan talasemili olmayan çocuklara göre daha düşüktü ve bu da GH'ye kısmi direnç olduğunu düşündürdü. MRI çalışmaları GH salgısı kusurlu olan hastalarda (n = 9), sella'nın tamamen boş olduğunu (n = 2), hipofiz boyutunda belirgin bir azalma (n = 4), hipofiz sapının posterior yer değiştirmesiyle (n = 2) inceldiğini (n = 2) ve hipofiz bezi

ve orta beyinde (n = 7) demir birikiminin kanıtlarını ortaya çıkardı. Bu veriler, BTM'li bazı çocukların GH-IGF-I-IGFBP-3 ekseninin kusurlu olduğunu kanıtlıyor ve GH'ye karşı kısmi direncin varlığını öne sürüyor. (21,22)

BTM'li ergenlerin incelenmesi, dolaşımdaki testosteron konsantrasyonunun aynı yaştaki ergenlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi. İnsan koryonik gonadotropininin (HCG) (2500 U/m2/doz) kas içi uygulanmasından 3 gün, 4 hafta ve 6 ay sonra klinik yanıtları ve testosteron seviyeleri belirgin şekilde azaldı. 6 aylık HCG uygulamasından sonra erkek çocukların yüzde 50'sinde (5/10) anlamlı testis büyümesi veya genital değişiklikler görülmedi. GnRH'ye luteinize edici hormon (LH) tepe tepkileri, kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşüktü. Ortalama gece LH ve FSH sekresyonu, aynı pubertal aşamada (testis hacmi) ergenliğin yapısal gecikmesi olan erkek çocuklara kıyasla tüm talasemili erkek çocuklarda önemli ölçüde azalmıştır. MRI çalışmaları talasemi hastalarında , sella'nın tamamen boş olduğunu (n = 5), hipofiz boyutunda belirgin bir azalma (n = 5), hipofiz sapının posterior yer değiştirmesiyle (n = 2) inceldiğini, hipofiz bezi ve orta ve beyinde(n = 8) demir birikiminin kanıtlarını ortaya çıkardı. Bu durum da talasemi hastalarında hipofiz bezinde yapısal anormalliklerin (atrofi) yüksek oranda görüldüğünü gösterir.

Bazı BTM adölesanlarında uzun süreli (6 ay) HCG tedavisine hatalı testosteron yanıtının , ciddi testiküler atrofi ve/veya sideroza sekonder yetmezlik olduğu gösterildi. Yazarlar bu hastalarda testosteron replasmanının HCG tedavisinden daha üstün olabileceğini öne sürdüler. (23)

BTM'li 100 küçük çocuk (<12 yaş) üzerinde yapılan daha yeni bir çalışma, bunların %70'inin yetersiz beslenmeye sahip olduğunu gösterdi. Hastaların 28/120'sinde (%23,33) endokrin bozuklukların varlığı gözlendi. En sık görülen endokrin bozukluklar, 11/120 (%9,17) hastada subklinik veya klinik hipotiroidizm şeklinde tiroid bozukluklarıydı. Bunu 9/120 (%7,5) hastada glukoz homeostazisindeki anormallikler izledi. 5 (%4,17) hastada bozulmuş glukoz toleransı ve 4'ünde (%3,33) açlık glukozunda bozulma, 8/120 (%6,66) olguda hipoparatiroidizm gözlendi. Yüksek serum ferritin seviyeleri, artan endokrin bozukluklarıyla anlamlı şekilde ilişkiliydi (OR 0,98, %95 CI 0,96–0,99, P = 0,003). Kombine şelatlayıcı demir ajanları, monoterapiyle karşılaştırıldığında endokrin bozukluklarının prevalansını önemli ölçüde azalttı (OR 0,40, %95 GA 0,16:0,97, P = 0,04). (24)

AlAkhras ve arkadaşları BTM'li 100 çocuk üzerinde çalışmış ve β0β0 genotipine sahip hastalarda büyüme geriliği, hipogonadizm, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm prevalansının β0β+ ve β+β+ genotiplerine sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (P<0.001, P <0,001, P<0,001 ve P=0,037, sırasıyla). Homozigot IVS-11-745 mutasyonuna sahip hastalarda diyabet prevalansı anlamlı derecede daha yüksekti (P=0,001). Yazarlar, talasemi hastalarında altta yatan genetik bozukluğun, endokrinal komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğunu; çünkü daha ciddi kusurları olan hastaların daha yüksek kırmızı hücre tüketimi nedeniyle daha fazla demir yükleme oranına sahip olduğunu belirtti. (25)

ElAlfy ve arkadaşları, Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri (PedsQL) 4.0 Genel Çekirdek Ölçeği'ni kullanarak 127 Mısırlı BTM ve 65 sağlıklı ergenin yaşam kalitesini (QOL) değerlendirdi. BTM hastalarının tüm alanlarda QOL puanları daha düşüktü. Tedaviye uyumlu BTM hastaları, uyumsuz hastalara kıyasla daha yüksek toplam QOL skorlarına (P = 0.004) sahipti. Yüksek transfüzyon öncesi hemoglobin seviyeleri ve düşük serum ferritin seviyeleri, daha iyi QOL skorlarının bağımsız belirleyicileriydi. (26)

## ÖZET

Bu veriler toplu olarak BTM'li ergenlerde kısa boy prevalansının yüksek olduğunu ve pubertal gelişimin geciktiğini veya bulunmadığını doğruladı. Büyüme bozukluğunun etiyolojisi şunları içerir: ergenliğin gecikmesi/olmaması nedeniyle pubertal büyüme atağının olmaması ve bozulmuş GH-IGF-1 eksenine ve/veya muhtemelen bu çocukların hipermetabolik durumuna bağlı olarak yetersiz beslenmeye ikincil olabilecek IGF-1 sentezinin azalmasının katkısı.

## ÖNERİLER

Transfüzyon ve şelasyon gereksinimlerinin optimizasyonuna ek olarak daha yeni tedavi protokollerinin kullanılması ve BTM'li hastaların beslenme

durumunun iyileştirilmesinin yanı sıra hepatik, kardiyak ve büyüme/ergenlik komplikasyonlarının erken tespiti ve doğru yönetimi ile bu hastaların sağlıklarını önemli ölçüde iyileştirilebilecek, sağlık verileri ve yaşam kaliteleri düzelecektir.

## KAYNAKÇA


1. El-Beshlawy, A., Kaddah, N., Rageb, L. et al. Thalassemia Prevalence and Status in Egypt. Pediatr Res 45 (Suppl 5), 760 (1999). https://doi.org/10.1203/00006450-199905010-00132
2. El-Shanshory MR, Sherief LM, Hassab HM, Ragab SM, Yahia S, Mansour AK, Ahmed AS, Abdou SH, Helmy AM, Watany MM, Gad ALllah AM, Guindy MA, Mourad ZI, Soliman MA, El-Farahaty RM, El-Dahtory F, Darwish A, Elmabood SA, Kabbash IA, Saied SM. Prevalence of iron deficiency anemia and beta thalassemia carriers among relatives of beta thalassemia patients in Nile Delta region, Egypt: a multicenter study. J Egypt Public Health Assoc. 2021 Oct 11;96(1):27. doi: 10.1186/s42506-021-00088-9. PMID: 34633587; PMCID: PMC8505559.
3. El-Beshlawy A, Kaddah N, Ragab L, Hussein I, Mouktar G, Moustafa A, et al. Thalassemic prevalence and status in Egypt. Abstract 102. In: Proceedings of The Annual Meeting of the American Pediatric Society. San Francisco; 1999 Thalassemia Genotyping in Egypt: (Link between genotype and phenotype)
4. El-Shanshory M, Hagag A, Shebl S, Badria I, Abd Elhameed A, Abd El-Bar E, Al-Tonbary Y, Mansour A, Hassab H, Hamdy M, Alfy M, Sherief L, Sharaf E. Spectrum of Beta Globin Gene Mutations in Egyptian Children with β-Thalassemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014 Nov 1;6(1):e2014071. doi: 10.4084/MJHID.2014.071. PMID: 25408857; PMCID: PMC4235483
5. El-Gawhary S, El-Shafie S, Niazi M, Aziz M, El-Beshlawy A. Study of beta-Thalassemia mutations using the polymerase chain reaction-amplification refractory mutation system and direct DNA sequencing techniques in a group of Egyptian Thalassemia patients. Hemoglobin. 2007;31(1):63-9.
6. Youssry I, El Badawy A, Samy RM, Salama N, Abd Elaziz D, Rizk S. Prevalence of α-Thalassemia in the Egyptian Population. Hemoglobin. 2018 Jul;42(4):243-246. doi: 10.1080/03630269.2018.1527231
7. El-Beshlawy A, El-Shekha A, Momtaz M, Said F, Hamdy M, Osman O, Meshaal S, Gafaar T, Petrou M. Prenatal diagnosis for thalassaemia in Egypt: what changed parents' attitude? Prenat Diagn. 2012 Aug;32(8):777-82. doi: 10.1002/pd.3901. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22693141.
8. Mansour AK, Aly RM, Abdelrazek SY, Elghannam DM, Abdelaziz SM, Shahine DA, Elmenshawy NM, Darwish AM. Prevalence of HBV and HCV infection among multi-transfused Egyptian thalassemic patients. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2012;5(1):54-9. doi: 10.5144/1658-3876.2012.54. PMID: 22446611.
9. Salama KM, Ibrahim OM, Kaddah AM, Boseila S, Ismail LA, Hamid MM. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Jun 15;3(2):287-92. doi: 10.3889/oamjms.2015.059. Epub 2015 May 28. PMID: 27275237; PMCID: PMC4877869.
10. Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, Abdel Aziz HE, Massoud WA. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. Ann Hepatol. 2013 Jan-Feb;12(1):54-61. PMID: 23293194.
11. Kamal S, Abdelhakam S, Ghoraba D, Mohsen MA, Salam AA, Hassan H, Nabeigh L. The Course of Hepatitis C Infection and Response to Anti-viral Therapy in Patients with Thalassemia major and Hepatitis C Infection: A Longitudinal, Prospective Study. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019 Nov 1;11(1):e2019060. doi: 10.4084/MJHID.2019.060. PMID: 31700585; PMCID: PMC6827603.
12. Alama MN, Hindawi S, El Sayes F, Marouf S, Damanhouri GA, et al. (2016) Potential effect of β thalassemia major on cardiac function among patients in Jeddah, Saudi Arabia. Med Res Innov. 1: DOI: 10.15761/MRI.1000115.
13. Salama K, Khaled HZ, Seif El Dien HM. Et al. Assessment of Cardiac Functions and Arrhythmia in Children with Beta-Thalassemia Major and Beta-Thalassemia Intermedia. Macedonian Journal of Medical Sciences 2022. 10. DOI: https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9026
14. Deraz SE, Abd El Naby SA, Mahmoud AA. Assessment of ventricular dysfunction in Egyptian children with Beta-thalassemia major. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Sep;14(3):206-213. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32758485.
15. Mokhtar GM, Sherif EM, Habeeb NM, Abdelmaksoud AA, El-Ghoroury EA, Ibrahim AS, Hamed EM. Glutathione S-transferase gene polymorphism: Relation to cardiac iron overload in Egyptian patients with Beta Thalassemia Major. Hematology. 2016 Jan;21(1):46-53. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000046. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26288192
16. El-Beshlawy A, Ragab L, Fattah AA, Ibrahim IY, Hamdy M, Makhlouf A, Aoun E, Hoffbrand V, Taher A. Improvement of cardiac function in thalassemia major treated with L-carnitine. Acta Haematol.

2004;111(3):143-8. doi: 10.1159/000076522. PMID: 15034235.
17. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. J Trop Pediatr. 1999 Feb;45(1):23-30. doi: 10.1093/tropej/45.1.23. PMID: 10191589.
18. Abd El Mabood S, Fahmy DM, Akef A, El Sallab S. Protein C and Anti-Thrombin-III Deficiency in Children With Beta-Thalassemia. J Hematol. 2018 May;7(2):62-68. doi: 10.14740/jh392w. Epub 2018 May 10. PMID: 32300414; PMCID: PMC7155864.
19. Ragab MAF. Study of pulmonary function in Egyptian children with homozygous beta thalassemia . Arch Dis Child, 2008;93:pw169.
20. Elbedewy TA, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY, Elsheikh EA. Pulmonary hypertension in adult Egyptian patients with b-thalassemia major: correlation with natural anticoagulant levels. Tanta Med J 2015;43:52-9
21. Soliman AT, elZalabany MM, Mazloum Y, Bedair SM, Ragab MS, Rogol AD, Ansari BM. Spontaneous and provoked growth hormone (GH) secretion and insulin-like growth factor I (IGF-I) concentration in patients with beta thalassaemia and delayed growth. J Trop Pediatr. 1999 Dec;45(6):327-37. doi: 10.1093/tropej/45.6.327. PMID: 10667001
22. Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with beta-thalassaemia. Eur J Endocrinol. 1998 Apr;138(4):394-400. doi: 10.1530/eje.0.1380394. PMID: 9578506
23. Soliman AT, elZalabany MM, Ragab M, Abdel Fattah M, Hassab H, Rogol AD, Ansari BM. Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassaemia major and delayed puberty. J Trop Pediatr. 2000 Apr;46(2):79-85. doi: 10.1093/tropej/46.2.79. PMID: 10822933.
24. Mahmoud, R.A., Khodeary, A. & Farhan, M.S. Detection of endocrine disorders in young children with multi-transfused thalassemia major. Ital J Pediatr 47, 165 (2021). https://doi.org/10.1186/s13052-021-01116-2
25. Al-Akhras A, Badr M, El-Safy U, Kohne E, Hassan T, Abdelrahman H, Mourad M, Brintrup J, Zakaria M. Impact of genotype on endocrinal complications in β-thalassemia patients. Biomed Rep. 2016 Jun;4(6):728-736. doi: 10.3892/br.2016.646
26. Elalfy MS, Farid MN, Labib JH, RezkAllah HK. Quality of life of Egyptian b-thalassemia major children and adolescents. Egypt J Haematol 2014;39:222-6

**Yazışma adresi:**
Ashraf Soliman MD, PhD, FRCP
Professor and Senor consultant of Pediatrics and Endocrinology,
College of Medicine, University of Alexandria, Alexandria, Egypt
Hamad General Hospital, Doha, Qatar
Email : atsoliman@yahoo.com

# SUDAN'DA HEMOGLOBİNOPATİLER

*Shayma Ahmed*
*Associate Consultant.*
*Pediatrics Endocrine*
*Hamad Medical Corporation.*
*Doha-Qatar*

## ÖZET

**Giriş:** Orak hücre hastalığı (OHA), Afrika'da en sık görülen kalıtsal hemoglobin bozukluklarından biridir ve orak hücre özelliğinin Sudan'ın farklı bölgelerinde sıklıkta değişiklik göstermesi beklenmektedir. **Hastalar ve Yöntemler:** Kapsamlı bir PubMed araştırması yapıldı ve Sudan'da orak hücreli anemi ve özelliğinin yaygınlığına ilişkin verileri içeren belgeler yayınlandı. **Sonuçlar:** OHA ve özellik oranları Sudan'ın farklı bölgelerinde farklılık gösteriyordu; en yüksek oranlar Batı ve Doğu Sudan'dan rapor edildi; Batı Sudan'daki Messeryia kabilesinde doğan her 123 çocuktan biri OHA riskiyle karşı karşıyaydı. Sudan'da yüksek akrabalık oranları ve sıtma endemisitesi orak hücre geniyle güçlü ilişkili faktörlerdir. **Sonuç:** Bu derleme Sudan'da OHA'nin epidemiyolojik verilerini, klinik sunumlarını, mortalitesini, tedavi protokollerini ve komplikasyonlarını sunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre hastalığı, Sudan orak hücre anemisi, orak hücre geni, haplotip, Sudan, Messeryia, kabile, Hemoglobinopati, Kordofan, Darfur, Hartum

## GİRİŞ

Orak hücre hastalığı (OHA), küresel bir halk sağlığı sorunudur ve en önemli etkisi Sahraaltı Afrika'da hissedilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapındaki OHA yükünün %75'inden fazlasının yoğunlaştığı bu bölgede OHA' yi en sık görülen kalıtsal kan hastalığı olarak kabul etmektedir [1]. Bununla birlikte, Sahra altı Afrika'da OHA nin yönetimi, sınırlı sağlık hizmetleri kaynakları, yetersiz sağlık personeli eğitimi ve halkın bilinçsizliği nedeniyle önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Bu faktörler toplu olarak bölgede OHA ile ilişkili erken ölüm oranlarının yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır [1].

## ÇALIŞMANIN AMACI

Bu anlatı incelemesi, Sudan'da OHA 'ye özel olarak odaklanarak hemoglobinopatilerin prevalansını, genetik çeşitliliğini, klinik belirtilerini ve yönetimini kapsamlı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır. Sudan'daki hemoglobinopatilerin benzersiz yönlerine ışık tutan bu derleme, farklı etnik kökenler, yüksek akrabalık oranları ve farklı göç modelleri ile karakterize edilen bir ülke bağlamında bu bozuklukları anlamamıza katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

## YÖNTEMLER

Bu inceleme, 2010 ila 2023 yıllarını kapsayan mevcut literatürün kapsamlı bir araştırmasına dayanmaktadır. PubMed, Sudan'daki hemoglobinopatilerle ilgili ilgili çalışmaların, epidemiyolojik verilerin, genetik analizlerin ve klinik raporların toplanması için birincil kaynak olarak hizmet vermiştir. **Sonuçlar:** 5 makale incelendi ve analiz edildi.

## EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Sudan'da OHA ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genellikle azdır. Yenidoğan tarama programı yoktur ve orak hücreli anemi nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklara ilişkin veri eksikliği vardır. Sudan'ın çeşitli bölgelerinde orak hücreli anemi prevalansı, Orta Sudan'da %0,8 ile Batı Sudan'da %30,4 arasında değişmektedir. Kordofan ve Darfur'daki Messeryia kabilesi orak hücreli aneminin en yüksek sıklığını temsil etmektedir [2].

Doğu Sudan bölgesindeki Al Gadarif eyaletinde bulunan Batı Afrika'dan göç eden popülasyonda orak hücre geninin yüksek prevalansı belgelenmiştir [2]. Gedarif eyaletinde, farklı kabilelerden 100 kişi arasında OHA için yapılan rastgele kan örnekleri, 20 örnekte HbSS, 55 örnekte HbAS ve 25 örnekte HbAA bulunduğunu gösterdi. Darfur ve Kordofan'da orak hücre hastalığı sırasıyla %30,4 ve %18 yaygınlık gösterdi. Messeryia kabilesinde doğan her 123 çocuktan birinin OHA riski altında olduğu tahmin edilmektedir. Darfur bölgesinde yaşayan, Negroid etnik grubuna ait olan ve Nil-Sahra dil ailesinin bir parçası olan birçok yerli kabile, aralarında en yüksek S geni frekanslarına sahipti [3].

Al Fashir hastanesine başvuran 400 çocukta hemoglobine bağlı orak hücre hastalığı prevalansı 59 (%14,8) idi. Orak hücre taşıyıcısı hastaların oranı %11,3 ve Orak hücre hastalığı pozitif hastaların oranı %3,5 idi. SCD'lı bireyler sürekli olarak düşük kan Hb konsantrasyonuna, normal MCV'ye ve yüksek ortalama WBC'ye sahiptir. Orak hücre özelliğine sahip bireylerin hematolojik parametreleri normal bireylerinkine yakındı [2].

Hartum'da Orak hücre hastalığı görülen başlıca hemoglobinopatidir. Hartum Eğitim Hastanesindeki (Sudan'ın başkenti) çeşitli kliniklere başvuran 632 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, bu grubun %5,1'inde Hb AS ve %0,8'inde Hb SS bulunduğunu ortaya çıkardı. Bu durum, 1970'li ve 1980'li yıllarda kuraklık ve çölleşme nedeniyle Batı Sudan'dan kabilelerin göçüne ve 2005 yılında Darfur'da yaşanan çatışmalara bağlandı [3].

Negroid etnik grubunda (Kuzey Darfur'da bulunan Nil-Sahra dili ailesi) Housa 35,7, Fur %28,6, Zagawa ve Bartey %14,3 gibi oranlarda SCD (Hb SS) yüksek oranda tespit edildi. Heterozigot form (HbAS) ise Kuzey Darfur Eyaleti'nin 16 kabilesinde tespit edilmiştir [2]

## YÜKSEK AKRABA EVLİLİĞİ ORANLARI

Sudan'da hemoglobinopatilerin yüksek prevalansına katkıda bulunan dikkate değer bir faktör, tüm evliliklerin %40-45'ine ulaşan olağanüstü yüksek akraba evlilikleri oranıdır. Bu uygulama, OHA de dâhil olmak üzere otozomal resesif hastalıkların kalıtsal olma olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır [3].

## GENETİK ÇEŞİTLİLİK

Sudan'daki genetik analizler OHA'nin kökenleri ve yayılmasına ilişkin önemli bilgiler ortaya çıkardı. Sudan'ın etnik açıdan çeşitlilik gösteren nüfusu, hemoglobinopatilerde çok çeşitli genetik farklılıklara yol açmıştır. Çalışmalar klinik ve elektroforetik olarak doğrulanmış OHA vakalarını tespit etmiştir; S genine sahip 143 kromozom arasında en sık görülen haplotip Kamerun (%35,0), bunu Benin (%29,4), Senegal (%18,2) ve Bantu (%2,8) izlemiştir. . Hint-Arap haplotipi gözlemlenmedi. 17 hastada toplam %14,6 sıklıkta meydana gelen üç atipik haplotip tanımlandı. Bunlardan %11,8 gibi yüksek bir sıklıkla bulunan bir tanesi muhtemelen yeni bir Sudan haplotipini temsil ediyordu [4].

Aralık 2018 ile Temmuz 2020 arasında gerçekleştirilen yeni tanımlayıcı kesitsel bir çalışma, OHA 'li incelenen hastalar arasında vakaların sırasıyla %93 ve %100'ünde e-HindII ve Gc-XmnI RFLP bölgeleri için bir alel bulunmadığını bildirdi. Bunun tersine, çoğu durumda (%97) 5 wb-AvaII bölgesi mevcuttu. Çalışma, Sudan popülasyonunda HbS alelinin yeni bir haplotipini tespit etti [5].

Y kromozomu haplogruplarının analizi, orak hücre geninin, on sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllarda Hausa-Fulani ve Bagara da dâhil olmak üzere göç eden Batı Afrika kabilelerinin erkekleri aracılığıyla taşınmış olabileceğini düşündürmektedir [4].

## GÖÇ FAKTÖRÜ

Çeşitli kabilelerin Batı Sudan'dan Hartum gibi kentsel alanlar da dâhil olmak üzere diğer bölgelere göçü, SCD'nin yayılmasında dikkate değer bir faktör olmuştur. Kuraklık, çölleşme ve Darfur gibi bölgelerdeki çatışmalardan kaynaklanan bu göçler, OHA 'nin Sudan'ın farklı bölgelerine yayılmasına katkıda bulunmuştur [3].

## KLİNİK SUNUMLAR VE KOMPLİKASYONLAR

Sudan'da OHA hastalarında sıklıkla vazo-tıkayıcı krizler, enfeksiyonlar ve nörolojik komplikasyonlar görülür. Tedavi yaklaşımları arasında folik asit takviyesi, hidroksiüre kullanımı, kan transfüzyonu ve profilaktik penisilin yer alır. Bununla birlikte, aşılama ve profilaktik penisilin önlemlerinin kullanımında iyileştirmeler yapılabilir. Sudan'ın en bü-

yük sevk konusunda uzmanlaşmış pediatri hastanesinde yakın zamanda gerçekleştirilen tanımlayıcı, retrospektif bir çalışma, vazo-tıkayıcı krizin (%33,3), enfeksiyonların (%13,5) ve nörolojik komplikasyonların (%10,6) hasta ziyaretleri sırasında bildirilen en sık komplikasyonlar olduğunu ortaya çıkardı. Tedaviye başlandıktan sonra pediyatrik hastaların yalnızca %3,4'ünde hemolitik krizler, anemik hastaların ise %1,4'ünde splenomegali görüldü. SCD tedavisi için hastaların %100'üne folik asit, %73,9'una hidroksiüre ve %69,6'sına kan transfüzyonu uygulandı. Hastaların %15'ine profilaktik penisilin reçete edildi ve %41,1'i pnömokok aşısı (PPSV23) ile bağışıklandı [5].

## ÖLÜM

Sudan'da OHA ye bağlı ölümler ağırlıklı olarak 5 yaşın altındaki çocukları, ergenleri ve hamile kadınları etkilemektedir. Yenidoğan tarama programlarından elde edilen verilerin azlığı ve ileriye dönük doğal tarih çalışmalarının bulunmaması nedeniyle kesin ölüm oranları bilinmemektedir. Tahminler, Sahraaltı Afrika'da OHA ile doğan bebeklerin %50-90'ının 5 yaşına gelmeden öldüğünü göstermektedir[1].

## OHA TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Sudan'daki önleyici ve semptomatik tedaviyi içeren OHA tedavi protokolü, OHA yönetimi için uluslararası düzeyde uygulanan protokollerle uyumludur. Ancak aşılama ve profilaktik penisilin yaklaşımlarında eksiklikler bulunmaktadır. Sudan'daki OHA tedavi protokolleri uluslararası standartlarla uyumlu olmasına rağmen, aşılama ve profilaktik penisilin yaklaşımları gibi alanlarda iyileştirmeler için yer vardır. Hidroksiüre ve kan transfüzyonlarının ateş ve vazo-tıkayıcı krizleri azaltmada ve hasta sonuçlarını iyileştirmede etkinlik gösterdiği gösterilmiştir [5].

## SONUÇ

Bu anlatı incelemesi, Sudan'ın hemoglobinopatilerin, özellikle OHA'nın anlaşılmasına yönelik benzersiz zorluklarını ve katkılarını çeşitli ve dinamik bir bağlamda vurgulayarak, bölgedeki bu bozuklukların genetik ve klinik yönlerine ilişkin değerli bilgiler sunmaktadır.

## KAYNAKÇA


1. Hassan MM, Ziada MA. Thalassemia major in the Sudan. Br Med J. 1965;1(5430):295. doi:10.1136/bmj.1.5430.295
2. Adam MA, Adam NK, Mohamed BA. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait among children admitted to Al Fashir Teaching Hospital North Darfur State, Sudan. BMC Res Notes. 2019, 16;12(1):659. doi: 10.1186/s13104-019-4682-5. PMID: 31619285; PMCID: PMC6796395.
3. Sabahelzain MM, Hamamy H. The ethnic distribution of sickle cell disease in Sudan. Pan Afr Med J. 2014, 3;18:13. doi: 10.11604/pamj.2014.18.13.3280. PMID: 25360197; PMCID: PMC4213521.
4. Khalafallah TO, Ajab Eldoor AA, Babker AM, et al. Hematological and molecular analyses of the HbS allele among the Sudanese population. J Int Med Res. 2022;50(9):3000605221125050. doi:10.1177/03000605221125050
5. Meysaa Talha, Bashier Osman, Safa Abdalla, Hind Mirghani, Iman Abdoon, "Pediatric Sickle Cell Disease in Sudan: Complications and Management", Anemia, vol. 2022, ID 3058012, https://doi.org/10.1155/2022/3058012



**Yazışma Adresi**
Shayma Ahmed
Associate Consultant.
Pediatrics Endocrine.
Hamad Medical Corporation.
Doha-Qatar
Mail: Smohammed5@hamad.qa

# FAS'TA HEMOGLOBİNOPATİLER

*Redouane BOULOUIZ & Mohamed BELLAOUI*
*Genetics Unit, Medical Sciences Research Laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy,*
*University Mohammed Premier, Oujda, Morocco.*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler, yani hemoglobinin kalıtsal monogenik bozuklukları, patojenik varyantın globin protein yapısını, sentezini veya globin gelişimsel değişimini etkileyip etkilemediğine bağlı olarak üç geniş kategoriye ayrılabilir. Talasemiler ve yapısal hemoglobin varyantları iki ana gruptur. Talasemiler, mutasyonların α-globin veya β-globin zincirinin sentezinde veya stabilitesinde azalmaya yol açarak sırasıyla α-talasemi veya β-talasemiye neden olduğu heterojen bir grup oluşturur. Yapısal hemoglobin varyantları yapısal olarak kusurlu hemoglobin üretiminden kaynaklanır. Hemoglobinopatiler dünya çapında en yaygın kalıtsal hastalıklardır ve Fas da bir istisna değildir. Bununla birlikte, kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların bulunmaması nedeniyle kesin prevalans tam olarak bilinmemektedir. Yüksek akrabalık oranı, coğrafi konum ve tarihsel bağlam göz önüne alındığında, Fas'ta hemoglobinopatilerin yüksek prevalansının yanı sıra yüksek moleküler heterojenitesinin de beklendiği açıktır.

Fas popülasyonu için mevcut sınırlı literatüre göre aşağıdaki sonuçlara varılabilir: İlk olarak, yapısal hemoglobin varyantları, tanımlanmış 14 varyantla önemli ölçüde heterojenlik sergiler ve HbS, HbC ve HbO-Arab gibi yaygın varyantları içerir. Ayrıca, prevalansları farklı çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. İkincisi, β-talasemiye ilişkin moleküler veriler iyi belgelenmiştir ve oldukça heterojen mutasyonel spektrum göstermektedir. Ancak α-talasemi ile ilgili bilgilerimiz özellikle görülme sıklığı ve moleküler kökenleri açısından oldukça sınırlıdır. Sonuç olarak, bu veriler tarama programlarının oluşturulması ve ulusal bir kayıt uygulamasının acil gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu tür önlemler hemoglobinopatilerin yaygınlığının azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoglobinopatiler; Akrabalık; Talasemi; Yapısal hemoglobin varyantı; Mutasyon spektrumu; Yaygınlık, Fas.

## FAS NÜFUSUN TARİHİ VE ÖZELLİKLERİ

Fas, Afrika kıtasının kuzeybatı bölgesinde yer alan, yaklaşık 710.850 km² alanı kapsayan ve 33,85 milyon nüfuslu bir Akdeniz ülkesidir (HCP, 2021). Hem akrabalık hem de heterojen etnik köken nedeniyle resesif monogenik bozukluklara sıklıkla rastlanmaktadır. Nitekim Fas'ın genetik mirası, zaman içerisinde çeşitli uygarlıkların etkisiyle oluşan zengin bir tarihi doku tarafından şekillenmiştir. Berberiler Fas'ın yerli halkı olmasına rağmen, bölge, genetik izlerini bırakan bir dizi ardışık medeniyetten geçmiştir. Bunlar arasında Fenikeliler (M.Ö. 11. yüzyıl), Kartacalıların kıyıdaki varlığı (M.Ö. 814-146), kısa bir Roma dönemi (MS 1. ila 3. yüzyıl), kuzeyde Justinianus İmparatorluğu'nun Bizanslılarının bir yüzyıllık etkisi ve Fas'ın kuzeybatısı, MS 7. yüzyılın sonlarında Arapların gelişi ve İber Yarımadası nüfusunun etkisi (MS 711-1492). Dahası, ticaret kervanlarının bölgeden geçmesi nedeniyle Fas'ta Sahraaltı popülasyonlarının varlığı, genetik arka planı daha da zenginleştirmiştir. Ayrıca, antropogenetik çalışmalarla uyumlu olarak Fas nüfusunun, Afrika, Kafkas, Asya, Arap ve Berberi bileşenlerinin birleşimi veya karışımıyla sunulan benzersiz bir nüfus tabakalaşma profiline sahip olduğu gösterilmiştir (Harich ve diğerleri, 2002) (Chbel) ve diğerleri, 2003). Bu genetik çeşitliliğin bir sonucu olarak gen havuzunda çeşitli varyantlar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle farklı genlerdeki varyantların kökenleri çeşitli kaynaklarda bulunmaktadır (Agouti ve ark., 2008).

## FAS NÜFUSUNDA AKRABALIK

Diğer tüm Kuzey Afrika ve Arap ülkeleri gibi Fas da, esas olarak kültürel, sosyo-ekonomik ve dilsel faktörlerden dolayı yüksek oranda akraba evlilikleri görülmektedir (Jaouad ve diğerleri, 2009). Aslında nüfusun kabaca üçte biri akraba evliliği yapıyor; akrabalık oranları ve akrabalık katsayısı bölgeye bağlı olarak sırasıyla %25 ile %35 arasında ve 0,0094 ile 0,0107 arasında dalgalanıyor. Özellikle Doğu ve Güney bölgeleri bu konuda en yüksek yüzdeleri bildirmektedir (Hami ve diğerleri, 2005) (Talbi ve diğerleri, 2007). Ayrıca, β-talasemi de dâhil olmak üzere otozomal resesif genetik anormallikler taşıyan bir aile popülasyonunda evliliklerin %59,09'u akraba evliliğiydi ve %43,18'i ilk kuzenler arasındaki evliliklerdi. Dolayısıyla bu hastalıklardan etkilenen aileler arasındaki akrabalık oranı genel nüfusa göre daha yüksektir (Jaouad ve ark. 2009).

## HEMOGLOBİNOPATİ PREVALANSI

Hemoglobinopatiler olarak bilinen insan hemoglobin bozuklukları, globin zincirlerini kodlayan genlerdeki patojenik DNA varyantlarının neden olduğu ve dolayısıyla tetramerik hemoglobin kompleksini etkileyen en yaygın monogenik bozukluklardır. Bunlar, hemoglobinin yapısını, sentezini veya globin gelişiminin değişimini bozabilen bir grup bozukluğu kapsar. Yapısal bozukluklar, anormal yapıya bağlı olarak, seviyesini etkilemeden anormal hemoglobin (hemoglobin varyantı) üretilmesine yol açarken, sentez bozuklukları, globin zincirlerinden birinin veya her ikisinin sentezinin azalmasına veya hiç sentezlenmemesine yol açarak talasemi adı verilen hastalıklara yol açar. Fetal Hemoglobin'in Kalıtsal Kalıcılığı (HPFH) adı verilen ve γ-globin'den β-globin üretimine perinatal geçişin bozulması nedeniyle dikkate değer olan, klinik olarak patolojik olmayan bir dizi durumu ifade eden üçüncü bir hemoglobinopati türü vardır.

Daha önce tropik ve subtropikal bölgelerin özelliği olduğu bilinen bu hemoglobinopatilerin, göç akımları nedeniyle artık dünyanın tüm bölgelerine yayıldığını belirtmek gerekir. Dünya çapında çiftlerin yaklaşık %1,1'i hemoglobinopatili çocuk sahibi olma riskiyle karşı karşıyadır. Gelişmiş ülkelerde doğan çocukların çoğu bu kronik hastalıklarla hayatta kalabilirken, gelişmekte olan ülkelerde bu hastalıklarla doğan bireyler genellikle 5 yaşına gelmeden etkilenirler. Hemoglobinopatilerin 5 yaş altı çocuk ölümlerinin yaklaşık %3,4'üne katkıda bulunduğunu belirtmek önemlidir. Dünya genelinde ölüm oranı %6,4 ile Afrika'da çok daha yüksektir. Fas'ta hemoglobinopatilerin prevalansı ve dağılımları, çalışma tasarımına veya araştırılan coğrafi bölgeye bağlı olarak çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve oran %3,6 ila %72,6 arasındadır (Agoumi ve Sebar, 2003; Alaoui ve ark. ., 2020; Dahmani ve diğerleri, 2017).

## HEMOGLOBİN YAPISAL ÇEŞİTLERİ

Fas'ta, homozigot, heterozigot ve kompozit heterozigot dâhil olmak üzere çeşitli durumlarda çeşitli yapısal hemoglobin varyantları belgelenmiştir. Bu varyantlar ya başka bir varyantla birlikte ya da β veya α talasemi ile birlikte bulunur. Literatürde dokuz β-globin varyantının, üç α-globin varyantının (Hb Philadelphia, Hb Groene Hart ve Hb Dunn varyantları), bir γ varyantının ve bir γ triplikasyonunun varlığı bildirilmektedir (Tablo 1). Ayrıca dört kompozit heterozigot birliktelik tanımlanmıştır. Bunlardan üçü β-globin varyantlarını ve talasemileri içerir (Baklouti ve diğerleri, 1987; Mears ve diğerleri, 1981; Delanoe-Garin ve diğerleri, 1985), bir ilişki ise β-globin varyantı ve a-globin varyantını birleştirir (Hb). O –Arab /Hb Dunn) (Baklouti ve diğerleri, 1988). Tablo 1'de gösterildiği gibi, çeşitli yapısal hemoglobin varyantları belgelenmiş olmasına rağmen, iki önemli özelliğin vurgulanması gerektiğine dikkat edilmelidir. İlk olarak, bu varyantlar ağırlıklı olarak Fas'ın kuzeybatı bölgelerinde yoğunlaşmıştır; Kenitra ve Larache, hemoglobinopatiler, özellikle de orak hücreli anemi için odak noktaları görevi görmektedir. Bu durum güney bölgelerdeki talasemi prevalansının daha yüksek olmasıyla tezat teşkil etmektedir. İkinci olarak, iki hemoglobin varyantı baskındır: %1 ile %88 arasında değişen sıklıklarla HbS ve bunu %0,5 ile %10 arasında değişen HbC takip eder (Dahmani ve diğerleri, 2017; Alaoui ve diğerleri, 2020; Agoumi ve Sebar, 2003; Elmachtani Idrissi ve diğerleri, 2012).

## TALASEMİ

Talasemi, hemoglobin molekülünün iki globin zincirinden birinin, a-globin geninin (MIM *141800 ve MIM *141850) ve β-globin geninin (MIM* 141900) azalmış ekspresyonundan kaynaklanan heterojen bir hemoglobin hastalıkları grubunu temsil eder. Bu azalma, patofizyolojik mekanizmanın

temelini oluşturan α:β zincir oranında bir dengesizliğe yol açmaktadır (Sabath, 2017). Etkilenen globin zincirine bağlı olarak α-talasemi ve β-talasemi arasında ayrım yaparız.

## α-TALASEMİ

α-talasemi vakalarının çoğunluğu gen delesyonlarından kaynaklanırken geri kalan vakalar nokta mutasyona bağlanmaktadır. 4 a-globin geninin varlığı, özellikle bu alfa genlerinden yalnızca bir veya ikisinin etkilendiği durumlarda, a-talaseminin tespitini zorlaştırır. Bu nedenle, α-talaseminin sıklığı muhtemelen olduğundan az tahmin edilmektedir; çünkü klinik semptomlar daha hafif veya hatta asemptomatik olabilir, bu da tanıyı daha zor hale getirir ve özel genetik testler gerektirir (Piel & Weatherall, 2014). Gerçekten de, Fas toplumunda α-talasemi vakalarını tanımlayan sadece birkaç rapor bulunmaktadır. Bu çalışmalarda α-talaseminin %0,36 ila %44 arasında değişen farklı sıklığı rapor edilmiştir. Bu varyasyon muhtemelen coğrafi bölgeye veya incelenen popülasyonların özelliklerine atfedilmektedir (Dahmani ve diğerleri, 2017; Agoumi ve Sebar, 2003). Bu çalışmalar arasında sadece iki rapor α-talaseminin moleküler yönünü vurgulamıştır. Kordon kanı örneği üzerinde yapılan ilk çalışmada Hb-Bart sıklığının %2,2 olduğu ortaya çıktı. İkinci raporda β-talasemi ile birliktelik gösteren aşağıdaki genotipler tanımlanırken: (_α3.7/_α3.7), (_α3.7/αα) ve (_α3.7/ααα) (Lemsaddek ve diğerleri, 2003; Agoumi & Sebar, 2003). Şu ana kadar Fas popülasyonunda HBA1/HBA2 genlerinde herhangi bir nokta mutasyon tanımlanmamıştır.

## β-TALASEMİ

α-talaseminin aksine, β-talasemi vakalarının yaklaşık %95'i nokta mutasyonlarının sonucudur. β-talasemiler en yaygın olarak taşıyıcıların prevalansının nispeten yüksek olduğu Akdeniz, Orta Doğu ve Güney Asya'daki bireylerde görülmektedir. Fas'ta β-talasemi prevalansı %0,83 ila %3 arasında değişmektedir (Agouti ve diğerleri, 2007; Agoumi ve Sebar, 2003).

β-talasemi varyantlarının spektrumu oldukça heterojendir ve beklendiği gibi Fas popülasyonunda yürütülen çeşitli çalışmalarda tanımlanan varyantların, bir mRNA veya bir fonksiyonel protein sentezi için gerekli tüm süreci etkileyen gen boyunca dağıldığını vurgulamak önemlidir. Aşağıdaki genel bakış, β-talaseminin, β-globin genindeki ağırlıklı olarak tek nükleotid varyantı (SNV) olmak üzere birçok farklı türde moleküler anormallikten kaynaklandığını vurgulamaktadır (Tablo 2). Fas popülasyonunda β-talaseminin moleküler araştırması, aşağıdaki gibi kategorize edilebilecek yaklaşık 28 patojenik varyantı tanımlayarak yüksek bir moleküler heterojenliğe işaret etmektedir: kodlama bölgesinde dört anlamsız ikame ve beş (5) çerçeve kayması silinmesini içeren dokuz (9) varyant. Bu varyantlar, anlamsız aracılı mRNA bozunması olarak bilinen mekanizma yoluyla protein üretiminin kaybına veya mutasyona uğramış mRNA'nın bozulmasına neden olur (Khajavi ve diğerleri, 2006). β-talasemi hastalarının çoğunluğunun (>%58, %15,5 ila %71,15 arasında değişen) bu özel moleküler anormallikleri sergilediğini belirtmekte fayda var. İkinci grup varyant (toplamda 17), mRNA birleştirmeyi etkileyen ve intron ve promotör bölgelerinde yer alan varyantlardan oluşur. Bu varyantlar β-talasemi vakalarının %34'ünden fazlasını oluşturur. Son açıklanan varyant son derece nadirdir, vakaların yalnızca %1,5'inde meydana gelir ve poliadenilasyon bölgesini etkileyerek β-globin mRNA'nın kuyruğunda kusura yol açar. Haplotip analiziyle ilgili olarak, en yaygın üç varyant olan C39 (C>T), FSC8 (-AA) ve IVS-I-1'in (G>A) şu potansiyel kökenleri önerdiğini belirtmek gerekir: Fenike, Kartaca veya Roma kökenli; Orta Doğu ve Türk kökenli; ve son olarak sırasıyla Berberi kökenli.

## SONUÇ

Fas'ta yapısal hemoglobin varyantları, tanımlanan 14 varyantla önemli ölçüde heterojenlik sergiler ve HbS, HbC ve HbO-Arab gibi yaygın varyantları içerir. Benzer şekilde, β-talasemi de iyi belgelenmiştir ve oldukça heterojen bir mutasyon spektrumu göstermektedir. Ancak α-talasemi ile ilgili bilgimiz özellikle görülme sıklığı ve moleküler kökenleri açısından oldukça sınırlıdır. Fas'ta hemoglobinopatiler bir halk sağlığı sorunu oluşturmasına rağmen, ulusal ölçekte hemoglobinopatilerin ve taşıyıcıların yaygınlığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Sonuç olarak, kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına ve ulusal bir kayıt sisteminin oluşturulmasına acil ihtiyaç vardır. Bu tür önlemler, hemoglobinopatilerin yaygınlığının azaltılmasında ve bir taşıyıcı tarama programının uygulanmasında ve özellikle doğum öncesi veya preimplantasyon için uygun genetik danışmanlığın uygulanmasında önemli bir rol oynayabilir.

***Tablo 1.*** *Fas toplumunda tanımlanmış yapısal hemoglobin varyantları*

| Globin genes | Hemoglobin Variant | Ethnic background | Reference |
|---|---|---|---|
| β-Globin | Hb S | African, American Indian, | (Mears et al., 1981; Giordano et al., 1998) |
| | Hb C | African | (Giordano et al., 1998) |
| | Hb Tsukumi | Japanese, Moroccan | (North et al., 2001) (Oribe et al., 2000) |
| | Hb Casablanca | Moroccan | (Wajcman, Drupt, et al., 2000) |
| | Hb D-Punjab | Australian, Chinese, Dutch, English, Greek, Indian, Pakistani, Turkish | (Chami et al., 1994) |
| | Hb Hofu | African, Indian, Japanese, Spanish | (Chami et al., 1994) |
| | Hb Kenitra | Moroccan, Black | (Chami et al., 1994) |
| | Hb O-Arab | African-American, Arabian, Egyptian | (Chami et al., 1994) |
| | Hb Pyrgos | African, Greek, Italian, Japanese | (Chami et al., 1994) |
| α-Globin | Hb G-Philadelphia | African, Chinese, Italian | (Verhoeven & Van Ros, 1968) |
| | Hb Dunn | African, Indian, Moroccan | (Baklouti et al., 1988) |
| | Hb Groene Hart | Italian, Moroccan | (Harteveld et al., 2002; Giordano et al., 2007) |
| γ Globin | triplication γ globine | - | (Liu et al., 1988) |
| | Hb F-Ouled Rabah | Algerian | (Wajcman, Borensztajn, et al., 2000) |

***Tablo 2.*** *Fas toplumunda beta globin varyantlarının, lokalizasyonlarının ve ilgili haplotiplerinin dağılımı*

| Region | | Molecular basis of mutation | Common Name | Ethnic background | Phenotype | Haplotype | (Lemsaddek et al., 2003) | (Lemsaddek et al., 2004) | (Agouti et al., 2007) | (Agouti et al., 2008) | (Belmokhtar et al., 2022) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Coding region | | Nonsens mutation | C39 (C>T) | Mediterranean | $\beta^0$ | I, II, Nd | 15,5 | 26,2 | 28,05 | 26,58 | 71,15 |
| | | | C37 (G>A) | Saudi Arabian | $\beta^0$ | VII, I | 2 | 1 | - | 3,16 | - |
| | | | C24 (T>A) | African American | $\beta^{++}$ | IX | - | - | 2,44 | 0,63 | - |
| | | | C30 (G>C) | North Africa | $\beta^0$ | - | - | 0,5 | - | - | - |
| | | Frame shift deletion | FSC8 (-AA) | Mediterranean | $\beta^0$ | IV, VI, VII | 15,5 | 9,6 | 21,95 | 13,19 | - |
| | | | FSC6 (-A) | Mediterranean | $\beta^0$ | IX, III, | 10 | 13,3 | 9,76 | 5,7 | 3,85 |
| | | | FSC16 (-C) | Asian | $\beta^0$ | - | - | 2,6 | - | - | - |
| | | | FSC5 (-CT) | Mediterranean | $\beta^0$ | III | - | - | - | 1,27 | 5,77 |
| | | | C39/38 (-C) | Czechoslovak | $\beta^0$ | - | - | - | - | - | 3,85 |
| | | Polyadenylation signal defects | PolyA (T>C) | African American | $\beta^{++}$ | - | 2 | 1 | - | - | - |
| Non coding region | Intron I | Splice junction mutations | IVS-I-1 (G>A) | Mediterranean | $\beta^0$ | V, IV, XI | 13 | 8,5 | 7,32 | 5,06 | 1,92 |
| | | | IVS-I-2 (T>C) | African American | $\beta^0$ | II, IX | 3 | 2,1 | 1,22 | 5,06 | - |
| | | | IVS-I-2 (T>G) | Tunisian | $\beta^0$ | IX | - | 0,5 | - | 3,16 | - |
| | | Reduces the effectiveness of the normal splice | IVS-I-5 (G>T) | Mediterranean | $\beta^+$ | - | - | 0,5 | - | - | - |
| | | | IVS-I-6 (T>C) | Mediterranean | $\beta^+$ | VI, VII | 14 | 13,9 | 2,44 | 3,16 | - |
| | | Splicing site mutation | IVS-I (25 bp del) | Middle East | $\beta^0$ | IX | 1 | 0,5 | - | 1,27 | - |
| | | Cryptic splice site mutations | IVS-I-110 (G>A) | Mediterranean | $\beta^+$ | I, II | 2 | 3,2 | - | 5,7 | 3,85 |
| | | | IVS-I-130 (G>A) | Egyptian | $\beta^0$ | - | 1 | 0,5 | - | - | - |
| | Intron II | Splice junction mutations | IVS-II-1 (G>A) | Mediterranean | $\beta^0$ | III | 1 | 3,2 | 2,44 | 2,5 | 1,92 |
| | | Cryptic splice site mutations | IVS-II-726 (A>G) | Moroccan-Italian | $\beta^{++}$ | IX | - | - | - | 1,27 | - |
| | | | IVS-II-745 (C>G) | Mediterranean | $\beta^+$ | VII | 1 | 0,5 | 10,98 | 7,6 | - |
| | Promoter | Binding transcription factor | -28 (A>G) | African American | $\beta^+$ | I | 1 | - | - | - | - |
| | | | -28 (A>C) | Kurdish, Spanish | $\beta^+$ | - | - | 1,6 | - | 1,9 | - |
| | | | -29 (A>G) | African American | $\beta^+$ | II, VI, IX, 3black, C | 6 | 4,2 | 8,54 | 6,33 | 3,85 |
| | | | -56 (G>C) | North Africa | $\beta^{++}$ | - | - | - | - | - | 1,92 |
| | | | -101 (C>T) | Mediterranean | $\beta^{++}$ | - | 1 | 0,5 | - | - | - |
| | | | -190 (G>A) | Moroccan | $\beta^{++}$ | XI | - | - | - | 0,63 | - |

## KAYNAKÇA


1. Agoumi, N. B., & Sebar, A. (2003). Les hémoglobinopathies au Maroc. *Archives de Pédiatrie*, *10*(7), 654-655. https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)00294-X
2. Agouti, I., Badens, C., Abouyoub, A., et al. (2007). Genotypic Correlation Between Six Common β-Thalassemia Mutations and the *Xmn* I Polymorphism in the Moroccan Population. *Hemoglobin*, *31*(2), 141-149. https://doi.org/10.1080/03630260701285050
3. Agouti, I., Badens, C., Abouyoub, A., et al. (2008). Molecular Basis of β-Thalassemia in Morocco : Possible Origins of the Molecular Heterogeneity. *Genetic Testing*, *12*(4), 563-568. https://doi.org/10.1089/gte.2008.0058
4. Alaoui, F. Z., Laghmich, A., Nourouti, N. G., et al. (2020). *Pattern of Hemoglobinopathies : A Cross-sectional Study in North of Morocco*. In Review. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-62915/v1
5. Baklouti, F., Francina, A., Dorléac, E., et al. (1988). Asymptomatic association of hemoglobin Dunn (α6[A4]Asp→Asn) and hemoglobin O-Arab (β121[GH4]Glu→Lys) in a Moroccan man. *American Journal of Hematology*, *27*(4), 253-256. https://doi.org/10.1002/ajh.2830270405
6. Baklouti, F., Francina, A., Dorléac, E., et al. (1987). Association incis of β+-thalassemia and hemoglobin S. *American Journal of Hematology*, *26*(3), 237-245. https://doi.org/10.1002/ajh.2830260305
7. Belmokhtar, I., Lhousni, S., Elidrissi Errahhali, M., et al. (2022). Molecular heterogeneity of β-thalassemia variants in the Eastern region of Morocco. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *10*(8), e1970. https://doi.org/10.1002/mgg3.1970
8. Chami, B., Blouquit, Y., Bardakdjian-Michau, J., et al. (1994). Hemlobin Variants in North Africa. *Hemoglobin*, *18*(1), 39-51. https://doi.org/10.3109/03630269409014144
9. Chbel, F., de Pancorbo, M. M., Martinez-Bouzas, C., et al. (2003). [Polymorphism of six Alu-insertions in residents of Morocco : Comparative study in Arab and Berber populations and residents of Casablanca]. *Genetika*, *39*(10), 1398-1405.
10. Dahmani, F., Benkirane, S., Kouzih, J., et al. (2017). Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : Étude autour du cas index: étude transversale descriptive. *Pan African Medical Journal*, *27*. https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.150.11477
11. Delanoe-Garin, J., Arous, N., Blouquit, Y., et al. (1985). Hemoglobin Kenitra $\alpha_2 \beta_2$ 69 (E13) Gly→Arg. A new β Variant of Elevated Expression Associated with α-Thalassemia, Found in a Moroccan Woman. *Hemoglobin*, *9*(1), 1-9. https://doi.org/10.3109/03630268508996977
12. Elmachtani Idrissi, S., El Omri, N., El Jaoudi, R., et al. (2012). Hémoglobinopathie O Arab homozygote dans une famille marocaine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, *27*(5), 268-271. https://doi.org/10.1016/j.immbio.2012.05.002
13. Giordano, P. C., Harteveld, C. L., Heister, A. J. G. M., et al. (1998). The Molecular Spectrum of Beta-Thalassemia and Abnormal Hemoglobins in the Allochthonous and Autochthonous Dutch Population. *Public Health Genomics*, *1*(4), 243-251. https://doi.org/10.1159/000016170
14. Giordano, P. C., Zweegman, S., Akkermans, N., et al. (2007). The First Case of Hb Groene Hart [α119(H2)Pro→Ser, *C* CT→ *T* CT (α1)] Homozygosity Confirms That a Thalassemia Phenotype Is Associated with this Abnormal Hemoglobin Variant. *Hemoglobin*, *31*(2), 179-182. https://doi.org/10.1080/03630260701289490
15. Hami, H., Attazagharti, N., Soulaymani, A., et al. (2005). Homogamie dans la Région du Gharb-Chrarda-Béni Hssen (MAROC). Une enquête prospective (Juin 2003-Février 2004). *Antropo*, *9*, 51-60.
16. Harich, N., Esteban, E., Chafik, A., et al. (2002). Classical polymorphisms in Berbers from Moyen Atlas (Morocco) : Genetics, geography, and historical evidence in the Mediterranean peoples. *Annals of Human Biology*, *29*(5), 473-487. https://doi.org/10.1080/03014460110104393
17. Harteveld, C. L., Delft, P. V., Plug, R., et al. (2002). Hb Groene Hart : a new pro→ser amino acid substitution at position 119 of the **α** 1-globin chain is associated with a mild **α** -thalassemia phenotype. *Hemoglobin*, *26*(3), 255-260. https://doi.org/10.1081/HEM-120015029
18. Jaouad, I. C., Elalaoui, S. C., Sbiti, A., et al. (2009). Consanguineous marriages in morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. *Journal of Biosocial Science*, *41*(5), 575-581. https://doi.org/10.1017/S0021932009003393
19. Khajavi, M., Inoue, K., & Lupski, J. R. (2006). Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. *European Journal of Human Genetics*, *14*(10), 1074-1081. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201649
20. Lemsaddek, W., Picanço, I., Seuanes, F., et al. (2003). Spectrum of β thalassemia mutations and HbF levels in the heterozygous Moroccan population : β Thal Mutations and HbF Levels in Morocco. *American Journal of Hematology*, *73*(3), 161-168. https://doi.org/10.1002/ajh.10358
21. Lemsaddek, W., Picanço, I., Seuanes, F., et al. (2004). The β-Thalassemia Mutation/Haplotype Distribution in the Moroccan Population. *Hemoglo-*

*bin*, *28*(1), 25-37. https://doi.org/10.1081/HEM-120028884

22. Liu, J. Z., Gilman, J. G., Cao, Q., et al. (1988). Four categories of gamma-globin gene triplications : DNA sequence comparison of low G gamma and high G gamma triplications. *Blood*, *72*(2), 480-484.
23. Mears, J. G., Beldjord, C., Benabadji, M., et al. (1981). The sickle gene polymorphism in North Africa. *Blood*, *58*(3), 599-601.
24. North, M. L., Duwig, I., Riou, J., et al. (2001). Hb Tsukumi [β117(G19)His →Tyr] found in a moroccan woman. *Hemoglobin*, *25*(1), 107-110. https://doi.org/10.1081/HEM-100103076
25. Oribe, Y., Hamaguchi, K., Kusuda, Y., et al. (2000). Hb Tsukumi [β117(G19)His→Tyr] : A New Hemoglobin Variant Found in a Japanese Male. *Hemoglobin*, *24*(2), 117-123. https://doi.org/10.3109/03630260009003430
26. Piel, F. B., & Weatherall, D. J. (2014). The α-Thalassemias. *New England Journal of Medicine*, *371*(20), 1908-1916. https://doi.org/10.1056/NEJMra1404415
27. Sabath, D. E. (2017). Molecular Diagnosis of Thalassemias and Hemoglobinopathies. *American Journal of Clinical Pathology*, *148*(1), 6-15. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx047
28. Talbi, J., Khadmaoui, A. E., Soulaymani, A. E.-M., et al. (2007). Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé. *Antropo*, *15*, 1-11.
29. Verhoeven, L., & Van Ros, G. (1968). [G Philadelphia and G-2 variants of hemoglobin in a Moroccan immigrant in Belgium]. *Annales Des Societes Belges De Medecine Tropicale, De Parasitologie, Et De Mycologie*, *48*(2), 225-235.
30. Wajcman, H., Borensztajn, K., Riou, J., et al. (2000). Two New $^{G}\gamma$ Chain Variants : Hb F-Clamart [γ17(A14)Lys→Asn] and Hb F-Ouled Rabah [γ19(B1)Asn→Lys]. *Hemoglobin*, *24*(1), 45-52. https://doi.org/10.3109/03630260009002273
31. Wajcman, H., Drupt, F., Henthorn, J. S., et al. (2000). Two new Variants with the Same Substitution at Position β122 : Hb Bushey [β122(GHS)Phe→Leu] and Hb Casablanca [β65(E9)Lys→Met;β122(GHS)Phe→Leu]. *Hemoglobin*, *24*(2), 125-132. https://doi.org/10.3109/03630260009003431

**Yazışma Adresi**
Redouane Boulouız
Genetics Unit, Medical Sciences Research Laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy, University Mohammed Premier, Oujda, Morocco.
Mail : rboulouiz@gmail.com

# ARAP ÜLKELERİNDE HEMOGLOBİNOPATİLER (ORAK HÜCRE HASTALIKLARI & TALASEMİ)

*Ahmed Badr[1*], Mohamed Yassin[2*]*
*[1] College of Medicine, QU Health, Qatar University, Doha 2713, Qatar.*
*[2] Hematology Section, Medical Oncology, National Center for Cancer Care and Research, Hamad Medical Corporation, Doha 3050, Qatar.*
** Correspondence: A.B., ab1906092@qu.edu.qa; M.Y., yassinmoha@gmail.com*

## ÖZET

Orak hücre hastalığı ve talasemi dâhil olmak üzere hemoglobinopatiler, çoğu Arap ülkesinde değişen yaygınlık oranları ve genetik özelliklerle karakterize edilen yaygın otozomal resesif hastalıklardır. Orak hücre hastalığı, kırmızı kan hücrelerini etkileyen, dokuların oksijenlenmesinde eksikliğe neden olan bir grup kalıtsal hastalıktır. Orak hücre hastalığının klinik seyri ve belirgin komplikasyonları etnik köken ve bölgesel farklılıklardan etkilenmektedir. β-talasemi neredeyse tüm Arap ülkelerinde çok çeşitli oranlarda mevcuttur; taşıyıcılık oranları %1 ile %11 arasında değişmektedir ve değişen mutasyonlarla birliktedir. α-talasemiler aynı zamanda Arap ülkelerinin çoğunda da yaygındır; görülme sıklığı %1 ile %58 arasında değişmektedir ve en yüksek oranlar Körfez ülkelerinde rapor edilmektedir. Yeni tedavilerle hemoglobinopatilerin tedavisindeki son gelişmeler Batı toplumuna tanıtılıyor. Ancak bu tedavilerin birçoğu henüz Arap popülasyonunda kullanılmamaktadır. Farklı hemoglobin bozukluklarının genetik varyasyonlarını bölgesel olarak anlamak, yeni tedavilerin kullanımını öngörmek için önemlidir. Bu bozuklukların yüksek yaygınlığına rağmen, birçok Arap ülkesi kapsamlı ve güncel bakım ve önleme hizmetleri sağlamada önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Zorluklar öncelikle hemoglobinopatilerin gerçek kapsamı, sağlık sonuçları ve ekonomik etkileriyle ilgili doğru veri eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Toplum düzeyinde bakım ve önleme girişimlerine öncelik verilmesinin önemini vurgulamak için bu derleme, Arap ülkelerinde orak hücre hastalığı ve talasemi dâhil olmak üzere hemoglobinopatilerin epidemiyolojik görünümünü göstermeyi amaçlamaktadır. Ayrıca bölgede bu koşullarla ilişkili en yaygın genetik mutasyonları da vurgulamaktadır. İlgili moleküler anormalliklere dair farkındalık kazanmak, bu bozukluklara yönelik teşhis testlerinin ve yönetim protokollerinin geliştirilmesine ve iyileştirilmesine olanak tanır.

**Anahtar Kelimeler:** hemoglobinopatiler, epidemiyoloji, prevalans, orak hücre hastalığı, β-talasemi, α-talasemi, Arap, Arap ülkeleri

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler, globin zincirlerindeki niteliksel ve niceliksel değişikliklerle karakterize, yaygın otozomal resesif hastalıklardır. Orak hücre hastalığı (OHA), hemoglobin (Hb)S'nin varlığıyla işaretlenen niteliksel anormalliğin en yaygın örneklerinden biridir [1]. OHA hemoglobin beta alt birimindeki (β6(A3)Glu→Val) otozomal resesif genetik mutasyonlarla işaretlenir [2]. Bu genetik değişiklikler, dokulara oksijen taşınmasını tehlikeye sokan eritrositlerin deforme olmasına yol açarak oraklaşmaya, sertliğe ve küçük damar kanallarının tıkanmasına neden olur [3,4]. OHA ile ilişkili hemoliz ve intravasküler RBC kümelenmesi, doku nekrozu, büyümede gecikme, akut göğüs sendromu, kronik böbrek hastalığı, dalak enfarktüsü ve çoklu organ hasarı dâhil olmak üzere yüksek morbidite ve mortalite oranlarına katkıda bulunan birçok komplikasyona neden olur [5]. OHA birçok alt gruba ayrılır: orak hücreli anemi (HbSS), hemoglobin SC hastalığı (HbSC) ve hemoglobin orak-beta-talasemi (beta-talasemi pozitif veya beta-talasemi negatif) [2-4].

OHA'nın en yüksek prevalansı Sahra Altı Afrika, Güney Asya, Orta Doğu ve Akdeniz'i kapsayan bölgelerde gözlenmektedir ve her yıl dünya genelinde 300.000 ila 400.000 yenidoğanın etkilendiği tahmin edilmektedir [2, 6-8]. Dikkat çekici bir şekilde, bir analiz OHA prevalansında farklılıklar ortaya çıkardı; oranlar Afrika'da Avrupa'ya kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Küresel OHA yükünün 2050 yılına kadar %30'a kadar artması beklenmektedir [7]. OHA yönetimi, erken tanı için evrensel yenidoğan taramasını içeren çok yönlü bir süreçtir [9, 10]. Hidroksiüre, L-glutamin gibi mevcut tıbbi müdahaleler ve crizanlizumab ve voxelotor gibi yeni ortaya çıkan tedaviler komplikasyonları azaltmayı amaçlamaktadır [5]. Kan transfüzyonu ve ağrı yönetimi, semptomatik OHA hastaları için ek destekleyici tedavidir [11, 12]. Ancak yetişkinlerde için güncel bir tedavi mevcut değildir. Kemik iliği nakli pediatrik hastalarda ümit vaat ederken, gen terapisi klinik deneylerde olmasına rağmen gelecek için potansiyel sunmaktadır [5]. Daha iyi tedavi seçenekleri ve hasta bakımı için dünyanın farklı bölgelerindeki OHA nin genotipik ve fenotipik yönlerini kapsamlı bir şekilde anlamak çok önemlidir.

Öte yandan, en yaygın kantitatif anormallikler, α- veya β-globin zincirlerinin sentezinde bir azalma veya yokluğu içerir ve sırasıyla α- ve β-talasemi ile sonuçlanır. Otozomal resesif bir kronik hemolitik anemi olan beta-talasemi, azalmış hemoglobin seviyeleri ve bozulmuş kırmızı kan hücreleri (RBC) üretimi ile karakterizedir [13, 14]. Bu durum, a-globin zincirleriyle birlikte hemoglobin sentezi için kritik olan β-globin zincir sentezinin azalması veya yokluğundan kaynaklanır. β-talaseminin temelinde, bilinen 200'den fazla mutasyon içeren, kromozom 11 üzerindeki HBB genindeki mutasyonlar yatmaktadır [15, 16]. Varyantlar β0 (β geninin inaktivasyonu nedeniyle β-globin üretimini tamamen ortadan kaldıran) ve β+ veya β++ (sessiz) talasemi gibi β-zinciri üretiminin azalma derecesine göre kategorize edilen diğer mutasyonlar olarak sınıflandırılır. ] B0-thal, başlatma kodonu, yanlış, nonsense, ek yeri bağlantısı ve çerçeve kayması mutasyonları dâhil olmak üzere farklı mutasyonlara dayanır [15]. B+- ve B++- talasemi esas olarak hem promoterdeki hem de 5'/3'-UTR'lerdeki mutasyondan kaynaklanır [15]. β-globin üretimindeki uzun süreli azalma, β-thal farklı spektrumları arasında değişen klinik tablolara yol açmaktadır [13]. Dünya çapında β-thal, düşük gelirli ülkelerde en yaygın olan önemli bir sağlık sorunudur [17, 18]. Yılda toplam 80 milyon kişinin hastalığın taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (17). Arap ülkeleri arasında β-thal, taşıyıcılık sıklığı %1 ile %11 arasında değişen yüksek bir prevalansa sahiptir [1].

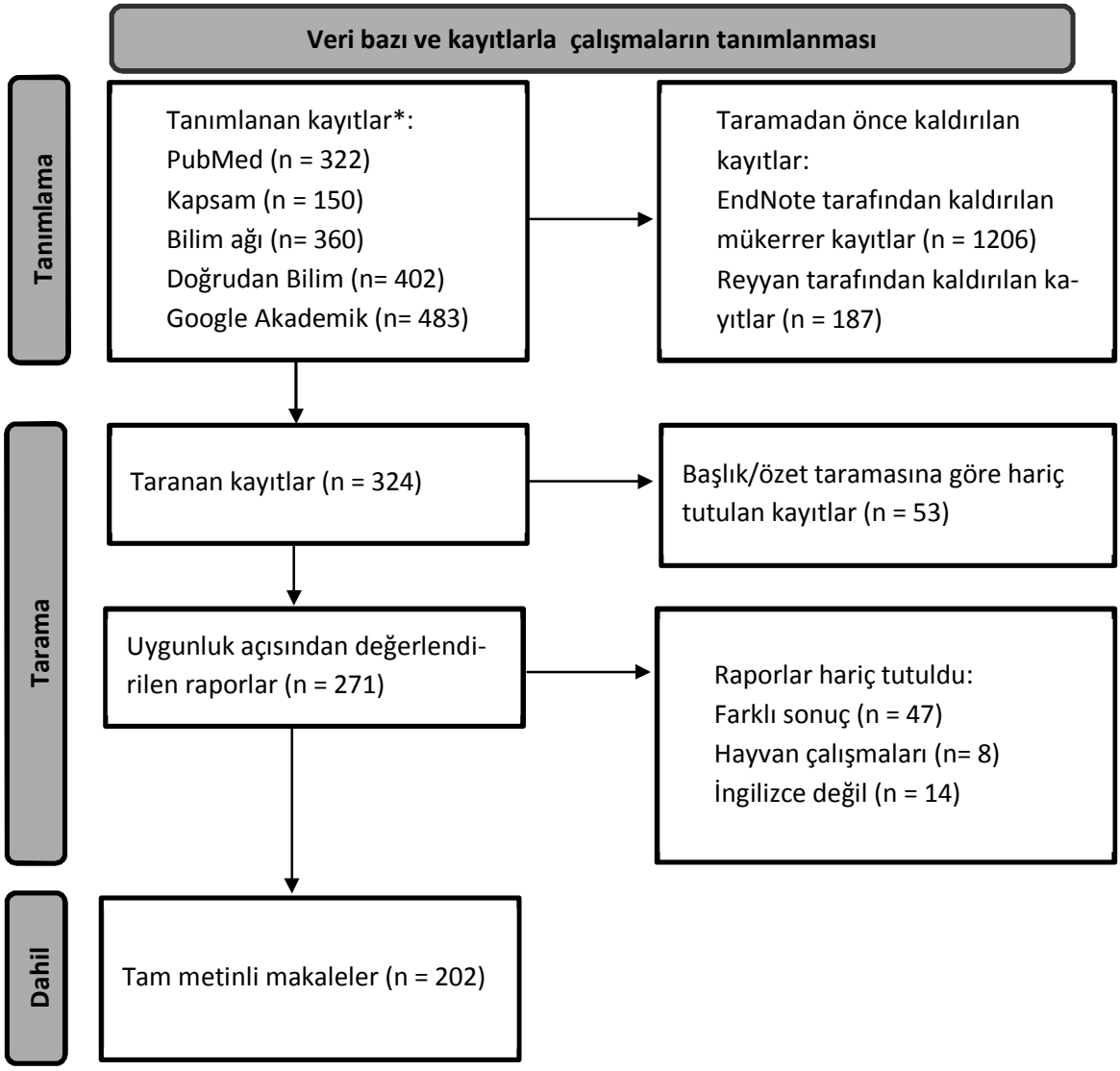
β-talasemi dört farklı gruba ayrılabilir: β-thal major, β-thal intermedia, β-thal minör ve sessiz β-thal [15]. İlk olarak, talaseminin en şiddetli belirtisi olan β-tal majör, şiddetli anemi ve iskelet deformiteleri ile kendini gösterir ve hayatta kalmak için düzenli kan transfüzyonu gerektirir. Çoğu β-tal majör vaka, β0 aleli için homozigot olmaktan (β0/β0) kaynaklanır, daha az vaka ise bileşik heterozigotluktan (β+/β0) kaynaklanır [19]. İkinci olarak, β-thal intermedia majör ve minör sunumlar arasında yer alır. Hastalar β+ aleli (β+/β+) için homozigot veya β0 ve β+ (β0/β+) için bileşik heterozigot olabilir [19, 20]. β-thal intermedia'nın fenotipik spektrumu hafiften şiddetli anemiye kadar değişir ve bazen kan transfüzyonunu gerektirir. Bu ara form, tek bir dominant β0 aleli (β0/BN) taşıyan heterozigot bireylerde, eş zamanlı alfa-talasemi ortak kalıtımı olan β0 (β0/β0) için homozigot bireylerde veya baskın β0 (β0/BN) taşıyan heterozigot veya üçlü ortak kalıtımın yanı sıra resesif bir β+ alel (β+/BN) bireylerde gözlenir.[19, 20]. Bununla birlikte, β-thal intermedia'nın karmaşık genotip-fenotip korelasyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu arada, tek bir β0 veya β+ aleli miras alan β-thal minör hastalar genellikle asemptomatik kalır. Bununla birlikte, laboratuvar sonuçları Hb A2 seviyelerinin yükseldiğini ve mikrositoz ve hipokrominin azaldığını göstermektedir. Hastalığın son ve en hafif türü sessiz β-thal'dir. Bu formun taşıyıcıları, heterozigot bir β++ aleline (β++/BN) sahiptir ve tipik olarak normal RBC'ler ve Hb A2 seviyeleri sergiler [16].

Hemoglobinopatilerin yüksek yaygınlık oranlarına rağmen, çok sayıda Arap ülkesi kapsamlı ve güncel bakım ve önleme hizmetlerinin sağlanmasında önemli zorluklarla boğuşmaktadır. Bu zorluklar öncelikle hemoglobinopatilerin gerçek boyutu, sağlık üzerindeki etkisi ve ekonomik yüküne ilişkin yetersiz veriden kaynaklanmaktadır. Toplum düzeyinde bakım ve önleme programlarının uygulanmasına yönelik önceliklerin belirlenmesi gerekliliğinin altını çizmek amacıyla bu derleme, Arap ülkelerindeki hemoglobinopatilerin (SCD ve talasemi) epidemiyolojik yapısını tasvir etmeyi ve bölgede bu hastalıklarla ilişkili en yaygın genetik mutasyonla-

rın altını çizmeyi amaçlamaktadır. İlgili moleküler kusurların anlaşılması, bu bozukluklara yönelik teşhis testlerinin ve yönetim protokollerinin geliştirilmesine ve iyileştirilmesine olanak sağlar.

## YÖNTEMLER

Bu incelemenin arama stratejisi, PubMed'in Tıbbi Konu Başlıkları (MeSH) terimlerinin yanı sıra diğer başlık ve özet anahtar sözcükleri aracılığıyla oluşturulmuştur. Hemoglobinopatileri, özellikle talasemi ve OHA'yi ve bunların Arap ülkelerindeki yaygınlığını tartışan İngilizce yayınlanmış tüm ilgili inceleme makalelerini dâhil etmek için, arama terimleri Arap ülkesinin adının yanı sıra şu arama terimlerini içeriyordu: "hemoglobinopatiler", "Beta Talasemi" , "Alfa Talasemi", "Talasemi", "Orak Hücre Hastalığı", "Orak Hücreli Anemi", "SCD", "SCA", "Hemoglobin S Hastalığı", "HbS Hastalığı", "Anemi, Orak Hücreli", "Hemoglobin S/O", "orak/ beta-talasemi", "SC/SD", "HbSS", "HbSC", "HbSβ+", "HbSβ0", "HbSD", "HbSE", "HbSO Arab", " HBS Umman", "Arap", "Orta Doğu", "Arap Yarımadası", "Körfez ülkeleri", "Kuzey Afrika", "Arap Dünyası", "Arap Nüfusu", "Orta Doğu", "Epidemiyoloji", "yaygınlık" " ve "insidans". Bu çalışmada herhangi bir dil veya zaman dilimi kısıtlaması yoktur. Araştırma konumuzla ilgili kapsamlı bir dizi makaleye erişmeyi amaçlayan, başlangıçtaki arama stratejimizi Embase, Science Direct, Scopus, Web of Science ve Google Akademik'e dönüştürmek için çok dilli bir çevirmen kullandık [21]. Bu arama süreci aracılığıyla belirlenen tüm sonuçlar, mükerrer girişleri otomatik olarak kaldıran EndNote'a aktarıldı. Geriye kalan çalışmalar daha sonra Rayyan'a aktarıldı ve burada kalan kopyalar manuel olarak çıkarılarak tarama süreci başlatıldı.




***Resim 1.*** *Liteartür tarama işlemlerinin şematik gösterimi*

Bu derleme yalnızca Arap bölgesindeki hemoglobinopatilerin (SCD ve talasemi) epidemiyolojisini ve ilişkili genetik mutasyonları yönlendiren çalışmaları içermektedir. Bu incelemenin dışında tutulan çalışmalar şunlardır: (1) hayvan çalışmaları, (2) İngilizce olmayan makaleler ve (3) bulgularında Arap bölgesine odaklanmayan çalışmalar. Arama stratejisi, beş veri tabanının tamamında toplam 1717 makale üretti. Tüm çalışmalar EndNote'a aktarıldı ve burada 1206 kopya tespit edildi ve otomatik olarak kaldırıldı. Makaleler daha sonra Rayyan'a aktarıldı ve burada ek 187 kopya silindi. Uygunluk değerlendirmesi süreci Rayyan kullanılarak gerçekleştirildi. Toplam 271 çalışma uygunluk kriterlerini karşılamak üzere değerlendirildi; yalnızca 202 çalışma dâhil edilme kriterlerini kontrol etmeyi başardı ve bu incelemeye dâhil edildi. Şekil 1, tanımlama, seçme ve dâhil etme süreçlerinin şematik bir sunumunu göstermektedir. Derlenen çalışmalar, Arap bölgesindeki yaygın hemoglobinopatilerin epidemiyolojik yönünü ilişkili genetik mutasyonlarla tanımlamak için kapsamlı bir şekilde değerlendirildi ve gözden geçirildi. Derlenen çalışmaların sayısının fazla olması nedeniyle tüm çalışmaların özet tablosunu oluşturmak mümkün olmadı.

## SONUÇLAR

Arap ülkelerinde OHA nin epidemiyolojik profili açısından, HbS geninin prevalansı, sıtma geçmişi olan veya mevcut sıtma endemisitesinin olduğu bölgelerde nesiller boyunca artmıştır [1]. Bunun nedeni HbS genini taşıyan bireylerin falciparum sıtmasına karşı seçici bir avantaja sahip olmasıdır. Ancak popülasyonların hareketi, HbS geninin tipik olarak sıtma salgınlarının yaşanmadığı bölgelere yayılmasında önemli bir rol oynadı. OHA en sık Afrika, Hindistan, Karayipler, Orta Doğu ve Akdeniz'deki kişilerde görülmektedir (1). OHA, öncelikle HbS'nin varlığına bağlı olarak, oksijenden yoksun bırakıldığında kırmızı kan hücrelerinin orak şeklini alma eğiliminde olduğu bir durumdur [5]. Bu, bir kişide orak hücreli anemi-SS olarak bilinen HbS geninin iki kopyasına sahip olduğunda veya HbS geninin bir kopyasına ve beta-talasemi geninden birine sahip olduğunda ortaya çıkabilir.

Genel olarak, βS geni beş ana β-globin kümesi haplotipiyle ilişkilidir ve bu da çoklu kökenli bir modele işaret etmektedir [22-29]. Bu haplotipler, menşeli olduklarına inanılan bölgelerin adlarıyla anılmaktadır: Benin (Orta Batı Afrika), Senegal (Batı Afrika), Bantu (Orta, Doğu ve Güney Afrika), Kamerun ve Arap-Hint haplotipleri. Arap Yarımadası ve Hindistan). Bu haplotipler, orak hücreli anemili (OHA) bireylerde hastalığın ciddiyetinin ve HbF (fetal hemoglobin) düzeylerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Arap-Hint ve Senegal haplotipleri, HbS geninin iki kopyasına sahip bireylerde daha yüksek HbF seviyeleri ve daha hafif bir klinik tablo ile ilişkilidir [5]. Buna karşılık, diğer üç haplotip daha düşük HbF seviyeleri ve daha şiddetli klinik semptomlarla bağlantılıdır; Bantu haplotipi ise en şiddetli olanıdır [1].

Araplar arasında beş ana haplotipten üçü, βS mutasyonuyla ilişkili olarak en yaygın olanıdır: Benin, Arap-Hint ve Bantu haplotipleri [22-29]. Diğer iki haplotip daha az yaygındır. Beklendiği gibi bu, Araplar arasında iki ana klinik fenotipin varlığına yol açmaktadır; bunlardan biri daha hafiftir ve Arap-Hint haplotipiyle ilişkilidir, diğeri ise daha şiddetlidir, Benin ve Bantu haplotipleriyle bağlantılıdır [5]. Tablo 1, bu üç ana haplotipin çeşitli Arap ülkelerindeki dağılımını göstermektedir [1]. Doğu Arap Yarımadası'nda Arap-Hint haplotipinin en yaygın olduğu, Doğu Akdeniz ve Kuzey Afrika'daki diğer Arap ülkelerinde ise Benin haplotipinin baskın olduğu açıktır.

Bu dağılım orak hücre mutasyonunun varsayılan kökenleri ile açıklanabilir. Arap-Hint mutasyonunun Hindistan alt kıtasındaki İndus Vadisi'nde ortaya çıktığı ve daha sonra ticaret yolları ve tarihsel etkileşimler yoluyla İran ve Doğu Arap Yarımadası'na yayıldığı düşünülmektedir [22-29]. Öte yandan, Benin haplotipinin Orta Batı Afrika'da ortaya çıktığına ve Sahra ötesi yollarla Kuzey Afrika'ya ve ardından Akdeniz üzerinden Güney Avrupa ve Doğu Akdeniz bölgesine nüfus göçü yoluyla dikey olarak yayıldığına inanılıyor [22-29] . Bir başka olası açıklama ise Afrika'dan Kızıldeniz üzerinden Arap Yarımadası'nın batı kısmına ve oradan da diğer Arap ülkelerine, muhtemelen köle ticareti veya göç yoluyla doğrudan yayılmasıdır [1]. Ancak bu haplotiplerden herhangi birinin bağımsız olarak Araplar arasında ortaya çıkma ihtimalinin göz ardı edilemeyeceğini belirtmek önemlidir.

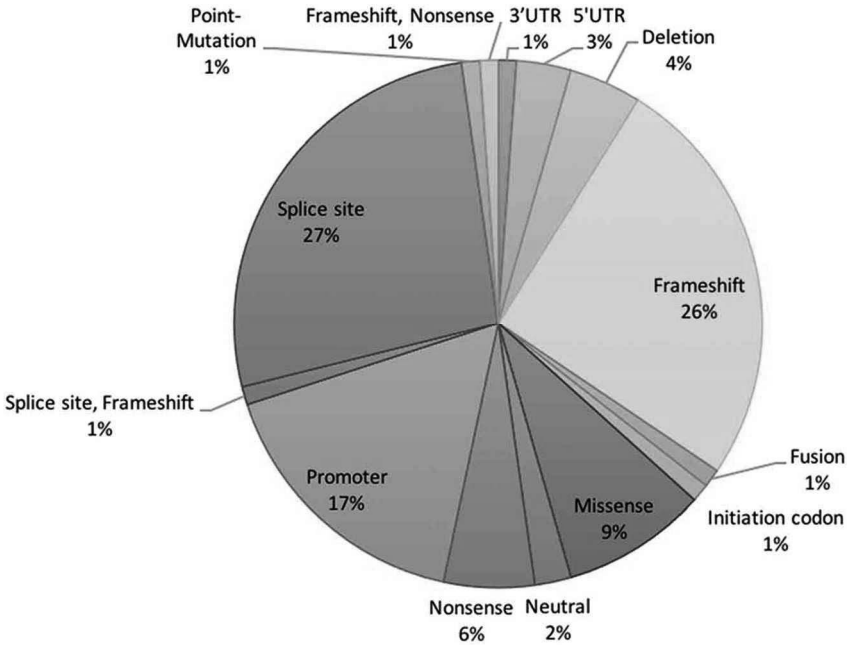
İncelenen çalışmalardan HbSS genotipi, Arap popülasyonunda en yaygın olarak rapor edilen genotip olup, bunu HbSβ0 ve HbSβ+ takip etmektedir. Khamees ve ark. yaptıkları çalışmada 16 hastada

HbSE genotipinin bulunduğunu ve bunun dünya çapında bildirilen tüm HbSE vakalarının yaklaşık dörtte birine benzediğini bildirmişlerdir (30). ABD nüfusuyla karşılaştırıldığında, Arap popülasyonunun daha yüksek HbSS ve HbSβthal yüzdelerine ve daha düşük HbSC frekanslarına sahip olduğu bulunmuştur [31]. HbSO4-Arap ve HBS Umman, öncelikle Arap etnik kökenlerinde bulunan iki farklı genotipik varyasyondur. Bu nedenle genetik terapi, iyileştirici bir tedaviyi hedeflerken bu spesifik genotipik varyasyonlar için özel yaklaşımlara ihtiyaç duyabilir [24, 32-35]. Ayrıca Suudi Arabistan, bölgedeki en fazla OHA vakasına sahip ülke oldu. El-Hazmi ve ark. bunun temel olarak ülkedeki tüm evliliklerin %57,7'sini oluşturan akraba evliliklerinin yüksek oranda olmasından kaynaklanabileceğini buldu [24].

***Tablo 1.*** *Arap ülkelerinde orak hücre geniyle ilişkili haplotiplerin dağılımı.[1]*

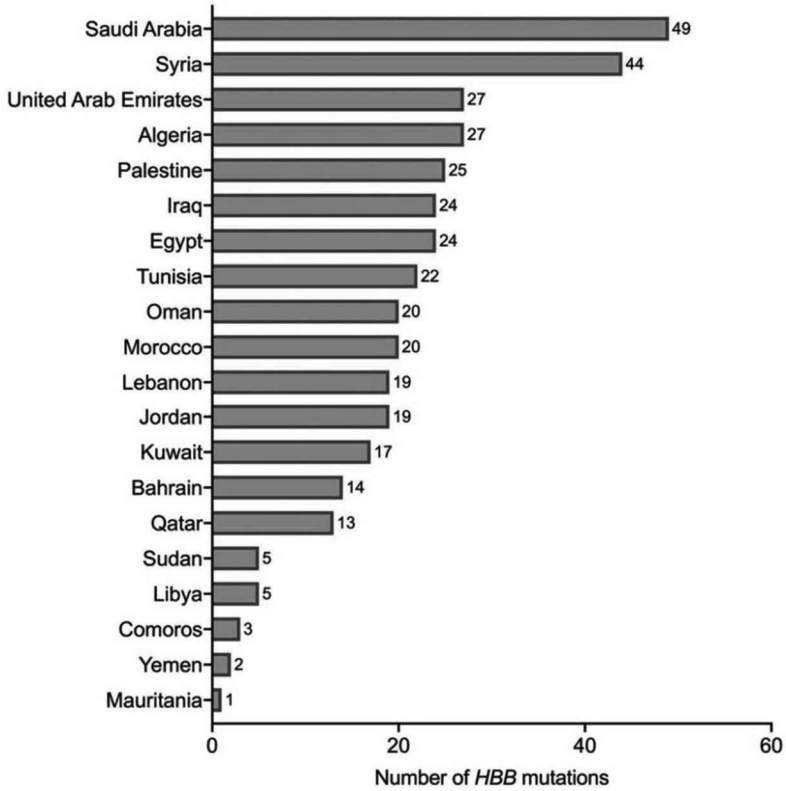
| *Ülkeler* | *Kromozom sayısı* | *Benin (%)* | *Arab-Indian (%)* | *Bantu (%)* | *Diğer haplotipler (%)* |
|---|---|---|---|---|---|
| *Algeria* | 20 | 100.0 | - | - | - |
| *Bahrain* | 37 | 2.7 | 89.2 | 5.4 | 2.7 |
| *Egypt* | 28 | 100.0 | - | - | - |
| *Iraq (Northern)* | 128 | 69.5 | 12.5 | 7.8 | 10.2 |
| *Jordan* | 20 | 80.0 | 20.0 | - | - |
| *Kuwait* | 125 | 11.2 | 80.8 | 5.7 | 2.4 |
| *Lebanon* | 100 | 73.0 | 10.0 | 15 | 2.0 |
| *Oman* | 117 | 52.1 | 26.7 | 21.4 | - |
| *Palestinian West Bank* | 118 | 88.1 | - | 5.1 | 6.8 |
| *Saudi Arabia (southwestern)* | 124 | 98.5 | 1.5 | - | - |
| *Saudi Arabia (eastern)* | 50 | - | 94.0 | 4.0 | 2.0 |
| *Syria* | 18 | 66.7 | 33.3 | - | - |
| *Tunisia* | 66 | 94.0 | - | - | 6.0 |
| *UAE* | 94 | 22.0 | 52.0 | 26.0 | - |

Arap ülkelerinde β- ve α-talasemilerin epidemiyolojik profiline gelince, bildirilen taşıyıcı oranları β-talasemi için %1 ila %11 ve α-talasemi için %1 ila %58 arasında değişmektedir [36]. Heterozigot β-talasemi taşıyıcısı olan bireylerde genellikle herhangi bir semptom görülmez. Bununla birlikte, birisi homozigot olduğunda veya β-talasemi mutasyonları için bileşik heterozigotluğa sahip olduğunda, bu durum tipik olarak transfüzyona bağımlı β-talasemi majör gelişimiyle sonuçlanır. Bu durum neredeyse tüm Arap ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. En yüksek α-talasemi raporları Körfez ülkelerinden geliyordu [36, 37]. Bildirilen HBB gen mutasyonlarının çoğunluğu, Şekil 2'de belirtildiği gibi, ek yeri mutasyonlarından (%27) ve çerçeve kayması mutasyonlarından (%26) oluşmuştur [38]. Diğer mutasyon türleri arasında promoter mutasyonları (%17), hatalı mutasyonlar (%9), anlamsız mutasyonlar (%6), delesyon mutasyonları (%4) yer aldı ve geri kalan (%11) mutasyonlar 5′-UTR, 3′-UTR, füzyon veya çerçeve kayması ve anlamsız mutasyonların bir kombinasyonu olarak kategorize edildi. (Şekil 2'de gösterildiği gibi) [38]. Bu mutasyonların çoğunluğu Suudi Arabistan'da (49), ardından Suriye'de (44), Cezayir ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde (her biri 27), Filistin topraklarında (25), Mısır ve Irak'ta (her biri 24), Tunus'ta (22), . Fas ve Umman (20 adet), Ürdün ve Lübnan (19 adet), Kuveyt (17), Bahreyn (14), Katar (13), Libya ve Sudan (5 adet), Komor Adaları (3), Yemen (2) ve Moritanya (1) belgelendi (Şekil 3'te gösterildiği gibi) [38].




***Resim 2.*** *Arap popülasyonunda farklı tipte β-thal ile ilişkili HBB gen mutasyonları*

β-talasemiden sorumlu olan genetik anormallikler öncelikle nokta mutasyonlarını içerir ve dünya çapında 200'den fazla bu tür mutasyon belgelenmiştir [1]. Bu mutasyonların her popülasyondaki prevalansı, coğrafi kökene, diğer popülasyonlarla etkileşimlere ve karakterizasyon için kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişir. Arap popülasyonları arasında bu mutasyonların çeşitliliği Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki (BAE) 44 farklı mutasyondan Doğu Suudi Arabistan'daki 10 farklı mutasyona kadar değişmektedir [39]. Araplar arasında en yaygın ve yaygın mutasyon IVS-I-110'dur (G>A) [40]. Bu mutasyon en çok Kıbrıs ve Yunanistan'da yaygındır ve olası bir Yunan kökenini akla getirmektedir [41].




***Resim 3.*** *Farklı Arap ülkeleri arasında HBB gen mutasyonunun sayısal dağılımı*

Araplarda en sık Lübnan, Mısır, Suriye, Ürdün ve Suudi Arabistan'ın belirli bölgelerinde görülüyor. Oluşumu doğuya doğru gidildikçe azalır; burada Doğu Arap Yarımadası'nda daha az yaygın hale gelir ve yerini IVS-I-5 (G>C), kodonlar 8/9 (+G) ve IVS- gibi Asyalı Hint mutasyonları alır. I (-25 bp del), bunlar en çok Umman, BAE ve Bahreyn'de yaygındır [42]. IVS-I-110, Batı Arap ülkelerinde, özellikle Tunus ve Cezayir'de hâlâ nispeten yaygındır, ancak batıya, Fas'a doğru ilerledikçe daha az sıklıkta görülür [43]. Bu Kuzey Afrika ülkelerinde kodon 39 (C>T) en yaygın mutasyon haline geliyor. Kodon 39 aynı zamanda izole edilmiş Sardinya adasında ve İtalya ana karasında da oldukça yaygındır ve Arap Yarımadası'nda da sık görülen bir mutasyondur [44]. IVS-I-1 (G>A) ve IVS-I-6 (T>C) dâhil olmak üzere diğer Akdeniz mutasyonları çoğu Arap ülkesinde değişen sıklıkta rapor edilmiştir; en yüksek oranlar Filistin topraklarında, Suriye'de ve Mısır [45].

Öte yandan, Doğu Akdeniz mutasyonu IVS-II-I (G>A), Arap dünyasının doğu bölgelerinde, özellikle dünya çapında en yüksek oranlara ulaştığı İran'a komşu bölgelerde daha yaygındır [45]. Benzer şekilde, Kuzey Irak Kürt nüfusunda gözlemlenen 44 (−C) ve 36/37 (−T) kodonları gibi Kürt mutasyonları, Suudi Arabistan, Katar ve Bahreyn gibi yakın Arap ülkelerinde de sık görülüyor. Kodon 6 (-A) gibi bazı mutasyonların Kuzey Afrika kökenli olduğuna inanılmaktadır ve en yüksek frekanslar Cezayir ve Fas'ta bulunmaktadır [46]. Muhtemelen Arap ülkelerinden kaynaklanan diğer mutasyonlar arasında en yüksek küresel frekansa Ürdün'de sahip olan IVS-II-745 (C>G) ve neredeyse Tunus'a özel olan IVS-I-2 (T>G) yer almaktadır. oranlar yaklaşık %20'ye ulaşmaktadır [48]. Kodon 29 (C>T), ortaya çıkmış olabileceği Lübnan'da yaklaşık %10 oranında görülmektedir [49]. Öte yandan Codon 37 (G>A), %11'i aşan oranlarla Filistin kökenli olabilir [50] ve IVS-II-848 (C>A), bildirilen oranlarla Mısır kökenli olabilir. %11 [51, 52].

β-talasemilerin aksine, α-talasemiler öncelikli olarak bir veya her iki α-genini içeren delesyonlardan kaynaklanır ve sırasıyla α+ veya α0 kusurlarıyla sonuçlanır. Bugüne kadar Arap popülasyonlarında en yaygın olarak rapor edilen mutasyon, sağa doğru delesyon olarak da bilinen (−α3.7) delesyondur [1, 53]. Diğer yaygın mutasyonlar arasında α2 IVS1 5-bp delesyonu ve delesyonel olmayan α2 poliadenilasyon sinyal mutasyonu (AATAAA>AATAAG) yer alır [54]. İlk kez Suudi Araplar arasında tanımlandığı için Suudi poliadenilasyon sinyal mutasyonu olarak da adlandırılan ikinci mutasyon, tek bir gen delesyonundan daha ciddi bir α+ kusuruna yol açmaktadır. (−α4.2) (sola doğru silme) ve Hb Constant Spring (sonlandırma kodonunu içeren bir mutasyon) gibi diğer α+ mutasyonları da bazı Arap ülkeleri arasında rapor edilmiştir. Öte yandan, α0 kusurları çoğu Arap popülasyonunda ya nadirdir ya da yalnızca ara sıra gözlemlenir. Sonuç olarak, Hb Bart'ın hidrops fetalisi (homozigotluktan α0 defektine kadar sonuçlanan) neredeyse yoktur ve HbH (α0 ve α+'yı içeren bileşik heterozigotluğun neden olduğu) yaygın değildir [55, 56]. Bu nedenle birçok Arap ülkesinde, özellikle Arap Yarımadası'nda, HbH hastalığı vakalarının çoğunluğu aslında ortak poliadenilasyon sinyal mutasyonuna (αpolyA1α/αpolyA1α) homozigotluğun bir sonucudur [57].

## TARTIŞMA

### 1.1 Akraba Evliliği ve Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopatiler gibi otozomal resesif genetik bozuklukların insidans ve prevalans oranları, araştırılan popülasyonun demografik ve kültürel özelliklerinden etkilenebilir [5]. Pek çok Arap ülkesinde, erken yaşta evlilik, geniş aile büyüklükleri ve ileri anne ve baba yaşları gibi genetik çeşitliliği önemli ölçüde etkileyen belirli özellikler yaygındır. Akraba evliliği, tüm evlilik birliklerinin %20 ila %50'sini oluşturan Arap topluluklarının hepsinde olmasa da çoğunda gelenekseldir [58]. İlk kuzen evlilikleri, özellikle de baba tarafından olanlar oldukça yaygın ve çeşitli Arap ülkelerindeki tüm evliliklerin neredeyse dörtte birini oluşturuyor. Ayrıca Arap popülasyonları, tarihsel göçleri ve Doğu ve Güney Asya'dan Avrupa ve Afrika'ya kadar uzanan çeşitli popülasyonlarla etkileşimleri nedeniyle önemli bir genetik çeşitlilik göstermektedir [59]. Bu genetik karışım, Araplar arasında yaygın genetik bozukluklar olarak kabul edilen hemoglobinopatilerin mevcut genetik profiline katkıda bulunmuştur.

### 1.2 Arap Ülkelerindeki Farklı Genetik Mutasyonlar

Arap bölgesindeki hemoglobinopatiler birkaç önemli benzersiz genetik mutasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu durum özellikle Araplarda rapor edilen β-talasemi

vakalarında belirgindi [60]. β-talasemi mutasyonlarının spektrumu çeşitlidir ve sıklıkla diğer etnik gruplarda bulunanlarla örtüşür. Ancak bu incelemede Araplara özgü olduğu anlaşılan altı HBB gen mutasyonu keşfedildi. Bu benzersiz mutasyonlardan biri, şiddetli transfüzyona bağımlı β-talasemi majör ve kromatürisi (idrarın kırmızımsı/kahverengi renk değişikliği) olan genç bir Kuveytli hastada bulunan c.420dupT mutasyonudur [61]. Ekson 3'teki bu çerçeve kayması mutasyonuna, 139/140 kodonlarına timidin eklenmesi neden oldu. Hastada, düzenli kan transfüzyonu gerektiren, etkisiz eritropoez ile birlikte erken başlangıçlı β-talasemi majör klinik belirtileri görüldü. Hematopoietik kök hücre naklinin, hastalığın bu ciddi formu için başarılı bir tedavi olduğu kanıtlandı. Transfüzyona bağımlı β-talasemisi olan etnik Katarlı bir hastada başka bir çerçeve kayması mutasyonu tespit edildi [62]. Bu mutasyon, ekson 1, intron 1 ve ekson 2'nin ilk iki bazını kapsayan β-globin genindeki 192 bp'lik bir delesyondan kaynaklandı ve bu da erken bir durdurma kodonuna yol açtı. β-talasemide bu tür delesyonlar oldukça nadirdir; çünkü bildirilen mutasyonların %10'undan azını oluştururlar [63]. Bu özel mutasyon, c.92 + 5 G > T mutasyonuyla bileşik heterozigotlukta meydana geldi ve β-talasemi majör fenotipiyle sonuçlandı.

Üçüncü çerçeve kayması mutasyonu, ekzon 2'deki c.150delC, Ürdün kökenli bir hastada bulunmuştur [47]. Bu mutasyon erken bir durdurma kodonu oluşturarak sık kan nakli gerektiren ciddi bir β-talasemi majör formuna yol açtı. Sudanlı yetişkin erkeklerde, δ-globin geninin ekson 1'inden HBB geninin IV-II sekans II'sine kadar uzanan 9,6 kb'lik bir delesyon tanımlandı [64]. Bu delesyon hastadaki mikrositoz ve hipokromiyi açıklıyordu ancak yüksek Hb F düzeylerini açıklamıyordu. Bu mutasyon sıklıkla δ β-talasemi taşıyıcılarında veya kalıtsal fetal hemoglobin (HPFH) kalıcılığında görülür. Çerçeve kayması mutasyonlarına ek olarak, Faslı bir kadında HBB geninin promoterinde (c.-240 G > A) bir nokta mutasyon tespit edilmiştir [65]. Bu mutasyon, β0 mutasyonlu bileşik heterozigotluk veya heterozigot taşıyıcı olarak sessiz bir fenotip olduğunda β-talasemi intermedia fenotipiyle sonuçlandı. Hasta, 10 yaşındayken dalak büyümesi nedeniyle başlangıçta transfüzyona ihtiyaç duymuş ve splenektomi geçirmişti. Ancak daha sonra başka bir transfüzyona gerek kalmadan asemptomatik kaldı. Son olarak, Tunus kökenli ve daha sonra Fas'ta tanımlanan c.92 + 2 T > G mutasyonu, homozigot formda ciddi bir β0 aleli ile sonuçlanan bir birleşme bölgesi mutasyonudur [66, 67]. Ancak bu mutasyonu bildiren çalışmalarda spesifik bir klinik fenotip verisinden bahsedilmemiştir.

## 1.3 Arap Ülkelerinde Hemoglobinopatilere Yönelik Tedavi Seçenekleri

Farklı hemoglobinopatilerin epidemiyolojisini anlamak, hastaların en iyi tedavi edici tedavisi ve yönetimi için sürekli araştırma süreci açısından çok önemlidir. Örneğin, SCD nin yönetimi için daha yeni tedaviler araştırılıyor ve onaylanıyor; gen terapisi önemli bir potansiyel gösteriyor [68]. Çeşitli zorluklara rağmen, gen terapisindeki hızlı gelişmelerin ve kapsamlı araştırma çabalarının yakın gelecekte sadece SCD'ye değil aynı zamanda diğer hemoglobin bozukluklarına da fayda sağlaması beklenmektedir [68]. Yakın zamanda onaylanan tedaviler arasında, bir HbS polimerizasyon inhibitörü olan Voxelotor, 12 yaş ve üzeri SCD hastaları için FDA onayı almıştır [69]. Klinik çalışmalar, voxelotor alan hastaların hemoglobin konsantrasyonunda hızlı bir artış yaşadığını ve SCD'de hemolitik anemi ile ilişkili morbiditede potansiyel bir azalma yaşadığını, bunların hiçbirinde plaseboya kıyasla önemli bir yan etki olmadığını göstermiştir.

Ayrıca L-glutamin, SCD tedavisi için FDA onayı da almıştır. 48 haftalık bir süre boyunca 5 yaş ve üzeri SCD hastalarında ağrı krizlerinin sıklığını azalttığı gösterilmiştir [70, 71]. SCD'de oral antikoagülanların mevcut kullanımı, ciddi SCD komplikasyonlarının tedavisinde klinik önem göstermiştir [72]. Ek olarak FDA yakın zamanda trombositler ve endotel hücreleri üzerindeki P-selektin'i hedef alan bir monoklonal antikor olan Crizanlizumab'ı onayladı [73]. Bu tedavi, 16 yaş ve üzeri SCD hastalarında vazo-tıkayıcı krizlerin sıklığında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Arap ülkelerinden bu yeni ilaçları alan hastaların bildirildiği vaka sayısı yetersizdir. Mısır, Umman, Lübnan, Suudi Arabistan ve Ürdün gibi ülkeler de dâhil olmak üzere Arap dünyasındaki SCD hastalarında bu tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için çok sayıda klinik çalışma hâlen devam etmektedir [5]. Bu denemelerden daha fazla veri elde edildikçe, bu tedavilerin Arap bölgesindeki farklı hasta popülas-

yonlarına nasıl fayda sağlayabileceğinin daha iyi anlaşılması için umut var.

## ÇÖZÜM

Hemoglobinopatiler, Arap bölgesinde epidemiyolojisi, ilgili genetik mutasyon ve yönlendirilmiş tedavi seçenekleri hakkında yeterli bilgi bulunmayan, çok yaygın görülen hastalıklardır. SCD, diğer bölgelerden farklı genotipik özelliklere sahip ve henüz bildirilmemiş birkaç onaylanmış tedavisi olan, Arap popülasyonunda yaygın bir hemoglobinopatidir. İncelememiz, Arap ülkelerindeki SCD'nin genetik bileşimi ve ortak fenotipik özelliklerine ilişkin bilgiler sunmakta ve genetik tedavi çağında daha ileri araştırmalara rehberlik etmeyi amaçlamaktadır. Benzer şekilde, Arap dünyasında beta-talasemi (β-thal) yaygın olmasına rağmen, Arap β-thal hastaları arasında yaygın ve benzersiz mutasyonlara ilişkin kapsamlı veriler eksiktir. Bu tür bilgiler, β-thalli bireylere yönelik sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi, genetik danışmanlık ve taramanın yanı sıra Arap bölgesindeki β-thal taşıyıcılarının sıklığının doğru bir şekilde tahmin edilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

## KAYNAKÇA


1. Hamamy, H.A. and N.A. Al-Allawi, *Epidemiological profile of common haemoglobinopathies in Arab countries.* J Community Genet, 2013. **4**(2): p. 147-67.
2. Kato, G.J., et al., *Sickle cell disease.* Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18010.
3. Lonergan, G.J., D.B. Cline, and S.L. Abbondanzo, *Sickle cell anemia.* Radiographics, 2001. **21**(4): p. 971-94.
4. Mangla, A., et al., *Sickle Cell Anemia*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
5. Ata, F., et al., *Genotypic and Phenotypic Composition of Sickle Cell Disease in the Arab Population - A Systematic Review.* Pharmgenomics Pers Med, 2023. **16**: p. 133-144.
6. David, A.N., et al., *Prevalence and impact of sickle cell trait on the clinical and laboratory parameters of HIV infected children in Lagos, Nigeria.* Pan Afr Med J, 2018. **31**: p. 113.
7. Piel, F.B., et al., *Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions.* PLoS Med, 2013. **10**(7): p. e1001484.
8. Wali, Y., V. Kini, and M.A. Yassin, *Distribution of sickle cell disease and assessment of risk factors based on transcranial Doppler values in the Gulf region.* Hematology, 2020. **25**(1): p. 55-62.
9. Ballas, S.K., *Sickle cell disease: clinical management.* Baillieres Clin Haematol, 1998. **11**(1): p. 185-214.
10. Therrell, B.L., Jr., et al., *Newborn screening for sickle cell diseases in the United States: A review of data spanning 2 decades.* Semin Perinatol, 2015. **39**(3): p. 238-51.
11. Tisdale, J.F., S.L. Thein, and W.A. Eaton, *Treating sickle cell anemia.* Science, 2020. **367**(6483): p. 1198-1199.
12. Soliman, A.T., et al., *Does blood transfusion affect pituitary gonadal axis and sperm parameters in young males with sickle cell disease?* Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(6): p. 962-8.
13. Fibach, E. and E.A. Rachmilewitz, *Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update.* F1000Res, 2017. **6**: p. 2156.
14. Galanello, R. and R. Origa, *Beta-thalassemia.* Orphanet J Rare Dis, 2010. **5**: p. 11.
15. Origa, R., *beta-Thalassemia.* Genet Med, 2017. **19**(6): p. 609-619.
16. Thein, S.L., *The molecular basis of beta-thalassemia.* Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. **3**(5): p. a011700.
17. Modell, B. and M. Darlison, *Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators.* Bull World Health Organ, 2008. **86**(6): p. 480-7.
18. De Sanctis, V., et al., *beta-Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint.* Mediterr J Hematol Infect Dis, 2017. **9**(1): p. e2017018.
19. Chen, W., et al., *The molecular basis of beta-thalassemia intermedia in southern China: genotypic heterogeneity and phenotypic diversity.* BMC Med Genet, 2010. **11**: p. 31.
20. Higgs, D.R., J.D. Engel, and G. Stamatoyannopoulos, *Thalassaemia.* Lancet, 2012. **379**(9813): p. 373-83.
21. Clark, J.M., et al., *Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial.* J Med Libr Assoc, 2020. **108**(2): p. 195-207.
22. Adekile, A.D., et al., *Molecular characterization of alpha-thalassemia determinants, beta-thalassemia alleles, and beta S haplotypes among Kuwaiti Arabs.* Acta Haematol, 1994. **92**(4): p. 176-81.
23. Di Rienzo, A., et al., *Molecular basis for HbH disease in Italy: geographical distribution of deletional and nondeletional alpha-thalassemia haplotypes.* Am J Hum Genet, 1986. **39**(5): p. 631-9.
24. el-Hazmi, M.A., et al., *Haplotypes of the beta-globin gene as prognostic factors in sickle-cell*

*disease.* East Mediterr Health J, 1999. **5**(6): p. 1154-8.
25. Inati, A., et al., *Beta-globin gene cluster haplotypes and HbF levels are not the only modulators of sickle cell disease in Lebanon.* Eur J Haematol, 2003. **70**(2): p. 79-83.
26. Kulozik, A.E., et al., *Geographical survey of beta S-globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation.* Am J Hum Genet, 1986. **39**(2): p. 239-44.
27. Perrin, P., et al., *Diversity of sequence haplotypes associated with beta-thalassaemia mutations in Algeria: implications for their origin.* Gene, 1998. **213**(1-2): p. 169-77.
28. Rahimi, Z., et al., *Beta-globin gene cluster haplotypes in sickle cell patients from southwest Iran.* Am J Hematol, 2003. **74**(3): p. 156-60.
29. Samarah, F., et al., *beta(S)-Globin gene cluster haplotypes in the West Bank of Palestine.* Hemoglobin, 2009. **33**(2): p. 143-9.
30. Khamees, I., et al., *Manifestations of HbSE sickle cell disease: a systematic review.* J Transl Med, 2021. **19**(1): p. 262.
31. Hassell, K.L., *Population estimates of sickle cell disease in the U.S.* Am J Prev Med, 2010. **38**(4 Suppl): p. S512-21.
32. Wali, Y.A., et al., *Splenic function in Omani children with sickle cell disease: correlation with severity index, hemoglobin phenotype, iron status, and alpha-thalassemia trait.* Pediatr Hematol Oncol, 2002. **19**(7): p. 491-500.
33. Adekile, A.D., et al., *The Sub-Phenotypes of Sickle Cell Disease in Kuwait.* Hemoglobin, 2019. **43**(2): p. 83-87.
34. Al Balushi, H.W.M., et al., *The super sickling haemoglobin HbS-Oman: a study of red cell sickling, K(+) permeability and associations with disease severity in patients heterozygous for HbA and HbS-Oman (HbA/S-Oman genotype).* Br J Haematol, 2017. **179**(2): p. 256-265.
35. Al Jahdhamy, R., et al., *A case of compound heterozygosity for Hb S and Hb S Oman.* Br J Haematol, 2002. **116**(3): p. 504.
36. Al-Gazali, L., H. Hamamy, and S. Al-Arrayad, *Genetic disorders in the Arab world.* BMJ, 2006. **333**(7573): p. 831-4.
37. Hamamy, H. and A. Alwan, *Hereditary disorders in the Eastern Mediterranean Region.* Bull World Health Organ, 1994. **72**(1): p. 145-54.
38. Khan, A.M., et al., *The spectrum of beta-thalassemia mutations in the 22 Arab countries: a systematic review.* Expert Rev Hematol, 2021. **14**(1): p. 109-122.
39. Al-Ali, A.K., et al., *Molecular bases of beta-thalassemia in the Eastern Province of Saudi Arabia.* J Biomed Biotechnol, 2005. **2005**(4): p. 322-5.
40. Baysal, E., *Hemoglobinopathies in the United Arab Emirates.* Hemoglobin, 2001. **25**(2): p. 247-53.
41. Baysal, E., et al., *The beta-thalassaemia mutations in the population of Cyprus.* Br J Haematol, 1992. **81**(4): p. 607-9.
42. Baysal, E., *Molecular basis of beta-thalassemia in the United Arab Emirates.* Hemoglobin, 2011. **35**(5-6): p. 581-8.
43. Agouti, I., et al., *Genotypic correlation between six common beta-thalassemia mutations and the XmnI polymorphism in the Moroccan population.* Hemoglobin, 2007. **31**(2): p. 141-9.
44. Rosatelli, M.C., et al., *Molecular screening and fetal diagnosis of beta-thalassemia in the Italian population.* Hum Genet, 1992. **89**(6): p. 585-9.
45. Najmabadi, H., et al., *The beta-thalassemia mutation spectrum in the Iranian population.* Hemoglobin, 2001. **25**(3): p. 285-96.
46. Boudrahem-Addour, N., et al., *Molecular heterogeneity of beta-thalassemia in Algeria: how to face up to a major health problem.* Hemoglobin, 2009. **33**(1): p. 24-36.
47. Sadiq, M.F., A. Eigel, and J. Horst, *Spectrum of beta-thalassemia in Jordan: identification of two novel mutations.* Am J Hematol, 2001. **68**(1): p. 16-22.
48. Laradi, S., et al., *[Molecular analysis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia: about our experience in central Tunisia].* Ann Biol Clin (Paris), 2000. **58**(4): p. 453-60.
49. Makhoul, N.J., et al., *Genetic heterogeneity of Beta thalassemia in Lebanon reflects historic and recent population migration.* Ann Hum Genet, 2005. **69**(Pt 1): p. 55-66.
50. El-Latif, M.A., et al., *The beta+-IVS-I-6 (T-->C) mutation accounts for half of the thalassemia chromosomes in the Palestinian populations of the mountain regions.* Hemoglobin, 2002. **26**(1): p. 33-40.
51. Hussein, G., et al., *Rapid detection of beta-Thalassemia alleles in Egypt using naturally or amplified created restriction sites and direct sequencing: a step in disease control.* Hemoglobin, 2007. **31**(1): p. 49-62.
52. Hussein, I.R., et al., *Molecular characterization of beta-thalassemia in Egyptians.* Hum Mutat, 1993. **2**(1): p. 48-52.
53. Harteveld, C.L. and D.R. Higgs, *Alpha-thalassaemia.* Orphanet J Rare Dis, 2010. **5**: p. 13.
54. Hadavi, V., et al., *Elucidating the spectrum of alpha-thalassemia mutations in Iran.* Haematologica, 2007. **92**(7): p. 992-3.
55. Al-Allawi, N.A., et al., *Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Dohuk region of Iraq.* Hemoglobin, 2009. **33**(1): p. 37-44.

56. Al-Allawi, N.A., M.Y. Shamdeen, and N.S. Rasheed, *Homozygosity for the Mediterranean a-thalassemic deletion (hemoglobin Barts hydrops fetalis).* Ann Saudi Med, 2010. **30**(2): p. 153-5.
57. Hellani, A., et al., *Molecular spectrum of alpha-thalassemia mutations in microcytic hypochromic anemia patients from Saudi Arabia.* Genet Test Mol Biomarkers, 2009. **13**(2): p. 219-21.
58. Hamamy, H. and A.H. Bittles, *Genetic clinics in arab communities: meeting individual, family and community needs.* Public Health Genomics, 2009. **12**(1): p. 30-40.
59. Teebi, A.S. and S.A. Teebi, *Genetic diversity among the Arabs.* Community Genet, 2005. **8**(1): p. 21-6.
60. Tadmouri, G.O., et al., *Consanguinity and reproductive health among Arabs.* Reprod Health, 2009. **6**: p. 17.
61. Croteau, S.E., et al., *Novel dominant beta-thalassemia: Hb Boston-Kuwait [codon 139/140(+T)].* Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(10): p. E131-4.
62. Al-Obaidli, A., et al., *A novel deletional beta-thalassemic variant in an ethnic Qatari patient.* Hemoglobin, 2009. **33**(3): p. 214-9.
63. Patrinos, G.P., et al., *Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies.* Nucleic Acids Res, 2004. **32**(Database issue): p. D537-41.
64. Waye, J.S., et al., *Sudanese (deltabeta)0-Thalassemia: Identification and Characterization of a Novel 9.6 kb Deletion.* Hemoglobin, 2015. **39**(5): p. 368-70.
65. Agouti, I., et al., *Beta-thalassemia intermedia due to two novel mutations in the promoter region of the beta-globin gene.* Eur J Haematol, 2008. **80**(4): p. 346-50.
66. Chibani, J., et al., *The peculiar spectrum of beta-thalassemia genes in Tunisia.* Hum Genet, 1988. **78**(2): p. 190-2.
67. Lemsaddek, W., et al., *The beta-thalassemia mutation/haplotype distribution in the moroccan population.* Hemoglobin, 2004. **28**(1): p. 25-37.
68. Demirci, S., N. Uchida, and J.F. Tisdale, *Gene therapy for sickle cell disease: An update.* Cytotherapy, 2018. **20**(7): p. 899-910.
69. Howard, J., et al., *Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Haematol, 2021. **8**(5): p. e323-e333.
70. Elenga, N., et al., *Real-World data on efficacy of L-glutamine in preventing sickle cell disease-related complications in pediatric and adult patients.* Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 931925.
71. Niihara, Y., et al., *A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease.* N Engl J Med, 2018. **379**(3): p. 226-235.
72. Rozi, W., et al., *Direct oral anticoagulants in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis.* Blood Adv, 2022. **6**(17): p. 5061-5066.
73. Han, J., S.L. Saraf, and V.R. Gordeuk, *Systematic Review of Crizanlizumab: A New Parenteral Option to Reduce Vaso-occlusive Pain Crises in Patients with Sickle Cell Disease.* Pharmacotherapy, 2020. **40**(6): p. 535-543.

**Yazışma Adresi:**
Ahmed Badr1*, Mohamed Yassin2*
1 College of Medicine, QU Health, Qatar University, Doha 2713, Qatar.
2 Hematology Section, Medical Oncology, National Center for Cancer Care and Research, Hamad Medical Corporation, Doha 3050, Qatar.
* Correspondence: A.B., ab1906092@qu.edu.qa; M.Y., yassinmoha@gmail.com

## BÖLÜM 2

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERİN GENETİĞİ

# ALFA TALASEMİ GENETİĞİ

*Prof. Dr. Erol Baysal, FRCP*
*Fellow of the Royal College of Physicians, London, UK*
*Prof. of Genomics*
*Consultant Molecular Geneticist*
*Former Head, Molecular Genetics Dept.,*
*Dubai Genetic and Thalassemia Center*
*Former Medical Director, UAE Genetic Diseases Association,*
*Dubai, UAE*

## ÖZET

α-talasemi dünya çapında en yaygın monogenik gen bozukluğudur. Akdeniz, Güneydoğu Asya, Afrika, Orta Doğu ve Hindistan'da sık görülür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da α-talasemi insidansı, göçler nedeniyle son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Mikrositik hipokromik anemi ile karakterize edilen kalıtsal otozomal resesif bir kan hastalığıdır. Klinik fenotipi neredeyse asemptomatikten ölümcül hemolitik anemiye kadar seyreder. Genel olarak α-talasemi, ayni kromozomdan bir veya iki α geninin kaybından kaynaklanır ve genotip/fenotip korelasyonuna göre sınıflandırılır. Normalde dört işlevsel α-globin geninden 1, 2 veya daha fazla kopya (1-4) azaldığında sonuç, şiddeti artan klinik fenotip spektrumu olarak karşımıza çıkar. Etkilenen tüm bireylerde değişken derecelerde anemi, düşük Hb, düşük MCH, MCV ve normal/düşük arası HbA2 bulunur. $\alpha^+$- veya $\alpha^0$-thal taşıyıcılarının genellikle tedaviye ihtiyacı yoktur. Üç gen delesyonu ile HbH hastalığı klinik ağırlıklıdır ve değişen miktarlarda HbH (%1-40) ile orta/şiddetli anemi ile karakterize edilir. Mutasyonun türü klinik şiddetini belirler. HbH hastaları ara sıra kan transfüzyonu alabilirler. Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu, dört α-geninin kaybından ortaya çıkar. Bu sendromda hiçbir fonksiyonel α-geni mevcut olmadığından hiç α-zinciri sentezlenmez. O yüzden Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu ölümcül bir hastalıktır. Tanı kriteri Hb Barts'ın çok yüksek düzeyde olması fakat hiç HbF olmamasıdır. HbH hastalığı ve Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu riski taşıyan çiftler için genetik danışmanlık elzemdir. Anne ve fetüsün artan hayati riskleri nedeniyle, Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu kesinlik kazanan gebelikler sonlandırılır.

**Anahtar Kelimeler:**α-talasemi, genotip/fenotip, delesyon, nokta mutasyon, HbBarts, Hidrops Fetalis

## GİRİŞ

Genel bir tanımla talasemi, globin gen kümelerinde bir veya daha fazla genetik bozukluk sonucu hemoglobin polipeptit zincirlerinin (α-, β-, γ-, δ-) yetersiz üretimi olarak özetlenebilir. Talasemi, klinik olarak hafif, orta veya şiddetli hipokromik (düşük MCH), mikrositoz (düşük MCV) anemiye neden olan kalıtsal bir kan hastalığıdır. Çocuklarda ve erişkinlerde hipokromik mikrositotik aneminin en sık nedeni demir eksikliği olduğundan talasemiden ayırt edilmelidir. Bu ayırıcı tanının doğru yapılması teşhis ve etkin tedavi için önemlidir.

## α-TALASEMİ

α-Talasemi (α-Thal) dünyada en yaygın kalıtsal tek gen bozukluğudur, Şekil 1 (Weatherall, 2018; Higgs, 1998; Harteveld ve Higgs, 2010; Baysal, 2011). α-thal, α-globin zincirlerinin az üretilmesinden veya hiç üretilmemesinden kaynaklanır. Normal bir insanda dört α-globin geni ve iki β-globin geni bulunur. Bu koşullar, α-globin zincirlerinin yetersiz üretiminden kaynaklanır. α-thal, dünyanın hemen hemen her ülkesinde bulunur. α-thal fenotipi, klinik bulguları olmayan sessiz taşıyıcılardan, gebelik veya doğum sırasında rahim içi ölümle sonuçlanan şiddetli anemiye kadar değişir. DSÖ rakamlarına göre, dünya nüfusunun %20'sinden

fazlası bir çeşit α-thal taşıyıcısıdır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 15000 bebeğin en şiddetli α-thal türleri, yani HbH hastalığı ve Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu ile doğduğu tahmin edilmektedir.

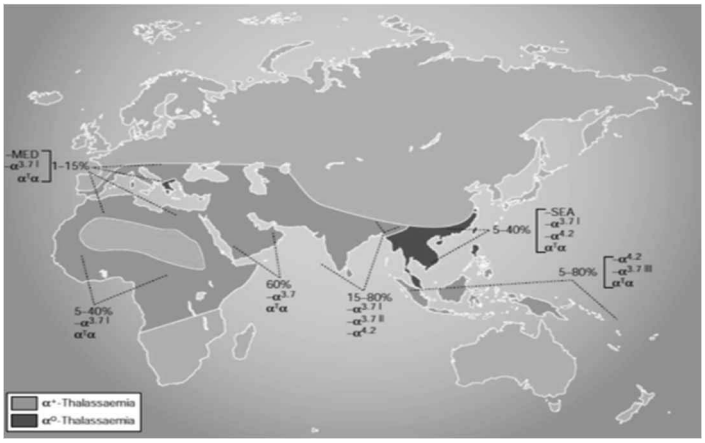
## HEMATOLOJİ

Yeni doğan bebeklerde %5-10 arası HbBarts görülebilir ancak bu 6 ay içerisinde kaybolur. Ağır$\alpha^0$-thal taşıyıcıları klinik olarak normaldir ve β-thal taşıyıcılarında görüldüğü gibi benzer hematolojik bulgular gösterir; hafif hipokromik mikrositik anemi; MCV<78fL, MCH<27pg. Tam kan sayımı (CBC) kabaca mevcut α-genlerini yansıtır ve her genotip için α-zinciri sentezinde öngörülen azalma ile iyi bir korelasyon gösterir. Homozigot $\alpha^+$-thal kişiler, $\alpha^0$-thal taşıyıcılarına benzer hematolojik ve klinik bulgulara sahiptir. Bunlar aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

CBC ile takviye edilen HPLC, α-thal taşıyıcılarını tanımlamaya ve ayrıca HbH vakalarında önemli olabilecek anormal hemoglobin fraksiyonlarını ölçmeye ideal yöntemlerdir. Yeni doğan taşıyıcılarda Hb Barts, α-thal veya α-thal fenotipi ile ilişkili herhangi bir Hb varyantını belirleyebilir. Hb Bart's, α-thal'li yenidoğanlarda çok yararlı bir teşhis belirteci olsa da, tüm hafif α-3.7/αα vakalarını saptayamaz ve çok çeşitli α-thal genotipleri arasında tam olarak ayırım yapamaz (Weatherall, 2018). HbA2 seviyelerinde bir azalma bazen tanısal bir belirteç olarak kullanılır. HbA2, α ve β thal özelliğini ayırt etmede vazgeçilmez kriterdir ancak α-thal'ı belirlemek için çok yararlı bir rehber değildir. Düşük HbA2 seviyesi ise sadece HbH hastalarında bir belirteçtir. Periferik kırmızı kan hücrelerinin %1 Brilliant Cresyl Blue ile boyanması, kırmızı hücrelerde HbH inklüzyon cisimciklerini görselleştirmek için hassas bir yöntem olmaya devam etmektedir. Tipik 'golf topu' benzeri inklüzyon çökeltileri, HbH hastalığının açık bir göstergesidir (Şekil 8,9).

## EPİDEMİYOLOJİ

α-Talasemi insidansının yüksek olduğu bölgeler arasında Uzak Doğu, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Hindistan, Akdeniz havzası ve Afrika bulunmaktadır (Şekil 1). Güneydoğu Asya ve Hindistan'ın bazı kesimlerinde α-talasemi yoğunluğunun %80-90'lara kadar çıktığı bilinmektedir (Fodde ve ark 1988, 1991; Flint ve ark 1986). Orta Doğu'da bilhassa körfez ülkelerinde, örneğin Birleşik Arap Emirlikleri'nde taşıyıcı oranı %50, Suudi Arabistan'ın bazı bölgelerinde %40 olarak tespit edilmiştir (Baysal, 2011) (Şekil 2). Bu nedenle, α-thal, önemli ölçüde yüksek bir insidansla Asya'daki en büyük sağlık sorunları arasındadır. Son yıllarda insan göçü nedeniyle Avrupa, ABD ve Avustralya'da da α-thal vakalarının sayısı hızla artmaktadır. Geçmişte sıtmanın endemik olduğu yerlerde hemoglobinopatilerin yaygın olduğu ve dolayısıyla sıtmanın koruyucu doğasını şiddetlendirdiği iyi bilinmektedir. HbH hastalığı ağırlıklı olarak Güneydoğu Asya (Fischel-Ghodsian ve diğerleri, 1988), Orta Doğu (Baysal, 2011) ve Akdeniz ülkelerinde (Baysal ve diğerleri, 1995) görülmektedir (Şekil 1). Benzer şekilde, Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu, ağırlıklı olarak Güneydoğu Asya'da, özellikle Çin'de görülmektedir (Liao ve diğerleri, 2007). Bu bebeklerin anne ve babalarına genetik danışmanlık, bebeklere de düzenli doğum sonrası transfüzyon veya kemik iliği nakli tavsiye edilir.




**Şekil 1.** *α-thal'in dünyadaki dağılımı*

**Şekil 2.** *α-thal'in körfez bölgesi'ndeki dağılımı*

## AKDENİZ ÜLKELERİ VE ORTA DOĞU'DA A-TALASEMİ DAĞILIMI VE ÇALIŞMALARI

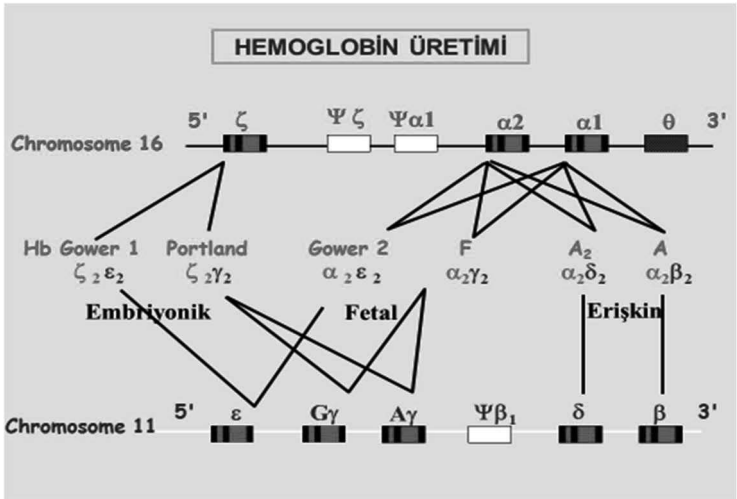
Sıtmanın, α-talasemi insidansının yüksek olduğu yerlerde endemik olduğu iyice belgelenmiştir. HbH hastalığına da bu bölgelerde sıklıkla rastlanmaktadır. Görülüyor ki Asya kıtasında α-talasemi oldukça yüksek bir insidansla en büyük sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Son zamanlarda göçlerden dolayı Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da da sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Talasemi gibi globin gen hastalıklarının eskiden sıtmanın sık görüldüğü yerlerde daha çok görülmesi sıtmanın koruyucu özelliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Doğu Akdeniz'de yürütülen kapsamlı bir HbH hastalığı çalışmasında Kıbrıs (Baysal ve diğerleri, 1995; Bozkurt ve Baysal, 2019), Türkiye (Öner ve diğerleri 1997; Çürük 2007), Yunanistan ( Traeger-Synodinos ve diğerleri 1993; Kattamis ve diğerleri 1996), İtalya, Sicilya ve Sardinya (Galanello ve diğerleri 1992) geniş çapta incelenmiştir. Son yıllarda α-thal'ın Orta Doğu'da özellikle Basra Körfezi ülkelerinde de yaygın olduğu bildirilmektedir. Nokta mutasyonlarının genellikle daha yaygın olduğu Körfez ülkelerinde, bazılarının düzenli transfüzyon aldığı bildirilen birçok HbH hastalarında klinik belirtiler daha belirgindir Körfez ülkelerindeki HbH vakalarının genotipik ve fenotipik olarak Türkiye, Kıbrıs ve Sardunya gibi Akdeniz ülkelerindekilerden farklı olduğu kesinleşmiştir(Adekile ve diğerleri, 1994; Kalla ve Baysal, 1998; Baysal, 2011).

Akdeniz ülkelerindeki mutasyonların çoğu büyük delesyonlardan (diğer adı α-thal-1) kaynaklanırken, Körfez ülkelerinde HbH hastalarındaki mutasyonların çoğu nokta mutasyonlarıdır (Adekile ve diğerleri, 1994; Baysal ve diğerleri, 2007; Baysal 2011). Moleküler yapıdaki farklılıkların fenotip, klinik görünüm ve hematoloji üzerinde doğrudan direk etkileri vardır. Nokta mutasyonlarına dair fenotipler, önemli ölçüde daha şiddetli ve ağır olma eğilimindedir. Bu, özellikle 'Poly-A' mutasyonu taşıyan hastalarda belirgindir, bu nedenle homozigot Poly-A mutasyonlu hastalar oldukça ağır bir fenotipe sahiptir ve hatta kan transfüzyonuna bağımlı olabilirler (Bozkurt, 1993; Bozkurt ve Baysal, 2019). Bunun nedeni, mutant α2 geni transkripsiyonunun aşağı akışındaki bölgede bulunan α1geninin fonksiyonunu azaltmasındandır. Başka bir deyimle, α2 genindeki PA-1 (AATAAA>AATAAG) mutasyonu, 3' bölgesindeki aşağı akış ritmini azaltır ve α1 geninin ekspresyonunu düşürür (Whitelaw ve Proudfoot, 1986). Bu da netice itibariyle α-zinciri üretimini belirgin şekilde azaltır.

## α-GLOBİN GENLERİNİN İŞLEVLERİ

Gebeliğin ilk 8 haftasına kadar embriyonik hemoglobin Hb Gower-1 (ζ2ε2), Hb Gower-2 (α2ε2) ve Hb Portland (ζ2ϒ2) üretilir. Bu embriyonik hemoglobinler University College London'da (UCL) keşfedildiler (Huehns, Flynn, Butler et al, 1961) ve adlarını UCL ile UCL Hastanesi (UCLH) ile kesişen iki ana yola adını veren Gower ve Portland Caddelerinden almaktadırlar. Embriyonik aşamadan fetal aşamaya geçiş, 9. hafta civarında fetal hemoglobin (HbF; α2ϒ2) baskın hemoglobin olarak sentezlendiğinde gerçekleşir (Şekil 3).

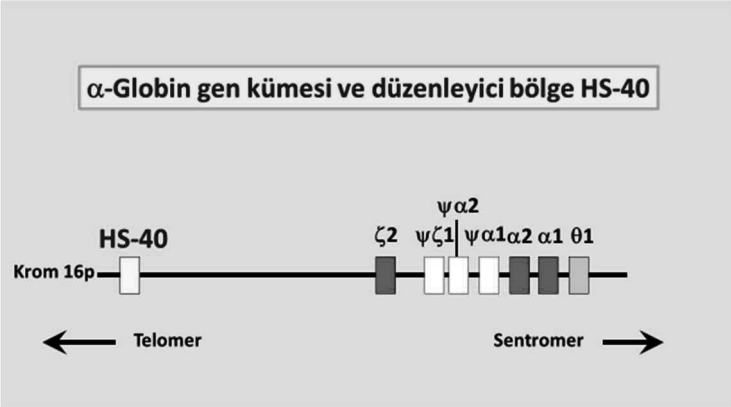



***Şekil 3.*** *Hemoglobin üretimi (α:alfa, β:beta, ϒ:gamma,δ:delta, ζ:zeta, ε:epsilon).*

Doğumdan hemen sonra bir yaşına kadar HbF miktarı hızla %1 seviyelerine düşer. Yetişkin hemoglobin, HbA (α2β2), doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. HbA, doğumdan önce kandaki toplam Hb miktarının %30, ikinci ayda %50 ve 6. ayda yaklaşık %95'ini oluşturur. HbA2 (α2δ2) doğumdan hemen sonra tüm yaşam boyu %1.5-3.5 gibi düşük seviyelerde seyreder. Normal yetişkinlerde toplam Hb miktarının %95'i HbA'dır (α2β2), %2-3 HbA2 (α2δ2) ve %1'den azı HbF (α2Υ2) yaşam boyunca korunur. Hb miktarı normalde yetişkin erkeklerde 14-18 g/dL, kadınlarda 12-16 g/dL'dir. Çocuklarda yaşa göre değişir; büyük çocuklarda (>6 yaş) Hb'nin 11 g/dL'den az olması anemi olarak kabul edilir.

## α-TALASEMİNİN MOLEKÜLER TEMELLERİ

α-Globin zincirleri, hemoglobin molekülünün yapısında yer alır. α-globin zincir sentezinden sorumlu α-globin gen kümesi, 16. kromozomun (16p 13,3) kısa kolundaki subtelomerik bölgesinde yer alan dört fonksiyonel genden oluşur: HBZ (OMIM 142310), HBA2 (OMIM 141850), HBA1 (OMIM 141800) ve HBQ1 (OMIM 142240). Bu genler, düzenleyici kritik bölge olarak bilinen HS-40 bölgesinin kontrolü altındadır (Şekil 4).

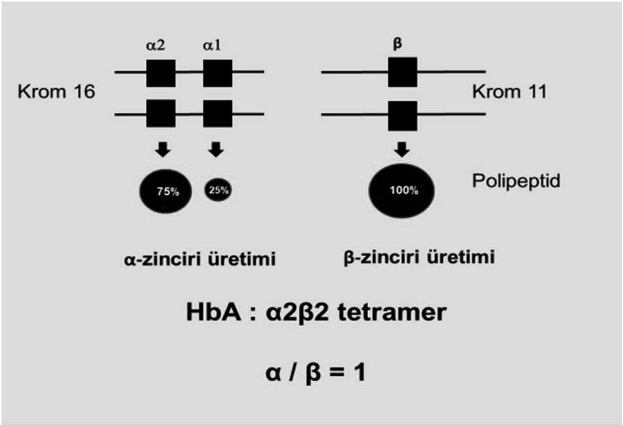



***Şekil 4.*** *Kromozom 16 α-globin gen ailesi ve düzenleyici HS-40 bölgesi.*

α-Globin genleri, α-globin gen kümesindeki 16. kromozomun kısa kolunda şu sırayla yer alır [telomer-ς2-ψς1-ψα1-α2-α1-θ- sentromer] (Şekil 3 ve 4). α-Globin genleri, 3 ekzon, 2 intron ve 5' ve 3' düzenleyici bölgelerden oluşan yaklaşık 0.8kb DNA dizisindeki α-globin zincirindeki 142 amino asidi kodlamak için gerekli bilgiyi taşır. Normal yetişkin bir insanda dört adet α geni bulunur ve hematolojik bulgular genelde şu şekildedir; Hb 12-15g/dl, MCV 85-100fl, MCH~30pg, Hb Barts %0, α/β zincir oranı ~1,0.

Yetişkin HbA molekülü, tetramerik bir proteini (α2β2) oluşturan 2α ve 2β zincirlerinden oluşur. Fetal Hb (HbF) (α2γ2) zincirleri içerir. 16. kromozom üzerindeki α-geni ve 11. kromozom üzerindeki β-geni olarak bilinen iki ayrı gen kümesi, α, β, γ, δ ve diğer Hb zincirlerinin genetik kontrolünü yönetir.

Her haploid kromozom 16'da 2 α-globin gen kopyası (α1 ve α2) vardır. Diploid kromozomlarda 4 alfa geni bulunur. α2 geni, α1 geninden daha aktiftir ve yaklaşık 2,6 kat daha fazla α-globin zinciri üretir (Şekil 5). α-talasemi sendromlarında mutant α-globin geni ve miktarına göre α zincir üretimi azalır ve bu azalmanın miktarına göre klinik tablo değişir.




***Şekil 5.*** *Hemoglobin sentezi*

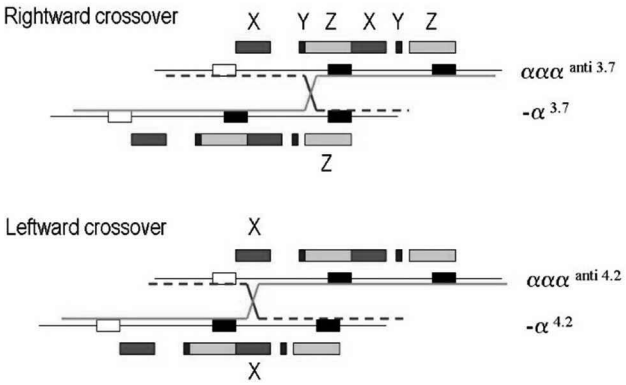
Homolog kromozomların her birinde iki tane olmak üzere toplam dört alfa globin geni (αα/αα) vardır. Aynı kromozom üzerindeki α-genlerine 5' ve 3' yönünde α2 ve α1 isimleri verilir. Bu genler yapısal olarak birbirlerinin kopyalarıdır (duplikasyon). Bununla birlikte, DNA dizilerinde hafif farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar, iki genin PCR ile bireysel olarak manipüle edilmesinde önemli bir rol oynar (Baysal ve Huisman; 1994). Bu genlerdeki mutasyonlar sonucunda α-globin zincir sentezi ya azalır ya da tamamen sıfırlanır (Higgs, 1998; Baysal, 2011). Bugüne kadar anormal Hb'ler dâhil 500'den fazla α-globin aleli yayınlanmıştır (Huisman, ve diğerleri, 1997).

**α-TALASEMİ MUTASYONLARI:** Temelde iki grup α-thal vardır:

**1. DELESYONEL (SİLİK) GENLER 2. NOKTA MUTASYONLARI:** α-thal ve demir eksikliği anemisi arasındaki tanı kriterlerinin örtüşmesi nedeniyle doğru bir tanı koymak oldukça zordur.

**DELESYONEL (SİLİK) α-THAL MUTASYONLARI:** Klinik ve moleküler seviyelerde çok heterojendirler. α-thal'ın klinik çeşitleri sessiz taşıyıcı ($\alpha^+$), ağır α-thal taşıyıcısı ($\alpha^0$), HbH hastalığı
(--/-α) ve Hb Barts Hidrops Fetalis sendromu (--/--)olarak tanımlanır(Harteveld ve Higgs, 2010). Genel olarak, α-thal mutasyonlarının fenotipi, etkilenen alfa globin genlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir; kısaca, 1 gen delesyonu sessiz taşıyıcı olarak kabul edilir, 2 gen delesyonu ağır taşıyıcıdır, 3 gen delesyonu HbH'dir, 4 gen delesyonu Hb Barts Hidrops Fetalis'dir. Şu anda, genotipleri ve fenotipleri karmaşık ve değişken olduğu bilinen yaklaşık 150 mutasyon bulunmaktadır. Bu sadece etkilenen α-globin genlerinin sayısıyla değil, aynı zamanda α-thal mutasyonunun tipiyle de ilgilidir; küçük bir delesyon; -α3.7kb ve -α4.2kb veya büyük bir delesyon; --MED-I, --SEA veya -α(20.5kb) olup olmadığına bağlıdır (Şekil 6a,b).

α-globin zincirlerini kodlayan α-globin gen kümesi, 16. kromozomun kısa kolunun sonundaki telomer bölgesinde bulunur. Bu DNA bölgesi, G+C nükleotid dizileri açısından zengindir. Bu genler mutasyona uğradığında, α-globin zincirlerinin üretimini olumsuz etkilerler. Delesyonel α-thal eğilimi, α-genlerinde (α2 ve α1) homolog dizilerin varlığından kaynaklanır. En yaygın α-thal delesyonu olan -α3.7, yanlış eşleştirilmiş Z segmentleri arasındaki karşılıklı rekombinasyondan oluşur(Şekil 6). Yalnızca bir fonksiyonel α geni içeren sağa doğru kayan -α3.7işlevsel bir hibrid α-genidir($-\alpha^{3.7}$). Aynı anda diğer kromozomda da hiç talasemi etkisi olmayan bir α-üçlemesi ($\alpha\alpha\alpha^{3.7}$-triplikasyonu) ortaya çıkar (Şekil 6). Benzer şekilde, yanlış eşleştirilmiş X-kutuları arasındaki karşılıklı rekombinasyondan ötürü de, α2 ve α1 genleri arasındaki %98,5 homolojinin bir sonucu olarak hücre çekirdeği içinde cereyan eden mayoz bölünme evresinde yanlış hizalanmış kromozomlar arasında karşılıklı homolog rekombinasyonun sonucunda sola doğru kayan 4,2 kb'lik bir hibrid α-geni delesyonu ($-\alpha^{4.2}$) meydana gelir (Şekil 6).

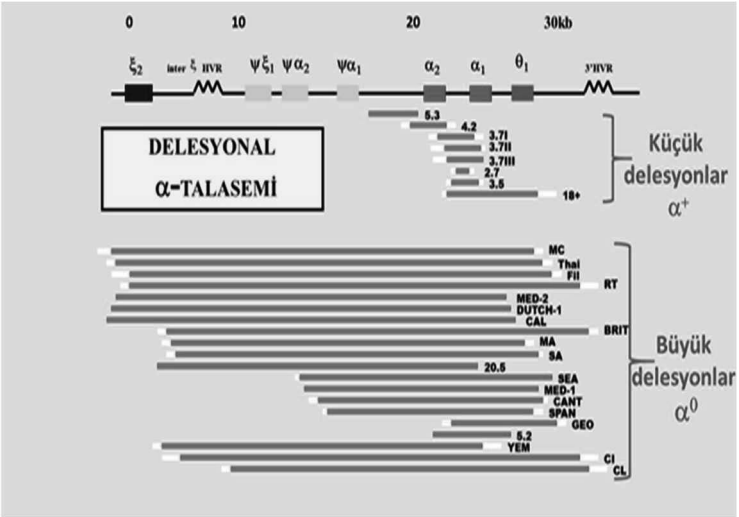



***Şekil 6-*** *Sağa kayan -α3.7 ve sola kayan -α4.2delesyonlarının oluşumu (Ref: Harteveld & Higgs, 2010).*

α-thal, bazen bir veya iki α geninin veya tüm α gen kümesinin yitirilmesiyle oluşur. Bu tip delesyonlar genellikle 2kb-100kb büyüklüğündedir (Şekil 6a,b). Bazen büyük bir delesyon yapısal genler içermeyebilir, ancak neredeyse her zaman ς- ve α-genlerinin işlevlerini ortadan kaldırır. 16. kromozom telomerini içeren delesyonlar, zekâ geriliği ile ilişkili yeni bir HbH sendromuna neden olur (Şekil 6b). Bu sendromlara, konu kapsamı dışında olduğundan daha sonra kısaca değinilecektir.

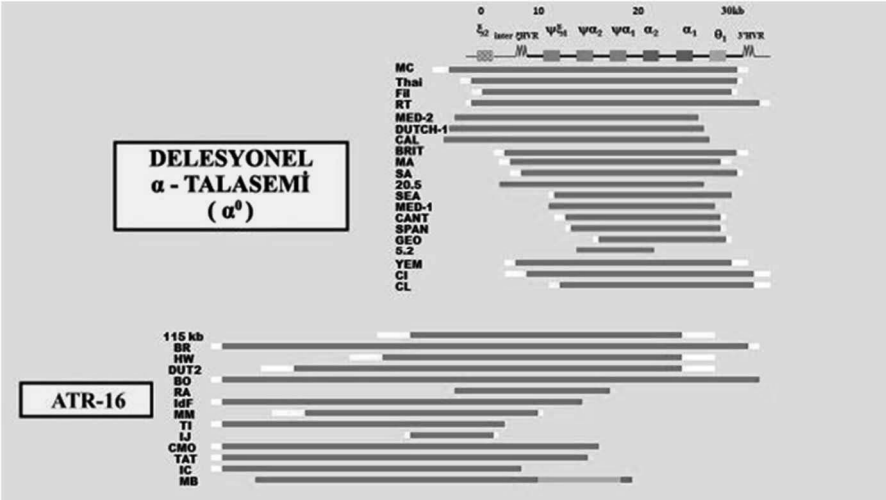
**α-GLOBİN GEN MUTASYONLARI ÜÇ ANA GRUBA AYRILIR:**

**1. KÜÇÜK DELESYONLAR (SİLİNMELER) (α-Thal-2):** Talaseminin en yaygın çeşitleri ve nedenleridir. Delesyonların boyutu önemlidir ve klinik fenotipini etkiler (Şekil 6a).




***Şekil 6a** – Delesyonel α+ ve α0-talasemi mutasyonları.*

**2. BÜYÜK DELESYONLAR (SİLİNMELER) (α-Thal-1):** Bir mutasyon gen ekspresyonunu sıfırlarsa α-$^{0}$talasemi, ekspresyonu kısmen azaltırsa α-$^{+}$talasemi olarak adlandırılır. Bunlar genellikle küçük ve büyük delesyonlar şeklindedir (Şekil 6a,b).



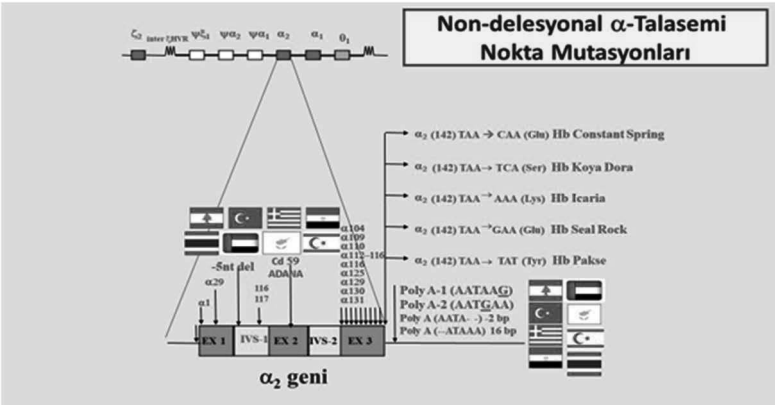

***Şekil 6b -** Düzenleyici bölgeleri etkileyen delesyonel α0-talasemi mutasyonları.*

**3. NON-DELESYONEL (SİLİNMEMİŞ) α-THAL MUTASYONLARI ($\alpha^{T}\alpha$ & $\alpha\alpha^{T}$):**

Delesyonel olmayan α-thal mutasyonlarına, α-globin gen ekspresyonu için kritik bölgelerdeki tek veya birkaç nükleotid değişikliği veya oligonükleotid delesyonları veya eklemeleri neden olur (Şekil 6c). Genel olarak, $\alpha^{+}$-thal nokta mutasyonları, α-zincir sentezi miktarında delesyonel α-thal tipinden daha ciddi bir azalmaya neden olur. Birçok mutasyonun mRNA işlevini, mRNA çevirisini ve α-globin stabilitesini etkilediği açıklanmıştır. Sayıları sürekli artan α-thal 'nokta' mutasyonları ayrıca hem α2 hem de α1 genlerinde RNA kırılmasına, RNA parçalanmasına ve RNA kırpılmasına neden olur. Polipeptit zincirindeki bu tür temel yapısal değişiklikler, sonuçta kırılgan bir hemoglobinle sonuçlanır.

Özellikle Körfez Arap ülkelerinde nokta mutasyonların neden olduğu α-thal determinantlarının delesyonel tiplerin neden olduğu kadar yaygın olduğu hatta daha fazla olduğu gösterilmiştir (Baysal, 2011). Nokta mutasyonlarının klinik fenotiplerinin, birçok durumda delesyonel tiplerden daha şiddetli olduğu bilinmektedir (Harteveld ve Higgs, 2010;). Orta Doğu'da ve özellikle Körfez Arap ülkelerinde, nokta mutasyonları nedeniyle nokta (non-delesyonal) α-thal tipi önemli ölçüde yüksek bir

çeşitliliğe ve sıklığa sahiptir. Şekil 6c, günümüzde bilinen non-delesyonal nokta mutasyonlarının çoğunu göstermektedir. Bunlar arasında en yaygın nokta mutasyonları:$\alpha^{-5nt\ del}$, poliadenilasyon bölgesi mutasyonları αPA-1 ($\alpha2^{AATAAG}$),αPA-2 ($a2^{AATGAA}$)ve αPA-AA ($a2^{AATA}$--) alelleridir. Bunlar genellikle Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde bulunur (Yüreğir ve diğerleri,1992; Baysal 2011). Ayrıca, Hb Constant Spring (HbCS), Hb Icaria, Hb Koya Dora, Hb Seal Rock ve Hb Paksé gibi uzamış Hb varyantlarına yol açan sonlandırma kodonu mutasyonları da Orta Doğu, Akdeniz ve Güneydoğu Asya ülkelerinde görülmektedir. Ek olarak, kırılgan α-globin varyantlarına neden olan yapısal mutasyonlarHb Quong Sze, Hb Suan Dok (Chan ve diğerleri, 1997), Hb Petah Tikvah, Hb Adana (Çürük ve diğerleri, 1993), Hb Aghia Sophia (Traeger-Synodinosve diğerleri, 1999) bilinmektedir. Bu yaygın mutasyonlar, kapsamlı bir referans kitabında (Huisman, Carver, Baysal, 1997) ve Şekil 6c'de özetlenmiştir.

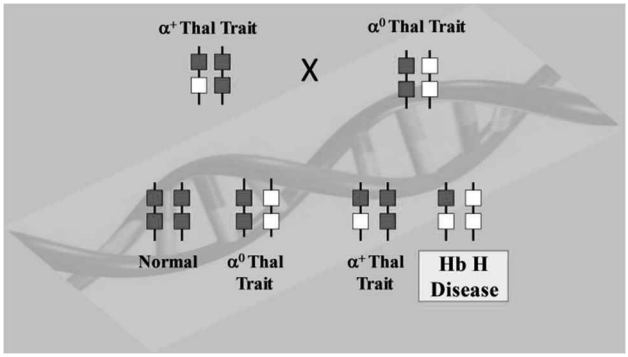



***Şekil 6c -****Non-delesyonel silinmeyen α-thal nokta mutasyonları*

**ATR-16 SENDROMU - Zekâ Geriliği ile İlişkili Delesyonel α-Talasemi:** ATR-16 sendromu, ς- ve α-genlerini kapsayan büyük DNA delesyonlarından kaynaklanır. 16. kromozomun ucundaki telomeri içeren bu delesyonlar, yapısal ve fonksiyonel ς2, α2 ve α1 genlerinin ekspresyonunu içermeseler bile tamamen yok olmuş olabilirler (Gibbons, 2012). Bu durumlarda, zekâ geriliği ile ilişkili yeni bir α-thal sendromu ortaya çıkar. Etkilenen hastalarda ayrıca klasik HbH, dismorfik bulgular ve anormal yüz özellikleri görülebilir. Birçok aile çalışmalarında, ebeveynlerden biri tamamen normaldir ve bu tip α-thal çocuklara *de novo* mutasyonu olarak geçer.

## GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİLERİ

α-genlerinin sayısı doğrudan fenotipi belirleyen α-globin zincir sentezi ile ilişkilidir. Sayıları sürekli artmakta olan α-thal mutasyonları ile (bugüne kadar yaklaşık 150), çok sayıda etkileşim olasılığı potansiyeli vardır, bu nedenle mutant genotiplerin sayısı da artmaktadır (Şekil 7).




***Şekil.7*** *Çeşitli genotiplerle sonuçlanan olası etkileşimler.*

Değişik ağırlıkta dört ayrı klinik fenotip türü tanımlanmıştır. Klinik fenotip şiddeti, α-zinciri eksikliğinin derecesi ile yakın ilişkilidir. Non-delesyonel α-thal nokta mutasyonlarını içeren etkileşimlerin, $\alpha^{+}$-thal delesyonu içeren tiplerden daha ağır bir fenotipe sahiptir (Higgs, 2009).

### 1- SESSİZ TAŞIYICI / α-TALASEMI-2 HETEROZİGOT($-\alpha^{+}/\alpha\alpha$)

Tek bir α-globin geninin kaybından dolayıα-globin zincir sentezinin azalması durumudur. Sessiz $\alpha^{+}$-

thal taşıyıcılarının saptanması zordur. Sadece bir alel etkilenir (heterozigot). $\alpha^+$-thal (-α/αα) fenotipi normal sayılır ve klinik önemi yoktur. Hematoloji veya klinik bulgular normaldir; MCV 75-85, MCH~26 ve Hb Barts %0-2 olabilir. Tamamen asemptomatik ve hafif mikrositoz ve hipokromi içerirler. HPLC profili, HbA2 ve HbF normaldir.

## 2- ORTA ŞİDDETLİ α-TALASEMİ TAŞIYICISI ($-\alpha^0/\alpha\alpha$)

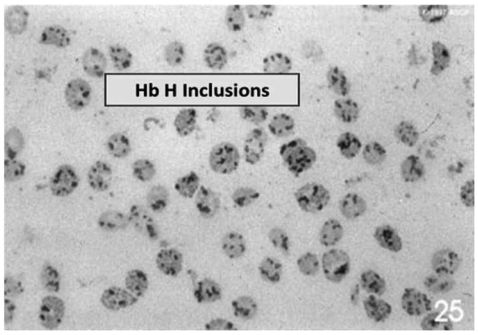
Normal hematolojik bulguların (Hb, MCV, MCH) altında olduğu, klinik önemi olmayan bir durumdur. İki farklı tür gen düzenlemesi ile tanımlanabilir: *α-thal-2 homozigot (-α/-α)* veya *α-thal-1 heterozigot (--/αα)*. Bu iki genotipi hematolojik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Bu tip hastalarda belirgin hematolojik bulgular görülür; Hb 10-12g/dl, MCV 65-75, MCH ~22, Hb Bart %2-8.

## 3a- DELESYONLARA BAĞLI HbH HASTALIĞI (--/-α; --/$\alpha^T\alpha$)

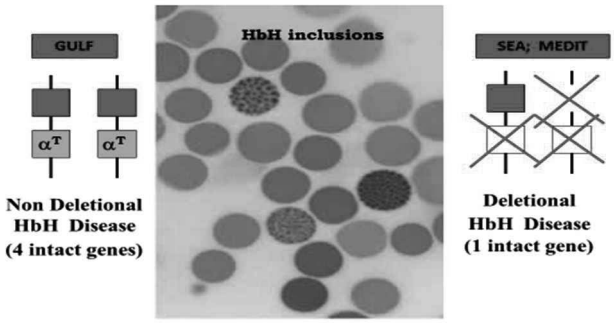
Hemolitik anemi ve periferik kanda yetişkin eritrositlerin karakteristik 'golf topu' görünümü ile tanımlanır. HbH hastalığının en yaygın biçimi, 3 alfa-globin gen delesyonudur (-/-α). Diğerleri, 2 gen delesyonu ile birlikte α2 geninde (--/$\alpha^T$a) veya α1 geninde (--/$\alpha\alpha^T$) bir nokta mutasyonu veya hem α2 geninde ($\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$) hem de α1 geninde ($\alpha\alpha^T$) ağır nokta mutasyonlarıdır. HbH hastalığında yenidoğan döneminde %20-40 oranında Hb Barts (γ4) gözlemlemek mümkündür. Hb Barts daha sonra erişkin evrede%5-30 oranında HbH'ye dönüşür. Delesyonel HbH genotipleri Güneydoğu Asya ve Akdeniz ülkelerinde daha yaygındır (Şekil 8). Bu durumlarda MCV 60-70, MCH ~20, α/β zincir oranı ~0,4 ve HbH %10-20. Yeni doğan bebeklerde yüksek Hb Bart seviyeleri ve yetişkin hastalarda %20'ye varan HbH gözlemlenir.

## 3b- 'NOKTA MUTASYON' BAZLI HbH HASTALIĞI ($\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha;\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T$)

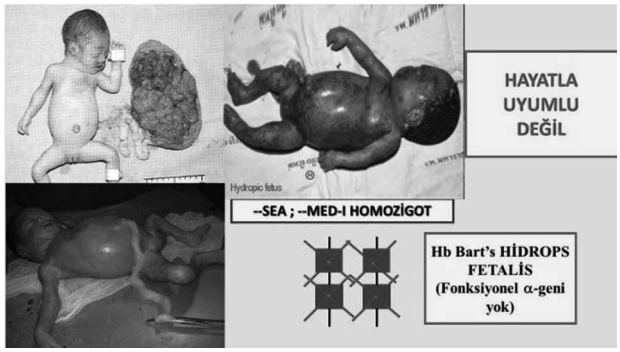
Bu tip HbH hastalığı, her bir kromozomda bulunan birer'nokta' mutasyonunun birleşmesinden meydana gelir. Özetle iki α2 geninde ağır mutasyonlar (örneğin PA-1 AATAAG) $\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$; veya benzer şekilde iki α1 genini etkileyen ağır mutasyonlar;örneğin $\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T$). Genelde Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde görülen nokta mutasyonları hem α2 hem de α1 genlerini etkileyebilir. Genel olarak, bu mutasyonlar, delesyon içeren tiplerden daha şiddetli fenotiplere sebep olurlar. Bugün, alfa nokta mutasyonlarının, alfa delesyonlarından daha fazla olduğu öngörülmektedir (Weatherall, 2018; Harteveld ve Higgs, 2010; Huisman, Carver, and Baysal, 1997).




***Şekil 8.*** *İki ayrı genotiplerin neden olduğu HbH Hastalığı:Solda nokta mutasyonu($\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$) ve sağda delesyon içeren(--/-α).*




***Şekil 9.*** *%1Brilliant Cresyl Blue ile boyalı HbH İnklüzyon çökeltileri*




***Şekil 10.*** *Hb-Bart Hidrops Fetalis Sendromu*

## 4- Hb BARTS HİDROPS FETALIS (--/--)

α-thal sendromunun en ağır biçimidir. Toplam dört α-globin geninin kaybından dolayı ***sıfır*** α-zinciri sentezlenen durumlardır. Hiç α-zinciri olmadığından bu sendrom yaşamla bağdaşmaz. Hb Bart's Hidrops Fetalis ile doğan bebekler ya ölü doğarlar ya da doğumdan hemen sonra intrauterin anemi,

kalp, dalak ve karaciğer yetmezliğinden ölürler. Genellikle anne ve babadan, α genlerinden yoksun iki (--/αα) kromozomun geçmesinden kaynaklanır. Bu ölümcül durum, $\alpha^0$-thal (--/αα) genotipinin en yaygın olduğu yerlerde, genellikle, Güneydoğu Asya ve Akdeniz havzasında görülür. Kandaki Hb Barts (γ4) miktarı %80'e kadar ulaşabilir. Bu bebeklerin gebeliğin son aşamasına kadar hayatta kalabilmeleri periferik kanda Hb Portland-1 (ς2γ2) ve Hb Portland-2 (ς2β2) hemoglobinlerinin bulunmasına bağlıdır. Hematolojik bulguların çok düşük olması ve α-globin zincirinin hiç üretilmemesi nedeniyle tüm eritrositler β4 (HbH) zinciri ve γ4 (Hb Barts) içerir. Bu hemoglobin türleri oksijene bağlanamazlar ve kırmızı hücreler dokulara oksijen taşıyamaz olurlar. Oksijen taşıma mekanizması, 'heme-heme' etkileşiminin olmaması nedeniyle tehlikeye girer. Tanı konulduğunda, gebelik, intrauterin transfüzyonlarla takip edilir ve erken doğum mümkün olabilir. Bebek, doğumdan sonra düzenli transfüzyon ve demir şelasyonu ile izlenir.

**HbH PATOFİZYOLOJİSİ**: HbH hastalığında β-zinciri, α-zincirinden nispeten daha fazladır. Eşleşmeyen, fazlalık β zincirleri, işlevsiz, oksijene bağlanmayan bir tetramer (β4) oluşturarak stabil olmayan, kırılgan bir HbH halini alır (Şekil 8). α-thal taşıyıcılarında ($\alpha^+$-thal &$\alpha^0$-thal), kırılgan HbH sadece kordon kanında saptanırken, HbH hastalığında HbH'in eritrosit hücreleri içinde çökmesi nedeniyle hemolitik aneminin görüldüğü periferik kanda da yüksek miktarda seyreder. HbH inklüzyon çözeltileri olarak adlandırılan bu cisimcikler, periferik kanda retikülosit boyama (%1 Brilliant Cresyl Blue) ile ortaya çıkar (Şekil 9). Kemik iliğinde eritroid ana hücrelerin olgunlaşma süreci normaldir ve diseritropoez yoktur, bu nedenle periferik yaymada normoblastlar genellikle görülmez. Retikülosit sayısı anemi ile orantılı olarak yüksek olabilir.

Klinik olarak HbH sendromları genelde 'talasemi intermedia' seviyesinde görülür. Anemi, sarılık, periferik kanda HbH, büyüyen dalak ve karaciğer en sık görülen bulgulardır. Enfeksiyon, ayak ülserleri, safra taşları, folik asit eksikliği, akut hemolitik krizler gibi başka komplikasyonlar da görülebilir. Aşırı demir yüklenmesi yalnızca transfüzyon uygulanan yetişkin hastalarda (>45 yaş) görülür. HbH hastalığının şiddeti ile α-globin zincir eksikliği arasında doğrudan bir ilişki vardır. Daha aktif olan α2 genini etkileyen nokta mutasyonları ($\alpha^T$a), genellikle α1 genini içeren mutasyonlardan daha şiddetli bir fenotiple sonuçlanır. Bunun nedeni, α2 genlerinin mRNA transkripsiyonunun (kopyalama)α1-mRNA'dan 2,6 kat daha yüksek olmasıdır (Liebhaber ve diğerleri, 1986; Smetanina ve diğerleri, 1996). Nokta mutasyonu ($\alpha^T$) olan hastaların, delesyonel tipi α-thal olan hastalardan daha anemik olması beklenir. Ayrıca nokta mustayonu olan hastalarda HbH seviyeleri daha yüksektir. Öyle ki ($\alpha^{PA-1}\alpha/\alpha^{PA-1}\alpha$) homozigot hastalarda genelde splenektomi ve düzenli kan transfüzyonu gerekir (Bozkurt 1993; Bozkurt ve Baysal, 2019).

## KAYNAKÇA


1. AdekileA.D., Gu, L.H., BaysalE., ve ark,Molecular characterization of alpha-thalassemia determinants, beta-thalassemia alleles, and beta S haplotypes among Kuwaiti Arabs; Acta Haematol., 92:176-81, 1994
2. BaysalE.ve HuismanT.H.J., Detection of common deletional alpha-thalassemia-2 · determinants by PCR. Am J Hematol. 46(3):208-13, 1994.
3. BaysalE., KleanthousM., BozkurtG. ve ark., α-thalassemia in the population of Cyprus, British Journal of Haematology, 89, 496-499, 1995.
4. Baysal, E., Yousef, I., Zeinali, M., et al. Molecular basis of hemoglobinopathies in the UAE: implications for prenatal diagnosis and prevention programs. Emirates Med J. 2007;25(1):7-21.
5. Baysal, E. α-Thalassemia Syndromes in the United Arab Emirates. Hemoglobin; 35 (5-6):574-80, 2011. PMID: 22074123
6. Bozkurt G. and BaysalE., Thalassemia Syndromes, Thalassemia Prevention Programs and their Implications in North Cyprus, 2019
7. Chan V, Chan VW, Tang M, Lau K, Todd D, Chan TK: Molecular defects in Hb H hydrops fetalis. Br J Haematol. 96: 224-228, 1997.
8. Çürük MA. Hb H (β4) disease in Çukurova, southern Turkey. Hemoglobin 2007;31:265-271.
9. Çürük MA, Dimovski AJ, Baysal E, et al; Hb Adana or alpha 2(59)(E8)Gly-->Asp beta 2, a severely unstable alpha 1-globin variant, observed in combination with the -(alpha)20.5 Kb alpha-thal-1 deletion in two Turkish patients. Am J Hematol. 44: 270-275, 1993.
10. El Kalla S. and BaysalE., Genotype-phenotype correlation of sickle cell disease in the United Arab Emirates. Pediatr Hematol Oncol.;15(3):237-242,1998.
11. FeiY.J., BaysalE., HuismanT.H.J.ve ark, 1992, Hb H disease in a Turkish family resulting from the interaction of a deletional α-thalassemia-1and a newly

discovered poly A mutation British Journal of Haematology 80, 527-532, 1992.
12. Fischel-Ghodsian N, Vickers MA, Seip M, et al: Characterization of two deletions that remove the entire human zeta-alpha globin gene complex (- -THAI and - -FIL). Br J Haematol. 1988, 70: 233-238.
13. Flint J., Hill A. V. S, Bowden D. K., S. J. High frequencies of α-thalassaemia are the result of natural selection by malaria, Nature321, 744–750 (1986)
14. Fodde R, Losekoot M, Broek MH, Prevalence and molecular heterogeneity of alfa+ thalassemia in two tribal populations from Andhra Pradesh, India. Hum Genet. 1988, 80: 157-160. 10.1007/BF00702860.
15. GalanelloR., AruB., DessiC. ve ark HbH Disease in Sardinia: Molecular, Hematological, and Clinical Aspects, Acta Haematol., 88: 1–6, 1992
16. Gibbons, R.J. α-Thalassemia, Mental Retardation, and Myelodysplastic Syndrome; Cold Spring Harbor Perspective Med. (10) 2012
17. Harteveld C.L.ve Higgs D.R. Alpha-thalassaemia, Orphanet J Rare Dis. 28;5:13. doi: 10.1186/1750-1172-5-13, 2010.
18. HiggsD.R., SharpeJ.A., WoodW.G., Understanding alpha-globin gene expression: a step towards effective gene therapy.Seminars in Hematology, 35(2):93-104, 1998;
19. Higgs DR: The molecular basis of alpha-thalassemia. Disorders of Hemoglobin. second edition. Edited by: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. Cambridge University Press; 2009.
20. Huehns, E.R.; Flynn, F.V.; Butler, E.A.; Beaven, G.H. "Two new haemoglobin variants in a very young human embryo. Nature,189,496,1961.
21. HuismanT.H.J., CarverM.F.H., BaysalE., A Syllabus of Thalassemia Mutations https://globin.bx.psu.edu, 1997.
22. Liao C, Wei J, Li Q, et al: Nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the second half of pregnancy in Southern China. Fetal Diagn Ther. 2007, 22: 302-305.
23. LiebhaberS., CashF. E., BallasS. K.,Human alpha-globin gene expression. The dominant role of the alpha 2-locus in mRNA and protein synthesisJ Biol Chem 261(32):15327-33, 1986.
24. Öner C, Gurgey A, Öner R, et al. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21:41-51.
25. SmetaninaN.S., OnerC., Baysal E.,et al, 1996 The relative levels of α2 α1 and zeta ς -mRNA in HB H patients withdifferent deletional and non-deletionalα-thalassemia determinants, Biochimica et Biophysica Acta 1316 (1996) 176-182, 1996
26. Traeger-SynodinosJ., KanavakisE.,Tzetis, M., et al, Characterization of nondeletion α-thalassemia mutations in the Greek population. American Journal of Hematology; 44, 162-167, 1993.
27. Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Kanavakis E, Hb Aghia Sophia [alpha62(E11)Val-->0 (alpha1)], an "in-frame" deletion causing alpha-thalassemia. Hemoglobin., 23: 317-324, 1999.
28. Traeger-SynodinosJ., KanavakisE., VrettouC.,et al., The triplicated α-globin gene locus in β-thalassemia heterozygotes: clinical, hematological, biosynthetic, and molecular studies,British Journal of Haematology, 95, 467-471, 1996.
29. WeatherallD.J., Hematology/Oncology Clinics, The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia; Review article, 32 (2),165-175, 2018.
30. Whitelaw E, Proudfoot N: Alpha-thalassaemia caused by a poly(A) site mutation reveals that transcriptional termination is linked to 3' end processing in the human alpha 2 globin gene. EMBO J. 1986, 5: 2915-2922.
31. Yüreğir GT, Aksoy K, Curuk MA, et al, Hb H disease in a Turkish family resulting from the interaction of a deletional alpha-thalassemia-1 and a newly discovered poly A mutation. Br J Haematol. 1992, 80: 527-532, 1992.

**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. Erol Baysal, FRCP
Fellow of the Royal College of Physicians, London, UK
Prof. of Genomics
Consultant Molecular Geneticist
Mail: erolbaysal©gmail.com

# BETA TALASEMİ GENETİĞİ

*Prof. Dr. İbrahim Keser*
*Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı,*
*Antalya, Türkiye*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler arasında önemli bir yere sahip olan beta-talasemi, genetik ve klinik açıdan iyi tanımlanmış tek gen hastalığıdır. Globin genlerindeki mutasyonel heterojenenite, bu genlerle etkileşime giren trans veya cis yapılar, doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde klinik heterojeneniteye neden olur ve resesif modelle kalıtılan talasemilerde dominant olarak görülmesini sağlar. Beta-talasemide, normal beta-globin gen sonuçları değişir ve delesyonel olmayan mutasyonlar (transkripsiyonel mutasyonlar, RNA genlerinin varyantları, translasyonel mutasyonlar), delesyon tipi mutasyonlar, modifiye edici genler ve mutasyonları ve epigenetik faktörlerin etkisi sonucu klinik fenotipler geniş yelpaze gösterir. Beta-globin genindeki mutasyonlar, genin anatomisindeki konumuna göre hastalık fenotipini etkilemektedir. Etkileyen mutasyonu tanımlamak için amaca yönelik yeni teknolojiler kullanılır. Bu teknolojiler nokta mutasyonlardan büyük delesyonlara kadar tanı koyabilecek farklı teknolojiler arasında genetik tanı amaçlı kullanımlar da yer almaktadır. Beta-globin geninin temeli ve onun ilerleyen yeni nesil gereksinimleri üzerine yapılan çalışmalar, araştırma ve rutin tanısına yönelik güncel yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu bölümde beta-talaseminin genetik yapısı, modifiye edici genleri ve fenotipik etkileşimleri güncel olarak verilmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmanın beta-talaseminin farklı yönlerinin araştırılmasına, sonuçlarını daha iyi anlamamıza, doğru tanı ve tedaviye yönelik genel yaklaşımımıza katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Beta-globin geni, mutasyon, beta-talasemi, hemoglobinopati, Akdeniz Anemisi

## GİRİŞ

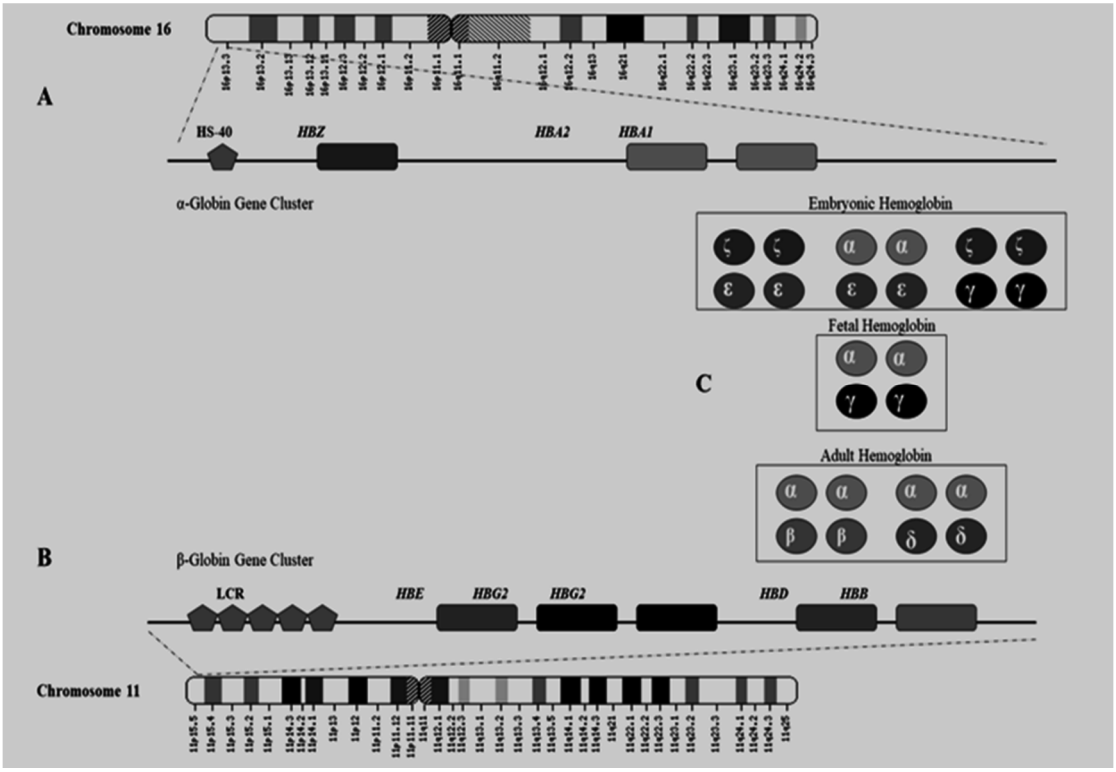
Beta talasemi, hemoglobinin beta globin zincirlerinin sentezinin azalması veya yokluğu ile karakterize edilen kalıtsal bir kan hastalığıdır. Bu, alfa ve beta globin zincirlerinde dengesizliğe yol açarak anemi, splenomegali ve kemik deformiteleri gibi bir dizi klinik bulguya neden olur. Hastalığa, beta globin zincirlerini kodlayan HBB genindeki mutasyonlar neden olur.[1,2] Moleküler düzeyde heterojen olan ve bir grup kalıtsal kan hastalığını oluşturan beta-talasemiler, hemoglobinin (Hb) beta globin zincir anormalliği ile karakterize edilir. Ağır anemiden klinik olarak asemptomatik bireylere kadar değişken fenotiplerle sonuçlanan beta (β) talasemi dünyada en sık görülen otozomal resesif hastalıklardır.[1] Akdeniz, Orta Doğu, Kafkasya, Orta Asya, Hint Yarımadası ve Uzak Doğu toplumlarında yüksek sıklıkta görülür. En yüksek sıklık Kıbrıs (%14), Sardunya (%12) ve Uzak Doğu Asya'da rapor edilmiştir.[1-5] Bu bölgelerdeki yüksek beta-talasemi gen sıklığına, büyük olasılıkla günümüzde ve geçmişte endemik olan sıtma da katkıda bulunmaktadır ve bugün β-talaseminin dağılımı çok düşüktür.[4] Ancak geçmişteki sosyal göçler ve köle ticareti nedeniyle günümüzde Kuzey Avrupa, Güney ve Kuzey Amerika ve Avustralya'da beta-talasemiye yaygın olarak rastlanmaktadır.[5] Günümüzde ise dünyada göçmen populasyonunun artmasına bağlı olarak, talasemi prevalansı hemen her yerde artmaktadır ve dünya nüfusunun yaklaşık %7'sinin talasemi taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir.[3]

Türkiye'de bölgelere göre %0,7 ile %13 arasında değişmekle birlikte, genel görülme sıklığı %2,1 olup, en sık Akdeniz'de (Antalya, Muğla, Mersin, Adana, Hatay İlleri), daha az olarak ise Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde görülmektedir.[4,6-17]

Beta-talasemi, hemoglobin tetramerlerinden biri olan beta globin zinciri üretiminin azalması veya yokluğu ile ortaya çıkar. Talasemi değişen belirti ve semptomların şiddetine göre klinik ve hematolojik olarak talasemi taşıyıcılığı, talasemi intermedia ve talasemi majör şeklinde üç grup kabul edilmektedir. Bununla birlikte talasemi fenotipi, Hb E (β26Glu→Lys) durumunda olduğu gibi, azalmış bir beta globin zincir oranına neden olan beta globin zincir varyantlarından da kaynaklanabilir. Alternatif olarak, varyantlar hızla yıkılan, çok kararsız moleküllerdir ve normal hızda üretilebilseler bile fonksiyonel eksikliğe yol açarlar. Beta globin genini tamamen etkisiz hale getiren ve beta-globin üretiminin azalmasına neden olan mutasyonlar $\beta^0$-talasemiye neden olurlar. Beta-globin zincirlerinin üretimindeki niceliksel azalmanın derecesine bağlı olarak, bir miktar beta-globin üretimine izin veren diğer mutasyonlar $\beta^+$ veya $\beta^{++}$ (sessiz) olarak sınıflandırılır. Beta-talasemi fenotiplerinin oluşumunda, beta-globin geninin içinde ve düzenleyici (regülatör) bölgelerindeki bir veya birkaç nükleotidin yer aldığı mutasyonlar etkili olmaktadır.[18-21]

## Beta-Globin Geninin Yerleşimi

Beta-globin geni insan genomunda, diğer beta benzeri genlerle birlikte bir kümede halinde, kromozom 11'in (11p15.5) kısa kolunda yer alan, 70 kilobazlık (Kb) bir alanda yerleşmiş yapısal bir gen olarak kodlanır (Şekil 1). Küme, gelişimsel ifade sırasına göre düzenlenmiş beş fonksiyonel gen (5'ε Gγ-Aγ-ψβ, δ-β3') içerir. Tüm beta-globin bileşiminin üst kısmında, bileşimdeki tüm genlerin ifadesi için gerekli olan lokus kontrol bölgesi (LCR) bulunur. Bu bölge, ε geninin 5′ ucunda 6 ve 20 Kb'si arasında yayılan poliandromik dizileri ve yüksek afiniteye sahip (AT)x(N)y(AT)z ve (CA)x (TA)y) gibi transkripsiyon faktörü bağlanma bölgelerini içerir. Tekrarlar içeren 5 adet DNaz1 aşırı duyarlı (hipersensitiv; HS) bölgeden oluşur.[22,23] Bir başka aşırı duyarlı bölge ise beta globin geninin (3'HS1) ~20 Kb 3′ ucundadır. Beta globin gen bileşiğinin yanındaki iki aşırı hassas "HS" bölgesinin, beta-globin gen alanının sınırlarını işaretlediği ileri sürülmektedir.[23,24]




***Şekil 1**. **A)** İnsan genomunda 16. kromozomun kısa kolunda, 16p13.3 bölgesinde lokalize olan alfa-globin gen grubu ve **B)** 11. kromozomun kısa kolunda, 11p15.5 bölgesinde lokalize beta-globin gen grubu. **A)** Alfa-globin gen grubu, üç fonksiyonel globin genini; embriyonik ζ genini (HBZ) ve iki fetal/yetişkin α, α1 ve α2 genini (HBA1 ve HBA2) içerir. **B)** Beta-globin gen kümesi 5 fonksiyonel gen içerir; embriyonik ε geni (HBE), iki fetal Gy ve Aγ geni (HBG2 ve HBG1) ve yetişkin δ ve β (HBD ve HBB) genleri. HS-40 alfa- ve lokus kontrol bölgesi (LCR) beta-globin gen ekspresyonunu düzenleyici bölgelerdir. **C)** Hemoglobin molekülleri ise insanın embriyonik, fetal ve yetişkin evrelerinde farklı şekilde ifade edilir.[19] (Bu şekil, belirtilen referansta yazar tarafından yeniden düzenlenmiştir).*

## Beta Talasemi Genetiği

Delesyonel tip mutasyonların neden olduğu α-talasemiden farklı olarak beta-talasemi, çoğu tek nükleotid değişiklikleri ve çerçeve kaymalarına yol açan kısa inseriyon/delesyon şeklindeki nokta mutasyonlarla oluşur. Bugüne kadar 300'den fazla varyant tanımlanmıştır.[16,25,26] Bu nedenle beta-talasemi klinik olarak da heterojendir. Beta-globin üretimindeki niceliksel azalmanın derecesine göre, beta-talasemi alelleri üç kategoriye ayrılır: 1) Beta-globin yokluğu ($\beta^0$); 2) Beta-globin üretilir, ancak miktarı azalır ($\beta^+$); ve 3) Beta-globin üretimi minimum düzeyde azalır ve bu durum fenotipik etki bakımından "sessiz" ($\beta^{++}$) olarak da bilinir (Tablo 1 ve Şekil 2).[26, 27]

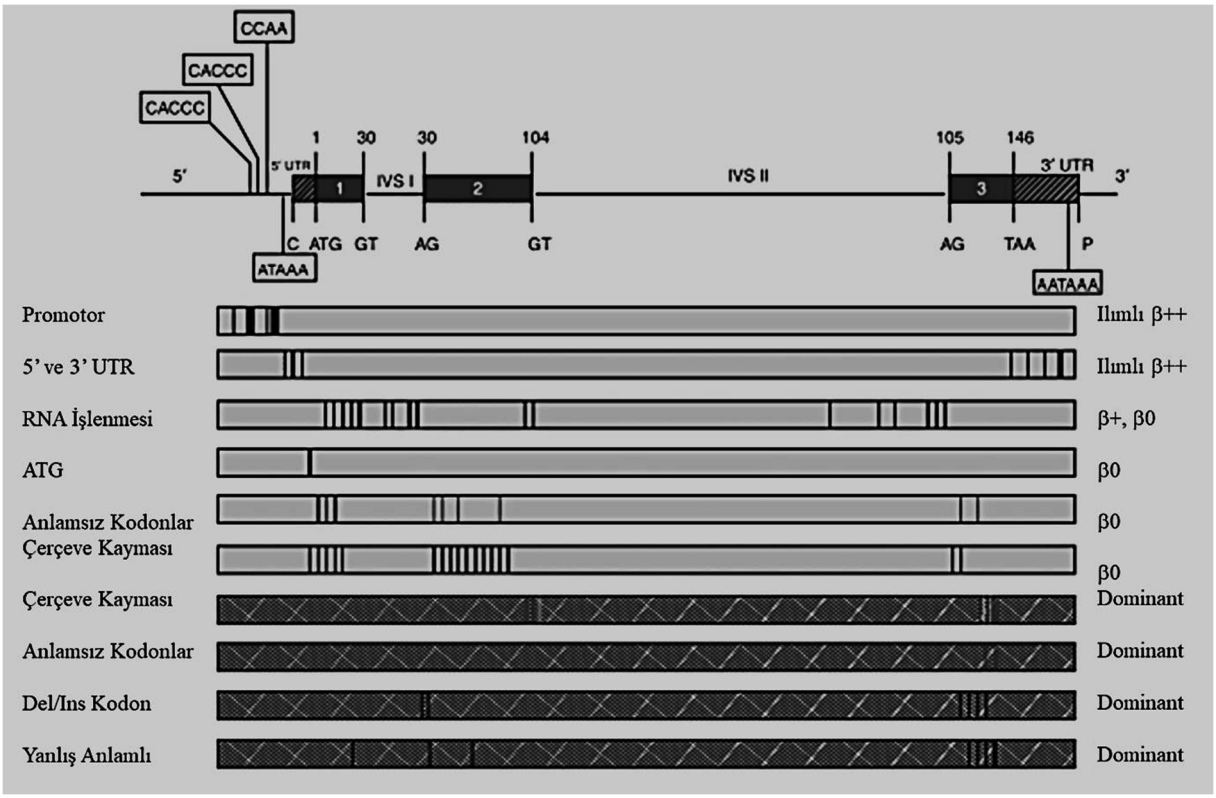
***Tablo 1**. Beta-talasemiye neden olan mutasyonların sınıflandırılması (Tablo verilen kaynakçadan yararlanılarak, yazar tarafından yeniden düzenlenmiştir).[27]*

**A- Delesyonlar**
-Beta geni dâhil veya değil (εγδβ talasemiye neden), beta LCR'ın bulunduğu büyük delesyonlar
-Beta geni ile kısıtlı delesyonlar.
**B- Trans-acting mutations**
**C- Point mutations**

| I-Transkripsiyonal Mutasyonlar | Tip |
|---|---|
| **Promotor Regülatör Elementler** | |
| 1) CACCC Kutusu | $\beta^+$ ve $\beta^{++}$ (sessiz) |
| 2) ATA Kutusu | $\beta^+$ |
| 3) 5' UTR (CAP +1 ve +45) | $\beta^+$ ve $\beta^{++}$ (sessiz) |
| **II. RNA İşlenmesi** | |
| **Splaysing Bölgesi** | |
| 1) IVS1-pozisyon 1 ve 2 | $\beta^0$ |
| 2) IVS1–3' ucu (17 ve 44 bp minör delesyonu ve 22 bp insersiyonu) | $\beta^0$ |
| 3) IVS2- pozisyon 1 ve 2 | $\beta^0$ |
| 4) IVS2-3' ucu | $\beta^0$ |
| **Konsensus Splaysing Bölgeleri** | |
| 5) IVS1-pozisyon 5 (nükleotid değişimine bağlı) | $\beta^+$ veya $\beta^0$ |
| 6) IVS1- pozisyon 6 | $\beta^+$ |
| 7) IVS1 pozisyonlar -3, 128, 129 | $\beta^+$ |
| 8) IVS2-5 | $\beta^+$ |
| 9) IVS2–3' ucu | $\beta^+$ ve $\beta^{++}$ (sessiz) |
| **Kriptik Splaysing Bölgeler** | |
| 10) IVS1-1 pozisyonlar 110, 116 | $\beta^+$, $\beta^0$ |
| 11) IVS2- pozisyonlar 654, 705, 745, 837 | $\beta^+$, $\beta^0$ |
| 12) CD10 (GCC → GCA) | |
| 13) CD19 (AAC AGC) Hb Malay (Asn → Ser) | $\beta^{++}$ |
| 14) CD24 (GGT → GGA) | $\beta^{++}$ |
| 15) CD26 (GAG → AAG) (Glu → Lys, Hb E) | $\beta^+$ |
| 16) CD26 (GAG → GCG)(Glu → Ala, Hb Tripoli) | $\beta^+$ |
| 17) CD27 (GCC → TCC) (Ala → Ser, Knossos)++ | $\beta^{++}$ |
| **RNA Kesimi - Poly A Sinyali** | |
| 18) AATAAA – Tek baz değişimleri, küçük delesyonlar | $\beta^+$, $\beta^{++}$ (sessiz) |

| I-Transkripsiyonal Mutasyonlar | Tip |
|---|---|
| **3' UTR'deki Diğer Mutasyonlar** | |
| 19) CD +6, C → G | $\beta^{++}$ (sessiz) |
| 20) CD +90, del 13 bp | $\beta^{++}$ (sessiz) |
| 21) CD +47 (C → G | $\beta^{++}$ |
| **III. RNA Translasyonu** | |
| **Başlama Kodonu** | |
| 1) ATG – Tek baz değişimleri, 45 insersiyon | $\beta^{0}$ |
| **Anlamsız Kodon** | |
| 2) Tek baz değişimin çeşitli örnekleri, hepsi erken sonlanma kodonuna yol açar | Tümü $\beta^{0}$ |
| **Çerçeve Kayması** | |
| 3) Minör insersiyon, delesyon, değişen okuma çerçevesinin çeşitli örnekleri ve erken sonlanma kodonu | Tümü $\beta^{0}$ |

LCR: Lokus kontrol bölgesi, UTR: Translasyon olmayan bölge, CD: Kodon




***Şekil 2.*** *İnsan beta-globin (HBB) geninin haritası ve yaygın olarak görülen mutasyonlar, bunların yerleri ve gen ifadesi üzerindeki etkileri. Dünyadaki beta-talasemi mutasyonlarının çoğu, mRNA'nın anormal işlenmesi veya transkripsiyon sürecinin erken bloke edilmesiyle sonuçlanan nokta mutasyonlardır(Bu şekil, belirtilen referanstan yararlanılarak yazar tarafından yeniden düzenlenmiştir).*[26]

Beta-globin geninin genel yapısı diğer globin lokuslarından daha tipiktir (Şekil 2).[26] Genomik dizisi 1.600 baz çiftini (bp) kapsar ve 146 amino asidi kodlar. Transkribe olan bölge, intronik dizi (IVS) ile ayrılan 2 intron veya 3 ekzon içerir. İlk ekzon, kodon 30'un ilk iki bazıyla birlikte 1 ile 29 arasındaki amino asitleri kodlar. Ekzon 2, 31 ile 104 arasındaki amino asitlerle birlikte kodon 30'un kalıntı kısmını kodlar ve ekzon 3, 105 ile 146 arasındaki amino asitleri kodlar. Ekzon 2, hem bağlanmasını içeren αβ dimer oluşumu sağlayan amino asitleri kodlar ve ekson 1 ve 3 ise beta-globin zincirinin heme bağlanmayan bölgelerini kodlar. Gen fonksiyonu için korunmuş önemli diziler 5' ucunda pro-

motor, ekzon-intron kavşağında ve mRNA dizilerinin sonundaki 3' uçta translasyon olmamış bölge bulunur. Beta- geni promotoru 3 pozitif cis-etkili eleman içerir: TATA kutusu (-28 ile -31 pozisyonları), CCAAT kutusu (-72 ile -76 pozisyonları) ve duplike olmuş CACCC motifleri ( - 86 ile -90 pozisyonunda proksimal ve -101 ile -105 pozisyonunda distal bölge). CCAAT ve TATA elementleri birçok ökaryotik promotorde bulunurken, CCAAT dizileri genellikle eritroid hücreye özgü promotorde bulunur. EKLF'in (Erythroid Krüppel-Like Factor) CACCC motifine bağlanması, normal yetişkin beta-globin ekspresyonu için çok önemlidir. Bu motiflere ek olarak, beta-globin promoter upstream bölgesinin eritroid transkripsiyon faktörü GATA 1 için iki bağlanma motifi vardır. Bu 5′-bitişik dizilerin normal gen ekspresyonu için önemi, özellikle de TATA kutusu ve -80 ile -100 bölgesindeki CACCC motifinin etrafındaki ve içindeki nokta mutasyonlarından kaynaklanan β-talaseminin için altı çizilmektedir. Ayrıca beta globin geni intron 2'de ve 3' poli(A)'nın downstream bölgesinin 600 ile 900 bp'lik kısmında bir artırıcı (enhencer) bulunmaktadır.[27]

Beta-globin genin 5' translasyon olmayan bölgesi (UTR), transkripsiyonun başlangıcı olan CAP bölgesi ile başlatma kodonu (ATG) arasında 50 nükleotidlik bir bölgeyi kaplar. Pek çok globin geninin (hem alpha hem de beta) 5′ UTR'de belirgin şekilde korunmuş iki dizisi vardır. Bunlardan biri, CAP bölgesinin 8 ile 13 nükleotid aşağısında bulunan "CTTCTG" heksanükleotiddir. İkinci korunan dizi CACCATG olup, burada son üç nükleotid başlangıç kodonunu (ATG) oluşturur. Beta-globin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde bu dizilerin önemi, 5′ UTR'de beta-talasemiye neden olan çeşitli mutasyonlardan kaynaklanır. 3' UTR, sonlandırma kodonu ile poli(A) kuyruğu arasındaki bölgeyi oluşturur. Poli(A) kuyruğunun 20 nükleotid yukarısında yer alan korunmuş dizili (AATAAA) 132 nükleotidden oluşur. Bu ortak hekzanükleotid, birincil kopyanın 3' ucunu bölerek işlenmiş mRNA'yı stabilize eden ve translasyonu artıran poli(A) kuyruğunun eklenmesi için uyarıcı görevi görür. 3' UTR'deki AATAAA dizisini ve diğer dizileri etkileyen çeşitli mutasyonlar sonucu oluşan beta-talasemi, bu dizilerin gen fonksiyonunda oynadığı rolü tanımlamaktadır. Ek olarak, beta promotoru etkileyen ve beta LCR için rekabeti ortadan kaldıran mutasyonlar, γ ve δ-globin gen ekspresyonundaki değişken artışlarla ilişkili olma eğilimindedir.[8]

## Beta-Talasemi Varyantlarının Genetiği

Beta talasemiler moleküler düzeyde heterojendir. Şu ana kadar 300'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır.[19] Mutasyonların çoğunluğu tek nükleotid değişimleri, çerçeve kayması, nükleotid delesyonu veya insersiyonlarıdır. Beta-talasemiler nadiren büyük gen delesyonlarından kaynaklanır (Şekil 2).[26] Dolayısıyla beta-talasemilerin büyük çoğunluğu beta-globin genleri veya ona yakın dizilerdeki nokta mutasyonlardan kaynaklanır. Talasemi genetiğinde β0 ve β+-talasemiler olmak üzere iki ana grup vardır. Tüm talasemi gruplarını oluşturan mutasyonların temel sınıfları Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayrıca Tablo 1'de sunulan sınıflandırmaların önemini vurgulamak amacıyla varyantların genetiğinin, genetik çerçevesinde incelenmesinin daha anlamlı olacağını ileri sürmekteyiz.

## Dominant Kalıtımlı Beta-Talasemi

Bu tip beta-talasemiler, sıtma bölgelerinde yaygın olan ve Mendel'in resesif modeli ile kalıtılan yaygın beta-talasemi alellerinin aksine bir davranış modeli gösterirler. Beta-talaseminin bazı formları dominant olarak kalıtılırlar; çünkü tek bir beta-talasemi alelinin kalıtımı, normal globin genotipine rağmen, klinik olarak tespit edilebilir hastalıkla sonuçlanır.[8,28,29] Dominant kalıtımlı beta-talasemi veya inklüzyon cisimcikli beta-talasemiler oldukça heterojendir ve beta-globin gen lokusunda veya yakınındaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bunların çoğuna beta-globin genindeki ekzon-3 mutasyonları neden olur. Bilinen 44 baskın kalıtsal beta-talasemi mutasyonlarından 34'ü beta-globin geninin 3'üncü ekzonunda yer almaktadır. Bu mutasyonlar, çerçeve kaymaları, erken zincir sonlandırma (anlamsız) mutasyonları ve kısalmış veya uzamış ve oldukça kararsız beta-globin gen ürünleriyle sonuçlanan karmaşık yeniden düzenlemelerdir.[26,28]

Genel olarak dominant beta-talasemi beş farklı grubta sınıflandırılır: 1) Yanlış anlamlı (missens) mutasyonlar. On farklı anormallik keşfedildi. Birkaçı yalnızca protein analiziyle tanımlanmıştır. Hepsi son derece dengesiz yapılardır ve tanımlanması zordur. 2) Tam bir kodonun delesyonu veya eklenmesi. Beta zincir sentezine yeni bir amino asidin eklenmesi veya kaybı sonucu oluşan anormal hemoglobinler de kararsız moleküllerdir. 3) Translasyonun erken sonlandırılması. Orijinal kodondaki

bir çerçeve kaymasından anlamsız bir kodona dönüşen ve erken bir durdurma (stop) kodonuna yol açan bir nokta mutasyonundan kaynaklanır. Sonuçta, 142 veya daha az amina asit içeren kısaltılmış bir beta zinciri ortaya çıkar. Bu kısaltılmış beta zincirleri anormal bir hemoglobin molekülü şelillendirmek için α zincirleriyle bağlanamazlar. 4) Uzun beta zincirleriyle sonuçlanan çerçeve kaymaları. Bilinen yirmi üç mutasyonun yirmi biri ekzon 3'te meydana gelmiştir. 5) Kompleks yeniden düzenlemeler. Bunların, beta-globin gen dizisinde karmaşık değişikliklerle beta-talasemiye neden olan, beta zinciri üretiminin olmamasına veya anormal ve kararsız beta zincirlerinin üretimine yol açan de novo mutasyonlar olduğu düşünülmektedir.[28]

## Normal Hb A2 Düzeyli Beta-Talasemiler

Beta-talaseminin $\beta^+$ veya $\beta^0$ olup olmadığının tanısal özelliklerinden biri, heterozigotlarda artmış Hb A2 düzeyidir. Normal Hb A2 düzeyine sahip beta-talasemili vakaların çoğu, $\beta^+$ veya $\beta^0$ tipi olabilen beta-talasemi geninin cis veya trans pozisyonundaki δ-talaseminin ($\delta^+$ veya $\delta^0$) birlikte kalıtımından kaynaklanmaktadır. Cis pozisyonunda $\beta^0$39 ve $\beta^+$ IVS1-110 mutasyonlarında oluşmuş $\delta^0$59 (59-A) mutasyonunun, IVS2-745 mutasyonlarındaki cis ve trans pozisyonlarında $\delta^+$27 (G>T) mutasyonunun meydana geldiği gözlendi.[30-32] Beta-talasemide normal Hb A2'nin nispeten yaygın şekli Hb Knossos (β27 Ala→Ser) ile ilişkilidir. Hb E gibi, β27(GCC→TCC) mutasyonu da seçenekli bağlantıyı etkinleştirir, bu da varyantı içeren normal kopyaların miktarını azaltır. Hb E'nin aksine, heterozigotlarda Hb A2 düzeyi yükselmez. Normal Hb A2 seviyesinin moleküler temeli, β27 Ala→Ser mutasyonuna göre cis pozisyonundaki $\delta^0$-talasemidir (Cd59-A).[33]

## Sessiz Beta-Talasemiler

Sessiz beta-talasemiler beta-globin üretiminde yalnızca minimum düzeyde eksikliğe neden olurlar. Heterozigotların önemli bir hematolojik fenotipi bulunmamasına karşın, sadece globin zincir sentezinde hafif anormallik vardır. Bu nedenle, bu mutasyonların tipik beta-talasemi taşıyıcı fenotipli homozigotlarda veya talasemi intermedia'ya neden olan ağır beta-talasemi aleli ile bileşik heterozigot genotipinde tanımlanması şaşırtıcı değildir.[34-38] Sessiz β-talasemi alelleri, β-globin geni -101 pozisyonundaki C→T veya C→G mutasyonu dışında nadirdir.[36] Ayrıca 5' ve 3' UTR'lerde yer alan bazı "promoter" mutasyonları da sessizdirler. Homozigot CAP +1 A→C aleli olan bireyler, talasemi taşıyıcı bireyler, ister beta-globin gen transkripsiyonunu azaltarak, ister başlık (capping) aktivitesini ve mRNA translasyonunu azaltarak beta-talasemiye neden olsun, hematolojik değerleri vardır.[34] Ancak +33 C→G mutasyonu, "promoter" elementleri içeren mutasyonlardan daha hafiftir ve normal beta gen üretiminin %33'ü olan beta mRNA'nın azalmasıyla sonuçlanır. Beta-globin genin -530 pozisyonundaki [TA]x[T]y dizi varyasyonu sessiz beta-talasemi taşıyıcılığından sorumlu olabilir.[38]

## Son Derece Yüksek Hb A2 İçeren Beta-Talasemi Taşıyıcıları

Beta-talasemide, mutasyonların geniş heterojenitesine karşın, farklı etnik gruplardaki farklı beta-talasemi alellerinin heterozigotluğunda gözlenen aşırı yüksek Hb A2 düzeyleri son derece aynıdır, genellikle %3,5 ile %5,5 arasındadır ve nadiren de %6'yı aşar.[39] Aşırı derecede yüksek ve %6,5'in üzerindeki bir Hb A2 seviyesi, düzenleyici unsurları ortadan kaldıran beta "promotor"daki delesyonlar tarafından oluşturulan beta-talasemi alt grubunu karakterize ediyor gibi görünmektedir. Genellikle Hb F'de ılımlı bir artışa eşlik eden yüksek Hb A2 düzeyi, cis δ ve γ genleriyle artan etkileşime izin veren yukarı LCR rekabetinin ortadan kalkmasıyla ilişkili olabilir.[40]

## Transpozon Elementlerin İnsersiyonuna Bağlı Beta-Talasemiler

İnsan genomunda yer alan transpozon elementler bazen insan genlerini dağıtabilir ve bu durum inaktivasyonla sonuçlanabilir. L1 adı verilen LINES (uzun serpiştirilmiş elementler) tekrar dizisi ailesine böyle bir elementin insersiyonunun $\beta^+$-talasemi fenotipine neden olduğu gösterilmiştir. Beta- globin geninde IVS2 içine 7,7 Kb'lik bir insersiyona rağmen, etkilenmiş gen, normal mRNA'nın yaklaşık %15'ine karşılık gelen beta-globinin tam uzunluktaki kopyalarını ifade eder.[41]

## Beta-Talasemide Modifiye Edici Genler

Beta-talasemi çalışmaları, detaylı moleküler analizlere rağmen beta-talasemilerin yaklaşık %1'inin

tanımlanamayacağını ortaya koymuştur. Bağlantı (linkaj) çalışmaları beta-talasemi fenotipinin beta-globin gen kümesinden bağımsız olarak ayrıldığını göstermektedir. Bu durum da genetik belirleyicilerin trans-etkili olduğunu düşündürmektedir.[42] Kseroderma pigmentozum Grup D (XPD)'de, transkripsiyon faktörü TFI-III'ün alt birimi mutasyonları sıklıkla azalmış beta-globin sentezi seviyeleri ve azaltılmış beta-globin mRNA'sı ile desteklenen bir beta-talasemi taşıyıcı fenotipi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[43] Ayrıca X kromozomu üzerindeki transkripsiyon faktörü GATA 1'in mutasyonlarının da beta-talasemiye neden olduğu da rapor edilmiştir.[44] Yakın geçmişte Myb ve özellikle BCL11A (B hücreli lenfoma 11A) gibi modifiye edici (değiştirici) genlerin keşfi, beta talaseminin klinik fenotipindeki birçok varyasyonu anlamamıza katkıda bulunmuştur.[45]

## Beta-Globin Geninin Somatik Delesyonu

Somatik beta-globin gen delesyonu; yakın zamanda orta derecede talasemi intermedyalı, normal genotipli ve yapısal olarak heterozigot $\beta^0$ talasemili bir bireyde tanımlandı.[46] Daha sonraki çalışmalar %50 beta-globin geni içeren ve %50'sinin ise herhangi bir β-globin geni barındırmayan mozaik hücrelere neden olan kromozom 11p15 bölgesinin somatik delesyonu taşıyan bir bireyin tanımlanmasıyla ortaya çıkarılmıştır. beta-globin ürününün toplamı, normalde asemptomatik beta-talasemi taşıyıcılarından yaklaşık %25 daha azdır. Daha sonra, ilgisiz iki İtalyan hastanın, hematopoietik hücrelerin bir alt populasyonunda kromozom 11p15'in somatik olarak delesyonundan kaynaklanan talasemi intermedia'ya sahip oldukları gösterildi. Bu sıradışı vakalar, beta-globin zincir üretiminin niceliksel eksikliği ile beta-talasemideki aneminin şiddetini açıklamaktadır.[47]

## Beta Talasemide Epigenetik Faktörler

Beta-globin kümesindeki metilasyon paternlerinin fetalden erişkine hemoglobin değişimini yönlendirdiği düşüncesi vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 105 $\beta^0/\beta^0$ talasemi hastasının ve 44 normal kontrolün periferik kanındaki beta-globin kümesinin DNA metilasyon modelleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, $\beta^0/\beta^0$-talasemi hastalarında özellikle lokus kontrol bölgesindeki (LCR) DNase I hipersensitif bölge 4 ve 3'teki (HS4-3) CpG bölgeleri ile γ- ve β-globin promotörlerinin hipometile olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca normal kontrollerle karşılaştırıldığında $\beta^0/\beta^0$ hastalarının kemik iliğinde (BM) HS4-3 çekirdek bölgelerinin CpG bölgelerinin çoğunun hipometilasyonu da gözlenmiştir. Gamma-globin promotoru -50 ve +17 CpG bölgelerinin metilasyon seviyesi, HbF seviyesi yüksek olan hastalarda HbF seviyesi düşük olanlara göre daha düşük metilasyon seviyesi ile ve $\beta^0$-talasemili hastalarda HbF seviyesi ile negatif korelasyon göstermiştir. Son olarak, gamma-globin promotoru +17 ve +50 CpG bölgeleri de normal kontrollerden alınan kemik iliği dokularıyla karşılaştırıldığında, kordon kanı dokularında önemli hipometilasyon sergilemiştir. Bu bulgular, $\beta^0$ talasemi hastalığı ve beta-globin kümesindeki gamma-globin ekspresyonu ile ilişkili metilasyon paternlerinin, $\beta^0$ talasemi hastalarında epigenetik modifikasyonun anlaşılmasına katkıda bulunduğunu ve beta-hemoglobinopatilerin tedavisi için aday hedefler sağladığını ortaya koymaktadır.[48,49]

## SONUÇ

Beta-talaseminin bu kadar farklı fenotipik çeşitliliğinin altında yatan genetik heterojenite, hastalık şiddetindeki monogenik değişikliğin geniş bir tablosuna bağlıdır. Bu durum farklı düzeylerdeki klinik şiddetin (birincil düzeyde aneminin şiddeti, ikincil düzeyde aneminin tedavisine bağlı komplikasyonların şiddetinin) nasıl ortaya çıktığını da açıklayabilir. Bu kadar genetik çeşitlilikte $\beta^0$ ve $\beta^+$-talasemilere neden olan gen mutasyonlarının aydınlatılması, son yıllarda geliştirilen yeni nesil tanı araçlarıyla kolaylaştırılmış gibi görünse de, beta-talasemi fenotipine sahip olup moleküler tanısı yapılamayan hastalar da bulunmaktadır. Fenotiplerin ciddi bir spektrumda oluşmasına neden olan beta-globin genini etkileyen genetik mutasyonlar tanımlanmaya çalışılsa da, beta-globin geni, diğer beta-globin genleri, beta LCR bölgesi ve trans-etkili belirleyici (modifiye edici) genlerin genetiği üzerine çalışmalar sürdürülmektedir. Ayrıca varyant beta-talasemilerin anlaşılması ve aydınlatılması için yeni çalışmalar planlanmalıdır. Güncel DNA teknolojisi ile geliştirilen tarama yöntemlerinin çeşitliliğine karşın, beta-talasemi alellerinin tanımlanması hâlen yetersizdir. Bunun için gösterilen hem klinik hem de laboratuvar çalışmaları, bize dinamik bir mekanizmayı çözme ve anlama konusunda gidilmesi gereken uzun ince bir yolun olduğunu işaret etmektedir.

## KAYNAKÇA


1. Weatherall, DJ, Clegg, J.B. Inherited haemoglobin disorders: An 1. Increasing Global Health Problem. Bull World Health Organ. 2001; 79: 704-712.
2. Steiner, L.A., Gallagher, P.G. Erythrocyte disorders in the perinatal period. Semin Perinatol. 2007; 31: 254-261.
3. Tolentino, K., Friedman, J.F. An update on anemia in less developed countries. Am J Trop Med Hyg. 2007; 77: 44-51.
4. Keser, İ. Hemoglobinopathies in Turkey and the World. Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics: 2017; 2(1): 1-6
5. Gibbons, R., Higgs, D.R., Olivieri, N.F., et al. The Beta Thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB. Editors. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications: 2001; 287-357.
6. Çürük, A., Kılınç, Y. Alfa talasemi genetiği. Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics: 2017; 2(1): 21-26.
7. Keser, I., Mercan, T.K., Bilgen, T., et al. Investigation of Alpha Globin Gene Mutations by Complementary Methods in Antalya. East J Med: 2021; 26(1): 117-122.
8. Tuli, A., Yenilmez, E.D.. Beta-talasemide genetik. Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics: 2017; 2(1): 7-14.
9. Keser, I., Sanlioglu, A.D., Manguoglu, E., et al. Molecular analysis of beta-thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. Acta Haematol: 2004; 111: 205-210
10. Bilgen, T., Clark, Ö.A., Öztürk, Z., et al. Gap-PCR screening for common large deletional mutations of β-globin gene cluster revealed a higher prevalence of the Turkish Inversion/Deletion (δβ)0 mutation in Antalya. Turk J Hematol. 2016; 33: 107-111.
11. Altay, C. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol. 2002; 19(1): 63-74.
12. Çürük, M.A., Dimovski, A.J., Baysal, E, et al. Hb Adana or alpha 2(59) (E8)Gly->Asp beta 2, a severely unstable alpha 1-globin variant, observed in combination with the -(alpha)20.5 Kb alphathal-1 deletion in two Turkish patients. Am J Hematol: 1993; 44(4): 270-275.
13. Keser, I., Yesilipek, A., Canatan, D., et al. Abnormal hemoglobins aassociated with the beta globin gene in Antalya province, Turkey. Turk J Med Sci. 2010; 40(1): 127-131.
14. Keser, I., Kayışlı, O.G., Yeşilipek, A., et al. Hb Antalya [codons 3-5 (Leu-Thr- Pro-->Ser-Asp-Ser)]: a new unstable variant leading to chronic microcytic anemia and high Hb A2. Hemoglobin. 2001; 25: 369-373.
15. Keser, I., Öztaş, A., Bilgen, T., et al. First observation of Hemoglobin Kansas [β102 (G4) Asn→ Thr, AAC> ACC] in the Turkish Population. Turk J Haematol. 2015; 32(4): 374-375.
16. Canatan, D., Bilgen, T., Çiftçi, V., et al. First observation of Hemoglobin G Waimanalo and Hemoglobin Fontainebleau cases in the Turkish Population. Turk J Haematol. 2016; 33(1), 71-72.
17. Uysal, A., Genc, A., Taşyurek, N., et al. Prevalence of β-thalassemia trait and abnormal hemoglobin in premarital screening in the Province of Izmir, Turkey. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30, 46-50.
18. Shafiquea, F., Alic, S., Almansouri, T., et al.Thalassemia, a human blood disorder. Brazilian Journal of Biology. 2023; 83, 1-8.
19. Lee, J-S., Cho, S.I., Park, S.S., et al. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. Blood Res. 2021; 56, S39-S43.
20. Sabath, D.E. Molecular diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies: an ACLPS critical review. Am J Clin Pathol: 2017; 148: 6-15.
21. Perumbeti, A. Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms. Elsevier, Hemoglobinopathies and thalassemia syndromes. 2014: 1506–1531.
22. Kukreti S, Kaur H, Kaushik M, et al. Structural poly- morphism at LCR and its role in beta-globin gene regulation. Biochimie. 2010;92(9):1199- 206.
23. Bulger M, Bender MA, van Doorninck, JH, et al. Comparative structural and functional analy- sis of the olfactory receptor genes flanking the human and mouse β-globin gene clusters. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(26):14560-5.
24. Forget BG, Hardison R. The Normal Structure and Regulation of Human Globin Gene Clus- ters. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. eds. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. 2nd ed. Cambridge: Cambridge Uni- versity Press; 2009. p.46-61.
25. Giardine, B.M., Joly, P., Pissard, S., et al. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. Nucleic Acids Research: 49(D1). 2021; 1192-1196.
26. Thein SL. The molecular basis of β-tha- lassemia. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3(5): a011700.
27. Thein, S.L. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. Blood Cells Mol Dis: 2018; 70: 54–65.
28. Efremov, G.D. Dominantly Inherited Beta-Thalassemia. Hemoglobin. 2007; 31(2): 193-207.
29. Thein SL. Is it dominantly inherited β thalassaemia or just a β-chain variant that is highly unstable? Br J Haematol 1999;107(1):12-21.

30. Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Kanavakis E, et al. The Corfu δβ-thalassaemia mutation in Greece: Haematological phenotype and prevalence. Br J Haematol 1991;79(2):302-5.
31. Loudianos G, Cao A, Ristaldi MS, et al. Molecular basis of β-thalassemia with normal fetal hemoglobin level. Blood 1990;75(2):526-8.
32. Trifillis P, Ioannou P, Schwartz E, et al. Identification of four novel delta-globin gene mutations in Greek Cypriots using polymerase chain reaction and automated fluorescence based DNA sequence analysis. Blood 1991;78(12):3298-305.
33. Olds RJ, Sura T, Jackson B, et al. A novel δ0 mutation in cis with Hb Knossos: a study of different genetic interactions in three Egyptian families. Br J Haematol 1991;78(3):430-6.
34. Wong C, Dowling CE, Saiki RK, et al. Characterization of β-thalassaemia mutations using direct genomic sequencing of amplified single copy DNA. Nature 1987;330(6146):384-6.
35. Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Lanclos KD, et al. Clinical and genetic heterogeneity in black patients with homozygous β-thalassemia from the Southeastern United States. Blood 1988;72 (3):1007-14.
36. Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A, et al. A C→T substitution at nt -101 in a conserved DNA sequence of the promotor region of the beta-globin gene is associated with "silent" beta-thalassemia. Blood 1989;73(6):1705-11.
37. Ho PJ, Rochette J, Fisher CA, et al. Moderate reduction of β-globin gene transcript by a novel mutation in the 5′ untranslated region: A study of its interaction with other genotypes in two families. Blood 1996;87(3):1170-8.
38. Wong SC, Stoning TA, Efremov GD, et al. High frequencies of a rearrangement (+ATA; –T) at –530 to the β-globin gene in different populations indicate the absence of a correlation with a silent β-thalassemia determinant. Hemoglobin 1989;13(1):1-5.
39. Craig JE, Kelly SH, Barnetson R, et al. Molecular characterization of a novel 10.3 kb deletion causing β-thalassaemia with unusu- ally high Hb A2. Br. J. Haematol 1992;82(4): 735-44.
40. Thein SL, Barnetson R, Abdalla S. A β-tha- lassemia variant associated with unusually high Hb A2 in an Iranian family. Blood 1992;79 (10): 2801-3.
41. Lanikova L, Kucerova J, Indrak K, et al. β-Thalassemia due to intronic LINE-1 insertion in the β-globin gene (HBB): molecular mechanisms underlying reduced transcript levels of the β-glo- bin (L1) allele. Hum Mutat 2013;34(10): 1361-5.
42. Wheatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p.133-91.
43. Viprakasit V, Gibbons RJ, Broughton BC, et al. Mutations in the general transcription factor TFIIH result in b-thalassaemia in individuals with trichothiodystrophy. Hum Mol Genet 2001;10(24): 2797-802.
44. Yu C, Niakan KK, Matsushita M, et al. X- linked thrombocytopenia with thalassemia from a mutation in the amino finger of GATA- 1 affecting DNA binding rather than FOG-1 in- teraction. Blood 2002;100(6): 2040-5.
45. Cao A, Moi P, Galanello R. Recent advances in β-thalassemias. Pediatr Rep 2011;3(2):65- 78.
46. Badens C, Mattei MG, Imbert AM, et al. A novel mechanism for thalassaemia intermedia. Lancet 2002;359(9301):132-3.
47. Galanello R, Perseu L, Perra C, et al. Somatic deletion of the normal β-globin gene leading to thalassaemia intermedia in heterozygous β-thalassaemic patients. Br J Haematol 2004;127(5): 604-6.
48. Bao X, Zuo Y, Chen D, et al. DNA methylation patterns of β-globin cluster in β-thalassemia patients. Clin Epigenetic 2020; 12:187-94.
49. Deng W, Rupon JW, Krivega I, et al. Reactivation of developmentally silenced globin genes by forced chromatin looping. J Cell. 2014;158:849–60.

**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. İbrahim Keser
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, 07079, Konyaaltı, Antalya, Türkiye
mail: ibrahimkeser44@gmail.com,
keser@akdeniz.edu.tr

# HEMOGLOBİNOPATİLERİN GENETİĞİ

*Esra Işık[1], Ferda Özkınay[1]*
*1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,*
*Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

## ÖZET

Hemoglobin (Hb) molekülünün yapı ve işlevselliği, globin zincirlerini kodlayan genlerdeki varyasyonlara bağlıdır. Bu genlerde şimdiye kadar 3000'den fazla varyant keşfedilmiştir. Bu genetik değişikliklerin bazıları, hemoglobinde kantitatif bozukluklara neden olurken, diğerleri yapısal (kalitatif) hemoglobin varyantlarının oluşumuna neden olur. Yapısal hemoglobin varyantlarına yol açan mutasyonlar, hemoglobin molekülünün yapısında yaptıkları değişiklik ile, eritrositlerin oksijen taşıma yeteneğini ve genel hücresel dayanıklılığını etkileyebilir. Genellikle tek nokta mutasyonları sonucu oluşan amino asit değişikliklerinden kaynaklanan bu varyantlar, Hb proteininin farklı anormalliklerine neden olabilir, bu da tetramerin kararsızlığı, üç boyutlu yapının deformasyonu ve diğer moleküler özelliklerdeki anormallikler şeklinde gözlenebilir. Klinik olarak, bazı anormal hemoglobin varyantları belirti göstermezken, bazıları belirgin klinik bulgularla ortaya çıkar. Bu varyantlar arasında orak hücreli anemi, stabilitesi azalmış (kararsız) hemoglobinler ve oksijen affinitesinin değiştiği hemoglobinopatiler gibi çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur. Bu bölümde yapısal hemoglobin varyantlarının genetik özellikleri ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

## GİRİŞ

Globin zincirlerini sentezleyen genlerde bugüne kadar 3000'den fazla varyant bildirilmiştir. Globin genlerinde yer alan bazı mutasyonlar, zincir sentezinde kantitatif bozukluğa yol açarken, bazıları farklı yapısal formlarda hemoglobin varyantlarının ortaya çıkmasına sebep olurlar. Yapısal hemoglobin varyantlarına yol açan mutasyonlar, hemoglobin molekülünün yapısını değiştirerek eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini ve/veya hücresel dayanıklılığını etkileyebilir.Yapısal hemoglobinopatiler, genellikle globin genlerindeki tek nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıkan amino asit değişikliklerinden kaynaklanır ve globin sentezinde bir azalmaya yol açmadan bir dizi anormal fiziksel özelliğe neden olabilir(1). Bunlar (i) tetramerin kararsızlığı; (ii) üç boyutlu yapının deformasyonu; (iii) ferrik demir indirgenmesinin engellenmesi; (iv) hem ile, 2,3-DPG ile veya α-β alt birim temas bölgesinde etkileşime giren kalıntıların değiştirilmesi veya (v) molekülün diğer özelliklerinin anormalliğidir.

Yapısal hemoglobin varyantları resesif veya dominant kalıtım gösterebilir. Kararsız (unstabil) hemoglobin varyantlarının bazıları monoallelik durumda klinik bulgu gösterirler. Çoğunlukla de novo ortaya çıkarlar ancak dominant kalıtım da görülebilir. HbS, C, D ve E gibi anormal hemoglobin varyantları ise biallelik durumda klinik bulgu verirler ve otozomal resesif kalıtım söz konusudur(2).

Hemogobinopatilerde klinik tablo değişkendir. Bazı anormal hemoglobin varyantları klinik olarak sessizdir, popülasyon taramaları sırasında fark edilirler. Bazı hemoglobin varyantları ise hafiften ağıra değişen klinik bulgular ile ilişkili olabilir.

Globin zincirlerinde yapısal varyantların neden olduğu kalitatif bozukluklar aşağıdaki şekilde sınıflandırılır(3).

***Tablo 1.****Hemoglobinopatilerin sınıflandırılması*

A. Orak hücreli anemi
   SA, orak hücreli anemi taşıyıcılığı
   SS, orak hücreli anemi hastalığı
   SC, HbSC hastalığı
   S/βtalasemi
   S/ diğer Hb varyantları (D,O-Arab. ve diğerleri; SF, HbS,/HPFH)

B. Stabilitesi azalmış (unstabil) hemoglobinler
   Konjenital Heinz Body oluşumuna yol açan hemolitik anemiler
   Edinsel -örneğin ilaçların etkisi ile- hemolize yol açanlar (G6PD eksikliği)
C. Oksijene karşı affinitesi değişmiş yapısal hemoglobinopatiler
   Oksijen affinitesi artmış yapısal hemoglobinopatiler
   Oksijen affinitesi azalmış yapısal hemoglobinopatiler
D. Methemoglobinemiye neden olan yapısal hemoglobinopatiler
E. Post translasyonel modifikasyonlar

Bu bölümde yapısal hemoglobin varyantlarının genetik özellikleri ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Fenotipik özellikler başka bölümlerde anlatılacağından, genetik özelliklerin fenotipe etkilerinden kısaca bahsedilecektir.

## ORAK HÜCRELİ ANEMİ

Orak hücreli anemi (OHA), 11. Kromozomda yer alan beta globin genindeki nükleotid değişikliği sonucunda oluşan anormal hemoglobin molekülü olan HbS'in ortaya çıkardığı klinik tablodur. HbS normalde esnek ve bikonkav olan eritrositlerin biçimsel yapısının değişmesine ve orak şeklini almasına sebep olur. Bu değişiklikler, OHA hastalarında mikrovasküler oklüzyonlara, dolaşım sorunlarına ve akut ağrılı krizlere yatkın hale gelmelerine neden olur(4).

Orak hücreli anemi dünyada en sık görülen genetik hastalıklardan birisidir ve yaygınlığı genellikle etnik ve coğrafi faktörlere bağlı olarak değişir. Dünyada 3 milyon OHA hastası vardır.Olguların büyük kısmı Afrika, Orta Doğu ve Hindistan'da dağılım gösterir(4, 5).

Beta globin (*HBB*) geninde 6. kodonda yer alan c.20T>A varyantı glutamik asiti valine (p.Glu6Val, E6V) dönüştürerek HbS varyantını oluşturur. HbS en sık görülen yapısal Hb varyantıdır. HbS düşük oksijen konsantrasyonu veya dehidratasyon durumlarında polimerize olarak eritrositlerin oraklaşmasına yol açar. Eristrositler esneklik ve deformabilite özelliklerini kaybederler ve hemolize yatkın hale gelirler.

Orak hücreli anemi otozomal resesif kalıtım gösterir. Heterozigot HbA/HbS bireyler, sağlıklı taşıyıcılardır. *HBB* geninde en az bir allelde Glu6Val varyantı olacak şekilde farklı varyantların biallelik bulunması OHA bulgularının ortaya çıkmasına sebep olabilir. Farklı genotipler içerisinde en sık (%70) olarak HbS homozigotluğu (HbSS) görülür. HbS'nin diğer yapısal hemoglobinler veya beta talasemi varyantları ile birleşik heterozigot olduğu genotipler de görülebilir(5).

Orak hücreli anemide klinik belirtilerin ağırlığı üzerinde çeşitli genetik faktörlerin etkisi bulunmaktadır(6, 7). Bunların içerisinde en önemlisi OHA fenotipine yol açan HbS/HbS genotipidir. HbS homozigotluğu ağır klinik bulgular ile ilişkilidir. Diğer Hb varyantları ile birlikteliğinde klinik özellikler farklılık gösterebilir; HbSS benzeri ağır klinik bulgular ortaya çıkabileceği gibi daha hafif bulgular da görülebilir.

S alleli, HbC, HbD-Punjab, ve β talasemi alleleri ile bileşik heterozigot durumda bulunduğunda, klinik bulgular hafif değişmekle birlikte, genellikle homozigot HbS durumunda görülen tablo ortaya çıkar(6).HbS/β talasemi Hindistan, Güney Avrupa ve Orta doğu ülkelerinde daha sık olarak görülür.βtalasemi varyantının tipi, klinik bulguların ağırlığını belirler. $\beta^0$ varyantarın varlığında HbSS benzeri ağır klinik tablo beklenirken $\beta^+$ varyantların varlığında daha hafif klinik bulgular ile karşılaşılır. Ancak c.92+5G>C [IVS-I-5 (G>C)] veya c.93-21G>A (IVS-I-110 [G>A]) gibi bazı ağır β+ varyantları yine ağır OHA klinik tablosu ile ilişkilidir.

β-globin gen kümesinde, OHA klinik bulgularının ağırlığı üzerine etkili olan farklı haplotipler(Bantu, Cameroon, Benin, Senegal ve Arab-Hint) tanımlanmıştır. Haplotiplerin sıklığı coğrafik bölgelere göre değişir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar bu haplotiplerin tek bir atasal kökeni olduğunu göstermiştir(8). Bu haplotipler β-globin gen kümesinde yer alan polimorfizm varyantlarıdır ve kandaki HbF (fetal hemoglobin) seviyelerini etkileyerek OHA'nın fenotipik ifadesi ve şiddetini etkilerler. HbF seviyeleri Bantu haplotipine sahip hastalarda en düşüktür ve sırasıyla Cameroon, Benin, Senegal ve Arap-Hint haplotiplerinde artar.

HbF seviyeleri, hastalığın şiddeti üzerinde önemli bir rol oynar ve deoksijenlenmiş HbS'in polimerleşmesini engelleme yeteneği ile doğrudan ilişkili-

dir.OHA hastalarında HbF düzeyleri %3-25 (ortalama %7) arasındadır.Kronik eritropoetik stres, eritropoezi indükleyerek bu artışa neden olur(9). HbF'nin varlığı, HbS konsantrasyonunu azaltır ve γ-globin zincirleri, Hb tetramerine dâhil olduklarında Hb polimerleşmesini önler. HbF seviyesini arttıran moleküler faktörler OHA kliniğinin hafiflemesine katkıda bulunurlar. Artmış HbF düzeyi ile ilişkili polimorfizmler şunlardır:Onbirinci kromozomda (11p) βglobin gen kümesi içinde bulunan Xmn1-HBF2 (rs782144), 2p16 da bulunan BCL11A( rs1427407 vers6545816) ve 6q23 deki intergenikHBS1L-MYB (HMIP) (rs66650371).

OHA ile α-talasemi birlikteliği daha hafif bir fenotip ile ilişkilidir ve akut splenik sekestrasyon riskinin önemli ölçüde azaldığı, ağrılı atakların azaldığı, osteonekroz riskinin düştüğü ve genel olarak sağ kalım oranının arttığı bildirilmiştir. OHA mutasyonları ve α-talasemi kombinasyonu, hemoglobin konsantrasyonunun düşük olmasına neden olur. Bu düşük Hb konsantrasyonu, Hb polimerizasyonunun daha az olasılıkla gerçekleşmesini sağlar. Azalmış Hb polimerizasyonu ve daha az oraklaşma hemolizi en aza indirirek klinik bulguları hafifletir. Ancak iki α gen delesyonunun olduğu OHA hastalarında ağrıların azalmadığı, hatta arttığı gözlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda avasküler nekroz ve splenik sekestrasyon riskinin de arttığı saptanmıştır (10-12).HbSC hastalarında da α-talasemi alleleri olduğunda klinik tablo daha hafifler.

HbS dışında bazı HBB varyantları oraklaşmaya neden olarak OHA tablosu yapar ve bu şekilde oraklaşma yapan 14 civarında hemoglobin tarif edilmiştir. Bu hemoglobinler:HbC-Harlem, HbC-Ziguinchor, HbS-Travis, HbS-Antilles, HbS-Providence, HbS- Oman, HbS-Cameroon, HbS-South End, HbJamaicaPlain, HbC-Ndjamena, HbS-Clichy, HbS-San Martin, HbS-Wake,veHbS-São Paulo'dur(13). Bu hemoglobinopatilerin hepsi *HBB* genindeki farklı nokta muıtasyonları sonucu ortaya çıkar, çoğu homozigot durumda veya diğer hemoglobinopati alleleri ile birlikte olduklarında OHA tablosu gösterir. Birkaçı ise dominant olarak kalıtılır.

Globin genleri dışındaki bazı genlerdeki varyasyonlar da OHA hastalarında komplikasyonların şiddetini etkiler. Bazı çalışmalar serebrovasküler komplikasyonların *G6PD* gen mutasyonlarını taşıyan kişilerde arttığını göstermiş ise de, bazı çalışmalarda bu ilişki doğrulanamamıştır (14-16)Renal komplikasyonlar üzerine APOL1 varyantlarının, kolelitiyazis üzerine UDGT1A varyantlarının etkili olabileceği gösterilmiştir(6).

## HbC

HbC, beta globin geninde HbS varyantı ile de ilişkili olan 6. kodonda glutamik asit yerine lizin amino asiti geçmesi sonucunda oluşur. HbC mutasyonu oksijenize ve deoksijenije hemoglobinin çözünürlüğünün azalmasına sebep olur ve bunun sonucunda uzun polimerler yerine kristaller oluşur(2).

HbC varyantı Batı Afrika'da daha sık olarak bildirilmiştir. HbC homozigotluğu hafif hemolitik anemi ve splenomegali tablosu ile ilişkili olup oraklaşmaya bağlı vaso-okluziv komplikasyonların görülmesi beklenmez. HbS ile birleşik heterozigotluk durumunda (HbS/C) ise orak hücreli anemi kliniği beklenir. Ancak HbSS'e göre daha hafif bir klinik tablo ile ilişkilidir, komplikasyonların sıklığı ve şiddeti daha az görülmesi beklenir.HbS/C hastalarında vasküler retinopati, avasküler nekroz, renal medüller avasküler nekroz ve renal medüller mikrovasküler tromboz gelişebileceği bildirilmiştir(17).HbC/β talasemi bileşik heterozigotluğunda ise klinik tablo hafif anemiden ağır anemiye kadar değişkenlik gösterir. $\beta^0$alleli taşıyanlarda ve HbA2'nin düşük olduğu durumlarda klinik tablonun daha ciddi olduğu bildirilmektedir.

## HbD-Punjab (Hb Los Angeles)

HbD-Punjab, β globin geninde kodon 121'de glutamik asit yerine glutamine (GAA>CAA) dönüşmesi sonucunda ortaya çıkar. Hindistan ve Pakistan'da en sık görülen mutasyondur.Homozigotlarda çok hafif bulgular vardır ve elektroforezde hemoglobin D %90'nın üzerindedir.β talasemi alleleri ile bileşik heterozigotluk durumunda genellikle hafif anemi vardır. HbS ile birleşik heterozigot olduğu durumlarda ise HbSS hastalığı benzeri ağır tablo görülebilir. HBE ile birleşik heterozigotlukta normal veya hafif azalmış hemoglobin görülür iken HbC ile birleşik heterozigotlukta orta düzeyde OHA benzeri tablo geliştiği gözlenmiştir(18, 19).

HbS ve HbC den sonra dünyada en sık rastlanılan varyant hemoglobindir. β globin geninde 7 polimorfik bölgeyi içine alan haplotip çalışmasında, Atalay ve arkadaşları Hb D-punjab olgularında 3 farklı

haplotip(Akdeniz haplıotipi, Tayland haplotipi ve Türk haplotipi) açıklamışlardır(20).

## HbE

HbE dünyada ikinci sıklıkta görülen hemoglobinopatidir ve özellikle Uzakdoğu Asya'da sık görülür(2). Beta globin geninde kodon 26'da glutamik asidin lizine (GAG>AAG) dönüşmesi sonucunda oluşur. Mutasyon alternatif kırpılma bölgesini aktive eder. Normal ve anormal alternatif kırpılma bölgeleri arasındaki yarışma sonucunda $\beta^E$-mRNA üretimi azalır ve β-talasemi fenotipi ortaya çıkar. Homozigotlarda talasemi taşıyılığı benzeri hafif bir tablo görülür iken diğer β talasemi alleleri ile birlikteliğinde orta veya ağır derecede talasemi tablosu görülür(21). HbS ile bileşik heterozigotluğu (HbS/HbE) durumunda genellikle asemptomatiktir veya nadiren hafif klinik bulgular ortaya çıkar. Bu durumda genellikle tedavi gereksinimi olmaz ve prenatal tanı endikasyonu yoktur.

HbE heterozigorlarda birlikte $\alpha^+$ thalasemi (−α/αα) olduğunda; HbE %19-21 düzeyindedir ve hafif talasemik eritrosit değişiklikleri tablosu görülür iken, birlikte HbH genotipi (−/−α) olduğunda HBE belirgin azalmıştır (%13-15) ve orta düzeyde talasemi tablosu görülür ve durum 'HbAE Bart's ' hastalığı olarak adlandırılır. HbE homozigotlar ve HbE/ β talasemi birleşik heterozigotlar, birlikte HbH genotipi (−/−α) taşıyorlar ise orta düzeyde anemi (talasemi intermedia) ve yükselmiş HbF ve Hb Bart's gösterirler ve bu durum 'HbEFBart's hastalığı' olarak adlandırılır(22).

## Hemoglobin Lepore

Hb-Lepore, δ-globin ve β-globin genlerinin homolog kromozomlardaki eşitsiz çaprazlaşma sonucu hibrid bir gen oluşturması ile ortaya çıkar. Farklı noktalardan çaprazlaşma sonucu 3 farklı Hblepore tariflenmiştir: HbLepore Washington Boston (δ87/β116), HbLepore Hollandia (δ22/β50) ve HbLepore Baltimore (δ50/β86). HbLepore Washington Boston (δ87/β116) en sıktır(23, 24).

Homozigotluğu durumunda talasemi majör veya intermedia tablosu görülür. B talasemi alleleri ile birleşik heterozigotluk durumunda talasemi majör tablosu yapabilir. HbS/Hb Lepore birleşik heterozigotluk durumunda ise klinik tablo heterojendir.

## Kararsız (Unstabil) Hemoglobin Varyantları

Globin genlerindeki bazı mutasyonlar, kararsız (unstable) hemoglobinlerin oluşmasına neden olur. Bu mutasyonlar, globin proteininin primer, tersiyer veya tetramer yapısını değiştirebilir ve sonucunda kararsız bir hemoglobin tetramerinin oluşmasına yol açar. Kararsız (unstable) Hb varyantları eritrosit içinde hızlı denatürasyon, çökelme ve bozulmaya uğrar. Eritrosit içerisindeki çökeltiler Heinz cisimleri olarak adlandırılan koyu, küresel birikimlerin oluşmasına sebep olur. Heinz cisimleri, boyama teknikleri kullanılarak tespit edilebilir. Bu birikmiş yapılar, eritrositlerin normal işlevini engeller ve sonuçta eritrosit yarı ömrü kısalır. Bu durum, konjenital Heinz cisimli hemolitik anemi sendromu olarak adlandırılan bir dizi semptom ile ilişkilendirilir(2).

Kararsız Hb'lerin analizi, özellikle örnek toplandıktan sonra hızlı bir şekilde yapılmazsa, hızlı denatürasyon sebebiyle nispeten normal bir hemoglobin elektroforez paterni ortaya çıkar. Aşırı kararsız (hiperunstable) hemoglobinler ise daha kısa sürede parçalandıkları için anormal hemoglobin, elektroforetik yöntemlerle gösterilemez. Moleküler analizler tanı konusunda yardımcıdır(25).

Kararsız Hb varyantları hem beta hem de alfa globin gen mutasyonları ile ilişkili olabileceği gibi beta globin gen varyantları daha sık olarak görülür ve daha ağır bir klinik tablo ile ilişkilidir. Günümüzde çok sayıda karasız Hb varyantı bildirilmiştir. Bunların içerisinden en sık olanı Hb Köln [ß98 (Val->Met) (GTG->ATG)]'dür(2).β globin zincirinde defekt sonucu oluşan diğer kararsız hemoglobin örnekleri: HbBrockton (β138 [H16] Ala > Pro), HbPhilly (β35 [C1] Tyr>Phe), HbPeterborough (β111 [G13] Val>Phe), HbStanmore (β111 [G13] Val>Ala), Hb J-Guantanamo (β128 [H6] Ala>Asp), HbKhartoum (β124 [H2] Pro>Arg).

α-globin zincirinde defekt sonucu oluşn kararsız Hemoglobin örnekleri: Prato (α1 or α2 31 [B12] Arg> Ser), Lombard (α2 103 [G10] His >Tyr), Contaldo (α1 or α2 103 [G10] His >Arg), Foggia (α2 117 [GH5] Phe> Ser)(26), Groene Hart (α1 119 [H2] Pro > Ser) (26-28).

Kararsız Hb varyantları genellikle heterozigot olarak bulunur ve çoğunlukla de novo olarak ortaya

çıkarlar. Nadiren otozomal dominant kalıtım da bildirilmiştir. Çocukluk çağında ortaya çıkan ağır hemolitik anemi tablosuna sebep olabilecekleri gibi talasemi fenotipi de ortaya çıkabilir.

## Oksijene İlgisi (Affinitesi) Değişmiş Hemoglobinopatiler

Oksijene ilgisi artmış ve eritrositoz yapan 25 civarında hemoglobinopati tarif edilmiştir. Bu grup hemoglobinopatilerde amino asit değişikliği sonucu oksijene artmış ilgi (R durumu), ile oksijene azalmış ilgi (T durumu) arasındaki dengeyi sağlayan mekanizmalar bozulmuştur. Bu dengeyi sağlayan en önemli mekanizma α1β2 etkileşimidir. Yapısal değişiklik, oksijen salınımını önleyen R formuna doğru kaymaya neden olur. Örnek olarak, HbKempsey (β99 [G1] Asp>Asn), HbHiroshima (β146 [HC3] His >Asp), HbRahere (β82 [EF6] Lys>Thr) verilebilir.

Oksijene ilgisi azalmış Hb varyantlarında klinik tablo genellikle siyanoz ve düşük oksijen satürasyonudur. Bu tip hemoglobinlerde R durumundan T durumuna doğru kayma olur. Genellikle bu hemoglobinleri taşıyan bireyler, cilt rengi değişikliği dışında sağlıklıdırlar. Örnek olarak Hb Kansas (β102 [G4] Asn>Thr), Hb Beth Israel (β102 [G4] Asn> Ser), Hb St. Mandé (β102 [G4] Asn>Tyr) verilebilir(3, 29).

## Methemoglobin

Methemoglobinler, metHb redüktaz enzimlerindeki varyantlar veya globin zincirindeki varyantlar sonucu oluşur. Demir molekülünün oksijen bağlayabilmesi için indirgenmiş durumda ($Fe^{2+}$) olması gerekir. Bu varyantlar, hem molekülü içinde okside $Fe^{3+}$'ü$^{n}$ stabilize halde kalmasına sebep olur. Hemoglobin subünitesinde bulunan iki amino asidin tirozine değişmesi sonucu ortaya çıkar. Bu değişim α-, β-, or γ- globin subünitelerinde olabilir. (α58 His → Tyr, α87 His → Tyr, β63 His → Tyr, β92 His → Tyr, γ63 His → Tyr, and γ92 His → Tyr) olabilir. Bu kişiler genellikle cilt rengi değişikliği dışında normaldir(3, 29).

## Uzamış Globin Zincirlerine Neden Olan Varyantlar

Globin zincirlerinde, amino asit eklenmesine neden olan çerçeve kayması mutasyonları sonucu, eritrositlerde hasarlanmaya yol açan anormal hemoglobinler ortaya çıkabilir. Bu hemoglobinlerden en bilineni Hb Constant Spring (α2 142 [HC3] Stop >Gln) 'dir. Bu mutasyon α2 zincirinin 31 amino asit uzamasına ve kararsız bir protein oluşumuna yol açar. Bu anormal hemoglobin alleli delesyonel α alleleri ile birleşik heterozigotluk ($-/\alpha^{CS}\alpha$) durumunda ağır HbH hastalığına sebep olduğu gibi izole heterozigotluk ($\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$) veya homozigotluğu ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$), aynı genleri tutan delesyonlu genotiplerden ($\alpha\alpha/-\alpha$ veya $-\alpha/-\alpha$) daha ağır anemiye neden olur(30).

Sonuç olarak yapısal hemoglobinopatilerde klinik tablo çok değişkendir. Homozigotluk, heterozigotluk ve bileşik heterozigotluk durumlarında çok farklı klinik bulgular görülebilir. Ender görülen varyant hemoglobin taşıyan her olgu literatürde yayınlanmış olan olgular göz önüne alınarak dikkatle değerlendirilmeli, izlenmeli ve genetik danışma almalıdır.

## KAYNAKÇA


1. Williamson D. The unstable haemoglobins. Blood Rev. 1993;7(3):146-63.
2. Old JM, editor Chapter 71 – Hemoglobinopathies and Thalassemias2013.
3. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(2):a011684.
4. Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. Medicine (Baltimore). 2023;102(38):e35237.
5. Hardouin G, Magrin E, Corsia A, et al. Sickle Cell Disease: From Genetics to Curative Approaches. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2023;24:255-75.
6. Rees DC, Brousse VAM, Brewin JN. Determinants of severity in sickle cell disease. Blood Rev. 2022;56:100983.
7. Menzel S, Thein SL. Genetic Modifiers of Fetal Haemoglobin in Sickle Cell Disease. Mol Diagn Ther. 2019;23(2):235-44.
8. Shriner D, Rotimi CN. Whole-Genome-Sequence-Based Haplotypes Reveal Single Origin of the Sickle Allele during the Holocene Wet Phase. Am J Hum Genet. 2018;102(4):547-56.
9. Stamatoyannopoulos G, Veith R, Galanello R, et al. Hb F production in stressed erythropoiesis: observations and kinetic models. Ann N Y Acad Sci. 1985;445:188-97.
10. Ballas SK, Talacki CA, Rao VM, et al. The prevalence of avascular necrosis in sickle cell anemia:

correlation with alpha-thalassemia. Hemoglobin. 1989;13(7-8):649-55.
11. De Ceulaer K, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in Jamaican adults with homozygous sickle cell disease: a role of alpha thalassaemia. Br J Haematol. 1991;77(4):563-4.
12. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med. 1991;325(21):1476-81.
13. Ahmed SG, Ibrahim UA. Non-S Sickling Hemoglobin Variants: Historical, Genetic, Diagnostic, and Clinical Perspectives. Oman Med J. 2021;36(3):e261.
14. Benkerrou M, Alberti C, Couque N, et al. Impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on sickle cell anaemia expression in infancy and early childhood: a prospective study. Br J Haematol. 2013;163(5):646-54.
15. Joly P, Garnier N, Kebaili K, et al. G6PD deficiency and absence of alpha-thalassemia increase the risk for cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. Eur J Haematol. 2016;96(4):404-8.
16. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, et al. G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. Blood. 2008;112(10):4314-7.
17. Bissonnette ML, Henriksen KJ, Delaney K, et al. Medullary Microvascular Thrombosis and Injury in Sickle Hemoglobin C Disease. J Am Soc Nephrol. 2016;27(5):1300-4.
18. Edison ES, Shaji RV, Chandy M, et al. Interaction of hemoglobin E with other abnormal hemoglobins. Acta Haematol. 2011;126(4):246-8.
19. Hirani S, Gupta S, Veillon D, et al. The curious case of hemoglobin DC disease masquerading as sickle cell anemia. Hematol Rep. 2020;12(1):8519.
20. Atalay EO, Atalay A, Ustel E, et al. Genetic origin of Hb D-Los Angeles [beta121(GH4)Glu-->Gln, GAA-->CAA] according to the beta-globin gene cluster haplotypes. Hemoglobin. 2007;31(3):387-91.
21. Altay C. Abnormal Hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol. 2002;19(1):63-74.
22. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(8).
23. Shaji RV, Edison ES, Krishnamoorthy R, et al. Hb Lepore in the Indian population. Hemoglobin. 2003;27(1):7-14.
24. Ribeiro ML, Cunha E, Goncalves P, et al. Hb Lepore-Baltimore (delta 68Leu-beta 84Thr) and Hb Lepore-Washington-Boston (delta 87Gln-beta IVS-II-8) in central Portugal and Spanish Alta Extremadura. Hum Genet. 1997;99(5):669-73.
25. Rizzuto V, Koopmann TT, Blanco-Alvarez A, et al. Usefulness of NGS for Diagnosis of Dominant Beta-Thalassemia and Unstable Hemoglobinopathies in Five Clinical Cases. Front Physiol. 2021;12:628236.
26. Lacerra G, Scarano C, Musollino G, et al. Hb Foggia or alpha 117(GH5)Phe -> Ser: a new alpha 2 globin allele affecting the alpha Hb-AHSP interaction. Haematologica. 2008;93(1):141-2.
27. Marinucci M, Mavilio F, Massa A, et al. A new abnormal human hemoglobin: Hb Prato (alpha 2 31 (B12) Arg leads to Ser beta 2). Biochim Biophys Acta. 1979;578(2):534-40.
28. Sciarratta GV, Ivaldi G, Molaro GL, et al. The characterization of hemoglobin Manitoba or alpha (2)102(G9)Ser----Arg beta 2 and hemoglobin Contaldo or alpha (2)103(G10)His----Arg beta 2 by high performance liquid chromatography. Hemoglobin. 1984;8(2):169-81.
29. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, et al. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(3):a011858.
30. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A,, et al. The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. Blood. 1997;89(5):1762-9.

**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. Ferda Özkınay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Mail:f.ferda.ozkinay@ege.edu.tr

# TALASEMİDE GENOTİP VE FENOTİP

*Prof. Dr. Şule Ünal Cangül*
*Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

## ÖZET

Beta talasemiler genellikle beta globin geni (*HBB*) üzerindeki nokta mutasyonlara bağlı olarak gelişirken, alfa talasemiler genellikle alfa globin geni (*HBA*) üzerindeki delesyonel mutasyonlar sonucu gelişir. Ancak, beta talasemili hastalardaki hastalığın klinik şiddeti hafif anemiden ağır anemiye kadar değişebilir, bu da hastalığın genetik düzenleyicilerinin olduğuna işaret etmektedir. Beta talasemili hastaların fenotipik şiddeti, temel olarak α- ve non-α globin zinciri sentezi arasındaki dengesizliğin şiddeti ile ilgilidir. Bu nedenle β-talasemi şiddetinin temel düzenleyicilerinden biri kalıtılan β allelinin türüdür (örneğin, β0, β+, β++). Ayrıca, eşlik eden alfa globin geni delesyonları hastalığın fenotipindeki şiddeti azaltır. HbF modifiye eden genlerde polimorfizmlere sahip hastaların hastalık şiddetinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığın fenotipini değiştiren özelliklerin bilinmesi, özellikle prenatal tanı kararları için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** genotip, fenotip, talasemi

## BETA TALASEMİ

Genellikle beta talasemide homozigot veya bileşik heterozigot nokta mutasyonları hastalıktan sorumlu olsa da, farklı şiddetteki fenotiplere yol açan çeşitli nedenler vardır. Beta talasemilerle 350'den fazla mutasyon ilişkilendirilmiştir (1). Aynı aileden kardeşler bile, transfüzyon bağımlı olmayan talasemi (TBOT) ile transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) arasında değişen farklı fenotiplere sahip olabilirler. Bu hastalardaki hastalık düzenleyici faktörler hakkındaki bilgi, hastaları uygun bir şekilde tedavi etmek için doğru prenatal tanıyı verebilmek adına önemlidir. Stop kodon veya β globin genindeki null mutasyonlar, β-globin üretiminin olmamasına neden olur ve $\beta^0$-talasemiye yol açar. Diğer mutasyonlar, bir miktar β globin üretimine izin veren $\beta^+$ veya $\beta^{++}$ talasemi olarak sınıflandırılır.

β-globin üretimi düşük olduğunda, bu durum fazla miktarda α-globin zinciri birikimine neden olur. Beta talasemili hastaların fenotipik şiddeti, temel olarak α- ve non-α globin zinciri sentezi arasındaki dengesizliğin şiddeti ile ilgilidir. Bu nedenle β-talasemi şiddetinin temel düzenleyicilerinden biri kalıtılan β allelinin türüdür (örneğin, $\beta^0$, $\beta^+$, $\beta^{++}$). −101 (C → T), −101 (C → G) veya −88 (C → T) gibi promotor düzenleyici elementleri içeren mutasyonlar β++ talasemi olarak adlandırılır ve bu mutasyonların taşıyıcıları hemogramda normal RBC endekslerine ve normal HBA2 seviyelerine sahiptir (2). Ayrıca, genin 5' UTR bölgesindeki mutasyonlar CAP +1 A→C gibi sessiz mutasyonlara yol açar (3). Bu sessiz mutasyonların homozigot koşulları genellikle hafif fenotiplerle sonuçlanır ve TBOT'ye neden olur. −29 A→G (HBB:c.-79A→G) mutasyonunun homozigotları arasında fenotip bakımından etnik varyasyon bulunur ve Afrika kökenli hastaların hafif hastalık geliştirdiği bildirilmiştir (4). Aynı mutasyona sahip Çinli hastaların ise TBT geliştirdiği gözlenmiştir. Bu durum eşlik eden *Xmn1* polimorfizmleriyle ilişkilendirilmiştir (5). Homozigot inisiasyon kodon mutasyonları, nonsense mutasyonlar veya Cd 8/9 +G gibi çerçeve kayması mutasyonları $\beta^0$-talasemi ve TBT ile sonuçlanır (5).

Daha önce belirtildiği gibi fenotipin ana belirleyicisi, α- ve β-globin zinciri sentezi arasındaki dengesizliktir. İki defektif β-globin alleline sahip bireylerde, eşlik eden α-globin gen delesyon mutasyonları klinik fenotipin daha az şiddetli olmasına neden olur. Bu, α globin genlerinde 2 delesyonu ve biallelik β+ mutasyonları olan hastalarda daha belirgindir.

Buna karşın, β-Talasemi taşıyıcısı olan ve mayoz sırasında eşit olmayan çaprazlama nedeniyle artan α-globin genlerinin ortak mirasını alan hastalar (örneğin, ααα/αα, ααα/ααα, αααα/αα, αααα/αααα) genellikle TBOT fenotipine, yani daha şiddetli bir fenotipe sahip olacaktır (6-8).

Xmn1Gγ polimorfizmleri veya HbF üzerine etkili trans-etkin kantitatif özellik lokusları (QTLs) nedeniyle artan HbF, bu hastalardaki fenotipin şiddetini azaltabilir (9-11). Jiang ve arkadaşlarının makalesine göre, biallelik kodon 8 çerçeve kayması mutasyonuna sahip 22 hasta analiz edildi ve bunlardan 4'ünde TBOT fenotipi vardı; 18'i transfüzyon bağımlıydı ve 6q23 rs66650371 üzerinde HMIP'ye sahip veya 3 baz çifti delesyonu olan hastalar çalışmada daha hafif fenotipe sahip bulundu (12).

Beta talaseminin nadir bir formu dominant kalıtım paterni gösterir. Aile öyküsü genellikle tanıyı düşündürmede en etkili faktördür, ancak de novo mutasyon sonucu gelişen olgularda aile öyküsü bulunmayabilir. Dominant beta talasemili hastalar genellikle hafif ile orta şiddetli fenotipe sahiptir.

Ho ve arkadaşlarının çalışmasında, TBOT fenotipine sahip 87 hasta moleküler olarak değerlendirildiğinde, 22'sinin *HBB* geninde heterozigot mutasyona sahip olduğu, 65'inin ise *HBB* geninde biallelik mutasyonları olduğunu göstermiştir, yani sadece *HBB* gen mutasyonunun bilinerek hastalık şiddetini tahmin etmek zordur (13).

Beta talasemili hastalarda hastalık şiddetinin diğer genetik düzenleyicileri de bulunmaktadır. *HFE* genindeki C282Y mutasyonunun artmış demir birikimi ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (14). Gilbert sendromu da talasemili hastalarda yüksek indirek hiperbilirubinemi ve artmış kolelitiazis riski ile ilişkilendirilmiştir (9,10). Fenotipin tahminini güçleştirebilecek diğer mekanizmalar arasında, nadiren bildirilen post-zigotik mozaisizm sayılabilir (15).

E/Beta talasemilerinin klinik şiddeti beta globin gen mutasyon tipine bağlı olarak asemptomatikten TBT'ye kadar değişebilir.

## ALFA TALASEMİ

Alfa talasemiler genellikle delesyonel mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve Hb H hastalığı genellikle 4 alfa globin geninin 3'ünün delesyonu sonucu gelişir (--/-α). Bu tür delesyonel Hb H hastalığı hafif, orta ya da şiddetli fenotipe neden olabilir. Bununla birlikte, non-delesyonel mutasyonlar da Hb H hastalığına neden olmaktadır (--/$\alpha^T\alpha$) ve bu tür Hb H hastalığı ortadan şiddetli fenotipine kadar değişen bir hastalık şiddetine neden olabilir. Bu non-delesyonel alfa varyantları HbConstant Spring, Hb H Pakse, HbQuangSze ve HbSuanDok'u içerir (16).

## KAYNAKÇA


1. http://globin.cse.psu.edu.
2. Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A, Kutlar F, Lanclos KD, Howard EF, et al. (1989). A C → T substitution at nt −101 in a conserved DNA sequence of the promoter region of the β-globin gene is associated with “silent” β-thalassemia. Blood73:1705–1711.
3. Wong C, Dowling CE, Saiki RK, Higuchi RG, Erlich HA, Kazazian HH. Characterization of beta-thalassaemia mutations using direct genomic sequencing of ampli- fied single copy DNA. Nature1987;330:384-6.
4. Safaya S, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HHJ, Adams JGI. Homozygous β-thalassemia without anemia. Blood1989;73:324–328.
5. Huang SZ, Wong C, Antonarakis SE, Ro-Lein T, Lo WHY, Kazazian HHJ. The same TATA box β-thalassemia mutation in Chinese and US Blacks: Another example of independent origins of mutation. Hum Genet 1986;74:162–164.
6. Fucharoen S. GenotypesandPhenotypes of Thalassemia: A Discussion Ann NY AcadSci. 2005;1054:518-521.
7. Thein SL. Geneticmodifiers of β -thalassemia. Hematologica. 2005;90:649-660.
8. Koçak Ü. Hemoglobinopatilerdegenotipfenotipilişkisi. In: Hematolog, Hemoglobinopatiler. Eds: Soysal T, Gurgey A. Türk HematolojiDerneği, 2014.
9. Rund D, Fucharoen S. Geneticmodifiers in hemoglobinopathies. Curr Mol Med. 2008;8:600-608.
10. Thein SL. Pathophysiology of β thalassemia-A guidetomoleculartherapies. HematologyAmSocHematolEduc Program. 2005;31-37.
11. Thein SL. Geneticmodifiers of the beta-haemoglobinopathies. Br J Haematol. 2008; 141:357-366.
12. Jiang Z, Luo HY, Huang S, Farrell JJ, Davis L, Théberge R, Benson KA, Riolueang S, Viprakasit V, Al-Allawi NA, Ünal S, Gümrük F, Akar N, Başak AN, Osorio L, Badens C, Pissard S, Joly P, Campbell AD, Gallagher PG, Steinberg MH, Forget BG, Chui DH. Thegeneticbasis of asymptomatic-codon 8 frame-shift (HBB:c25_26delAA) β(0) -

thalassaemiahomozygotes. Br J Haematol. 2016; 172:958-65.
13. Ho PJ, Hall GW, Luo LY, Weatherall DJ, Thein SL. Beta-thalassaemiaintermedia: is it possibleconsistentlytopredictphenotypefromgenotype? Br J Haematol. 1998;100:70-8.
14. Piperno A, Mariani R, Arosio C, et al. Haemochromatosis in patientswithbetathalassemiatrait. Br J Haematol. 2000;111:908-914.
15. Badens C, Mattei MG, Imbert AM, Lapouméroulie C, Martini N, Michel G, Lena-Russo D. A novelmechanismforthalassaemiaintermedia. Lancet. 2002 359:132-3.
16. Lal A, Vichinsky E. TheClinicalPhenotypes of Alpha Thalassemia. HematolOncolClin North Am. 2023;37:327-339.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Şule Ünal Cangül
Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Mail:suleunal@hacettepe.edu.tr

## BÖLÜM 3

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERİN KLİNİĞİ

# ALFA TALASEMİ SENDROMLARININ KLİNİĞİ

*Doç. Dr. Yeşim Oymak*
*SBU. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
*İZMİR-TÜRKİYE*

## ÖZET

Alfa talasemiler hemoglobin molekülündeki α globin zincirlerinin üretimindeki anormalliklerle karakterizedir. Bu genetik bozukluk özellikle Afrika, Güneydoğu Asya ve Akdeniz kökenli popülasyonlarda yaygındır. Hastalığın şiddeti α-globin genlerinin genetik varyantlarına ve delesyonlarına bağlıdır. Alfa talasemiler iki ana gruba ayrılır: α+ talasemi (bir gen çiftinin delesyonu veya inaktivasyonu) ve $\alpha^0$talasemi (her iki gen çiftinin delesyonu).

Alfa talasemi taşıyıcıları (2 α genin bulunması) genellikle asemptomatiktir. Ancak bazen hafif anemik olabilirler. Tek bir alfa geninde mutasyon bulunması sessiz taşıyıcılık olarak adlandırılır. Alfa talasemi doğum öncesi dönemde fetüslerde ölümcül HbBart's hidrops fetalis sendromuna (hiç α geni bulunmaması durumunda βglobin tetramerleri eritrositlerde çöker) yol açabilir.HbH(bir alfa geninin bulunması) olarak bilinen klinik tabloda ise anemi, splenomegali, enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonları görülür. Bazı hastalar düzenli transfüzyona ve splenektomiye ihtiyaç duyarken bazıları da aralıklı transfüzyon ile yaşamlarını sürdürebilmektedir. Splenektomi sonrası tromboz riski bulunmaktadır. Düzenli transfüzyon yapılan hastalarda demir birikimine bağlı komplikasyonlar görülebilir. Teşhis ertrosit indeksleri, çevre kan yayması, hemoglobin elektroforezi ve moleküler analiz ile konur.

Ağır αtalasemi vakaları için intrauterin transfüzyon yapılır. Bu vakalar için in uterohematopoetik kök hücre transplantasyonu gibi tıbbi müdahaleler üzerinde çalışılmaktadır. Aşağıdaki tartışmada, geniş bir spektruma sahip alfa talasemilerin klinik özelliklerine yer verilmektedir.

## GİRİŞ

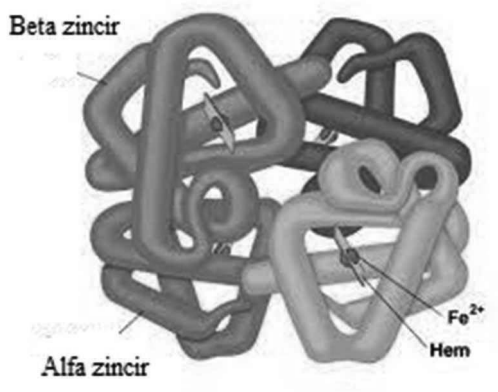
Hemoglobin bozuklukları, hemoglobinin globin zincirlerinin üretiminin azalması veya bozulması ile karakterize edilir (1). Alfa-talasemi, özellikle Afrika, Güneydoğu Asya ve Akdeniz kökenli popülasyonlarda yaygındır. Varyantların (α-talasemi) küresel nüfusun yaklaşık %5'i tarafından taşındığı tahmin edilmektedir ve taşıyıcı frekansları tropikal bölgelerde %80-90'a kadar ulaşmaktadır(2-4). Göçler nedeniyle, Dünya'nın çeşitli bölgelerinde α talasemi majör hastalarında artış olmuştur. Örneğin, Kaliforniya'da her 10.000 doğumda yaklaşık bir Hb H veya Hb H Constant Spring vakası görülmektedir (5).

Asemptomatik ya da fatal seyirli olabilen 100'den fazla α-talasemi genetik varyasyonu tanımlanmıştır. Bu bozukluğun şiddeti α-globin genlerinin işlevsel olmayan kopyalarının sayısıyla yakından ilişkilidir(6).

## PATOFİZYOLOJİ

Hemoglobin molekülü globin ve hem moleküllerinden oluşur. Globin yapısı, Şekil 1'de gösterildiği gibi α ve β olarak bilinen iki farklı zincirden meydana gelir.

Yetişkinlerde hemoglobin α ve β zincir çiftlerinden (α2β2) oluşurken, fetal hemoglobin iki α zinciri ve iki γ zincirinden (α2γ2) oluşur. α ve γ zincir genleri çift formda bulunurken (αα/αα, γγ/γγ), β zincirleri tek bir gen lokusundan (β/β) türemiştir (Şekil 2). Genlerin ifade şekilleri, transkripsiyon faktörleri ile promotörler ve güçlendiriciler gibi düzenleyici unsurlar arasındaki karmaşık etkileşimler yoluyla düzenlenir. Bu etkileşimler sonuçta doku tipi ve gelişim aşamasına göre gen aktivasyonunu ve deaktivasyonunu belirler (7).



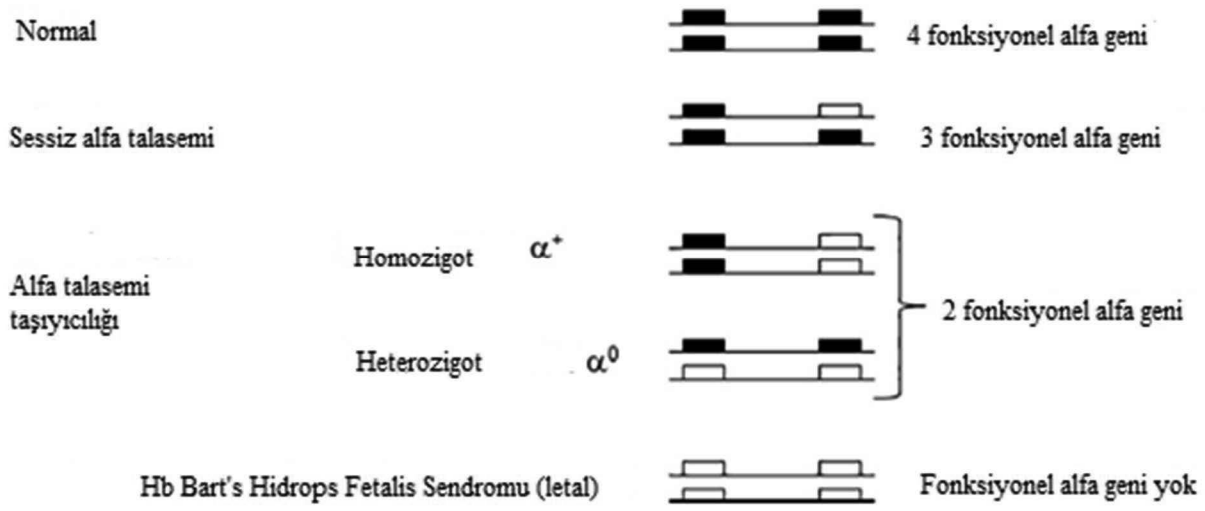

***Şekil 1.****Hemoglobin molekülünün yapısı*

Yolk kesesinden kaynaklanan primitif eritropoez sırasında, ζ-globin (α-globin lokusundan) ve ε-globin (β-globin lokusundan) ekspresyonu o döneme özel ayırt edici özelliktir. Ancak bu globinler yaklaşık 8 haftalık gebelik döneminde susturulur. Bundan sonra α-globin lokusundan gelen transkripsiyonel ürün α-globin olmaya başlar. β-globin lokusunda, fetal gelişim sırasında fetal globine (γ-globin) geçiş ve yetişkinde β-globinine geçiş olur.

Fetal oksijen değişimi, fetal hemoglobin (α2γ2) ile yer değiştirmeden önce gebeliğin ilk iki ayı boyunca embriyonik hemoglobine (ξ2γ2) bağlıdır.

Alfa globin eksikliği, doğumdan önce γ-globin tetramerlerinin (HbBart's) ve doğumdan sonra β-globin tetramerlerinin (HbH) oluşmasına neden olur. Bu tür hemoglobinlerin oksijene bağlanma olasılığı daha yüksektir, bu da yetersiz oksijen sunumuna, hemolize ve gelişimdeki eritroid öncüllere zarar vererek inefektif eritropoezise neden olur (7).Bu tetramerlerin her ikisi de oldukça yüksek oksijen afinitesine sahiptir ve bu da onları oksijeni verimli bir şekilde taşıyamaz hale getirir. Ayrıca, HbH'nin kararsızlığı eritrositler içinde inklüzyon cisimciklerinin oluşmasına ve çeşitli derecelerde hemolitik anemiye neden olur.

Alfa globin 3 gen delesyonu olan kişilerin çoğunluğu sadece hafif semptomlar yaşarken, HbConstant Spring gibi delesyonel olmayan mutasyonları olanlar sürekli transfüzyon gerektirebilir ve kök hücre transplantasyonundan fayda görebilir (8-10).




***Şekil 2.*** *Alfa gen mutasyonlarının yerleşimi*

Alfa talasemi spektrumu, asemptomatikten hayatı tehdit eden durumlara kadar geniş bir yelpazede klinik bulgular sergileyen 100'den fazla genetik varyanttan oluşur. Bu bozukluğun şiddeti genellikle α-globin genlerinin işlevsel olmayan kopyalarının sayısı ile iyi ilişkilidir. α-talasemi iki ana alt gruba ayrılabilir: bir gen çiftinin delesyonunu veya inaktivasyonunu gösteren α+-talasemi (-α/αα veya ααND/αα, ND delesyon olmadığını gösterir) ve aynı kromozomdaki α globin genlerinin her iki gen çiftinin delesyonunu gösteren α0-talasemi (--/αα) (11).

Alfa talasemi en yaygın olarak kromozom üzerindeki α genlerinden birinin (-α) veya her ikisinin (--) silin-

mesinden kaynaklanır. Nadir durumlarda, α2 (αTα) veya α1 (ααT) genlerinin önemli bölgelerinde meydana gelen nokta mutasyonları, α talaseminin non-delesyonel formuna yol açabilir. Alfa talasemi genellikle α-globin genlerindeki spesifik delesyonlardan kaynaklanır. Yaygın delesyonlardan biri 3,7 kb sağa doğru delesyon olup kromozom üzerinde yalnızca bir işlevsel α geni bırakarak α-talasemiye yol açar. Eş zamanlı olarak, talasemik olmayan bir α triplikasyonaleli üretilir. Başka bir delesyon türü olan 4,2 kb sola doğru delesyon da α-talasemiye neden olur.

Ayrıca, homolog olmayan rekombinasyon olayları nedeniyle tek bir α geninin kaybıyla sonuçlanan nadir ve bölgeye özgü delesyonlar da vardır (12-14).

Non-delesyonel α+ talasemi mutasyonları, delesyon tipi mutasyonlara kıyasla α zinciri sentezinde genellikle daha ciddi bir azalmaya neden olur. Bunların dışında çeşitli mutasyonlar mRNA işlenmesini, translasyonunu ve α-globin stabilitesini etkiler.

Yaygın non-delesyonel α+-talasemi varyantları arasında αIVSI(-5 nt)α (Akdeniz'de bulunur), α2 AATAAG, α2 AATGAA ve α2 AATA-- (Akdeniz ve Orta Doğu'da bulunur) gibi poliadenilasyon bölgelerindeki mutasyonlar yer alır. Ayrıca, HbConstant Spring (HbCS), HbIcaria, Hb Koya Dora ve HbSealRock gibi uzun hemoglobin varyantlarına yol açan mutasyonlar,non- delesyonel α+-talasemi mutantları olarak tanımlanmıştır (15-19).

Ayrıca, bazı yapısal mutasyonlar, HbQuongSze, HbSuan Dok, HbPetahTikvah, Hb Adana ve HbAghiaSophia gibi önemli örnekler de dâhil olmak üzere oldukça kararsız α-globin varyantlarına yol açmaktadır (20).

Tek bir kromozom üzerindeki her iki α geninin de silinmesi, α zinciri sentezinin tamamen yok olmasına yol açarak homozigotlarda HbBart's Hidrops Fetalis Sendromu ile sonuçlanır. Bazı delesyonlar hem ζ hem de α genlerini ortadan kaldırarak homozigotlar için temel embriyonik ve fetal hemoglobinleri üretememeleri nedeniyle hayatta kalma zorlukları yaratır. Nadir α0 talasemi delesyonları, α globin gen kümesinin yukarısındaki düzenleyici bir bölgeyi ortadan kaldırırken α genleri sağlam kalır. Bu bölge, α-globin ifadesi için çok önemli olan MCS-R (Çok Türlü Korunmuş Diziler veya MCS-R1 ila R4) olarak bilinen spesifik dizilerden oluşur. Alfa talasemi nadiren (αα)T olarak işaretlenen MCS-R düzenleyici elemanlarının silinmesinden de kaynaklanabilir (21).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik olarak önemli durumlarda, α-talasemi öncelikle α+ talasemi ile birlikte kalıtım yoluyla (-α/-- veya ααND/--) HbH hastalığına yol açan α0 talasemiyi veya hemoglobin Bart's hidrops fetalisi olarak bilinen ölümcül duruma yol açan her iki ebeveynden kalıtım yoluyla (--/--) kalıtılabilen α0 talasemiyi içerir. Etkilenen fetüsler tipik olarak ya --FIL/--FIL (burada FIL, Filipinliler arasında yaygın olan $\alpha^{0-}$talasemiye neden olan bir delesyonu ifade eder) gibi vakalarda görüldüğü gibi gebeliğin erken dönemlerinde ya da --SEA/--SEA (burada SEA, Güneydoğu Asya'daki bireyler arasında yaygın olan $\alpha^0$-talasemiye neden olan bir delesyonu ifade eder) gibi vakalarda görüldüğü gibi üçüncü trimesterde şiddetli oksijen yoksunluğuna yenik düşer (10).

Bazı nadir vakalarda, intrauterin transfüzyonlar veya doğumdan hemen sonra transfüzyon alan az sayıda hemoglobin Bart's hidrops fetalisli çocuk beş yaşına kadar hayatta kalmayı başarmıştır. Bununla birlikte, hayatta kalan bu kişiler sürekli transfüzyona ve demir şelasyon tedavisine ihtiyaç duymakta ve sıklıkla ciddi klinik komplikasyonlar, konjenital anomaliler ve gelişimsel gecikmeler yaşamaktadır. Sendrom tipik olarak çeşitli konjenital malformasyonlar ve şiddetli gebelik anemisi, preeklampsi, aşırı amniyotik sıvı (polihidramnios) ve fetal doğum ve büyük ölçüde genişlemiş plasentanın çıkarılması sırasında önemli zorluklar dâhil olmak üzere maternal komplikasyonlarla ilişkilidir. Gösterilmiş komplikasyonlara rağmen, özellikle bu durumun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde anne ölümlerinin sıklığı hakkında sınırlı veri mevcuttur (14,22).

## ALFA TALASEMİ TAŞIYICIĞI

Alfa talasemi taşıyıcıları (Şekil 2), moleküler temeli ne olursa olsun, rutin kan testleriyle tespit edilebilen hafif ile orta dereceli mikrositik hipokromik anemi dışında tipik olarak klinik semptomlar göstermezler. Taşıyıcılar (heterozigotlar) genellikle klinik olarak asemptomatiktir. Tanı genellikle rutin

sağlık kontrolleri veya doğum öncesi tarama sırasında konur. Yorgunluk, halsizlik ve nefes darlığı gibi daha şiddetli anemilerle ilgili şikâyetler nadirdir ve muhtemelen diğer eşzamanlı tıbbi durumlara atfedilir (23).

## HB H HASTALIĞI

Tipik olarak nispeten hafif bir bozukluk olarak kabul edilen HbH hastalığı, özellikle non-delesyonel varyantları içeren vakalarda klinik olarak ciddi belirtiler göstermiştir. Bu durum çok çeşitli fenotipik özellikler sergiler. Delesyonlardan (-α/--) kaynaklandığında, genellikle orta derecede anemi ve splenomegali ile kendini gösterir ve araya giren enfeksiyonlar dışında kan transfüzyonu genellikle gereksizdir. Ancak, non-delesyonelα-globin gen mutasyonu ile $\alpha^0$talasemi (ααND/--) arasındaki etkileşimden kaynaklandığında, çok daha ciddi klinik seyir izleme eğilimindedir.

Birçok Asya ülkesinde yaygın olan α-globin zincir sonlanması mutant hemoglobin Constant Spring'in neden olduğu HbH hastalığının non-delesyonel formları şiddetli olma eğilimindedir. Bu vakalar genellikle yaşamın erken dönemlerinde şiddetli anemi sergiler ve artan splenomegali, demir birikimi ve enfeksiyonlar, bacak ülserleri, safra kesesi taşları ve folik asit eksikliği gibi çeşitli klinik sorunlarla ilişkilidir.Splenektomi bazen gerekli olsa da, non-delesyonel HbH hastalığı oldukça yüksek trombotik komplikasyon riski taşır ve splenektomi ile ömür boyu transfüzyon arasında seçim yapmak zordur (10).

Diğer kalıtsal durumların ifadesini etkileyen genetik değiştiriciler nedeniyle α-talaseminin daha az şiddetli formlarını gözlemleyebiliriz. α-talasemi ile β-talasemi veya α-talasemi ile hemoglobin S arasındaki epistatik etkileşimler (bir genin başka bir gen üzerinde etki göstermesi) bu duruma örnektir (16). Ayrıca, çeşitli popülasyonlarda görülen α-globin geninin triplikasyonları ve quadriplikasyonları β-talasemi varyantları ile etkileşime girerek daha ağır fenotiplere yol açabilir (24-26).

## HB BART'S HİDROPS FETALİS SENDROMU

Alfa globin ekspresyonu yokluğu ile karakterize ciddi bir genetik bozukluktur.Esas olarak her iki ebeveynden gelen α globin gen yokluğu veya bir ebeveynden gelen ağır non-delesyon mutasyon ve diğer ebeveynden α genlerinin olmaması nedeniyle ortaya çıkar. Alfa talasemi major (ATM) olarak da adlandırılır.

Bu bebeklerde hemoglobinin çoğu işlevsel olmayan γ4 ve β4 homo tetramerlerinden oluşur ve bazı embriyonik HbPortland (ζ2γ2) oksijen taşınması için çok önemli olan tek işlevsel hemoglobindir. Klinik semptomlar arasında kalp yetmezliği belirtileri gösteren soluk, ödemli bebekler, uzun süreli intra-uterin anemi, hepatosplenomegali, beyin büyüme geriliği, iskelet ve kardiyovasküler malformasyonlar ve genişlemiş plasenta yer alır. Ne yazık ki, bu sendroma sahip bebeklerin çoğu uterusta veya doğumdan kısa bir süre sonra ölür, ancak nadir vakalarda yoğun yaşam destek tedavisi ve kan transfüzyonu gerekir (27-33).

## ATR 16 SENDROMU

Alfa talasemi/mental retardasyon sendromu (ATR16) α-globin genlerinin ve α-globin gen kümesinin çevresindeki çok sayıda başka genin yokluğu sonuçlanan 16p13.3'teki geniş delesyonlarla ilişkili nadir bir durumdur. Şiddetli mikrositik hipokromik aneminin yanı sıra, bu duruma sahip bireyler hafif - orta derecede mental retardasyon, gelişme geriliği ve bir dizi daha az belirgin fiziksel özellikle karakterize değişken klinik profil sergiler. ATR 16 sendromlu hastalar 16. kromozomun kısa kolu için saf monozomiye sahip olabilir. (35).

## ATR X SENDROMU

Alfa talasemi ile ilişkili bir diğer nadir sendrom da X'e bağlı mental retardasyon sendromu ATR-X'tir. Bu sendrom ağır mental retardasyon ve ayırt ettirici dismorfik özelliklerle karakterizedir. ATR-16'dan farklı olarak, ATR-X daha ağır mental retardasyon görülür. Ağır psikomotor bozukluk, hipertelorizm, düz burun köprüsü, kalkık üçgen burun, geniş ağız ve ürogenital bölgelerde ve yüz anormallikleri gibi ek klinik özellikler gösterirler. ATR-X'in birincil moleküler nedeni tipik olarak, SNF2 helikaz/adenosin trifosfataz ailesine ait kromatinle ilişkili bir proteini kodlayan ATRX genindeki (Xq13.3'te bulunur) nokta mutasyonlarına bağlıdır. ATRX mutasyonları ve α-talasemi arasındaki kesin ilişki biraz belirsiz kalsa da, ATRX proteininin α-globin genlerinin ifadesini etkileyen transkripsiyonel bir düzenleyici olarak işlev gördüğü belirlen-

miştir. Ayrıca, eritrositlerde β4 tetramerleri çökelir ve %1 *BrilliantCresyl Blue* ile boyandığında inklüzyonlar (HbH) olarak görünür hale gelir. HbH inklüzyon cisimciklerinin varlığı, ATRX sendromlu bazı hastalarda α-globin gen ekspresyonunun azalmasına işaret etmektedir. Bununla birlikte, ATRX sendromlu tüm hastaların HbH inklüzyonları sergilemediğini belirtmek gerekir (36-38).

## ALFA TALASEMİ MİYELODİSPLAZİ (ATMDS)

Daha önce normal eritropoez gösteren hastalarda, özellikle miyelo displastik sendromlar (MDS) olmak üzere hematolojik malignitelerde edinilmiş α-talasemi formu gelişebilir. Bu durum α-talasemi-miyelodisplazi (ATMDS) olarak tanınmaktadır. ATMDS, belirgin hipo kromik mikrositer anemi, periferik kanda çok sayıda HbH inklüzyonunun varlığı ve hemolizatta ölçülebilir miktarlarda HbH (%1 -70 ) ile karakterize ağır HbH hastalığı olarak kendini gösterir. ATMDS hastalarının çoğunun ATRX geniyle ilgili somatik nokta mutasyonları veya mRNAintron-ekson birleştirme anormallikleri edindiği ortaya çıkmıştır. ATMDS'li hastalar, talasemi olmaksızın kronik miyeloid bozukluğu olanlarla benzer yaşlarda teşhis edilmektedir (ortanca yaş 68 yıl). Ortak kemik iliği değişiklikleri ve karyotipik özellikler gösterirler. MDS'ye benzer ortanca sağ kalım süresine sahiptirler (2-3 yıl). Başlıca ölüm nedenleri MDS gibi öncelikle enfeksiyon ve akut miyeloid lösemi gelişimi ile ilişkili komplikasyonlardır(vakaların yaklaşık %25'i)(39).

## TANI

Hipo kromik mikrositer anemi mevcut olduğunda talasemi potansiyel bir tanı olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte, birçok bölgede yaygın olarak bulunduğu için demir eksikliği anemisi olasılığı tamamen göz ardı edilmemelidir.

Farklı α-talasemi genotiplerine sahip kişilerdeki eritrosit özellikleri laboratuvar testleri ile anlaşılabilir. Genel olarak, mikrositik hipokromik aneminin şiddeti mutasyona uğramış α genlerinin sayısına bağlıdır ve her mutasyon için öngörülen α-zinciri üretimindeki azalma ile uyumludur. α-talasemi belirteçleri veya ilgili hemoglobin varyantları olan bireylerde HbH ve yenidoğanlarda HbBart's gibi spesifik hemoglobin tiplerini tanımlamak için HPLC ve Kapiler Elektroforez gibi tekniklerin bir kombinasyonu gereklidir.

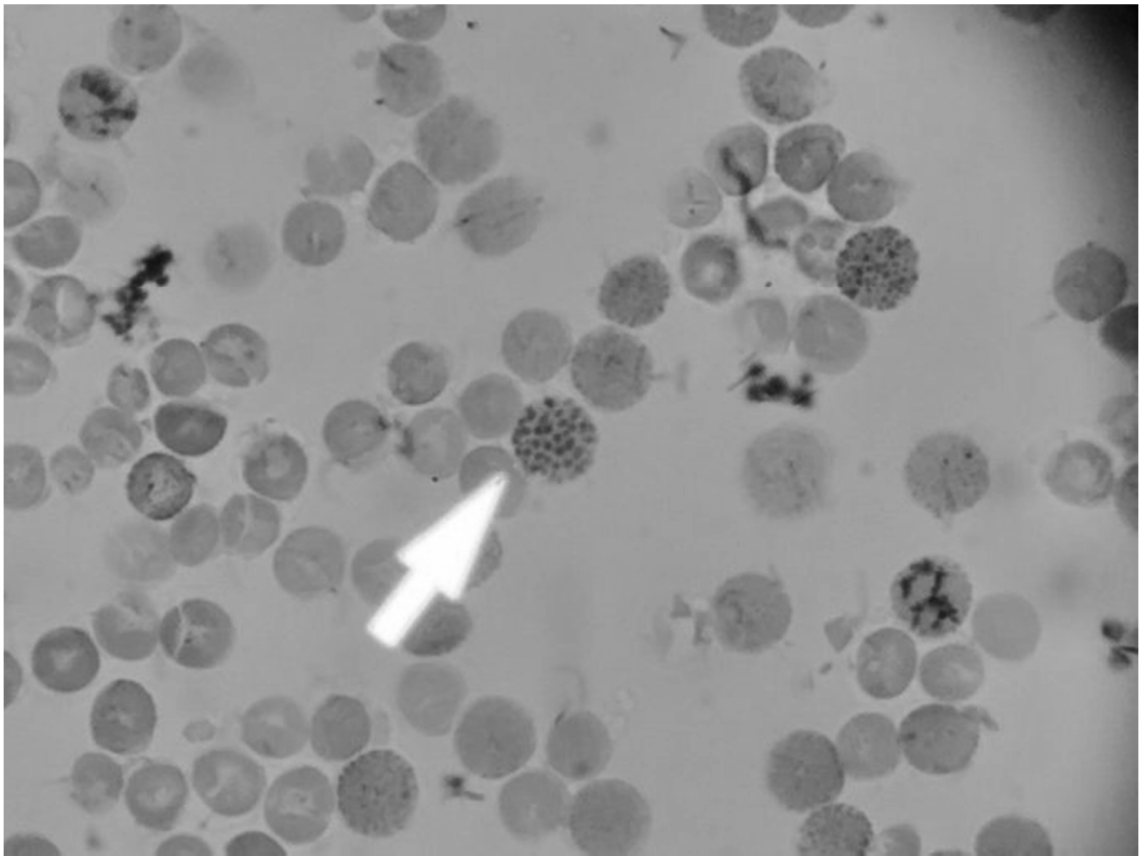
HbBart α-talasemili birçok yenidoğanda mevcuttur. Bununla birlikte, tüm vakalarda özellikle hafif α-3.7/αα etkileşimlerini tespit edilemeyebilir ve çeşitli α-talasemi genotipleri arasında ayrım yapamayabilir. HbA2 seviyelerindeki azalma bazen α-talasemi taşıyıcılığına işaret olabilir, ancak α-talaseminin derecesini veya tipini kesin olarak belirlemez. Bu azalma HbH hastalığı olan hastalarda daha belirgindir.

HbBart hidropsu ve ağır non-delesyonel Hb H hastalığı gibi daha ağır fenotiplerde çevre kan yaymasında normoblastlar ve bazofilik noktalanma sıklıkla görülür. Kan hücrelerinin Brilliant Cresyl Blue (Şekil 3) ile boyanması, eritrositlerdeki inklüzyon cisimciklerini görselleştirmek için hassas bir yöntemdir.İnklüzyon cisimcikleri, eritrosit membranında çökelen, hasara neden olan ve hemolize yol açan β4-tetramerinden oluşur. Eski kan örneklerinde daha az tespit edilebilen bu inklüzyon cisimcikleri, tipik olarak mavi boyalı bir arka plan üzerinde eşit olarak dağılmış benekli golf topu benzeri bir görünüme sahiptir (Şekil 3). Bunlar zaman zaman --/αα genotipi taşıyıcılarında ve bazı non-delesyonel defektlerin taşıyıcılarında görülür. HbH hastalığı olan hastaların kan yaymalarında genellikle bu inklüzyonları içeren çok sayıda eritrosit bulunur (23).

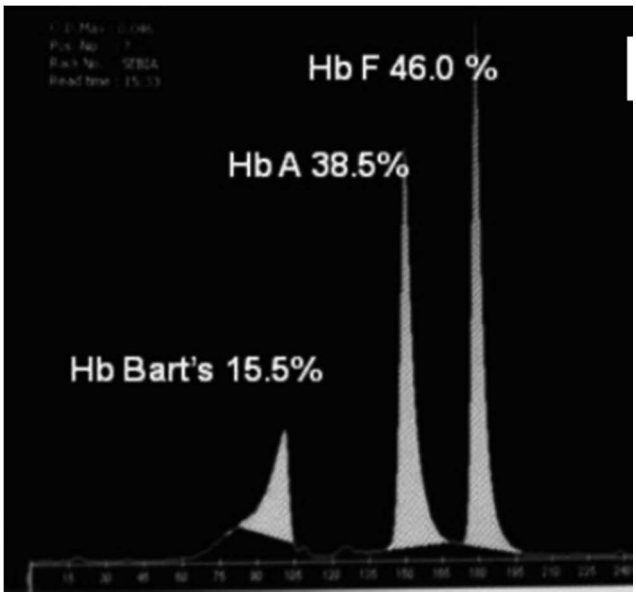
## HEMOGLOBİN ELEKROFOREZİS

Alfa talasemisiz hidrops fetalis, çeşitli fetal ve maternal durumlarda sıklıkla karşılaşılan spesifik olmayan bir durumdur. HbBart's hidrops fetalis sendromunu diğerlerinden ayıran özellik, HbBart's varlığı ve HbF yokluğudur; bu ayrım HPLC veya Hb-elektroforez gibi tekniklerle kolayca ayırt edilebilir (23).

Hb H tetramerinin doğal istikrarsızlığı nedeniyle, kan örneklerinin gecikmeli işlenmesi hatalı olumsuz sonuçlara yol açabilir. HPLC, Hb H'nin doğal instabilitesi nedeniyle ölçüm için uygun görülmemektedir. Buna karşılık, kapiller elektroforez daha uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. (Şekil 4) (39).



***Şekil 3.****Brilliant Cresyl Blue boyanan eritrositlerde inklüzyon cisimciklerinin görünümü*




***Şekil 4.*** *Doğum sırasında kapiler elektroforez yoluyla saptanan Hb H hastalık örneği (- -SEA/-α3.7).*

## HEMOGLOBİN ELEKTROFOREZİ

Kalitatif ve kantitatif hemoglobin analizi α talasemi sendromlarının teşhisinde çok önemlidir. Elektroforez, hızlı hareket eden hemoglobin türlerini, özellikle α talasemi sendromlarının karakteristiği olan Hb H (β4) ve Bart's (γ4) türlerini tanımlayabilir. Ölçülen Hb H seviyeleri <%1 ile %40'a kadar değişebilir ve tipik aralık %10-15'tir. Ölçüm sonuçlarındaki değişkenlik test hassasiyeti, laboratuvar uzmanlığı, cihaz tipi ve kan numunelerinin kalitesine bağlanabilir.

Bazı durumlarda, Hb H spesifik sıvı kromatografi platformları kullanılarak kolayca tanımlanamayabilir, bu da belirli retansiyon süresinde (RT) hemoglobin türlerinin varlığına dayalı manuel tanımlamayı gerektirir.

Mevcut α globin zincirlerinin yetersizliği nedeniyle, Hb A2'de (α2δ2) bir azalma vardır. Delesyonel olmayan Hb H hastalığı olan hastalarda, özellikle Hb H/Hb CS, Hb CS varyantı tipik olarak %1 ila %4 arasında değişen çok düşük bir seviyede tespit edilebilir (40).

## MOLEKÜLER ANALİZ

**α**-talasemi taraması yapmanın tek kesin ve güvenli yolu DNA analizidir. α ve β talasemi mutasyonları birlikte kalıtılabilirler. Bir α-talasemi mutasyonunun saptanması, aynı anda β-talasemi mutasyonunu dışlamaz.

Talaseminin moleküler tanısında hedefe yönelik delesyon analizi, sekans analizi ve spesifik genler ve düzenleyici bölgelerdeki delesyonlar dâhil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Başlangıçta, yaygın delesyonları tanımlamak için hedeflenmiş delesyon analizi için GAP-PCR kullanılır. Yaygın delesyonlar tanımlanmazsa, delesyonel olmayan mutasyonlar *reversedotblot* analizi, primere özgü amplifikasyon veya enzimatik *digestion* ile PCR kullanılarak tespit edilir. Bir sonraki adım α1 ve α2 globin genlerinin dizilerinin analizini içerir. Tipik olarak, bu yöntemler ekzon veya tüm gen delesyonlarını/duplikasyonlarını tespit etmez. Nadir veya bilinmeyen delesyonlar için Southernblotting (daha az yaygın olarak kullanılır), kantitatif PCR, uzun menzilli PCR ve multipleks ligasyona bağlı probamplifikasyonu (MLPA) gibi alternatif teknikler uygulanabilir. Bu yöntemler α globin kümesi içindeki duplikasyonları da tespit edebilmektedir. Ayrıca, ATRX ve HBB gibi α talasemiye benzeyen durumlarla ilişkili genler de test edilebilir (40).

## FETAL TANI YÖNTEMLERİ

Fetal tanı genellikle gebeliğin erken dönemlerinde koryon villus örneklemesi yoluyla gerçekleştirilir. Bununla birlikte, fetal anemi, orta serebral arterdeki pik sistolik hızın ölçülmesiyle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde teşhis edilebilir. Preimplantasyon ve prekonsepsiyonel genetik veya prenatal tanı için çeşitli alternatif yöntemler hâlâ araştırmanın erken aşamalarındadır. Bu yöntemler, fetal DNA için anne kanını analiz etmeyi veya globin zincirlerine karşı antikorlar kullanarak anne kanındaki fetal hücreleri tanımlamayı içermektedir(41).

## TEDAVİ

Delesyon tipi hastalar aralıklı transfüzyona ve daha az sıklıkla kronik transfüzyon tedavisine ihtiyaç duyabilir. Buna karşılık, non-delesyonel mutasyona sahip hastalarda düzenli transfüzyon ve bazen splenektomi gerektiren orta derecede splenomegali olabilir. Bununla birlikte, her iki kategoride de önemli klinik farklılıklar vardır. HbH hastalığında aşırı demir yüklenmesi nadirdir ancak yaşlı hastalarda ve düzenli transfüzyon alanlarda ortaya çıkabilir (23).

HbBart's (ATM) hidrops fetalis sendromu olan gebeliklerin çoğu sonlandırılır. Çok nadir durumlarda, homozigot $\alpha^0$-talaseminin erken tespiti intrauterin transfüzyon yapılmasını ve hidropik olmayan bebeklerin doğmasını mümkün kılar. Bununla birlikte, hayatta kalanların çoğu zor bir perinatal dönemle ve yüksek olasılıkla konjenital ürogenital ve uzuv defektleriyle karşı karşıyadır. Hayatta kalanlar hematopoetik kök hücre transplantasyonu için aday olabilirler. Bununla birlikte, ciddi obstetrik komplikasyonlar ve uzun süreli transfüzyon tedavisi ihtiyacı, genellikle önerilen seçenekler içinde ATM danışmanlığı ve selektif kürtajyer almaktadır. Sendromlu bir çocuk sahibi olma riski taşıyan çiftler, maternal ve feta lmorbidite riskinin arttığı konusunda bilgilendirilmelidir (11,23)

## İN UTERO HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU (IUHCT)

In utero hematopoetik kök hücre transplantasyonu (IUHCT) ATM için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. Bu yaklaşım, fetüsün benzersiz bağışıklık ortamını kullanarak, hazırlık rejimine gerek kalmadan maternal kök hücrelerin başarılı bir şekilde nakledilmesini sağlar. Bunula ilgili faz 1 klinik çalışma şu anda donör olarak maternal kök hücreleri kullanmakta ve fetüsün maternal antijenlere karşı doğal toleransından ve bağışıklık düzenleyici özelliklerinden faydalanmaktadır. Bununla birlikte, IUHCT'nin hazırlık rejimi olmadan yeterli engraftman elde etmek için çalışması gerekmektedir. İki aşamalı protokol, ilk engraftmanı oluştur-

mak için IUHCT'yi ve ardından engraftman seviyelerini iyileştirmek için maternal kök hücrelerle doğum sonrası bir "boost" içermektedir. Başarılı olması halinde geleneksel doğum sonrası hematopoetik kök hücre nakline daha güvenli bir alternatif sunabilir. Orak hücre Hastalığı ve β-talasem imajor gibi durumlar için hayvan modellerinde donöre özgü tolerans ve periferik karışık kimerizme yol açan umut verici sonuçlar gözlemlenmiştir (42).Gelecekte, gen terapisi ve gen düzenlemesi ATM'li hastalar için umutlandırıcı olacaktır. B talasemi için geliştirilen bazı stratejiler ATM tedavisi için uyarlanabilir. Örneğin, lenti viral exvivo gen terapisi kusurlu α-globin geninin yerini alabilir veya gen düzenleme teknikleri fonksiyonel α-globin genlerini güvenli bir genomik bölgeye yerleştirebilir. IUT sayesinde ATM hastalarının sağ kalımındaki iyileşme göz önüne alındığında, ATM için kronik tedaviye ihtiyaç duyan bireylerin sayısının artması beklenmektedir. Bu nedenle, gelişmiş HCT ve gen terapisi seçeneklerinin geliştirilmesi, ATM hastalarının nihai tedavisine kritik bir katkı sağlayabilir. Gelişmiş yaklaşımlar, bu hastalar için daha sağlıklı bir gelecek umudu sunmaktadır.

## KAYNAKÇA


1. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia — a globalpublichealth problem. NatMed 1996;2:847-9
2. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobindisordersandderived service indicators. Bull World Health Organ 2008;86:480-7
3. Chui DH. Alpha-thalassaemiaandpopulationhealth in SoutheastAsia. Ann Hum Biol 2005;32:123-30.
4. Hossain MS. Lack of knowledgeandmisperceptionsaboutthalassaemiaamongcollegestudents in Bangladesh: a cross-sectionalbaselinestudy. Orphanet J RareDis. 2020: 21;15(1):54.
5. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, et al. Birthprevalence of disordersdetectablethrough-newbornscreeningbyrace/ethnicity. GenetMed. 2012;14(11):937-45.
6. Giardine B, Borg J, Viennas E, et al. Updates of theHbVardatabase of human hemoglobin variantsandthalassemiamutations. NucleicAcidsRes 2014;42: D1063-D10
7. Farashi S, Harteveld CL. Molecularbasis of α-thalassemia. Blood CellsMolDis. 2018;70:43-53.
8. Songdej D, Babbs C, Higgs DR; Bart'sHydropsFetalisSyndrome International Consortium. An internationalregistry of survivorswithHbBart'shydropsfetalissyndrome. Blood. 2017;129(10):1251-1259.
9. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. N Engl J Med. 2011;364(8):710- 718.
10. Weatherall DJ, Clegg JB. Thethalassemiasyndromes. 4th ed. Oxford, England: BlackwellScience, 2001 D.J.
11. Piel FB, Weatherall DJ. The α-thalassemias. N Engl J Med. 2014;371(20):1908-16.
12. Higgs DR, Pressley L, Clegg JB, et al.Detection of alphathalassaemia in Negroinfants. Br J Haematol 1980, 46:39-46.
13. Higgs DR, Hill AV, Bowden DK, et al.Independentrecombinationeventsbetweenthed uplicatedhumanalphaglobingenes; implicationsfortheirconcertedevolution. NucleicAcidsRes 1984, 12:6965-6977.
14. Trent RJ, Higgs DR, Clegg JB, et al. A newtriplicatedalpha-globin gene arrangement in man. Br J Haematol. 1981;49(1):149-52.
15. Bradley TB, Wohl RC, Smith GJ.Elongation of thealpha-globinchain in a blackfamily:interactionwithHbGPhiladelphia. [abstract]. clinicalresearch 1975, 23:
16. Clegg JB, Weatherall DJ, Milner PF.HaemoglobinConstant Spring--a chainterminationmutant? Nature 1971, 234:337-340.
17. Clegg JB, Weatherall DJ, Contopolou-Griva I, et al.HaemoglobinIcaria, a newchainterminationmutantwithcausesalphathalassaemia. Nature 1974, 251:245-247.
18. De Jong WW, Meera KP, Bernini LF. Hemoglobin Koya Dora: highfrequency of a chainterminationmutant. Am J Hum Genet 1975, 27:81-90.
19. Waye JS, Eng B, Patterson M, et al.Identification of a noveltermination codonmutation (TAA-->TAT, Term-->Tyr) in thealpha 2 globin gene of a Laotiangirlwith hemoglobin H disease. Blood 1994, 83:3418-3420
20. Ratrinos GP, Giardine B, Riemer C, et al. Improvements in theHbVardatabase of human hemoglobin variantsandthalassemiamutationsforpopulationandsequencevariationstudies. NucleicAcidsRes 2004, 32:D537-D541
21. Higgs DR: Themolecularbasis of alpha - thalassemia. InDisorders of Hemoglobin secon-

dedition. Editedby: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. Cambridge UniversityPress; 2009
22. Higgs DR. Alpha-thalassemia. Baillière'sClinHaematol 1993;6:117-50.
23. Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J RareDis. 2010 May 28;5:13.
24. Thein SL. Geneticmodifiers of beta thalassemia. Haematologica 2005;90:649- 60
25. Ma SK, Au WY, Chan AY, et al.Clinicalphenotype of triplicatedalphaglobingenesandheterozygosityfor beta0-thalassemia in Chinesesubjects. Int J MolMed 2001;8:171-5. 26.
26. Giordano PC, Bakker-Verwij M, Harteveld CL. Frequency of alpha-globin gene triplicationsandtheirinteractionwith beta-thalassemiamutations. Hemoglobin 2009;33:124-31.
27. Chan V, Chan TK, Liang ST, et al.Hydropsfetalisdueto an unusual form of Hb H disease. Blood 1985, 66:224-228.
28. Chan V, Chan VW, Tang M, et al. Molecardefects in Hb H hydropsfetalis. Br J Haematol 1997, 96:224-228
29. McBride KL, Snow K, Kubik KS, et al. Hb Dartmouth [alpha66(E15)Leu-->Pro (alpha2) (CTG-->CCG)]: a novel alpha2-globin gene mutationassociatedwith severe neonatalanemiawheninherited in trans withSoutheastAsian alpha-thalassemia-1. Hemoglobin 2001, 25:375-382.
30. Beaudry MA, Ferguson DJ, Pearse K, et al.Survival of a hydropicinfantwithhomozygous alpha-thalassemia-1. J Pediatr 1986, 108:713-716.
31. Bianchi DW, Beyer EC, Stark AR, et al. Normal longtermsurvivalwithalpha-thalassemia. J Pediatr 1986, 108:716-718.
32. Lee SY, Chow CB, Li CK, et al.Outcome of intensivecare of homozygousalpha-thalassaemiawithoutpriorintra-uterinetherapy. J Paediatr Child Health 2007, 43:546-550.
33. Yi JS, Moertel CL, Baker KSiHomozygousalpha-thalassemiatreatedwithin trauterinetransfusionsandunrelateddonorhematopoieticcelltransplantation. J Pediatr 2009, 154:766-768
34. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al.Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. N Engl J Med. 2011;364(8):710-718.
35. Higgs DR, Buckle V, Gibbons R, et al.UnusualTypes of Alpha Thalassaemia. InDisorders of Hemoglobin secondedition. Cambridge UniversityPress; 2009.
36. Gibbons RJ, Wada T, Fisher CA, et al.Mutations in thechromatin-associated protein ATRX. Hum Mutat. 2008 Jun;29(6):796-802.
37. Gibbons RJ, Pellagatti A, Garrick D, et al. Identification of acquiredsomaticmutations in the gene encodingchromatin-remodelingfactor ATRX in thealpha-thalassemiamyelodysplasiasyndrome (ATMDS). NatGenet. 2003, 34(4):446-9.
38. De La Fuente R, Baumann C, Viveiros MM. Role of ATRX in chromatinstructureandfunction: implicationsforchromosomeinstabilityandhumandisease. Reproduction. 2011, 142(2):221-34.
39. Gibbons RJ. α-Thalassemia, mentalretardation, andmyelodysplasticsyndrome. Cold Spring HarbPerspectMed. 2012, 2(10):a011759.
40. Thalassaemia International Federation. (2021). 2021 Guidelinesforthe Management of Transfusion-DependentThalassaemia (TDT) (4th edition, Version2.0). In M.D. Cappellini, D. Farmakis, J. Porter, & A. Taher (Eds.). (p. 30, Chapter 1).
41. Vichinsky EP. Alpha thalassemiamajor — newmutations, intrauterinemanagement, andoutcomes. HematologyAmSocHematolEduc Program 2009;35-41
42. Horvei P, MacKenzie T, Kharbanda S. Advances in themanagement of α-thalassemiamajor: reasonsto be optimistic. HematologyAmSocHematolEduc Program. 2021, 2021(1):592-599.

**Yazışma Adresi:**
Doç. Dr. Yeşim Oymak
SBU. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İZMİR-TÜRKİYE
Mail: yesimoymak@hotmail.com
Tel : +90 5323554228

# BETA TALASEMİ SENDROMLARINDA KLİNİK

*Şifa Şahin[1], Zeynep Karakaş[2]*
*[1] Uzm Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloj/Onkoloji Bilim Dalı*
*[2] Prof Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloj/Onkoloji Bilim Dalı*
*İstanbul, TÜRKİYE*

## ÖZET

Beta talasemide klinik, asemptomatik vakalardan transfüzyon gerektiren ciddi anemiye kadar değişen çok heterojen bir görünüme sahiptir. Klinik bulgulara ve genotiplere göre talasemiler talasemi minör, intermedia veya major fenotip olarak sınıflandırılmaktadır. β-talasemili hastaların transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) ve transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) olarak sınıflandırılması, klinik uygulamaya uygunluğu nedeniyle artık uluslararası Talasemi yönetim kılavuzlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda β Talasemi hastalığının transfüzyon bağımlılığına göre sınıflandırılmasında son 6 ayda en az 6 ünite kırmızı kan hücresi alınması TBOT olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın klinik bulgularını esas olarak kronik anemi, ineffektif eritropoez bulguları, transfüzyona bağlı demir yükü sonucunda oluşan komplikasyonlar oluşturur.

**Anahtar Kelimeler:** β Talasemi, Klinik bulgular, transfüzyon

## GİRİŞ

Beta Talasemiler (β-Thal), erişkin hemoglobinin yapısındaki β globin zincir sentez hızının azalmasından kaynaklanan ve anemiyle seyreden bir kan hastalığıdır. Şimdiye kadar en az 230 nokta mutasyonu ve18 büyük delesyon dâhil olmak üzere, çok çeşitli etnik gruplarda meydana gelen 280'den fazla β-Thal mutasyonu tanımlanmıştır. β-Thal, özellikle Akdeniz, Hindistan Yarımadası, Güneydoğu Asya ve Afrika civarında görülmekle birlikte, göç nedeniyle tüm dünyaya yayılmış ve bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [1]. Dünyada talasemi taşıyıcısı olan yaklaşık 150 milyon kişi yaşamaktadır. Türkiye'de ise β talasemi taşıyıcılığının sıklığı %2,1 olup, Akdeniz Bölgesi'ndeki bazı illerde bu oran %13'e çıkmaktadır [2].

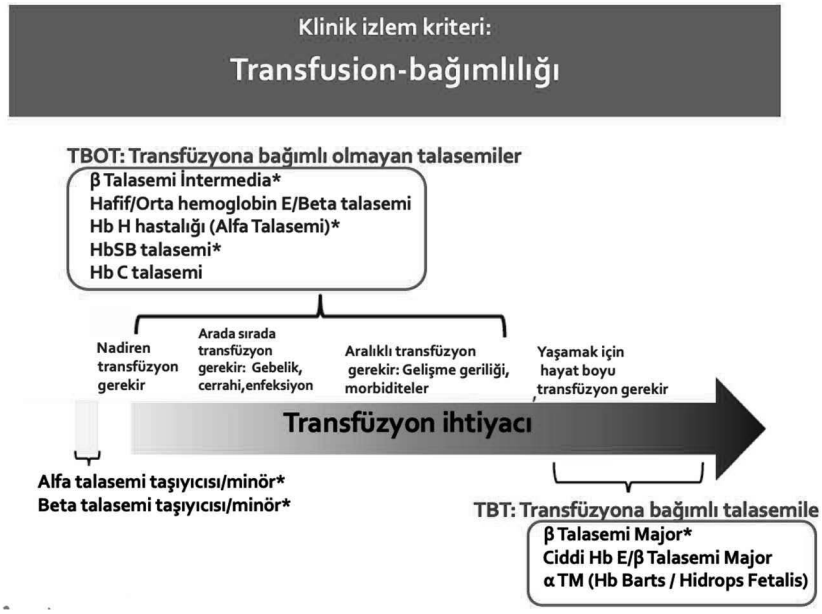
B globin zincirindeki kusurun ciddiyeti çok değişkendir [3]. Normal bireylerde iki alelik β globin geni bulunduğundan, β talasemi heterozigot veya homozigot durumda mevcut olabilir. Bileşik heterozigotluk iki farklı mutant gene sahip olunması ile ortaya çıkar. β talasemi mutasyonları iki geniş kategoriye ayrılır: β0 (beta sıfır) talasemi ve β+ (beta artı) talasemi. Homozigot veya bileşik heterozigot durumdaki β0 talasemide, β zincir üretiminde tam bir eksiklik ve hemoglobin A üretiminde tam bir başarısızlık meydana gelir. Homozigot β+ talasemide anormal β geninin ekspresyonu azalır ancak yok olmaz ve bir miktar hemoglobin A üretilir [1].

β-talasemide, β-globin genindeki bir mutasyon sonucunda polikromatik ve ortokromatik fazda olgunlaşan eritroblastların farklılaşmasının bozulmasına neden olan efektif olmayan eritropoez görülür ve anemi oluşur [4].

Beta talasemide klinik, asemptomatik vakalardan transfüzyon gerektiren ciddi anemiye kadar değişen çok heterojen bir görünüme sahiptir. Klinik bulgulara ve genotiplere göre talasemiler talasemi major, intermedia veya minör fenotip olarak sınıflandırılmaktadır. Talasemili hastaların klinik sınıflaması, yönetim ve takip kararlarının verilmesinde anahtar rol oynar. Ancak transfüzyon gereksinimleriyle ilgili klinik sınıflama günümüzde daha sık kullanılmaktadır [1]. Geçtiğimiz on yılda yukarıda bahsedilen geleneksel fenotiplerin yerini almaya başlayan transfüzyon gereksinimine dayalı fenotip sınıflaması, hastalığın seyri boyunca bireysel tedavi ihtiyacını vurgulamayı amaçlamaktadır [5-10].

Transfüzyon gereksinimi, ilişkili patofizyolojik özellikler ve pratik yönetim açısından önem taşımaktadır. β-talasemili hastaların transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) ve transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) olarak sınıflandırılması, klinik uygulamaya uygunluğu nedeniyle artık uluslararası talasemi yönetim kılavuzlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [11,12].

Geleneksel olarak klinik tabloya göre üç ana β-talasemi fenotipi vardır; belirli genetik profillerin, belirli fenotiplerle ilişkili olduğu kabul edilir (Şekil 1). β-talasemi mutasyonunun heterozigot kalıtımından kaynaklanan β-talasemi taşıyıcılığı veya β-talasemi minör, mikrositoz ve hipokromi ile sınırda asemptomatik anemi ile karakterizedir [7,8,13].




***Şekil 1.*** *β-talasemi fenotipleri ve transfüzyon gereksinimleriyle ilişkileri* [8]

## TALASEMİ TAŞIYICILIĞI

Beta talasemi hastaları normal hematolojik parametreler ve normal Hb A2 düzeyleri ile sessiz taşıyıcılar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu bireyler rutin tarama ile ayırt edilemez. Beta talasemi taşıyıcılarında genellikle yüksek $HbA_2$ (%3,5-8), ve HbF (%5-20) düzeyleriyle ilişkili hipokromik mikrositik anemi vardır [2].

Yenidoğanlarda hemoglobin A yüzdesi düşük olduğundan β talasemi tanısı konulamaz. Bununla birlikte, 26-12 aylıkken ortalama hemoglobin A yüzdesi diğer bebeklerden daha yüksektir ve altı aylıkken $HbA_2$ yüzdesi normal globin genlerine sahip bebeklerde görülen değerlerle örtüşmez. Hemoglobin F'deki düşüş oranı hematolojik olarak normal bebeklere göre daha yavaştır ve yetişkin düzeylerine çocukluk çağı boyunca ulaşılamaz [9].

Eritrositoz (RBC> $5x10^{12}$/L), mikrositoz, normal RDW sıktır. Ayırıcı tanıda beta talasemi taşıyıcılarının yanı sıra demir eksikliği anemisi, alfa talasemi ve kronik hastalık anemisi de dikkate alınmalıdır [2]. Talasemi taşıyıcılığının hematolojik özellikleri mikrositoz, hipokromi ve genellikle $HbA_2$ yüzdesinde artıştır. Hemoglobin bileşimi %92–%95 HbA, >%3,8 $HbA_2$ ve değişken miktarlarda HbF (%0,5–%4) 'dir. Mikrositoz ve hipokrominin yanı sıra, kırmızı kan hücrelerinin boyutu ve şeklinde belirgin farklılıklar vardır; β0-talasemi özelliğindeki kırmızı hücreler, β+-talasemi özelliğindeki kırmızı hücrelere göre daha düşük ortalama eritrosit hacmine (OEH) sahiptir. Tarihsel olarak, talasemi taşıyıcılığının özelliği olan mikrositik, hipokromik hafif aneminin, gebelik dönemi dışında klinik sonuçlara sahip olmadığı düşünülmüştür. Ancak yapılan bazı araştırmalarda, talasemi taşıyıcısı bireylerin, hemoglobin düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen baş ağrısı, uyuşukluk, yorgunluk, baş dönmesi ve egzersiz intoleransı gibi anemi semptomları yaşayabileceğini öne sürmektedir [7-10].

Hafif anemisi olan veya hemoglobin düzeyleri normal aralıkta olan iki grup arasında bu semptomların sıklığı

açısından fark bulunmamıştır. β-talasemi taşıyıcılığı olan bireylerde enfeksiyon ataklarının sıklığında da anlamlı bir artış belirtilmiştir. Talasemi taşıyıcısı olan erkeklerde ilerlemiş koroner arter hastalığının görülme sıklığı azalmıştır erkeklerde miyokard enfarktüsü daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır [9].

## TALASEMİ İNTERMEDİA

TBOT klinik olarak üç farklı form içerir: β-talasemi intermedia (β-TI), hemoglobin E/β-talasemi (hafif ve orta formlar) ve α-talasemi intermedia (hemoglobin H hastalığı). Her ne kadar TBOT hastalarda TBT'li hastalara göre daha az belirti görülse de bu hastaların yaşam kalitelerini etkileyen önemli bir hastalık yükünün olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. β-TI en yaygın olanıdır. TBOT hastalarında kliniğin şiddeti, α-zincirleri arasındaki dengesizliğin derecesine ve hastalığın doğal seyrini değiştiren diğer genetik faktörlere bağlıdır. Mutasyonların çeşitliliği ve bunu takip eden değişen derecelerde α-/β-globin zincir dengesizliği klinik durumun temel belirleyicileridir. Aynı hastalık sınıfında bile bu aleller arasındaki etkileşimler geniş bir hastalık şiddeti aralığına neden olabilir.

β-talasemi intermedia kliniğinde hastalık şiddetinin belirleyicileri arasında β-talasemi mutasyonunun türü, α-talaseminin ortak kalıtımı ve fetal hemoglobin üretimini artıran belirleyicilerin (BCL11A ve HBS1L-MYB) yanı sıra kalıtsal hastalıklar gibi komplikasyonların varlığı yer alır. Daha şiddetli kronik hiperbilirubineminin ve bazı hastalarda gözlenen safra taşı oluşumundaki artışının altında yatan neden UDP glukuronosiltransferaz-1 geninin fonksiyonundaki değişkenlik olabilmektedir. Hemoglobin E/β-talasemili hastaların da gelişimin belirli aşamalarında farklı fenotipik şiddet gösterdiği unutulmamalıdır [8-12].

Transfüzyona bağımlı olmayan β-talasemili hastalar (β-talasemi intermedia veya orta dereceli HbE-β-talasemi) transfüzyon gerektirmez. Belirli durumlar (örn. hamilelik, ameliyat veya akut enfeksiyon) nedeniyle ara sıra transfüzyon yapılır veya sınırlı bir süre için sık sık transfüzyon yapılır (örn. çocukluk döneminde büyümeyi desteklemek veya bir hastalığı yönetmek için) [7,11]. Bazen erişkin yaşa kadar tamamen asemptomatiktirler. Klinik özellikler solukluk, hafif ila orta şiddette sarılık, kolelitiazis, karaciğer ve dalak büyümesi, orta ila şiddetli kemik değişiklikleri, bacak ülserleri, ekstramedüller hiperplastik eritroid kitleler (Şekil 2), osteopeni, osteoporoz ve trombotik komplikasyon gelişme eğilimi şeklinde belirtilebilir [13]. Talasemi intermedia"da kardiyak tutulum esas olarak yüksek debilidir ve pulmoner hipertansiyon ile karakterizedir. Sistolik sol ventrikül fonksiyonu genellikle korunur. Miyokardda drmir birikimi nadirdir. Uygun tedavi olmadığında yaş ilerledikçe eşlik eden hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır. Psödoksantoma elastikum, deriyi, gözleri, kan damarlarını ve daha az sıklıkla diğer bölgeleri etkileyen bir bozukluk olup, elastik liflerde kalsiyum ve diğer minerallerin birikimi ile karakterizedir ve bu hastalarda tarif edilmiştir [11,12].

***Şekil 2.*** *Talasemi intermedialı bir kadının sağ hemitoraksında pulmoner ekstramedüller eritropoez kitlesini (10x9x10 cm) gösteren bilgisayarlı göğüs tomografisi (BT). 64 yaşındaki hastada aynı hemitoraksta ve iki taraflı paravertebral düzeyde başka kitleler de görülmektedir [13].*

Kemik komplikasyonları medüller boşluğun genişlemesini, osteoporozu (kısmen gonadal yetmezliğe bağlı) ve kırıkları içerir. Talasemi intermedia hastalarında hipersplenizm gelişebilir; dalak sekestrasyon da tanımlanmıştır. Kardiyovasküler komplikasyonlar yaygındır ve konjestif kalp yetmezliği, akut perikardit, kronik perikardiyal kalınlaşma, mitral ve aort kapaklarının yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon bu komplikasyonlar arasındandır.

Venöz tromboembolizm ve portal ven trombozu insidansında artış vardır; hiperkoagülopati durumu özellikle splenektomiden sonra belirgindir. Sessiz serebral enfarktüs meydana gelebilir. Pulmoner hipertansiyon hem tekrarlayan venöz tromboemboliye hem de demir birikiminden kaynaklanan interstisyel fibrozise bağlanabilir. Glomerüler hiperfiltrasyon yaygındır ve hastaların az bir kısmında proteinüri meydana gelir. Hastaların küçük bir kısmında son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Nadiren priapizm tanımlanmıştır [14].

Beta talasemi intermedialı erişkinlerde bilişsel bozukluk rapor edilmiştir [12].

## TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİ

Homozigot β0-talasemili hastalar sıklıkla yaşamın ilk 3-4. aylarında yetersiz HbA sentezi nedeniyle şiddetli anemi ile başvururlar. Ancak mutasyonun tipine ve HbF üretimine bağlı olarak transfüzyon ihtiyacı 2 yaşına kadar gecikebilir. Yeterli transfüzyon tedavisi almayan hastalarda büyüme geriliği, hepatosplenomegali, hipersplenizm, kemik iliği büyümesine bağlı kemik değişiklikleri, talasemik yüz (maksiller hiperplazi, frontal çıkıntı, burun köprüsü çökmesi) gelişir [15]. (Resim 1-2).

Homozigot β-talasemili hastaların klinik spektrumu oldukça değişkendir . Birçok kişi yaşamın erken dönemlerinde ciddi anemiyle karşı karşıya kalır ve tüm yaşamları boyunca transfüzyona bağımlı kalır. Bu tür bireyler talasemi major olarak adlandırılırlar. Homozigot β-talasemili bazı kişiler ise daha hafif anemiyle seyreder ve hiçbir zaman transfüzyon gerektirmeyebilir. Bazıları ise değişken derecelerde anemiye sahiptir ve aralıklı olarak transfüzyon gerektirebilir. Bu tür bireyler talasemi intermedia hastası olarak tanımlanır. Ekstramedüller hematopoez, karaciğer ve dalakta büyümeye ve paraspinal ve pulmoner eritroid hücre kitlelerine neden olur.

Transfüzyon kararı altta yatan hastalığın ciddiyetini göstermez, genellikle hekimin veya hastanın tercihini yansıtır.

Geçmişte, iki form arasında ayrım yapmak için 7 g/dL'lik bir hemoglobin düzeyi kullanılıyordu, ancak bu kriter kafa karıştırıcıydı; çünkü aneminin şiddeti ve splenomegali ile ilişkili gelişimsel gerileme farklı zamanlarda farklı hastalarda değişiklik gösterebiliyordu. Öte yandan, Transfüzyon kısmen sosyoekonomik konuların yanı sıra yeterli kan kaynağına erişime de dayanmaktadır. Bu konunun incelemesi sonucu varılan nokta β-talasemilerin fenotipik çeşitliliği, β-globin lokusunun mutasyonlarının heterojenliğini, birçok ikincil ve üçüncül değiştiricinin etkisi ve çok çeşitli çevresel faktörler nedeniyle olduğudur [16]. Transfüzyon kararı altta yatan hastalığın ciddiyetini göstermez, genellikle hekimin veya hastanın tercihini yansıtır. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda β Talasemi hastalığının transfüzyon bağımlılığına göre sınıflandırılmasında son 6 ayda en az 6 ünite kırmızı kan hücresi alınması TBOT olarak tanımlanmaktadır [11].

Talasemi majörlü bireyler hastaneye genellikle 6 ila 24 ay arasında başvurur. İlk başvuru genellikle gelişme geriliği, enfeksiyon atakları veya karın genişlemesi ile olur. Daha sonra hayatta kalabilmek için düzenli eritrosit transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar. Etkilenen bebekler gelişemez ve giderek solgunlaşır. Beslenme sorunları, ishal, ajitasyon, tekrarlayan ateş nöbetleri ve splenomegali nedeniyle karında şişlik meydana gelebilir. Gelişmiş ülkelerde prenatal tanı yapılmamışsa bu aşamada tanısı konur ve düzenli transfüzyon programına başlanır. TBT klasik klinik tablosu şu anda yalnızca uzun vadeli transfüzyon programlarının uygulanmasına yönelik kaynakların mevcut olmadığı bazı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Tedavi edilmeyen veya yetersiz kan transfüzyonu yapılan bireylerde en önemli özellikler büyüme geriliği, solukluk, sarılık, ciltte kahverengi pigmentasyon, zayıf kas yapısı, genu valgum, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, ekstramedüller hematopoezden kitlelerin kaynaklanan iskelet değişiklikleridir. Bu iskelet değişiklikleri bacakların uzun kemiklerindeki deformasyonları, tipik kraniyofasiyal değişiklikleri ve osteoporozu içerir. Düzenli kan transfüzyonu yapılmayan kişiler

genellikle yüksek debili kalp yetmezliğinden ölürler. Minimum hemoglobin (Hb) konsantrasyonunu 9,0 ila 10,5 g/dl düzeyinde tutan düzenli bir transfüzyon programı başlatılırsa, inefektif eritropoez engellenir ve büyüme ve gelişme 10 ila 12 yıla kadar normal olma eğilimindedir. Ancak transfüzyon yapılan hastalarda şelasyon tedavisine uyumlarına bağlı olarak aşırı demir yüklenmesine bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir [17].

Ayrıca bu hastalarda nadir de olsa bilişsel bozukluklar rapor edilmiştir. β talasemi majör ve intermedia ve hemoglobin E/β talasemiden oluşan bir çalışma grubunda manyetik rezonans görüntülemede beyaz cevher lezyonları ile ilişkili olan baş ağrısı insidansında artış vardır [18].

β talasemi majorun olumsuz etkilerinin çoğu, uygun bir kan transfüzyon programı ile büyük ölçüde önlenebilir. Ancak bu, şelasyon tedavisi verilmediği sürece ciddi demir yüklenmesine yol açar. Aşırı demir yükü sırasıyla kalp ve karaciğer hasarına, hipopitüitarizme (büyüme geriliğine katkıda bulunur), gecikmiş ergenlik ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizme, diyabete, hipotiroidizme ve hipoparatiroidizme (çoğunlukla subklinik) yol açabilir. Merkezi kökenli adrenal yetmezlik subklinik olabilir ve yalnızca stres altında ortaya çıkabilir . Kardiyak hasar, ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla birlikte sol ventriküler dilatasyon veya restriktif doluşla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu olarak ortaya çıkabilir. Kapak hastalığı, atriyal flutter veya fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve kalp yetmezliği olabilir [19].

Tedavi olmadığında, β0 talasemi için homozigotluğa sahip çocuklar genellikle 3-4 yaşlarında ölürken, β+ homozigotluğa sahip olanlar geç çocukluk dönemine kadar hayatta kalabilirler [20].

Demir şelasyon rejimlerinin daha az zorlu hale gelmesiyle transfüzyona daha erken başlamak daha uygun hale gelir ve böylece alloimmünizasyon sıklığı azalır.

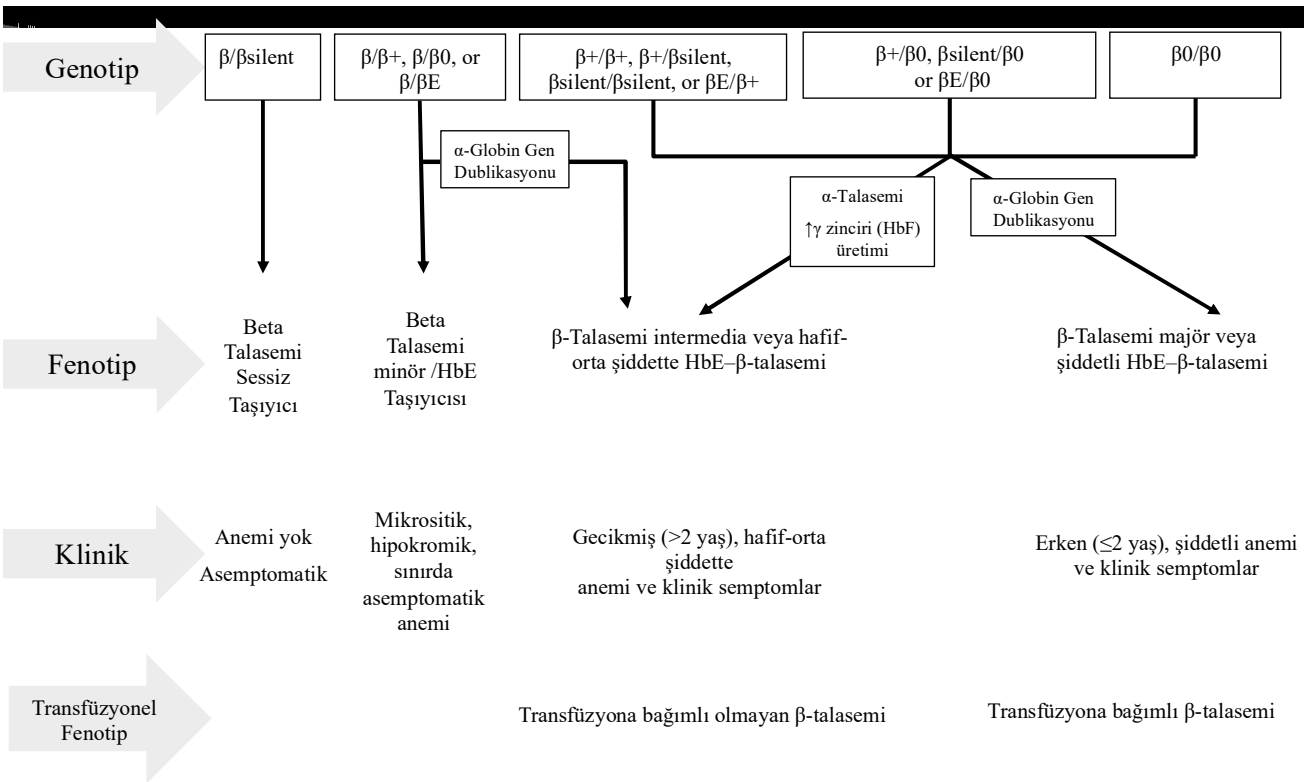
***Resim1-2.*** *Kemik iliği büyümesine bağlı kemik değişiklikleri, talasemik yüz (maksiller hiperplazi, frontal çıkıntı, burun köprüsü çökmesi*

## HB E/ B -TALASEMİ

Hemoglobin E (HbE), birçok Asya ülkesinde yüksek sıklıkta ortaya çıkan son derece yaygın bir yapısal hemoglobin varyantıdır. Biraz daha düşük bir oranda üretilen ve dolayısıyla hafif bir β talasemi formunun fenotipine sahip olan bir β-hemoglobin varyantıdır. Farklı α talasemi formlarıyla etkileşimleri çok çeşitli klinik bozukluklarla sonuçlanırken, β talasemi ile birlikte kalıtımı (hemoglobin E β talasemi adı verilen bir durum) Asya'da açık ara en yaygın ciddi β talasemi formudur. Klinik olarak

şiddetli β-talasemi bozukluklarının yaklaşık %50'sini oluşturur [21].

HbE β talaseminin en çarpıcı özelliklerinden biri dikkat çekici klinik heterojenliğidir. Yelpazenin bir ucunda, klinik seyri ciddi β-talasemi majörünkinden neredeyse ayırt edilemeyen hastalar vardır. Öte yandan, kan transfüzyonuna ihtiyaç duymadan normal şekilde büyüyüp gelişen, çoğunlukla nispeten düşük hemoglobin düzeyine sahip hastalar da görülmektedir (Şekil.3)




***Şekil 3.*** *β-talaseminin genetik ve klinik belirtileri* [7]

Doğumda şiddetli HbE β talasemili bebekler HbF düzeyleri yüksek olduğundan asemptomatiktir. 6-12 aylıkken HbF üretimi azalıp yerini HbE'ye bıraktıkça splenomegali ile birlikte anemi gelişir. Yaşamın ilk on yılında büyümede duraksama belirtileri ortaya çıkar. Başlangıç şikâyetleri hastadan hastaya farklılık gösterir ve genellikle birkaç semptom aynı anda ortaya çıkar. En yaygın olanı sol üst kadranda kitle gelişmesi ve solgunluktur. Zamanla ve transfüzyon olmadan anemi, sarılık, hepatosplenomegali, büyüme geriliği ve talasemi görünümü gelişir. İkincil cinsel gelişimin olmaması yaygındır ve bazen kronik bacak ülserleri de görülür. Dokuya oksijen sunumunun azalması, etkisiz eritropoez ve aşırı demir yüklenmesine ikincil olan bu belirtiler, β-talasemi majördekilere benzer.

HbE β talaseminin daha hafif formlarına sahip hastalar, erken çocukluk döneminde oldukça iyi büyüme ve gelişme eğilimindedir ve tamamen aktiftirler. Pubertal büyüme atılımında ve ikincil seks karakterlerinin ortaya çıkmasında bir miktar gecikme olabilir. Ancak genellikle makul bir boya ve cinsel olgunluğa ulaşırlar. Böbrek hastalığı, pulmoner hipertansiyon, serebral enfarktüsler ve diğerleri gibi diğer talasemi intermedia formlarına sahip yaşlı hastalarda tanımlanan daha sonraki komplikasyonları geliştirip geliştirmediklerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır . Elbette bazıları artan emilim yoluyla demir biriktirir ve diyabet de dâhil olmak üzere ilişkili endokrin komplikasyonları geliştirebilir. Yaşamın ilk yıllarında hiç şüphesiz fenotipik istikrarsızlık vardır. 15 yaşın üzerinde HbE β talasemi vakaları ile yapılan bir çalışmada, en az 20 vakanın yaşamın ilk 15 yılı boyunca hafif fenotipten daha şiddetli fenotipe dönüştüğü görülmüştür [7].

## KAYNAKÇA


1. Bain BJ. α, β, δ and γ thalassaemias and related conditions in Haemoglobinopathy Diagnosis. Third edition.,2020, 85-185.
2. Aksu T, Unal S. Thalassemia Trend Pediatrics. 2021; 2(1): 1-7 | doi: 10.5222/TP.2021.10820
3. Khaing AA, Myint PP, Paiboonsukwong K, Win N, Fucharoen S, Sripichai O. Clinical Severity of β-Thalassemia Pediatric Patients in Myanmar. Hemoglobin. 2022 Jan;46(1):66-70. doi: 10.1080/03630269.2022.2025825.
4. Parisi S, Finelli C, Fazio A, De Stefano A, Mongiorgi S, Ratti S et al, Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and β-Thalassemia. Int J Mol Sci. 2021 Jan 15;22(2):827. doi: 10.3390/ijms22020827.
5. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet. 2022 Jun 18;399 (10343):2310-2324.
6. Hokland P, Daar S, Khair W, S S, Taher A, Torti L, Hantaweepant C, Rund D. Thalassaemia—A global view. Br J Haematol. 2023;201:199–214.
7. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):727-743. doi: 10.1056/NEJM ra2021838.
8. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Apr;32(2):193-211. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006.
9. Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med. 1999 Jul 8;341(2):99-109. doi: 10.1056/NEJM199907083410207. Erratum in: N Engl J Med 1999 Oct 28;341(18):1407.
10. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β-Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Dec 1;2(12):a011726. doi: 10.1101/cshperspect.a011726.
11. Taher A, Musallam K, Capellini MM. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent β-Thalassemia. Published by Thalassemia International Federation. 3rd Edition, 2023, 1-129.
12. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica. 2013 Jun;98(6):833-44. doi: 10.3324/haematol.2012.066845.
13. Origa R. β-Thalassemia. Genet Med. 2017 Jun;19(6):609-619. doi: 10.1038/gim.2016.173. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27811859.
14. Mallat NS, Wehbe D, Haddad A, Cappellini MD, Marcon A, Koussa S, Abboud MR, Radwan A, Taher AT. Priapism, an emerging complication in β-thalassemia intermedia patients. Hemoglobin. 2014;38(5):351-4. doi: 10.3109/03630269.2014.960087.
15. T Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S (eds) Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Eight Edition. Elsevier. PA, USA. 2015;715-769.
16. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β-Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Dec 1;2(12):a011726. doi: 10.1101/cshperspect.a011726.
17. Galanello R., Origa R., Beta-thalassemia, Orphanet J Rare Dis. 2010; 5: 11,doi: 10.1186/1750-1172-5-11
18. Premawardhena A, Ranawaka U, Pilapitiya T, Weerasinghe G, Hapangama A, Hettiarachchi S et al. Headache: an important symptom possibly linked to white matter lesions in thalassaemia. Br J Haematol, 2019, 185, 541–548. doi: 10.1111/bjh.15825.
19. Kremastinos DT and Farmakis D (2011) Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. Circulation, 124, 2253–2263, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773.
20. Liang R, Liang S, Jiang NH, Wen X-J, Zhao J-B, Nechtman JF et al. (1994) α and β thalassaemia among Chinese children in Guangxi Province, P.R. China: molecular and haematological characterization. Br J Haematol, 86, 351–354. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04738.x
21. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug 1;2(8):a011734. doi: 10.1101/cshperspect.a011734



**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Zeynep Karakaş
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloj/Onkoloji Bilim Dalı
İstanbul, TÜRKİYE
Mail:zkarakas@istanbul.edu.tr

# ANORMAL HEMOGLOBİN KLİNİĞİ

*Dr.Öğr. Üyesi Defne Ay Tuncel*
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir ve Araştırma Hastanesi*
*Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği-Adana-Türkiye*

## ÖZET

Hemoglobin zincirlerindeki amino asit yer değiştirmelerinin neden olduğu mutasyonlar, hatalı hemoglobinlerle sonuçlanır. Anormal hemoglobinler talasemilerden sonra en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Çoğunluğu klinik belirti vermez; ancak anemi tesadüfen keşfedilir ve tarama testleri ile tespit edilir. Homozigot hemoglobin S, C, D ve O-Arab gibi yaygın anormal hemoglobinlerin klinik belirtileri görülebilir. Tanıyı koymak için Hemoglobin Elektroforez ve Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HLPC) kullanılır.

**Anahtar Kelimeler**: anormal hemoglobin, orak hücre, talasemi, oksijen affinitesi

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler Akdeniz, Asya, Hindistan ve Afrika'da sık görülür. Hemoglobinopatilere hemoglobin genlerindeki alfa, beta, gama ve delta mutasyonları neden olur. Bu mutasyonlar sonucunda anormal hemoglobinler ortaya çıkar ve yapısal değişikliklere neden olur. Mutasyonların çoğu heterozigot olduğundan klinik semptomlara neden olmazlar ve genellikle tarama testleri sonucunda tesadüfen keşfedilirler. Yenidoğan döneminde siyanoz, fetal yaşamda ve doğum sonrasında hemolitik anemi klinik bulgulardır.

*Hemoglobin'i Etkileyen Klinik Olarak Anlamlı Genetik Varyantların Sınıflandırılması*

| |
|---|
| **Orak hücre Hastalığı- hemoglobin polimerleşir ve çözünmez hale gelmesi** |
| **Homozigot orak hücre Hastalığı(HbSS)** |
| **Hemoglobin SC hastalığı** |
| **Orak Hücre Hastalığı β talasemi** |
| **Talasemi - normal globin zincirlerinden birinin (alfa veya beta) üretiminde azalma, dengesizliğe yol açması** |
| **Hemoglobin C hastalığı - hemoglobin kristaller oluşur** |
| **Hemoglobin M hastalığı - hemoglobin demiri, konjenital methemoglobinemiye neden olan demirden ferrik duruma oksitlenir** |
| **Yapısal varyantlar aynı zamanda talasemik fenotipe de sahip olabilir (HbLepore, Constant Spring, Hb E)** |
| **HbKoln gibi stabil olmayan hemoglobin varyantları konjenital Heinz cisimciği hemolitik anemisine neden olur** |
| **HbChesapeake gibi yüksek oksijen afiniteli varyantlar ailesel eritrositoza neden olur** |
| **Hb Kansas gibi düşük oksijen afinitesi olan varyantlar ailesel siyanoza neden olur** |

*Anormal Hemoglobin'in Bozulmuş Moleküler mekanizmaları*

| Mekanizmalar | Örnekler |
|---|---|
| **Amino asit değişimine yol açan tek baz değişimi** | **Hemoglobin S**<br>**Hemoglobin C**<br>**Hemoglobin E** |
| **Aynı alt ünitede iki değişiklik** | **Hemoglobin C-Harlem** |
| **Füzyon Hemoglobinler** | **Hemoglobin Lepore (delta-beta)**<br>**Hemoglobin Miyada (beta-delta)**<br>**Hemoglobin Parchman (delta-beta-delta)**<br>**Hemoglobin Kenya (gamma-beta)** |
| **Delesyon veya insersiyon** | **Hemoglobin GunHill** |
| **İnsersiyon** | **Hemoglobin Grady**<br>**Hemoglobin Catonsville** |
| **Delesyon ve insersiyon** | **Hemoglobin Montreal**<br>**Hemoglobin Galicia** |
| **Sonlandırma kodon mutasyonu** | **Hemoglobin Constant Spring** |
| **Çerçeve kaydırma mutasyonu** | **Hemoglobin Wayne**<br>**Hemoglobin Cranston** |
| **Başlatıcı metiyoninin tutulmasına yol açan N-terminal mutasyonu** | **Hemoglobin Long Island**<br>**Hemoglobin Marseille** |

**Tek amino asit değişikliği olan anormal hemoglobinler:** Globin genlerindeki mutasyon nedeniyle bir amino asidin başka bir amino asitle yer değiştirmesi sonucu gelişen yapısal olarak anormal hemoglobinlerdir.

**Aynı zincirde iki amino asit değişikliğine sahip anormal hemoglobinler**: Beta zincirinde iki amino asit mutasyonuna sahip anormal hemoglobinlerin çoğunluğu kararsızdır. Bu grupta en az altı anormal Hb vardır; Değiştirilen amino asitlerden biri HbS mutasyonudur, ikinci amino asit değişikliği ise beta zincirinin herhangi bir yerinde meydana gelir.

**Füzyon hemoglobinleri**: İki farklı polipeptit zincirinden oluşan hemoglobinlerdir.

**Basit amino asit kaybıyla birlikte anormal hemoglobinler:** Sağlıklı kişilerde alfa globin zincirleri 141 amino asitten oluşurken, beta, gama ve delta globin zincirleri 146 amino asit içerir. Globin gen mutasyonları erken durdurma kodonuyla sonuçlandığında bir veya daha fazla aminosit kaybolur. Anormal hemoglobinlerin büyük çoğunluğundan beta zinciri sorumludur.

**Nükleotid kaybı veya eklenmesi sonucu çerçeve kaymasına neden olanlar:** Bir veya iki nükleotidin çıkarılması veya eklenmesi, DNA dizisinde çerçeve kaymasına neden olur. Talasemiye tipik olarak çerçeve kayması mutasyonları neden olur.

**Anormal derecede uzun globin zincirlerine sahip hemoglobinler**: Alfa veya beta globin genlerindeki mutasyonlar alfa zincirinin 141 amino asitten, beta zincirinin ise 146 amino asitten uzun olmasına neden olur.

## ANORMAL HEMOGLOBİN KALITIMI

Otozomal eş-baskın geçiş, anormal hemoglobinlerde gösterilmiştir. HbS ve HbD gibi iki ayrı anormal Hb tipine sahip kişilerin çift heterozigotluğa sahip olduğu söylenir. Bu hastalığın iki farklı kalıtımı vardır.

1.Çift heterozigot anormal hemoglobinler aleliktir (HbS ve HbD aynı kromozom üzerindedir). AlelikHbS ve HbD hastalarında HbA yoktur. İki anormal Hb'nin eşit miktarlarda mevcut olması nedeniyle HbF sonuç olarak yükselebilir.

2. Farklı zincirlerdeki alelik olmayan anormal hemoglobinler [HbS (β zinciri), Hb Hopkins II (α zinciri)]

## ANORMAL HEMOGLOBİNİN BİLEŞENLERİ

**Beta zinciriyle ilişkili hemoglobinopatiler:** Homozigot anormal hemoglobinde HbA yoktur, HbA2 normal veya hafif yüksektir ve HbF normal veya hafif yüksektir.

Heterozigot anormal hemoglobinde, HbA sentezi anormal Hb'den daha fazla olduğundan, HbA oranı anormal Hb'den daha yüksektir.

**Alfa zincirine bağlı anormal hemoglobinler:** Sağlıklı insanlar dört alfa genine sahip olduğundan, alfa gen anormallikleri olanlarda anormal hemoglobin oranı daha yüksektir. Arızalı genlerin sayısı arttıkça anormal hemoglobin oranı da artar.

## ANORMAL HEMOGLOBİNLERİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

### BETA GLOBİN VARYANTLARI

Beta globin üretiminin azalmasına bağlı olarak, yetersiz eritropoez ve mikrositik anemisi olan kişilerde beta talasemi varyasyonları tespit edilir.

#### Hb C

Yüksek ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonuna (MCHC) sahip Hb C, kırmızı kan hücresi (RBC) dehidrasyonunu, düşük ortalama korpüsküler hacmi (MCV) ve RBC'lerin içindeki altıgen kristalleri yansıtır; HbC hastalık hafif hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali ile sonuçlanır. Hb S de kalıtsal olmadığı sürece oraklığa Hb C anormallikleri neden olmaz.

HbC(β 6 Glu→ Lys) elektroforetik yöntemler kullanılarak yapılan incelemelerde HbC, HbA2'ye benzer bir görünüme sahiptir. Tipik olarak tanıyı koymak için HPLC ve kolon kromatografisi kullanılır. Batı Afrika'daki daha küçük popülasyonlarda HbC mevcuttur. Şiddetli anemisi olanlara kan nakli yapılabilir.

#### Hb C Harlem

İkinci bir nokta mutasyonuna (p.Asp73Asn; c.220G>A) sahip bu orak hücre mutasyonu, Hb C Harlem'i oluşturur. Başka bir beta globin varyasyonu ile birlikte kalıtıldığında, Hb C Harlem SCD'yi indükler ve oksijeni giderildiğinde polimerize olabilir.

#### Hb D

Yaygın olarak Hb D Los Angles olarak bilinen Hb D-Punjab (β121Glu→Gln), en yaygın olarak bulunabilen Hb D varyasyonudur. Hb S ile karıştırıldığında Hb D-Punjab SCD üretir. Hb D homozigotluğu nadirdir ve yalnızca küçük test anormallikleriyle sonuçlanır. Homozigot kişilerde hafif anemi mevcut olabilir. Tedavi veya doğum öncesi tanı gerekli değildir.

HbSD'nin klinik belirtileri şiddetlidir. Hastaların artık akut göğüs sendromu, felç, ağrılı krizler, eklem nekrozu ve sekestrasyon krizleri gibi orak hücreli anemi semptomlarını yaşama olasılığı daha yüksektir.

Tedavi orak hücreli anemidekine benzer olmalıdır. Hidroksiüre onlar için avantajlı olabilir. Şiddetli klinik semptomları olan hastalara kemik iliği nakli yapılmalı ve bu durumun önlenmesi için doğum öncesi tanı teşvik edilmelidir.

#### HbE

Beta talasemi fenotipine neden olan Hb E, oksidatif hasara karşı orta derecede kararsızdır. Homozigotlarda hafif anemi ile birlikte hipokromi, hedef hücreler ve belirgin mikrositoz görülür.

HbE (β26 Glu→Val), dünyada yaygın olarak görülen ve önemli sağlık sorunlarına neden olan anormal hemoglobinlerden biridir. HbE Güneydoğu Asya'da, özellikle Doğu Tayland'da yaygındır. Homozigot olgular orta derecede hemolitik anemi ve dalak büyümesiyle karşımıza çıkar. HbE heterozigotları Plasmodium Falciparum'a dirençli olduğundan dünya çapındaki yaygınlığı bununla açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu mutasyon aynı zamanda beta globin genindeki kriptik mRNA birleşme bölgesini de aktive eder. Dolayısıyla β-E zincirinin sentezi azaldığı için homozigot HbE hastalarında görülen anemi ve mikrositoz gibi bulgular talasemi fenotipinin geliştiğine işaret etmektedir. Tedavide şiddetli anemisi olanlara kan transfüzyonu yapılmalı, hiperferritinemi geliştiğinde demir şelasyonuna başlanmalıdır.

### HbE-Beta Talasemi

HbE sendromunun en şiddetli klinik belirtileri gösteren türü HbE-Beta Talasemi'dir. Ancak hastalığın fenotipi beta talasemi mutasyonunun türüne, HbF düzeyine ve alfa talasemi ile ilişkisine göre değişmektedir. Beta talasemi ve HbE çift heterozigotlarda klinik seyir özellikle ağırdır. Talasemiye benzer şekilde hastalarda kan transfüzyonu sonucu hiperferritinemi ve çok sayıda organ hasarı görülür. Kan nakli, demir bağlayıcılar ve HbF düzeyini yükselten maddelerin tümü tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Gerektiğinde hidroksiüre kullanılır. Hastalığın ağır olduğu hastalara kemik iliği nakli yapılmalı ve hastalığın önlenmesi için doğum öncesi tanı önerilmelidir.

### HbLepore

Beta talasemi fenotipine, yakındaki delta globin ve beta globin genleri arasındaki rekombinasyon olayından kaynaklanan HbLepore füzyon geni neden olur. HbLepore füzyon gen ürünündeki mRNA büyük ölçüde kararsızdır. Hastalar, HbLepore üretiminin azalmasının bir sonucu olarak talasemi fenotipi yaşarlar.TMajor veya intermedia fenotipine beta talasemi taşıyıcılığı ve HbLepore çift heterozigotluğu neden olur. Korunma ve tedavi klinik gidişata göre (talasemi majör, orta) hastalar yakın takip ve tedavi edilmelidir. Bir hastanın seyri şiddetli olduğunda doğum öncesi teşhis kullanılmalıdır. Bu nedenle anormal hemoglobinli hastalar çok çeşitli klinik semptomlarla ortaya çıkabilir. Hakim talasemi, açıklanamayan eritrositoz, siyanoz, nedeni belirsiz hemolitik anemi ve eritrositoz hastalarında anormal hemoglobin düzeyleri araştırıldığında gerçek ortaya çıkacaktır.

### Hb O Arap

Homozigotlarda Hb O-Arab, orta derecede kompanse hemolitik anemi vakasına neden olur. Hb O-Arab ve HbS için bileşik heterozigotluk nedeniyle ortaya şiddetli orak hücre hastalığı meydana gelir.

## ALFA GLOBİN VARYANTLARI

### Alfa Talasemi Varyantları

Alfa globin üretimi genellikle alfa globin lokuslarındaki (HBA1 ve HBA2) varyantlar nedeniyle azalır ve alfa talasemiye yol açar.

Dominant talasemi grubundaki hastalarda globin geninin kodlayıcı bölgesindeki protein sentezinde ciddi eksiklikler görülür. Klinik gözlemlere ve tam kan sayımı gibi basit hematolojik testlere göre, talaseminin anormal hemoglobinden daha fazla nedeni olma olasılığı daha yüksektir. Bunun sonucunda bireyler hemoglobinleri anormal olsa da talasemi tanısıyla izlenmektedir. Otozomal resesif geçişten farklı olarak dominant olması diğer talasemi türlerinden ayrılır. Son derece kararsız hemoglobinler, özellikle ekson 3 mutasyonuna sahip olanlar, heterozigot durumda ortaya çıkar;

Amino asit zincirinin uzunluğunun artmasına neden olan mutasyonlar; Amino asit miktarında azalmaya neden olan erken durdurma kodonları Beta talasemi fenotipi, alfa globindeki, alfa globini stabilize eden proteine bağlanma yeteneğini engelleyen amino asit değişikliklerinden kaynaklanır.

Kemik iliği aspirasyon örneğinde eritroid hiperplazi, inefektif eritropoez, eritrosit öncüllerinde inklüzyon cisimcikleri, periferik kan yaymasında belirgin hipokromizm, mikrositoz ve bazofilik noktalanma vardır. Methemoglobin oluştuktan sonra salınan HEM gruplarının oksidasyonu ve serbest radikallerin varlığının inklüzyon gelişiminin nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleri nedeniyle hastalığa Inclusion Body-Talasemi sendromu da denilmektedir. Ebeveynlerden biri öyle olabilir. Bazen her iki ebeveyn de sağlıklı olsa da de novo değişiklikler nedeniyle ortaya çıkabilirler.

Önleme ve tedavi:

Hastaların çoğunda talasemi mevcut olduğundan transfüzyona sıklıkla gerek duyulmaz. Şiddetli seyreden veya şiddetli anemi başlangıcı yaşayan hastalara kan transfüzyonu yapılmalıdır. Ferritin düzeyi yüksek olanlara şelasyon tedavisi uygulanmalıdır.

### HbConstant Spring

Dört alfa geni mevcuttur. HbConstant Spring olarak bilinen bir alfa globin zinciri terminasyon varyantı Güneydoğu Asya'da yaygındır.

### HbBarts ve Hb H

Fetal transfüzyon olmadan ölümcül bir intrauterin sendrom, dört genin tamamının olmamasından kaynaklanırken, üç gen de HbH hastalığına neden olacak şekilde oluşabilir veya mutasyona uğratılabilir. Nispeten az sayıda alfa zinciri mevcut olduğunda, HbBart'lar (gama tetramerleri) ve Hb H (beta tetramerleri) gelişir; bu Hb'ler işlevsel değildir.

## ALPHA VEYA BETA GLOBIN ZİNCİRLERİNİ ETKİLEYEN VARYANTLAR

### UNSTABİL HB S

Çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir ve spontan mutasyon yaygındır. Bu nedenle anne, baba veya kardeşlerde anormal hemoglobin olmaması nedeniyle bu durumun mevcut olduğu varsayılmamalıdır. Aşırı kararsız hemoglobinler hızlı bir şekilde bozulduğundan, anormal hemoglobini göstermek için elektroforetik teknikler kullanılamaz. Bunun sonucunda bireylere kökeni belirlenemeyen hemolitik anemi tanısı konur. Klinik Sonuçlar kararsız anormal hemoglobinlere ilişkin çok çeşitli klinik ve laboratuvar kanıtları mevcuttur.

Bazıları hastalık belirtilerini yenidoğan döneminde gösterirken, bazıları da çeşitli yaşlarda gösterir; Üç ayrı alt grup vardır: Aşırı hemolizde retikülositoz %30'a kadar artar, kronik hemolitik anemide orta veya hafif hemoliz ve aralıklı hemolitik anemi. Son kategoride hemoliz enfeksiyonlar, ilaç kullanımı ve sülfonamidler, fenopiridin ve nitratlı su gibi maddelerden kaynaklanabilir. Bu durum sıklıkla eritrosit G6PD enzim eksikliği ile karıştırılır.

Hastalar tipik olarak solukluk, sarılık, karaciğer ve dalak büyümesi, koyu renkli idrar, erken safra taşı oluşumu ve bacak ülserlerinden şikâyetçidir. Kahverengiden siyaha kadar koyu renkte idrar salgılarlar. Heinz gövdesinin oluşumu sırasında HEM'den salınan dipiroller, pigmente siyah rengini veren şeydir.

**Hematolojik Bulgular**

Bireylerin çoğunda kronik veya sporadik hemolitik anemi mevcuttur. Yaygın bulgular arasında retikülositoz, periferik kan yaymasında polikromazi, poikilositoz ve normoblastemi yer alır. Akut hemolizde mikrosferositler ve hatalı biçimlendirilmiş kırmızı kan hücreleri (ısırık hücreleri) tespit edilebilir. Heinz cisimciklerinin fagositozu nedeniyle kırmızı kan hücrelerinin dalakta dolaşmasıyla ısırık hücreleri oluşur. Hemolitik anemi hâlâ hipokromiye neden olabilir. Bir teoriye göre hipokromi, Heinz bedeni gelişirken kan kaybından kaynaklanabilir.

Dalak sekestrasyonu trombositopeni gelişmesine yol açabilir. Toplam hemoglobinin yaklaşık %25'i beta zincirine bağlı, kararlı olmayan anormal hemoglobindir. Alfa zinciri değişiklikleri (varyant) için anormal Hb oranı yaklaşık %12'dir.

Beta talasemi, heterozigot anormal Hb ile birlikte olduğunda anormal Hb oranı %50'yi aşmaktadır. Beta0 talasemi ve HbDuart veya Hb Köln gibi sabit olmayan Hbs mevcut olduğunda anormal hemoglobin oranı %100'e yakındır.

Aşırı kararsız hemoglobinlerin %2'ye kadarı anormal hemoglobin içerir. İnsidansı son derece düşük olduğundan geleneksel tekniklerle yapılan değerlendirmede anormal hemoglobin görülemediği için hastada kaynağı bilinmeyen hemolitik anemi olduğu belirlendi.

**Tanı koymak için hangi adımlar gereklidir?**

Tanı konmamış hemolitik anemisi olan hastaların hemoglobin düzeyleri kontrol edilmelidir. Bir virüse yakalandıktan, bakteriyel enfeksiyona yakalandıktan, bir oksidan kullandıktan veya bir sülfonamid kullandıktan sonra akut solgunluk ve hemoliz yaşayan kişilerde sabit olmayan hemoglobin olasılığı dikkate alınmalıdır. Hastalar Parvovirus B19'a maruz kaldıklarında aplastik krize girerler. Hemolitik krizler kendiliğinden sona erer. Hemoglobin denatürasyonunu arttırdıkları için ateş ve kısa süreli asidoz hemolize neden olur.

Heinz cisimciklerini arayın: Bazı anormal hemoglobinlerde molekülün çözünürlüğü değişiklik gösterir. Zamanla eritrositlerde yuvarlak (küresel) kapanımlar oluşmaya başlar (Heinz Cisimciği). Bunlar eritrosit yaşam beklentisini kısaltır ve hemolitik anemiye neden olur. Periferik kan yaymasının canlı kresil mavisi veya metilen mavisi ile boyanması Heinz cisimciklerinin gösterilmesine olanak sağlar. Isı stabilitesi testi,. Bir veya iki saat boyunca hemolizat 50 °C'de inkübe edilir. Kararsız hemoglobin mevcut olduğunda yağış meydana gelir. 55 °C'de normal hemoglobin çökelmeye başlar.

Globin genlerini analiz etmek için DNA dizi analizinin kullanılması gerekir.

**Bakım ve İzlem**

Hemoliz ataklarının şiddetli olduğu durumlarda folik asit verilmesi ve enfeksiyon tedavisine ek olarak kan transfüzyonu da yapılmalıdır. Asetaminofen gibi oksidan ilaçlar kullanılmamalıdır. Splenektomi, sıklıkla meydana gelen şiddetli hemoliz krizlerinde transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırabi-

lir. Ağır klinik seyir gösteren ve sık kan transfüzyonu gerektiren durağan olmayan hemoglobinopatilerde doğum öncesi tanı önerilir.

## OKSİTLENMİŞ ANORMAL HEMOGLOBİNLER: HEMOGLOBİN M HASTALIĞI

Bu globin bozukluğu otozomal dominanttır. İki değerlikli ($Fe^{+2}$) HEM demiri, mutasyon sonucunda alfa veya beta globin zincirinde yeni amino asitlerin eski amino asitlerle yer değiştirmesi sonucu demir formuna ($Fe^{+3}$) oksitlenir. Hemoglobin M, methemoglobin ile siyanoz ve +3 demir değeri gibi özellikleri paylaşır. HbM ise methemoglobinden tamamen farklıdır. Methemoglobinin globin kısmı normaldir, oysa hemoglobindeki demir oksitlenmiştir ($Fe^{+3}$).

Hemoglobin M'deki genetik bir hata nedeniyle HEM demiri +3 değerine sahiptir. Hb M'yi methemoglobinden ayırmak için bu durum anormal bir spektruma yol açar. Tirozin amino asidi, genellikle Hb M'deki HEM demiri ile ilişkili olan yakın veya uzak histidinin yerini alır.

Farklı amino asitlerle ikame edildiğine dair raporlar da vardır. Hastaların derisi ve mukozası kahverengimsi-mor renktedir.

Doğumda başlayan siyanoz ve bir yaş civarında başlayan siyanoz, alfa gen mutasyonlarına işaret eder. Ayırıcı tanıda dispne ve çomak vurmaya yardımcı aletlerin bulunmaması, hastaların konjenital kalp problemleri ile karıştırılmalarına neden olabilir.

Tanı sürecinde Hemoglobin M'nin methemoglobin'den tanınması gerekir. HbA ile karşılaştırıldığında Hb M'nin farklı bir spektrumu vardır. Tanı koymak büyük ölçüde spektrofotometrik analize dayanır. Hemoglobin elektroforezinin sınırlı bir rolü vardır; Hastanın hemolizatına potasyum siyanür verildiğinde kırmızı renk methemoglobini akla getirir. Normal hemoglobinden farklı olmadığı için selüloz asetattaki hemoglobinin oksi formu işe yaramaz. En iyi tanı yöntemi agar elektroforezidir. Tedavi ve sorunların önlenmesi Siyanoz dışında önemli bir klinik bulgu olmadığı için tedavi ve doğum öncesi tanıya gerek yoktur.

## YÜKSEK OKSİJEN AFFİNİTESİ OLAN VARYANTLAR

Bu gruptaki bazı değişiklikler Bohr etkisini, tuz bağlarının yerleşimini, HbA'nın 2,3 DPG'ye bağlanmasını ve HEM cebi içindeki etkileşimleri bozarak hemoglobinin oksijene olan ilgisini artıran Bohr etkisini etkiler. Daha yüksek oksijen bağlayan anormal hemoglobinler, $O_2$ ayrışma eğrisinin sola kaymasına ve HbA'dan daha fazla oksijen bağlanmasına neden olur. Sonuç olarak aynı kılcal oksijen basıncıyla dokulara daha az oksijen salarlar. Hafif doku hipoksisi olduğunda eritropoietin üretilir ve bunun sonucunda daha fazla eritrosit üretilerek eritrositoza yol açar.

Eritrositoz, dokulara yetersiz oksijen taşınması nedeniyle doku hipoksisinden kaynaklanır. Eritrositozlu hastalarda flebotomi genellikle gerekli değildir; çünkü bu mekanizmalar dokulara oksijen tedarikini arttırır.

Ailede eritrositoz öyküsü, hemoglobin elektroforezi sırasında anormal hemoglobin bulunması (normal bir sonuç hastalığı dışlamamalıdır), plazma ve idrar eritropoietin düzeyleri ve Hb fonksiyonel testi (P50) tanıya katkıda bulunur. Oksijene güçlü afinitesi olan anormal hemoglobinlerde P50 değeri düşüktür. Bunun için ters fazlı HPLC gibi bir araç kullanılmalıdır.

Önleme ve tedavi: Hastalarda majör klinik bulgular olmadığından tedavi ve doğum öncesi tanıya gerek yoktur.

## DÜŞÜK OKSİJEN AFFİNİTESİ OLAN VARYANTLAR

Oksijen afinitesi zayıf Hb Kansas (β 102 Arg→Thr) olan hemoglobinlerde oksijen bağlanması engellenir. Hb Kansas oksijeni iyi bağlayamadığı için oksijen ayrışma eğrisi sağa doğru kayar. Hemoglobin kusurlu ve oksijen afinitesi zayıf olan bazı hastalarda cilt siyanotik görünür. Alfa zincirleri fetal gelişimin ikinci trimesterinde üretilmeye başladığından, alfa gen anormalliklerinin neden olduğu anormal hemoglobinler nedeniyle doğumda siyanoz tespit edilir. Konjenital kalp hastalığı gibi siyanozun diğer nedenlerini dışladıktan sonra, hatalı hemoglobin potansiyeli dikkate alınmalıdır.

Bu hemoglobinler dokulardaki düşük kılcal PO2 basıncında dokulara normalden daha fazla O2 salarlar. Dokulara daha fazla oksijen salınmasının iki sonucu vardır.

İlk durumda dokulara daha fazla oksijen gittiği için düşük hematokrit düzeylerinde bile oksijen ihtiyacı karşılanabilmektedir. Böylece hematokritin düşük olmasına rağmen hastalar tamamen sağlıklı görünmektedir ve doku oksijenasyonu normaldir.

İkinci durumda kılcal damarlarda ve toplardamarlarda dolaşan doymamış (destürasyona uğramış) hemoglobin miktarının 5 g/d L'den fazla olması nedeniyle siyanoz tespit edilir. Kişilerde siyanoz olmasına rağmen herhangi bir şikâyeti yoktur ve klinik olarak normal görünümdedir.

**Teşhis:**

Methemoglobinemi, sülfhemoglobinemi ve Hb M araştırılmalı ve normal olduğu doğrulanmalıdır. Normal venöz kan (deoksiHb) menekşe rengindeyken, oksijene ilgisi zayıf olan hemoglobin kusurlu kişilerin oksihemoglobini parlak kırmızıdır. Sonuç olarak oksijene ilgisi zayıf olan bir hastanın kanı oksijenlendiğinde renk değiştirmiyorsa Methemoglobinemi, Sülfhemoglobinemi veya Hb M gibi bozukluklar değerlendirilmelidir. Tam kanda p50'nin ölçülmesi tanıda kritik öneme sahiptir. Hb elektroforezi yapılmalı; bant elektroforezde her zaman görünmeyebilir. Kardiyopulmoner hastalıklardan kaçınılmalıdır.

**Tedavi ve Korunma:** Klinik seyir hafif olduğundan tedavi ve doğum öncesi tanı genellikle gereksizdir.

## KAYNAKÇA


1. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, et al. Hb Var: A relationaldatabase of human hemoglobin variantsandthalassemiamutations at the globin gene server. Hum Mutat 2002; 19:225.
2. Lukens JN. Disorders of RedCells. InGreerJP,foerster J, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT(eds) Wintrobe'sClinical Hematology11th edition.Lippincott Williams&Wilkins,2004,1247-1500.
3. PielFB,WeatherallDJ.The α- thalassemias.NEngl J Med 2014;271:1908.
4. Huisman TH. Percentages of abnormalhemoglobins in adultswith a heterozygosityfor an alphachainand/or a beta -chainvariant.Am J Hematol 1983;14:393.
5. Gürgey A. Fonksiyon kazanan anormal hemoglobinler.Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi.2009; 3:4-12.
6. Steinberg MH,ChuiDH.HbCdisorders.Blood 2013; 122:3698.
7. KalleKwaifa,I, Lai MI, Md Noor S. Non - deletionalalphathalassemia: A review.Orphanet J RareDis 2020; 15:166.
8. PielFB,Hay SI, Gupta S, et al.Globalburden of sicklecellanaemia in childrenunder five,2010-2050; modellingbased on demographics, excessmortality, andinterventions.PLoSMed 2013;10:c 1001484.
9. Benz EJ. Hemoglobinvariantsassociatedwithhemolyticanemia,alteredoxygenaffinity, andmethemoglobiemias.Hematology Basic Principlesand Practice.4th ed.2005.p645-53.
10. LukensJN.Unstable hemoglobin disease. Wintrobe'sClinical Hematology,2th ed.2004.p.1313-8.
11. Hafsia R, GouiderE,BenMoussa Set al. Hemoglobin O Arab: about 20 casesTunisMed 2007; 85(8):637-40.
12. HardisonRC,Chui DH, Giardine B, et al. HbVar: Arelationaldatabase of human hemoglobin variantsandthalassemiamutations at the globin gene server.Hum Mutat 2002; 19:225.
13. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. HbE/ β -Talasemi: Basis of markedclinicaldiversity. HematolOncolClin N Am. 2010;24:1055-1070.



**Yazışma Adresi:**
Dr. Öğr. Üyesi Defne Ay Tuncel
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir ve Araştırma Hastanesi
Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği -Adana-Türkiye
Mail:defneayinan@gmail.com

## BÖLÜM 4

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERİN TARAMA VE TANI YÖNTEMLERİ

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE TARAMA VE TANI YÖNTEMLERİNDE KONVANSİYONEL YÖNTEMLER

*Funda Tayfun Küpesiz, Zeynep Öztürk*
*Akdeniz ÜniversitesiTıpFakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,*
*Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye*

## ÖZET

Talasemiler ve anormal hemoglobinlerin laboratuvar tanıları, kırmızı kan hücresindekilerinin, hemoglobin $HbA_2$, Hb F ve hemoglobin varyantlarının belirlenmesini içeren bir grup test içerir. Talasemiler ve hemoglobinopatilerin laboratuvar tanılarının konmasında eritrosit indeksleri önemlidir. Eritrositler otomatik bir hematoloji analiz cihazı kullanılarak ölçülür ve talasemi hastalarında görülen Hb düşüklüğü ve mikrositozun gösterilmesinde oldukça önemlidir. Ancak eritrosit indeksleri hemoglobinopati tanısı konmasında tek başına yeterli değildir ve hemoglobin variant analizlerinin yapılmasını zorunlu kılar.

Günümüzde hemoglobin varyantlarının analizinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi ya da kapiller elektroforez kullanılmaktadır. Her iki yöntem de hemoglobinlerin hem kalitatif hem de kantitatif analizlerini yaparlar. Selüloz asetat elektroforezi ve IEF yöntemi gerek laboratuvar iş yükü gerekse düşük konsantrasyonlardaki hemoglobinlerin hatalı analizlerinden dolayı günümüzde çok tercih edilmemektedir. HPLC HbA, $HbA_2$, HbF ve HbS, HbC, HbO-Arab, D-Punjab ve G-Philadelpia gibi varyant hemoglobinleri birbirinden ayırarak güvenilir bir şekilde ölçer. Ancak β-, α- ve δ-gen mutasyonları, demir metabolizması, endokrinolojik mutasyonlar, bazı anemi tipleri gibi birçok faktör $HbA_2$ düzeyini etkileyebilir $HbA_2$'nin bilinen bir fizyolojik işlevi yoktur, ancak talasemi tarama programlarında $HbA_2$ değerlerinin doğru yorumlanması önemlidir. Bu nedenle $HbA_2$ değerleri her zaman eritrosit indeksleri, demir durumu ve aile çalışmaları gibi diğer bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

Elektroforez ve kromatografinin yanı sıra anormal hemoglobinlerin tanısının konmasında kullanılan çeşitli yöntemler vardır. HbH tanısının konması için yapılan in vitro boyalar, HbS tanısı için yapılan oraklaşma testi ve orak solubilite testi, düşük oksijen afiniteli hemoglobin varyantlarının belirlenmesi için kullanılan hemoglobin oksijen afinite testi (p50), stabil olmayan hemoglobinleri belirlemek için yapılan iso-propanolol stabilite testi bunlardan bazılarıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoglobinopati, Talasemi, Konvansiyonel Yöntemler, Varyant Hemoglobin

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler globin zincir kusurlarına neden olan monogenic hastalıklardır. Mevcut mutasyon, globin zincir sentezinde;niceliksel bir değişikliğe neden olursa talasemiler, yapısal bir kusur anneden olursa orak hücreli anemi ve variant hemoglobinler gibi hemoglobinopatilere neden olur.

Talasemiler ve anormal hemoglobinlerin tarama ve tanısal değerlendirmeleri rutin bir laboratuvar değerlendirme ile başlar. Eritrosit indekslerinin değerlendirildiği tam kansayımı, retikülosit, periferik yayma ile başlayan değerlendirme; $HbA_2$,HbF, ve diğer hemoglobin varyantlarının belirlendiği hemoglobin elektroforezi/yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kapiller elektroforezi (CE) içeren bir grup test ile devam eder.

Elektroforez ve kromatografinin yanı sıra anormal hemoglobinlerin tanısının konmasında kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Hb H tanısının konması için yapılan in vitro boyalar, HbS tanısı için yapılan

oraklaşma testi ve orak solubilite testi, düşük oksijen afiniteli hemoglobin varyantlarının belirlenmesi için kullanılan hemoglobin oksijen afinite testi (p50), stabil olmayan hemoglobinleri belirlemek için yapılan iso-propanolol stabilite testi bunlardan bazılarıdır.

## Tam Kan Sayımı ve Periferik Yayma Değerlendirilmesi

β-talasemi majorde ($\beta^0$ talasemi)ağır bir hipokrom mikrositer anemi(Hb 3-7 g/dL) görülür. Tam kan sayımında, hemoglobin miktarı(1)ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) belirgin düşüktür (50-60 fl). Eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin miktarı (MCH)(12-18pg) ve Hb konsantrasyonu (MCHC) ve eritrosit sayısı azalmıştır. Eritrosit hücre dağılımını gösteren RDW ise çok yüksektir. Retikülosit sayısı aneminin derinliği ölçüsünde beklenen kadar artamamıştır. Periferik yayma değerlendirmesinde;belirgin hipokrom mikrositer eritrositler,eritroblastlar (çekirdekli eritrosit),anizositoz, poikilositoz (fragmante eritrositler, gözyaşı hücreleri),polikromazi, bazofilik noktalanma ve hedef hücreler göze çarpar(2-4).

β-talasemi intermedialı ($\beta^+$ talasemi) hastalarda tam kan sayımında eritrosit indeksleri ile periferik yaymada görülen bulgular talasemi majorlu hastalar ile benzerdir ancak intermedia talasemi hastalarında Hb değeri genellikle 7-10 g/ dL arasında seyreder.

β-talasemi minor (heterozigot β talasemi) olan kişilerde yaşına göre alt sınırda ya da normalin hafif altında hipo krom mikrositer bir anemi vardır. Eritrosit indeksleri değerlendirildiğinde; MCV (<80 fl)ve MCH`nin düşük (27 pg)RDW`nin ise normal olduğu görülür. Eritrosit sayısının artmış olması demir eksikliği anemisinden ayırt etmede yardımcı bir parametredir. Periferik kan yayma değerlendirilmesinde hasta kişilere gore eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler daha hafiftir. Yaymada eritroblast ve anizositoz gözlenmezken hipokrom mikrositer eritrositler, bazofilik noktalanma ve hedef hücre varlığı dikkat çeker(3).

Alfa talasemi taşıyıcılarında; eğer taşıyıcı $\alpha^+$ ise tam kan sayımı normal bulunur, ancak $\alpha^0$ taşıyıcı ise MCV ve MCH düşük ölçülür. Alfa talasemi (-α / - α ve --/ α α) ve β-talasemi taşıyıcılığının birarada bulunduğu durumlarda MCV ve MCH normal ölçülebilir. Bu hastalarda $HbA_2$ yüksekliği tanıya yardımcı olabilir.

HbH Hastalığında genellikle orta dereceli (7-10 g/dL) bir hipokrom mikrositer anemi vardır. MCV (50-65 fl), MCH 1(5-20 pg) düşük olup kan yaymasında belirgin anizositoz, poikilositoz, hedef hücre, gözyaşı hücresi ile daha nadiren de olsa eritroblastlar ve bazofilik noktalanma da görülebilir. Bu hastalarda parlak krezil mavisi ya da metilen mavisi ile yapılan boyamalarda HbH inklüzyon cisimcikleri gösterilebilir.

Orak hücre hemoglobinopatilerinde HbS taşıyıcılarında tam kan sayımı normaldir. Homozigot HbS mutasyonuna sahip olan orak hücre hastalarında Hb değeri düşükolup, MCV ve MCH normal bulunur. Periferik yaymada ise orak, muz şeklinde eritrositler görülür.

Görüldüğü gibi ilk değerlendirme testleri olan tam kan sayımı ve periferik yayma tanı koymada yetersiz olup hemoglobin variant analizlerinin yapılması ile tanıya bir adım daha yaklaşılır. Moleküler gen analizleri ile tanı kesinleştirilir.

## Hemoglobin Elektroforezi/Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ve Kapiller Elektroforez

Hemoglobinler çeşitli elektroforez teknikleri ile ayrılabilirler. Geleneksel elektroforez selüloz asetat membranını kullanır ve alkali pH'da ayırım sağlar ancak bu teknik sonrasında yerini hemoglobinlerin izo elektrik değerlerine gore göç etmeleri prensibi ile çalışan izo elektrik odaklama (IEF) tekniğine bırakmıştır. İzoelektrik odaklama tekniği ile HbA, HbFve $HbA_2$gibi normal hemoglobinler ile HbS ve HbC gibi variant hemoglobinler saptanabilir. Ancak HbS ile HbD ya da HbG'nin ayırımında ve HbC ile HbE ya da $HbO^{Arab}$ ayırımında zorluklar yaşanabilir. Selüloz asetat elektroforezi ve izoelektrik odaklanma (IEF) yöntemi, gerek laboratuvar iş yükü gerekse düşük konsantrasyonlardaki hemoglobinlerin hatalı analizlerinden dolayı artık günümüzde çok tercih edilmemektedir.

Kapiller elektroforez hemoglobin varyantlarını çok iyi ayıran bir tekniktir(5). Hemoglobin fraksiyonlarının ayrılması, 50 mikron iç çapa sahip bir tampon kapillerde gerçekleştirilir. Numune bir uca enjekte

edilir ve proteinler yüksek voltaj koşulları altında diğer uca göç eder.

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ise bir karışımdaki her bileşenin ayrılması, tanımlanması ve ölçülmesi için kullanılan analitik bir kimya yöntemidir. Durgun faz, hareketli faz ve örnek arasındaki etkileşime bağlı olarak, HPLC'de hemoglobin varyantları ayrıştırılır.Yüksek performanslı sıvı kromatografisi HbA, $HbA_2$, HbF ve HbS, HbC, HbO-Arab, D-Punjab ve G-Philadelpia gibi varyant hemoglobinleri birbirinden ayırarak güvenilir bir şekilde ölçer.

Günümüzde hemoglobin varyantlarının analizinde HPLC ya da CE kullanılmaktadır. Her iki yöntem de hemoglobinlerin hem kalitatif hem de kantitatif analizlerini yaparlar.Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve CE`nin her ikisi de doğum öncesi ve sonrası hemoglobinopati tanısının kısa zamanda yapılmasını sağlaması nedeni ile birçok ülkede evlilik öncesi zorunlu olarak yapılan tarama testleri içerisinde yerlerini almıştır.

$HbA_2$'nin bilinen bir fizyolojik işlevi yoktur, ancak talasemi tarama programlarında $HbA_2$ değerlerinin ölçülmesi esastır. $HbA_2$`yi etkileyen çeşitli faktörler vardır. Örneğin glikolize ve kimyasal olarak modifiye olmuş HbS $HbA_2$ düzeyini hafif (%3,8-4,5) yükseltebilir (6, 7).HbD varlığında ise $HbA_2$ hatalı olarak düşük çıkabilir. Bu nedenle $HbA_2$ değerleri her zaman eritrosit indeksleri, demir durumu ve aile çalışmaları gibi diğer bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. Hipokrom mikrositer eritrositlerin varlığında; artmış $HbA_2$ seviyeleri, heterozigot β-talasemi için tanısaldır. Fakat $HbA_2$'nin normal ya da sınırda olduğu talasemi taşıyıcıları da mevcuttur. Bu nedenle $HbA_2$'nin detaylı değerlendirilmesi.

## Artmış $HbA_2$

Talasemi taşıyıcılarının klasik fenotipinde artmış $HbA_2$(%3.5–6.0) yine artmış eritrosit sayısı, düşük MCV (60-75fL) ve MCH (18-24 pg) görülür. Periferik yaymasında eritrositlerde mikrositoz, hipokromik ve anizo poikilositoz görülür. Yüksek $HbA_2$ en sık görülen talasemi taşıyıcılığı formu olup; β-talasemi taşıyıcılarındaki transkripsiyonel ve bazende post-translasyonel etkilerin sonucu olabilir(8).

Yüksek performanslı sıvı kromatografisinde karşılaştığımız %7'nin üzerinde $HbA_2$ değerleri genel olarak $HbA_{2ile}$ birlikte elde edilen başka bir hemoglobin varlığını gösterir. $HbA_2$ ile bant üzerinde olan iki yaygın mutasyon HbE ve Hb Lepore varyantlarıdır.Bir diğer durum ise β globin genine bitişik birkaç yüz bazın büyük delesyona uğramasıdır. Bu durumda yüksek $HbA_2$ (> % 7) ve artmış Hb F fenotipi gösterir(9). Bu delesyonlar β-globin genini etkileyerek δ- ve γ-globin genlerini arttırırlar.

- Heterozigot HbE olgularının klinik bulguları genellikle normal olup eritrosit indekslerinde de çok az değişiklik vardır (MCV 80-90 fL ve $HbA_2$ %22-30). Bu olguların HPLC'deki HbE düzeyleri bir β-talasemi aleli ile birlikte kalıtıldığında %30 ve üzerinde bulunabilirken, bir α-talasemi ile birlikte kalıtımında %10-20'ye düşebilir(10).
- Homozigot HbE hastalarında ise hafif hipokrom mikrositer anemi ve %80-90 oranında $HbA_2$ görülebilir. $\beta^+$/HbE birleşik heterozigotunda elektroforezde HbA görülürken $\beta^o$/HbE birlikteliğinde HbA görülmez.
- Heterozigot Hb Lepore olgularında hafif mikrositik ve hipokromik anemi ile HPLC'de hafif yüksek bir HbF (%2-3) ve $HbA_2$(%10-15) piki görülür(11).
- Homozigot Hb Lepore olguları ve β/Hb Lepore birlikteliği gösteren olgular talasemi major fenotipi göstermişlerdir(12). Hb Lepore'un moleküler analizle tesbit edilen 3 varyantı bulunmaktadır: Hb Lepore Boston, Hb Hollandia ve Hb Baltimore. $HbA_2$ ile birlikte elde edilen Hb Jeddah, HbD-Ouled Rabah, Hb Fortde France gibi hemoglobinler oldukça nadir görülen hemoglobin varyantlarıdır.

## Sınırda $HbA_2$

Normal aralığın üst sınırında $HbA_2$ seviyeleri gösteren β talasemi taşıyıcıları bildirilmiştir(1, 13, 14). Bu olgularda doğru tanının konması büyük emek gerektirir.

- Demir eksikliği olmayan ve sınırda $HbA_2$ düzeyi olan olguların; %80'inde herhangi bir β-globin gen defekti bulunamamıştır ve yalnızca %20'sinde α-, β- ve δ- globin gen mutasyonları tesbit edilmiştir (15). Demir eksikliği anemisi ile birlikteliği olan tala-

semi taşıyıcılarında düşük $HbA_2$ düzeyleri gösterilmiştir (10, 16). Bu nedenle, demir eksikliği olan olgularda, $HbA_2$ yüzdesi sınır değerlerde ise olguda demir tedavisi sonrası Hb elektroforezi tekrar çalışılmalıdır.

- $HbA_2$ seviyeleri, kurşun zehirlenmesi gibi translasyon sonrası modifikasyona neden olabilecek durumlarda da düşebilir(17).
- β talasemi taşıyıcılarında α veya δ globin mutasyonlarının ortak kalıtımı, normal sınırda $HbA_2$ seviyelerine neden olabilir. Tek bir α-gen delesyonu olan talasemi taşıyıcılarının, α-gen delesyonu içermeyen taşıyıcılara göre; MCVve MCH değerlerinin daha yüksek, $HbA_2$ oranlarının ise normal sınırlarda olduğu görülmüştür (18).Diğer taraftan, α globin gen triplikasyonu, bazı β globin gen varyantları ve β talasemi mutasyonları da β talasemi taşıyıcılarında $HbA_2$ düzeylerinin sınır değerlerde saptanmasına neden olduğu bildirilmiştir(19). Kruppel-like faktör 1 (KLF1) mutasyonlarının da sınırda $HbA_2$ düzeylerine yol açabileceği gösterilmiştir(20, 21).
- Eritrosit öncüllerinin nükleer olgunlaşmasını geciktiren;folikasit, B12 vitamin eksikliği ve anti-retroviral ilaç kullanımı gibi durumda $HbA_2$ sentezi artabilir (22, 23).Megaloblastik anemisi olan olgularda tedavi ile $HbA_2$ düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir (22). Bir talasemi taşıyıcısında B12 /folikasit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olması durumunda, $HbA_2$ düzeyleri sınır değere kadar düşebilir ve normositer anemi olabilir.Tiroid hormonlarının da $HbA_2$ üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir; tedavi edilmeyen hipotiroidili olgularda ortalama $HbA_2$ değerleri normalin altında iken tedavi edilmeyen hipertiroidili olgularda $HbA_2$ düzeyleri yükselir (24, 25).

## Normal $HbA_2$

Sağlıklı bireylerin eritrosit parametreleri, demir düzeyleri ve hemoglobin tipleri normaldir.

- β-talasemi taşıyıcılarında demir eksikliği olması durumunda $HbA_2$ düzeyleri düşük olabileceğinden normal değerlerde saptanabilir. Bu nedenle hastaya demir tedavisi verildikten sonra; mikrositer eritrositlerin varlığı hâlen devam ediyorsa β-globin geni için DNA analizi yapılır.
- Eritrosit indeksleri düşük fakat Hb ve demir parametreleri normal ise α-talasemi genotipinden şüphe edilir. $\alpha^0$-talasemi hem eritrosit indekslerinde hem de $HbA_2$ düzeyinde düşüklüğe (% 2,2-2,8) yol açarken; $\alpha^+$-talasemide eritrosit indekslerinde hafif düşme olmasına rağmen $HbA_2$ normal değerlerde bulunur.
- Demir parametreleri ve $HbA_2$ düzeyi normal olan hastalarda; eritrosit hücre indeksleri azalmış ve yüksek HbF düzeyi varsa; β-globin geninde büyük delesyonlar düşünülebilir ve bu durum δβ yada γδβ-talasemiye yolaçar.
- Fetal Hemoglobinin Kalıtsal Kalıcılığı (HPFH) olan kişilerde, eritrosit parametreleri, $HbA_2$ ve demir düzeyleri normal iken %3-30 arasında HbF vardır. Fetal hemoglobinin kalıtsal kalıcılığı bulguları ile δβ-talasemi klinik ve hematolojik bulgularla biribirinden ayrılır. δβ-talasemi heterozigotlarında polikromi ve mikrositoz görülür(10). β-talasemi ve HPFH'nin birlikteliği,sessiz ya da çok hafif fenotipte olurken; δβ-talasemi ile β-talasemi birleşik heterozigotluğunda ağır talasemi fenotipi görülür. α-talaseminin HPFH ile birlikte kalıtımı hipokromi ve mikrositoza neden olur. Bu durumda HPFH ve δβ-talasemi yalnızca moleküler analizle birbirinden ayrılır.

## Azalmış $HbA_2$(<%2)

- Eğer eritrosit indeksleri ve demir parametreleri normal bir kişide $HbA_2$ düzeyi % 2`den düşükse δ-genotipi düşünülür(26). Hemoglobin ve demir parametreleri normal iken eritrosit indekslerinde düşüklük varsa δ- ve α-talasemi birlikte kalıtımından şüphenilir. Ve bu durumda $HbA_2$ daha düşüktür (1.7±0.3) (10). HbH hastalığında da $HbA_2$ düzeyi %2`nin altında olmaktadır(27).

Sonuç olarak β-, α- ve δ-gen mutasyonları, demir metabolizması, endokrinolojik sorunlar, bazı anemi tipleri gibi birçok faktör $HbA_2$ düzeyini etkileyebilir. Bunun için hemoglobinopati tanı ve tarama yöntemlerinde hata yapma riskini azaltmak için tüm faktörleri dikkate alarak değerlendirme yapılmalıdır.

## Oraklaşma Testi

Orak hücre sendromundan şüphelenildiği durumlarda sodium metabisülfit kullanılarak oraklaşma testi uygulanır. Kana indirgeyici bir ajan olan sodyum metabisulfit eklendiğinde ve oksijensiz bırakıldığında eritrositlerin şeklinde hızla bir oraklaşma gözlenir. Bunun için lam üzerinde bir damla kan ile bir damla %2'lik sodium metabisülfit çözelti karıştırılır ve üzerine lamel konulduktan sonar kenarları mum/vazelin ile kapatılarak oda ısısında bekletilir, 24 saat içinde mikroskopta incelenir. Pozitif örneklerde tipik orak şekilli eritrositler görülür. Oraklaşma testinin pozitif olması durumunda kesin tanı için hemoglobin elektroforezi gibi doğrulayıcı testler yapılmalıdır.

Orak hücreli anemi tanısında kullanılan bu test; aynı zamanda HbS`in %25`in üzerinde olduğu durumlar ile oraklaşmaya neden olan diğer hemoglobinlerin (Ör: C-Harlem) varlığında da pozitif olur.

## Orak Çözünürlük Testi (Sickling Testi)

Orak hücreli anemiyi doğrulamak için kullanılan bir yöntemdir. Elektroforez ya da HPLC'de HbS bandı ya da piki görüldüğünde uygulanır. Hemoblobin S %8'in üzerinde olduğunda test pozitiflik verir(4).

Antikoagüle edilmiş kan, orak tampon ile karıştırıldığında eritrositler hemoliz olur ve hemoglobin açığa çıkar. Hemoblobin S yüksek konsantrasyonlu tamponda çözünemez ve sıvı kristaller oluşturur ve çözeltiye bulanık bir görünüm verir. Ortamda HbS mevcut değilse çözelti yarı saydam veya şeffaf olacaktır. Para proteinemili hastalarda,splenektomili hastalarda ve çok sayıda Heinz cisimciği varlığında orak çözünürlük testinde test sonuçları yanlış pozitif olabilir.

## Hemoglobin H`ın Belirlenmesi (İnkluzyon Cisimciklerinin Gösterilmesi)

Hemoglobin H (HbH) hastalığından şüphelenildiğinde ya da HPLC'de HbH olabilecek bir pik ile karşılaşıldığında "Hb H inklüzyonları" gösterilmeye çalışılmalıdır. Test, HbH`nin parlak krezil mavisi ya da metilen mavisi gibi hafif bir oksidana maruz bırakılması prensibine dayanır. EDTA'lı tüpe alınan kan örneği pH 7.4 olan fosfat tamponunda hazırlanan 10g/L parlak krezil mavisi ya da 20g/L metilen mavisi ile eşit oranlarda karıştırılıp 37°C'de 1-3 saat inkübe edilir. Herhangi bir ek boyama yapmadan hazırlanan periferik yayma mikroskopta değerlendirilir. HbH çökeltisi, eritrositlerde küçük mavi lekeli inklüzyonlar şeklinde hücre içerisinde eşit olarak dağılan golf topuna benzer bir görüntüye sebep olur. Splenektomili olgularda eritrositlerde Hb Hinklüzyon cisimcikleri golf topu görünümünün yanı sıra Heinz cisimciği de gösterirler(4).

## Hemoglobin Oksijen Afinite Testi (p50)

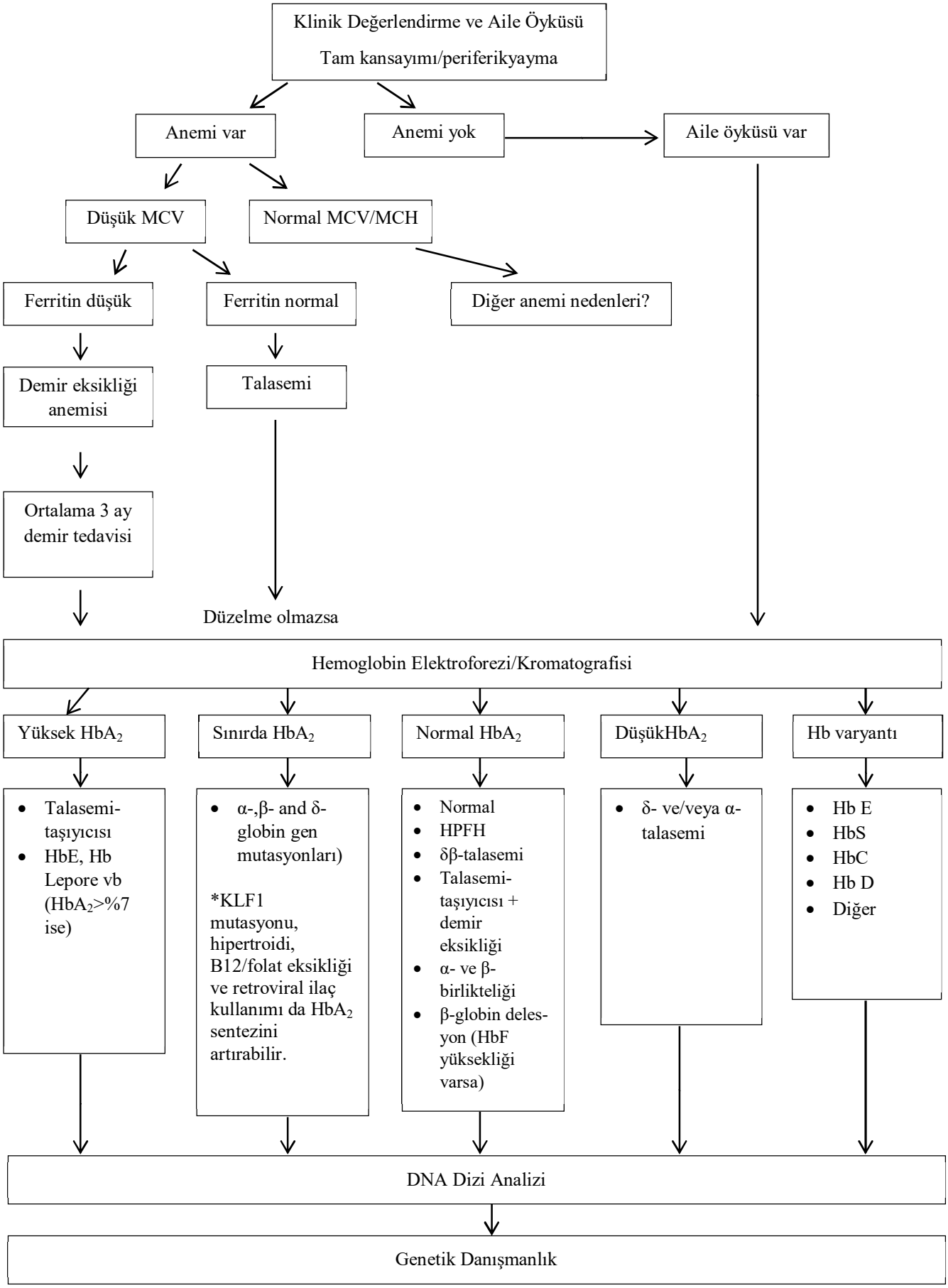
Varyant hemoglobinler, oksijene farklı düzeyde afinite gösterirler. Oksijen afinitesi yüksek olan (düşük p50, sola kaydırılmış eğri) hemoglobin, dokulara oksijeni daha zor bıraktığından eritropoietin sentezi uyarılır ve bu varyanta sahip olan bireylerde eritrosiz görülür ki çoğu zaman aileseldir. Diğer taraftan, oksijen afinitesi düşük (yüksek p50, sağa kaydırılmış eğri) variant hemoglobinler ise dokulara daha fazla oksijen bıraktığından bu varyanta sahip bireylerde hemoglobin desatürasyonun asiyanozun eşlik ettiği hafif bir anemi görülebilir ve ailesel siyanoz olarak adlandırılır.

Hemoglobin elektroforezi bu variant hemoglobinlerin saptanmasında yetersiz kalabilir. Hemoxanaliz cihazı ile 37°C'de oksijenin mmHg olarak parsiyel basıncını ölçebilir. Test için taze alınmış kan örneğinden hazırlanan eritrosit hemolizatının kullanılması en uygun olanıdır.

## Iso-Propanolol Stabilite Testi

Stabil olmayan hemoglobinlerin saptanmasında kullanılan bir test yöntemidir. Stabil olmayan variant hemoglobinler eritrosit içinde "Heinz cisimciği" olarak birikir. "Konjenital Heinz Cisimciği Hemolitik Anemisi" olarak adlandırılan bu durum sıklıkla otozomal dominant kalıtılır. Heinz cisimciği içeren eritrositler dolaşımda dalak tarafından parçalandığından hemoglobin elektroforezinde bu anormal varyantları göstermek her zaman mümkün olmayabilir. Bu hastalarda Hb molekülünün stabilitesini ölçmek tanı koymadan son derece yararlıdır.

İzopropanol stabilite testinde eritrosit hemolizatı isopropanol ile inkübasyona bırakılarak globin zincirlerinin hidrofobik bağları zayıflatılır. Böylelikle stabil olmayan Hb molekülünün presipitasyonu görülür. Bu test için taze kan örneği alınmalı ve en fazla 24 saat içinde örnek çalışılmalıdır.




***Şekil 1.*** *Talasemi ve hemoglobinopatilerin tanımlanması için gerekli testler*

## KAYNAKÇA


[1] Mosca A, Paleari R, Galanello R, vd. New analytical tools and epidemiological data for the identification of HbA2 borderline subjects in the screening for beta-thalassemia. Bioelectrochemistry. 2008; 73(2):137-40.

[2] Meryem A. Kalıtsal Hemolitik Anemilerde Laboratuvar Tetkikleri. In: Özcan Bör HG, Şule Ünal, ed. Kalıtsal Anemiler. 1 ed. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2021. p. 14-23.

[3] Origa VR. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi. In: Aydınok Y TA, Ünal S, Kılınç Y, Malyalı D, ed. Genetik Temel, Patofizyoloji ve Tanı3ed. Lefkoşa: Team up Creations Ltd; 2014. p. 259.

[4] Bain BJ. Laboratory techniques for the identification of abnormalities. Haemoglobinopathy Diagnosis. 3 ed. London,UK: John Wiley & Sons Ltd.; 2020. p. 70.

[5] Cotton F, Lin C, Fontaine B, vd. Evaluation of a capillary electrophoresis method for routine determination of hemoglobins A2 and F. Clinical chemistry. 1999; 45(2):237-43.

[6] Whitten WJ, Rucknagel DL. The proportion of Hb A2 is higher in sickle cell trait than in normal homozygotes. Hemoglobin. 1981; 5(4):371-8.

[7] Suh DD, Krauss JS, Bures K. Influence of hemoglobin S adducts on hemoglobin A2 quantification by HPLC. Clinical chemistry. 1996; 42(7):1113-4.

[8] Menzel S, Garner C, Rooks H, vd. HbA2 levels in normal adults are influenced by two distinct genetic mechanisms. British journal of haematology. 2013; 160(1):101-5.

[9] Padanilam BJ, Felice AE, Huisman TH. Partial deletion of the 5' beta-globin gene region causes beta zero-thalassemia in members of an American black family. Blood. 1984; 64(4):941-4.

[10] Giambona A, Passarello C, Renda D, vd. The significance of the hemoglobin A(2) value in screening for hemoglobinopathies. Clinical biochemistry. 2009; 42(18):1786-96.

[11] Schiliro G, Musumeci S, Pizzarelli G, vd. Haemoglobin Lepore Boston-Washington in Sicily: clinical, haematological, and biosynthetic studies. Journal of medical genetics. 1980; 17(3):179-82.

[12] Efremov DG, Efremov GD, Zisovski N, vd. Variation in clinical severity among patients with Hb Lepore-Boston-beta-thalassaemia is related to the type of beta-thalassaemia. British journal of haematology. 1988; 68(3):351-5.

[13] Galanello R, Barella S, Ideo A, vd. Genotype of subjects with borderline hemoglobin A2 levels: implication for beta-thalassemia carrier screening. American journal of hematology. 1994; 46(2):79-81.

[14] Borgio JF, AbdulAzeez S, Al-Muslami AM, vd. KLF1 gene and borderline hemoglobin A(2) in Saudi population. Archives of medical science : AMS. 2018; 14(1):230-6.

[15] Fortova H, Slavikova V, Musil F, vd. [Diagnosis of beta-thalassemia on the basis of HbA2 determination]. Vnitrni lekarstvi. 1995; 41(5):302-6.

[16] Verma S, Gupta R, Kudesia M, vd. Coexisting iron deficiency anemia and Beta thalassemia trait: effect of iron therapy on red cell parameters and hemoglobin subtypes. ISRN hematology. 2014; 2014:293216.

[17] Steinberg MH, Adams JG, 3rd. Hemoglobin A2: origin, evolution, and aftermath. Blood. 1991; 78(9):2165-77.

[18] Musumeci S, Schiliro G, Pizzarelli G, vd. Thalassaemia of intermediate severity resulting from the interaction between alpha- and beta-thalassaemia. Journal of medical genetics. 1978; 15(6):448-51.

[19] Rangan A, Sharma P, Dadu T, vd. beta-Thalassemia mutations in subjects with borderline HbA(2) values: a pilot study in North India. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2011; 49(12):2069-72.

[20] Paglietti ME, Satta S, Sollaino MC, vd. The Problem of Borderline Hemoglobin A2 Levels in the Screening for beta-Thalassemia Carriers in Sardinia. Acta haematologica. 2016; 135(4):193-9.

[21] Lou JW, Li DZ, Zhang Y, vd. Delineation of the molecular basis of borderline hemoglobin A2 in Chinese individuals. Blood cells, molecules & diseases. 2014; 53(4):261-4.

[22] Sahoo S, Sahu N, Das P, vd. Effect of megaloblastic anemia on hemoglobin A(2) and diagnosis of beta-thalassemia trait. Indian journal of pathology & microbiology. 2023; 66(2):327-31.

[23] Colaco S, Nadkarni A. Borderline HbA(2) levels: Dilemma in diagnosis of beta-thalassemia carriers. Mutation research Reviews in mutation research. 2021; 788:108387.

[24] Kuhn JM, Rieu M, Rochette J, vd. Influence of thyroid status on hemoglobin A2 expression. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1983; 57(2):344-8.

[25] Kendall AG, Bastomsky CH. Hemoglobin A2 in hyperthyroidism. Hemoglobin. 1981; 5(6):571-7.

[26] Morgado A, Picanco I, Gomes S, vd. Mutational spectrum of delta-globin gene in the Portuguese population. European journal of haematology. 2007; 79(5):422-8.

[27] Tamary H, Dgany O. Alpha-Thalassemia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, vd., eds. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.



**YazışmaAdresi:**
Funda Tayfun Küpesiz
Adres: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
TelefonNumarası: 02422494362
Faks Numarası: 02422496869
e-mail: fundatyfn@gmail.com

# HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARININ TARANMASI VE İZLENMESİNE YÖNELİK YENİ GELİŞEN HASTA YANI TANI YÖNTEMLERİ

*Alara Tanlak[1], Mehmet Doğan Güneş[1], Melis Şahin[2], Ran An[3], Umut A. Gurkan[2,*]*
*[1] Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
*[2] Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri*
*[3] University of Houston, Houston, Texas, Amerika Birleşik Devletleri*

## ÖZET

Hasta Yanı Tanı, tıbbi teşhis veya testlerin hızlı bir şekilde ve genellikle hastanın yanında veya yakınında gerçekleştirildiği bir hastalık tespit yaklaşımını ifade eder. Bu yöntem, laboratuvar sonuçlarını beklemek yerine, doktorların veya sağlık profesyonellerinin hasta ile doğrudan etkileşim halinde, hızlı ve anında teşhis yapmalarına olanak tanır. İngilizcesi ile Point-of-Care testleri, hasta odalarında, acil servislerde, kliniklerde veya saha koşullarında kullanılabilmekte olup, hızlı sonuçlar elde etmek ve hastalara daha etkili ve hızlı tedavi sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılır. Örneğin glikoz ölçüm cihazları ve gebelik testleri en yaygın Hasta Yanı Tanı cihazlarındandır. Hem glikoz ölçüm cihazı hem de gebelik testleri hastaların kendi evlerinde, bir sağlık personeline gerek duyulmaksızın hızlıca kullanılabilir. Özellikle glikoz ölçüm cihazı istenilen sıklıklarla ölçüm alınmasını sağladığından hastalara uygulanacak tedaviye karar verilme sürecinde profesyonellerin işini çokça kolaylaştırabilir. Orak hücreli anemi (OHA) ve $\beta$-talasemi gibi genetik hemoglobin (Hb) bozuklukları dünya nüfusunun yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Erken tarama ve zamanında tanı, daha sonraki klinik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için çok önemlidir. Bununla birlikte, OHA ve $\beta$-talaseminin en yaygın olduğu Afrika, Güney Avrupa, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya'da, $\beta$-talaseminin tanısı ve taranması, laboratuvar tanı testlerinin maliyeti ve lojistik yükü nedeniyle hâlâ zorluk teşkil etmektedir. Hemoglobin bozukluklarının taranması, tanısı ve tedavisinin izlenmesi için kullanılabilecek yeni ortaya çıkan hasta yanı tanı (HYT) teknolojileri, örneğin Gazelle gibi Hasta Yanı Tanı Hemoglobin Elektroforezi Cihazları vardır. Bu bölümde, gelişen teknolojiler ve bunların hemoglobin bozukluklarının taranması ve izlenmesindeki uygulamaları incelenmektedir.

## GİRİŞ

Orak hücreli anemi (OHA) ve $\beta$-talasemi ($\beta$-Thal) gibi genetik hemoglobin (Hb) bozuklukları, dünya çapında aneminin başlıca nedenleri arasındadır [1, 2]. Kalıtsal Hb bozuklukları dünya nüfusunun yaklaşık %7'si tarafından taşınmaktadır; çoğu yapısal Hb varyantı resesif $\beta$-globin gen mutasyonlarına, $\beta^S$ veya hemoglobin S (Hb S) ve $\beta^C$ veya hemoglobin C'ye (Hb C) sahiptir [3-5]. OHA, bu mutasyonlar homozigot olarak kalıtsal hale geldiğinde (Hb SS veya OHA-SS) veya Hb C (Hb SC veya OHA-SC) gibi başka bir $\beta$-globin gen mutasyonuyla eşleştirildiğinde ortaya çıkar. OHA'da orak Hb (Hb S) polimerizasyonu hipoksi (oksijen seviyesinin azalması) koşullarında gerçekleşir. HbS polimerizasyonu, kronik hemolitik anemiye neden olan hemolize yatkın, sert ve kırılgan kırmızı kan hücrelerinin (KKH) oluşmasına yol açar. Azalan KKH sayısı oksijen dağıtımını tehlikeye atarak Hb S polimerizasyonunu ve Hb S içeren KKH'lerin oraklaşmasını daha da şiddetlendirir. OHA 100,000 Amerikalıyı ve dünya genelinde milyonları etkiler [6]. ABD'de OHA'nın hastanın 50 yıllık yaşam süresi boyunca hasta başına 8 milyon dolardan fazlaya mal olacağı tahmin ediliyor [7].

Talasemi, bir veya daha fazla globin zincirinin sentez hızının azalmasıyla sonuçlanan bir globin gen bozukluğudur. Beta-talasemi ($\beta$-Thal) sendromları, talasemi intermedia (orta seyirde hasta), talasemi

majör (ağır hasta) ve talasemi minör(taşıyıcı) de dâhil olmak üzere, beta globin zincir sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterize edilen bir grup kalıtsal kan bozukluğudur. Anemiye yol açan periferik hemoliz, talasemi intermedia'da talasemi major'a göre daha belirgindir ve çözünmeyen alfa-globin zincirleri periferik kırmızı hücrelerde membran hasarına neden olduğunda ortaya çıkar. Ortaya çıkan anemi, tipik kemik deformitelerine yol açar. Uzun süreli ve şiddetli anemi ve artan eritropoietik dürtü aynı zamanda hepatosplenomegali ve ekstramedüller eritropoez ile sonuçlanır. Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5'i (80 ila 90 milyon kişi) beta talasemi taşıyıcısıdır [8]. $\beta$-Thal'ın ABD'deki kesin yaygınlığı bilinmemekle birlikte, son 5 yılda %7,5 oranında artış göstermiştir [9]. Bizim en yeni bilgilerimizce OHA veya $\beta$-Thal için onaylanmış bir hasta yanı tanı (HYT) teşhis yöntemi yoktur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi gelişmeler ve koruyucu hizmetler sayesinde OHA'dan kaynaklanan çocukluk çağı ölümleri azalmıştır. Ancak bu ilerlemeye rağmen, OHA ile yaşayan kişilerin yaşam süresi beklentisi ve yaşam kalitesi, hastalığı olmayanlara göre daha düşük seyretmektedir [10]. ABD'de, OHA yaşam süresi beklentisini 25 ila 30 yıl arasında azaltabilir. Beta talasemi ciddi komplikasyonlara yol açan şiddetli anemiye neden olabilir. ABD'de binlerce kişi beta-talaseminin en şiddetli formuna sahiptir [9]. ABD'de yenidoğan taraması uygulanıyor olsa da birçok göçmen hiç tarama yapılmamış olabilir. β-Thal özelliği yenidoğanlarda tespit edilmemiş ve kişi çocuk sahibi olmayı düşündüğünde orak özelliği durumu bilinmiyor olabilir. Ayrıca göçmenler ve acil durumdaki kişiler, bilinmeyen hemoglobin varyant durumuna sahip olabilir ve bu durum tedaviyi etkileyebilir.

## OHA VE B-TALASEMİ'DE TRANSFÜZYON (TX) TEDAVİSİNİN TAKİBİ

Sağlıklı kırmızı kan hücresi transfüzyonu (Hb A kanıyla) hayat kurtarıcıdır ve OHA ve β-Thal komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olduğu kanıtlanmıştır [11,12]. Transfüzyonların hem beta-talasemi hem de orak hücre hastalığı açısından yüksek risk taşıyan çocuklarda felçleri önleme potansiyeli vardır ve felç sonrasında uygulandığında gelecekte meydana gelebilecek olaylara karşı önleyici bir tedbir olarak da hizmet edebilir. [13]. OHA'lı pediatrik hastaların yaklaşık %10'unda ve yetişkin hastaların %20'sinde düzenli (aylık) kan transfüzyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli transfüzyonun birincil amacı, kandaki Hb S yüzdesini düşük tutmaktır [14], başka bir ifadeyle, Hb S yüzdesinin %30'dan az olmasını ve toplam Hb'nin 9-12 g/dL arasında olmasını hedeflemektir [15].

Tedavi edilmediği takdirde aşırı demir birikmesi, kronik transfüzyon tedavisinin önemli ve patolojik bir komplikasyonudur ve tedavisi hastalar için maliyetli ve sıkıntılı olabilir. Uzun süreli bir çalışmada HbS'nin transfüzyon öncesi %30 yerine %50'ye yükselmesine izin verilmiş; bu durumun, tekrarlayan felçlere karşı koruma sağlarken kan nakli gereksinimini ve demir birikimi oranını da azalttığı gözlemlenmiştir. Klinik bir çalışma sonucu, 1,023 hasta ile sürdürülen çalışmada, HbS seviyelerinin %50 civarı olarak hedeflendiği aylarda hastaların hiçbirinde tekrarlayan felç gözlenmemiştir [16]. Dört yıllık yoğun transfüzyondan sonra, transfüzyon sıklığını azaltmak ve Hb S konsantrasyonunun %50'ye yükselmesine izin vermek bazı bireylerde makul bir felç önleme stratejisi olabilir. [16, 17]. Tüm bu transfüzyon programları, Hb S seviyelerinin doğru ve sürekli izlenmesini gerektirir.

Transfüzyon bakımı sırasında HbS ve HbA seviyelerinin sürekli izlenmesi, terapötik ve teknik kararların verilebilmesi için (transfüzyonların uzunluğu ve sıklığı hakkında) bilgi sağlar [18]. Doğru kan transfüzyonu uygulaması aşırı transfüzyonu sınırlar ve alloimmünizasyon, hemolitik reaksiyonlar ve aşırı demir birikimi gibi transfüzyonlarla ilişkili riskleri azaltır [19]. Otomatik kırmızı hücre değişimi transfüzyonu için intravenöz erişimde bir arıza olduğu ve bunun değişim sonrası Hb A seviyelerinin zayıf olmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Bu, transfüzyon sonrası Hb A ve Hb S seviyelerinin HYT ölçümüyle daha kolay tespit edilebilir. Kırmızı hücre değişimleri ve transfüzyonlardan önce ve sonra Hb S konsantrasyonunun koordineli gerçek zamanlı ölçümleri tedavinin etkinliğini artırabilir.

## OHA'DA HİDROKSİÜRE (HU) TEDAVİSİNİN İZLENMESİ

HU, OHA tedavisinde kullanılan en yaygın ilaçtır. Hidroksiüre tedavisi, toplam Hb düzeylerini, HbF yüzdesini (fetal hemoglobin), ortalama korpüsküler hacmi (MCV) artırarak ve lökosit sayısı ile trombo-

sit sayısını azaltarak OHA'da hematolojik fenotipi değiştirir; HbSS'de HU klinik sonuçların daha iyi çıkmasını sağlar ve ağrılı atak, transfüzyon, hastaneye yatış sayısını ve ölüm oranlarını azaltır [20, 21]. Hidroksiürenin etkinliği, HbF sentezini indükleme yeteneğine atfedilir [22]. HU çocuklarda ve yetişkinlerde genel HbF%'yi ve saptanabilir HbF (F hücreleri) içeren kırmızı kan hücrelerinin yüzdesini arttırır[21, 23, 24], böylece HbS'nin hücre içi polimerizasyonuna yönelik eğilimi azaltır [23, 25, 26]. Daha da önemlisi, özellikle çocuklarda HU tedavisini başlatma kararı dikkatli bir şekilde verilmeli ve optimal sonuçlara ulaşmak için tedavi izlenmeli ve ayarlanmalıdır.

HbF seviyesi, tedavinin etkinliği ve tedaviye uyum açısından önemli bir biyobelirteçtir [25, 27]. HbF yüzdesinde tedaviyle ilişkili daha büyük artışlar, çocuklarda tedaviye daha güçlü bir yanıt alınacağını öngörebilir [28]. HbF seviyeleri aynı zamanda hematolojik toksisite ile de ilişkili olabilir; Fetal Hb'ye en büyük yanıtı veren hastaların birden fazla hematolojik toksisite atağı geçirme olasılığı daha yüksektir [29]. HU tedavisine başlandıktan sonra hastaların sık sık (ayda veya iki ayda bir) kan testi ve takibi gerekir. Bu güvenlik laboratuvarları retikülosit sayımını da içeren tam kan sayımından (TKS) oluşur ve o günün kan sayımları çıkana kadar bir sonraki ayın dozu verilmez. Maksimum klinik fayda için gereken doz Maksimum Tolere edilebilen Doz (MTD) miktarında da olabilen veya olmayabilen [30], genellikle HU tedavisinin başlatılmasından sonraki 6 ila 8 ay içinde tanımlanır, ancak yalnızca hasta dozu en az sekiz haftalık bir süre tolere ettikten sonra MTD belirlenmeli ve hastaya MTD değeri atanmalıdır. Hidroksiüreye verilen HbF yanıtı doza bağımlı olduğundan, seri olarak ölçülen HbF seviyeleri bireylerde MTD'nin belirlenmesine yardımcı olur [25]. MTD hakkında yürütülen klinik araştırmalar, ortalama korpüsküler hacmin yanı sıra daha yüksek bir HbF ve Hb yüzdesi bildirmiştir [31]. Hastanın tedaviye yanıtına ve bunun sonucunda ortaya çıkan kişiselleştirilmiş tedaviye dikkatli bir şekilde dikkat edilmesi, klinik sonuçları potansiyel olarak iyileştirebilir [32]. Hb ve HbF'deki artışlar HU tedavisine klinik yanıtla ilişkilidir ve aralıksızdır, özellikle çocuklarda bu durum daha da belirgindir [23, 33, 34]. Tedaviye uyumun ve dozun uygunluğunun sağlanması için yakın takip ve takip hayati öneme sahiptir.

## ANEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER DOĞASI GEREĞİ İLİŞKİLİDİR.

Anemi ve OHA doğal olarak ilişkilidir ve dünyanın aynı bölgelerinde yaygındır [35-38]. OHA'da HbS polimerizasyonu, intravasküler hemolize eğilimli sert ve kırılgan KKH'lerle sonuçlanır ve Hb seviyelerinin azalmasına ve kronik hemolitik anemiye neden olur [37]. Bunun karşılığında KKH sayısının azalması, oksijen dağıtımını tehlikeye atar, bu da Hb S polimerizasyonunu ve Hb S içeren KKH'lerin oraklaşmasını daha da şiddetlendirir. OHA ve β-Thal tedavisi, kandaki Hb düzeyinin, hastanın toplam Hb düzeyinin ve anemi durumunun yakından izlenmesini gerektirir [11,39]. ABD'de en az 3 milyon kişi kronik anemiden muzdariptir. Doğurganlık çağındaki kadınlar, çocuklar ve yaşlılar en fazla risk altındadır. Anemi ayrıca Afrikalı Amerikalılar arasında Kafkasyalılara göre 3,3 kat daha yaygındır.

## OHA, B-THAL VE ANEMİ İÇİN KANTİTATİF, ENTEGRE HASTA YANI TARAMASI VE İZLEMESİ

Kandaki Hb varyantlarının varlığı, kalıtsal bir Hb bozukluğunun birincil göstergesidir [40], kandaki Hb düzeyi de (g/dL cinsinden) aneminin birincil göstergesidir [41, 42]. Hb varyantının tanımlanması için mevcut altın standart, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK) ve kılcal elektroforezdir. Anemi testi ve Hb seviyesi ölçümü için mevcut altın standart, hematoloji analizörü kullanılarak yapılan tam kan sayımıdır (TKS). Her üç test de venöz kan alımı için flebotomistler ve yetenekli teknisyenler de dâhil olmak üzere en son teknolojiye sahip laboratuvar altyapısı gerektirir. Ek olarak, testler pahalıdır ve yoğun emek gerektirir (her cihazın kendisi için >30.000 ABD doları ve örnek başına test başına toplam 10-30 ABD doları maliyet [43]), genellikle nispeten yavaş geri dönüş süreleri vardır ve bu da hasta geri bildiriminde ve sağlayıcının hangi tedavinin uygulanacağı konusunda karar vermesinde gecikmelere neden olabilir. Sonuç olarak, OHA, β-Thal ve anemiye yönelik tarama ve tedavi izleme için hızlı geri dönüş sürelerine sahip, son derece doğru ve yüksek verimliliğe sahip, ihtiyaç anında uygun fiyatlı HYT araçlarına ciddi bir ihtiyaç ortaya çıkmıştır [42, 44].

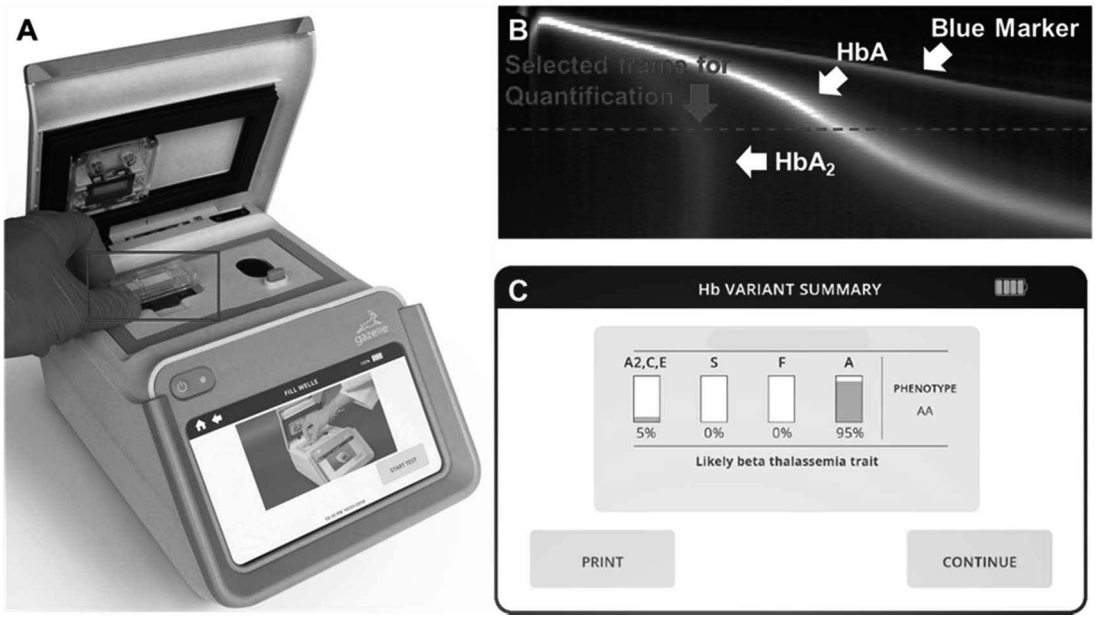
Hb S gibi çeşitli hemoglobin varyantları için çeşitli HYT teşhis sistemleri için Sickle SCAN™

ve HemoType SC™ [48-50], orak hücre çözünürlük testi ve antikor bazlı yanal akış analizleri gibi test yöntemlerine dayalı olarak tarif edilmiştir [45-47]. Bizim bilgilerimizce şu anda β-Thal tespiti için herhangi bir HYT testi mevcut değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 tarihli bir raporda hemoglobin testini düşük ve orta gelirli ülkelerde birinci basamakta kullanım için en önemli in vitro tanı (IVT) testlerinden biri olarak listeledi [42, 51]. Ayrıca, hemoglobin elektroforezi, yakın zamanda, OHA ve orak hücre taşıyıcılığının teşhisi için DSÖ'nün temel IVT listesine eklenmiştir [52]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanınan Hb elektroforez testinden yararlanılarak kağıt bazlı, minyatürleştirilmiş bir Hb elektroforez platformu geliştirildi: Gazelle™ Hb Varyant (**Şekil 1**) [53-61]. Gazelle, 4 farklı ülkede 700'den fazla denek ile yapılan klinik çalışmalarda test edilmiş ve başlıca Hb varyantlarını, HbA, HbE, HbS ve HbF, yetişkinlerin yanı sıra yenidoğanlarda OHA, orak hücre taşıyıcılığı, Hemoglobin C bozukluğu ve Hemoglobin E Bozukluğu dâhil olmak üzere, tanımlama yeteneğini göstermiştir [53-60, 62-64].

Mikroçip elektroforez teknolojisi, Hb A, Hb F ve Hb C/E'ye ek olarak Hb $A_2$'yi ilk kez doğru şekilde ölçmek için özelleştirilmiş bir görüntü analiz algoritması uyguladı. Gazelle HYT teşhis platformu, Hb A, Hb F ve Hb $A_2$ düzeylerini tespit etmek için tasarlandı ve laboratuvar altın standardı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) tarafından bildirilen sonuçlarla yüksek korelasyonlar gösterdi ve Pearson Korelasyon Katsayısı = 0,99 oldu. Bu sonuçlar Gazelle-Multispectral'in büyük ölçekli β-Thal testleri için potansiyel olarak uygun olduğunu göstermektedir.

## ÖZET VE SONUÇLAR

Özetle, niceliksel, uygun fiyatlı HYT mikroçip elektroforez teknolojileri, ilk kez hemoglobin bozukluklarının taranması ve izlenmesi için bir çözüm sağlayabiliyor. Aşağıdaki özellikler, bu yeni ortaya çıkan HYT teknolojilerinin kullanılabilirliğini ve veri analizi yeteneklerini geliştirebilir: 1) Kullanıcı hatalarını en aza indirmek için test işletimi prosedürleri için adım adım rehberlik içeren animasyonlu ekran talimatları; ve 2) Hb varyant düzeylerini, tahmin edilen hastalık durumunu ve tedavi izleme durumunu otomatik olarak bildiren bir veri analizi algoritması. Genel olarak literatürdeki kanıtlar, yeni HYT mikroçip elektroforez teknolojisinin, hemoglobin bozukluklarının yaygınlığının yüksek olduğu düşük kaynak bölgelerindeki büyük ölçekli OHA ve β-Thal tarama ve tedavi izleme çalışmaları için potansiyel olarak uygun olduğunu göstermektedir.




***Şekil 1**. Orak hücre hastalığı ve beta-talasemi dâhil olmak üzere hemoglobin bozukluklarının taranması, taranması ve izlenmesi için mikroçip elektroforez platformu. (A) İhtiyaç noktasında tek kullanımlık kartuş (kırmızı kutu) kullanılarak Gazelle kağıdı bazlı mikroçip elektroforezi. (B) Dahili olarak entegre bir veri analizi algoritması uygulanarak, yakalanan görüntülere dayalı olarak oluşturulan uzay-zaman grafikleri, Hb değişkenlerinin gerçek zamanlı olarak tanımlanması ve ölçülmesi için kullanılır. (C) Her testin sonunda Gazelle algoritması, tanımlanan ve ölçülen Hb varyantı sonuçlarını ve hasta fenotipini otomatik olarak raporlar. Kantitatif sonuçlar, hemoglobin bozukluklarına yönelik yeni ortaya çıkan tedavilerin izlenmesine yardımcı olur.*

## KAYNAKÇA


1. Kassebaum, N.J., R. Jasrasaria, M. Naghavi, S.K. Wulf, N. Johns, R. Lozano, M. Regan, D. Weatherall, D.P. Chou, T.P. Eisele, S.R. Flaxman, R.L. Pullan, S.J. Brooker, and C.J. Murray, ***A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010***. Blood, 2014. 123(5): p. 615-24. PMC3907750
2. Barnett, R., ***Sickle cell anaemia***. Lancet, 2017. 389(10073): p. 998-998.
3. Modell, B. and M. Darlison, ***Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators***. Bulletin of the World Health Organization, 2008. 86: p. 480-487.
4. Jamison, D.T., W. Bank, and D.C.P. Project, ***Disease Control Priorities in Developing Countries***. 2006: Oxford University Press.
5. Weatherall, D.J. and J.B. Clegg, ***Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem***. Bull World Health Organ, 2001. 79(8): p. 704-12. PMC2566499
6. Wood, D.K., A. Soriano, L. Mahadevan, J.M. Higgins, and S.N. Bhatia, ***A biophysical indicator of vaso-occlusive risk in sickle cell disease***. Sci Transl Med, 2012. 4(123): p. 123ra26. 3633235
7. Ballas, S.K., ***The cost of health care for patients with sickle cell disease***. Am J Hematol, 2009. 84(6): p. 320-2.
8. Khandros, E. and J.L. Kwiatkowski, ***Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches***. Hematology/Oncology Clinics, 2019. 33(3): p. 339-353.
9. Sayani, F.A. and J.L. Kwiatkowski, ***Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care***. Ann Med, 2015. 47(7): p. 592-604.
10. National Academies of Sciences, E. and Medicine, ***Addressing Sickle Cell Disease: A Strategic Plan and Blueprint for Action***, ed. M. McCormick, H.A. Osei-Anto, and R.M. Martinez. 2020, Washington, DC: The National Academies Press. 522.
11. Chou, S.T., M. Alsawas, R.M. Fasano, J.J. Field, J.E. Hendrickson, J. Howard, M. Kameka, J.L. Kwiatkowski, F. Pirenne, P.A. Shi, S.R. Stowell, S.L. Thein, C.M. Westhoff, T.E. Wong, and E.A. Akl, ***American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support***. Blood Advances, 2020. 4(2): p. 327-355.
12. Langhi, D., Jr., E.M.A. Ubiali, J.F.C. Marques, Jr., M.d.A. Verissimo, S.R. Loggetto, A. Silvinato, and W.M. Bernardo, ***Guidelines on Beta-thalassemia major - regular blood transfusion therapy: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016***. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 2016. 38(4): p. 341-345.
13. Steinberg, M.H., ***Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches***. Thescientificworldjournal, 2008. 8: p. 1295-1324.
14. Kohne, E., ***Hemoglobinopathies Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment***. Deutsches Arzteblatt International, 2011. 108(31-32): p. 532-U21.
15. Harmatz, P., E. Butensky, K. Quirolo, R. Williams, L. Ferrell, T. Moyer, D. Golden, L. Neumayr, and E. Vichinsky, ***Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy***. Blood, 2000. 96(1): p. 76-79.
16. Cohen, A.R., M.B. Martin, J.H. Silber, H.C. Kim, K. Ohenefrempong, and E. Schwartz, ***A Modified Transfusion Program for Prevention of Stroke in Sickle-Cell Disease***. Blood, 1992. 79(7): p. 1657-1661.
17. Hurletjensen, A.M., I. Prohovnik, S.G. Pavlakis, and S. Piomelli, ***Effects of Total Hemoglobin and Hemoglobin-S Concentration on Cerebral Blood-Flow during Transfusion Therapy to Prevent Stroke in Sickle-Cell-Disease***. Stroke, 1994. 25(8): p. 1688-1692.
18. Stuart, M.J. and R.L. Nagel, ***Sickle-cell disease***. The Lancet, 2004. 364(9442): p. 1343-1360.
19. Yang, X., H.D. Reavis, C.L. Roberts, and J.S. Kim, ***Quantitative, Point-of-Care Immunoassay Platform to Guide and Monitor Sickle Cell Disease Therapy***. Analytical Chemistry, 2016. 88(16): p. 7904-9.
20. Brawley, O.W., Cornelius, L. J., Edwards, L. R., Gamble, V. N., Green, B. L., Inturrisi, C., James, A. H., Laraque, D., Mendez, M., Montoya, C. J., Pollock, B. H., Robinson, L., Scholnik, A. P., Schori, M., ***National institutes of health consensus development conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease***. Annals of Internal Medicine, 2008. 148(12): p. 932-8.
21. Jodi B Segal, M., MPH, John J Strouse, MD, Mary Catherine Beach, MD, MPH, Carlton Haywood, MA, Catherine Witkop, MD, MPH, Haeseong Park, MD, MPH, Renee F Wilson, MSc, Eric B Bass, MD, MPH, Sophie Lanzkron, MD., *Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease*. February 2008, Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD.
22. Gulbis, B., D. Haberman, D. Dufour, C. Christophe, C. Vermylen, F. Kagambega, F. Corazza, C. Devalck, M.F. Dresse, K. Hunninck, A. Klein, P.Q.

Le, M. Loop, P. Maes, P. Philippet, E. Sariban, C. Van Geet, and A. Ferster, ***Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience***. Blood, 2005. 105(7): p. 2685-2690.

23. Lanzkron, S., J.J. Strouse, R. Wilson, M.C. Beach, C. Haywood, H. Park, C. Witkop, E.B. Bass, and J.B. Segal, ***Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease***. Annals of Internal Medicine, 2008. 148(12): p. 939-+.
24. Zimmerman, S.A., W.H. Schultz, J.S. Davis, C.V. Pickens, N.A. Mortier, T.A. Howard, and R.E. Ware, ***Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease***. Blood, 2004. 103(6): p. 2039-2045.
25. Rodgers, G.P., G.J. Dover, C.T. Noguchi, A.N. Schechter, and A.W. Nienhuis, ***Hematologic Responses of Patients with Sickle-Cell Disease to Treatment with Hydroxyurea***. New England Journal of Medicine, 1990. 322(15): p. 1037-1045.
26. Rees, D.C., T.N. Williams, and M.T. Gladwin, ***Sickle-cell disease***. Lancet, 2010. 376(9757): p. 2018-2031.
27. McGann, P.T. and R.E. Ware, ***Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain?*** Current Opinion in Hematology, 2011. 18(3): p. 158-165.
28. Ware, R.E., B. Eggleston, R. Redding-Lallinger, W.C. Wang, K. Smith-Whitley, C. Daeschner, B. Gee, L.A. Styles, R.W. Helms, T.R. Kinney, and K. Ohene-Frempong, ***Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy***. Blood, 2002. 99(1): p. 10-14.
29. Steinberg, M.H., Z.H. Lu, F.B. Barton, M.L. Terrin, S. Charache, G.J. Dover, E.S. Jones, D. Strayhorn, W. Rosse, G. Phillips, D. Peace, A. JohnsonTelfair, P. Milner, A. Kutlar, A. Tracy, S.K. Ballas, G.E. Allen, J. Moshang, B. Scott, A. Anderson, V. Sabahi, C. Pegelow, D. Temple, E. Case, R. Harrell, S. Childerie, S. Embury, B. Schmidt, D. Davies, M. Koshy, N. TalischyZahed, L. Dorn, G. Pendarvis, M. McGee, M. Telfer, A. Davis, H. Castro, E. Finke, E. Perlin, J. Siteman, P. Gascon, P. diPaolo, S. Gargiulo, J. Eckman, J.H. Bailey, A. Platt, P.L. Waller, G. Ramirez, V. Knors, S. Hernandez, E.M. Rodriguez, E. Wilkes, E. Vichinsky, S. Claster, A. Earles, K. Kleman, K. McLaughlin, P. Swerdlow, W. Smith, B. Maddox, L. Usry, A. Brenner, K. Williams, R. OBrien, K. Genther, S. Shurin, B. Berman, K. Chiarucci, L. Keverline, N. Olivieri, D. Shaw, N. Lewis, K. Bridges, B. Tynan, C. Winograd, R. Bellevue, H. Dosik, M. Sheikhai, P. Ryans, H. Souffrant, J. Prchal, J. Braddock, T. MCardle, T. Carlos, A. Schmotzer, D. Gardner, R. Moore, G. Dover, M. Bergner, C. Ewart, S. Eckert, C. Lent, J. Ullrich, L. Fishpaw, G. Tirado, J. Ibson, T. Moeller, T. Nagel, M. Terrin, P. McMahon, C. Handy, D. Harris, M. Canner, J. Depkin, N. Meinert, M. Carroll, R. Giro, S. Karabelas, C. Kelly, M. Heyman, P. Beilinson, M. Druskin, P. Ellis, W.A. Flood, S. Kravitz, S. Lanzkron, V. Lorica, A. Moliterno, A. Nahum, J.A. Nesbitt, L. Rosenthal, W. Sharfman, M. Streiff, M. Wachsman, P. Bray, C. VanDang, J. Casella, M. McGuire, L. Patrick, H. Schaad, C. Steiner, C. Johnson, A. Bank, G. Cutter, E. Davis, O. Huntley, L. Lessin, O. Platt, M.G. Secundy, D. Bonds, C. Reid, N. Geller and M. Waclawiw, ***Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Determinants of response to hydroxyurea***. Blood, 1997. 89(3): p. 1078-1088.
30. Halsey, C. and I.A.G. Roberts, ***The role of hydroxyurea in sickle cell disease***. British Journal of Haematology, 2003. 120(2): p. 177-186.
31. Ware, R.E., ***How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia***. Blood, 2010. 115(26): p. 5300-5311.
32. Heeney, M.M. and R.E. Ware, ***Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Disease***. Hematology-Oncology Clinics of North America, 2010. 24(1): p. 199-+.
33. Maier-Redelsperger, M., M. de Montalembert, A. Flahault, M.G. Neonato, R. Ducrocq, M.P. Masson, R. Girot, J. Elion, and F.S.G.S.C. Dis, ***Fetal hemoglobin and F-cell responses to long-term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients***. Blood, 1998. 91(12): p. 4472-4479.
34. Al-Anazi, K., ***Hydroxyurea therapy in patients with sickle cell disease***. Translational Medicine, 2015. 5: p. 145-150.
35. Semedo, R.M.L., M.M.A.S. Santos, M.R. Baião, R.R. Luiz, and G.V. da Veiga, ***Prevalence of anaemia and associated factors among children below five years of age in Cape Verde, West Africa***. Journal of health, population, and nutrition, 2014. 32(4): p. 646-657.
36. Weatherall, D.J., ***The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden***. Blood, 2010. 115(22): p. 4331-6. PMC2881491
37. Kato, G.J., F.B. Piel, C.D. Reid, M.H. Gaston, K. Ohene-Frempong, L. Krishnamurti, W.R. Smith, J.A. Panepinto, D.J. Weatherall, F.F. Costa, and E.P. Vichinsky, ***Sickle cell disease***. Nature Reviews Disease Primers, 2018. 4: p. 18010.
38. Mburu, J. and I. Odame, ***Sickle cell disease: Reducing the global disease burden***. International Journal of Laboratory Hematology, 2019. 41: p. 82-88.
39. Tshilolo, L., G. Tomlinson, T.N. Williams, B. Santos, P. Olupot-Olupot, A. Lane, B. Aygun, S.E. Stuber, T.S. Latham, P.T. McGann, R.E. Ware, B. Santos, L. Bernardino, J. Luis, R. da Fonseca, L.

Nassesa, D.A.D. Andre, L. Cuhna, A.F. Bengui, V. de Oliveira, L. Tshilolo, R. Kitenge, T. Aberi, N. Madingo, M. Mbombo, D. Mbuyi, P. Ngoy, F. Nzengu, G. Kazadi, J. Mafema, G. Tshuyi, Y. Mukaba, L. Kipepe, M. Mbombo, T.N. Williams, G. Mochamah, A. Macharia, G. Nyutu, J. Shangala, R. Mwarabu, M. Tendwa, E. Mabibo, J. Ngowa, J. Makale, E. Kivaya, J. Golijo, M. Mwikamba, K. Maitland, P. Olupot-Olupot, H. Wabwire, E.G. Bonface, A. Clare, A. Sande, F. Opio, F. Masambu, G. Tomlinson, B. Aygun, T.S. Latham, J. McAdams, S. Perier, J. Englehart, E. McGann, J. Boesing, R.E. Ware, P.T. McGann, A. Lane, S.E. Stuber, T. Howard, K. McElhinney, and R. Investigators, ***Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa***. New England Journal of Medicine, 2019. 380(2): p. 121-131.

40. Prevention, C.f.D.C.a., ***Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up***. 2015.
41. Northrop-Clewes, C.A. and D.I. Thurnham, ***Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness***. Journal of blood medicine, 2013. 4: p. 11-22.
42. An, R., Y. Huang, Y. Man, R.W. Valentine, E. Kucukal, U. Goreke, Z. Sekyonda, C. Piccone, A. Owusu-Ansah, S. Ahuja, J.A. Little, and U.A. Gurkan, ***Emerging point-of-care technologies for anemia detection***. Lab on a Chip, 2021. 21(10): p. 1843-1865.
43. Blank, K.R., M.A. Cascardi, and G.D. Kao, ***The utility of serial complete blood count monitoring in patients receiving radiation therapy for localized prostate cancer***. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. 44(2): p. 317-21.
44. An, R., Y. Man, S. Iram, E. Kucukal, M.N. Hasan, Y. Huang, U. Goreke, A. Bode, A. Hill, K. Cheng, Z. Sekyonda, S. Ahuja, J.A. Little, M. Hinczewski, and U.A. Gurkan, ***Point-of-Care microchip electrophoresis for integrated anemia and hemoglobin variant testing***. Lab on a Chip, 2021.
45. Arishi, W.A., H.A. Alhadrami, and M. Zourob, ***Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review***. Micromachines, 2021. 12(5).
46. Ilyas, S., A.E. Simonson, and W. Asghar, ***Emerging point-of-care technologies for sickle cell disease diagnostics***. Clinica Chimica Acta, 2020. 501: p. 85-91.
47. Jaja, C., J. Edem-Hotah, J. Shepherd, N. Patel, H.Y. Xu, and R.W. Gibson, ***Analytic Characteristics and Performance of Novel Immunoassay Point-of-Care Tests for Early Diagnosis of Sickle Cell Disease A Systematic Review***. Point of Care, 2020. 19(3): p. 84-94.
48. Canning, D.M. and R.G. Huntsman, ***An assessment of Sickledex as an alternative to the sickling test***. Journal of clinical pathology, 1970. 23(8): p. 736-737.
49. Steele, C., A. Sinski, J. Asibey, M.D. Hardy-Dessources, G. Elana, C. Brennan, I. Odame, C. Hoppe, M. Geisberg, E. Serrao, and C.T. Quinn, ***Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: A multi-center evaluation of HemoTypeSC, a novel rapid test***. Am J Hematol, 2019. 94(1): p. 39-45. PMC6298816
50. Kanter, J., M.J. Telen, C. Hoppe, C.L. Roberts, J.S. Kim, and X. Yang, ***Validation of a novel point of care testing device for sickle cell disease***. BMC Medicine, 2015. 13(1): p. 225.
51. Organization, G.W.H., ***First WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics***. 2019 ((WHO Technical Report Series, No. 1017)).
52. (WHO), W.H.O., ***Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics***. 2019(WHO/MVP/EMP/2019.05).
53. Hasan, M.N., A. Fraiwan, J.A. Little, and U.A. Gurkan, ***Hemechip: An Automated Portable Microchip Electrophoresis Platform for Point-of-Care Sickle Cell Disease Screening***. Blood, 2017. 130: p. 3519.
54. Ung, R., Y. Alapan, M.N. Hasan, M. Romelfanger, P. He, A. Tam, T. Rosanwo, A. Akkus, M.A. Cakar, K. Icoz, C.M. Piccone, J.A. Little, and U.A. Gurkan, ***Point-of-Care Screening for Sickle Cell Disease By a Mobile Micro-Electrophoresis Platform***. Blood, 2015. 126(23): p. 3379-3379.
55. Hasan, M.N., A. Fraiwan, J.A. Little, and U.A. Gurkan. *A low-cost, mass-producible point-of-care platform for diagnosing hemoglobin disorders*. in *2017 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT)*. 2017.
56. Qua, K., S.M. Swiatkowski, U.A. Gurkan, and C.M. Pelfrey, ***A retrospective case study of successful translational research: Gazelle Hb variant point-of-care diagnostic device for sickle cell disease***. J Clin Transl Sci, 2021. 5(1): p. e207. PMC8727719
57. Fraiwan, A., M.N. Hasan, R. An, J.Z. Xu, A.J. Rezac, N.J. Kocmich, T. Oginni, G.M. Olanipekun, F. Hassan-Hanga, B.W. Jibir, S. Gambo, A.K. Verma, P.K. Bharti, S. Riolueang, T. Ngimhung, T. Suksangpleng, P. Thota, R. Shanmugam, A. Das, V. Viprakasit, C.M. Piccone, J.A. Little, S.K. Obaro, and U.A. Gurkan, ***International Multi-Site Clinical Validation of Point-of-Care Microchip Electrophoresis Test for Hemoglobin Variant Identification***. Blood, 2019. 134: p. 3373.
58. An, R., M.N. Hasan, Y. Man, and U.A. Gurkan. *Integrated Point-of-Care Device for Anemia Detection and Hemoglobin Variant Identification*. in *2019 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies, (HI-POCT)*. 2019.

59. Hasan, M.N., A. Fraiwan, R. An, Y. Alapan, R. Ung, A. Akkus, J.Z. Xu, A.J. Rezac, N.J. Kocmich, M.S. Creary, T. Oginni, G.M. Olanipekun, F. Hassan-Hanga, B.W. Jibir, S. Gambo, A.K. Verma, P.K. Bharti, S. Riolueang, T. Ngimhung, T. Suksangpleng, P. Thota, G. Werner, R. Shanmugam, A. Das, V. Viprakasit, C.M. Piccone, J.A. Little, S.K. Obaro, and U.A. Gurkan, ***Paper-based microchip electrophoresis for point-of-care hemoglobin testing***. Analyst, 2020. 145(7): p. 2525-2542.
60. An, R., M.N. Hasan, Y. Man, and U.A. Gurkan, ***Integrated Anemia Detection and Hemoglobin Variant Identification Using Point-of-Care Microchip Electrophoresis***. Blood, 2019. 134(Supplement_1): p. 378-378.
61. Hasan, M.N., R. An, A. Akkus, D. Akkaynak, A.R. Minerick, C.R. Kharangate, and U.A. Gurkan, ***Dynamic pH and Thermal Analysis of Paper-Based Microchip Electrophoresis***. 2021. 12(11): p. 1433.
62. An, R., A. Avanaki, P. Thota, S. Nemade, A. Mehta, and U.A. Gurkan, ***Paper-Based Microchip Electrophoresis Enabled First Point-of-Care Diagnostic Test for Beta-Thalassemia***. Blood, 2022. 140(Supplement 1): p. 7822-7823.
63. Hasan, M.N., R. An, A. Akkus, D. Akkaynak, A.R. Minerick, C.R. Kharangate, and U.A. Gurkan, ***Dynamic pH and Thermal Analysis of Paper-Based Microchip Electrophoresis***. Micromachines, 2021. 12(11): p. 1433.
64. An, R., Y. Huang, A. Rocheleau, A. Avanaki, P. Thota, Q. Zhang, Y. Man, Z. Sekyonda, C.I. Segbefia, Y. Dei-Adomakoh, E. Mensah, K. Ohene-Frempong, I. Odame, A. Owusu-Ansah, and U.A. Gurkan, ***Multispectral imaging for MicroChip electrophoresis enables point-of-care newborn hemoglobin variant screening***. Heliyon, 2022. 8(12): p. e11778.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Umut A. Gurkan
Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, United States
Mail: umut@case.edu

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE KULLANILAN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

*Prof. Dr. Türker Bilgen*
*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Tekirdağ-Türkiye*
*New York Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Temel Bilimler Binası, 15 Dana Road, Valhalla, NY-ABD*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler ve talasemiler en sık görülen genetik hastalıklardandır. Hemoglobinopatilerin ve talasemilerin laboratuvar tanısı; taşıyıcı ve hastaların kesin olarak belirlenmesi, hastalığın yönetilmesi, genetik danışmanlık ve prenatal tanı için gereklidir. Kırmızı kan hücrelerinin ve Hb analizlerinin ötesinde DNA analizine dayalı moleküler tanı testleri bu hastalıkların kalıtsal doğası nedeniyle bir zorunluluktur. Diğer yandan genetik heterojenite nedeniyle hemoglobinopati ve talasemilerin tanısı için uygun moleküler testin seçilmesinde; klinik ve hematolojik bulgular, ailedeki önceki genetik bulgular, popülasyona özgü mutasyon spektrumu, laboratuvarın sahip olduğu alt yapı olanakları ve laboratuvarın önceki test deneyimleri gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Hemoglobinopati, moleküler tanı, yöntemler

## GİRİŞ

Hemoglobin (Hb), kırmızı kan hücrelerinin içinde bulunan oksijen taşıyan bir metaloproteindir [1]. Aynı zamanda Hb; embriyonik, fetal ve postneonatal dönemlerde farklı sentezlenen globin zincirlerinin kombinasyonu ile oluşan heteromerik bir proteindir. Alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) olarak adlandırılan dört tip globin zinciri vardır [2, 3]. Bir sınıflandırmaya göre, hemoglobini etkileyen genetik bozukluklar hemoglobinopatiler olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşıma göre yapısal Hb varyantları (Anormal Hb) ve talasemiler hemoglobinopatilere neden olan patolojik durumların iki ayrı alt sınıfı olarak bilinmektedir [4, 5]. Diğer yandan, bazı araştırmacılar yapısal Hb varyantlarını hemoglobinopatiler ve bozulmuş globin zinciri üretimini ise talasemiler olarak adlandırmaktadır. Bunların da ötesinde bazı yapısal Hb varyantları, talasemilerde olduğu gibi bozulmuş globin peptit üretimine neden olurlar [6]. Sınıflamalardan bağımsız olarak, DNA tabanlı moleküler testler insandaki kalıtsal hemoglobin bozukluklarında önemli bir tanısal değere sahiptir. Yapısal Hb varyantları genellikle globin zincirlerindeki tek amino asit değişimlerinden kaynaklanır. Klinik önemi olan çok sayıda yapısal Hb varyantı bulunmasına rağmen, yapısal Hb varyantlarının çoğu klinik olarak önemsizdir ve tesadüfen keşfedilmiştir. Diğer yandan Talasemiler ise yetersiz globin peptidi üretiminden kaynaklanır. Kalıtsal Hb anomalilerinin bir grubu olarak Talasemiler, dünyanın en yaygın hemoglobin bozuklukları olarak bilinmektedir. Talasemiler, hangi globin zincir(ler)inin yetersiz sentezlendiğine bağlı olarak α-, β-, δ β-, γ δ β-, δ- ve γ-talasemiler olarak sınıflandırılmaktadır [7]. α- ve β-talasemiler, sıklığı ve klinik şiddeti nedeniyle diğerlerine kıyasla çok daha önemli kabul edilmektedir [8, 9]. α-talasemi, vakalarının yaklaşık % 95'i büyük gen delesyonlarından kaynaklanmasına rağmen, β-talasemilerin % 95'i anormal RNA transkripsiyonuna, işlenmesine veya instabilitesine neden olan nokta mutasyonlarından, anormal proteinlerin üretilmesine veya RNA yıkımına neden olan anlamsız mutasyonlardan kaynaklandığı kabul edilmektedir [10]. α- ve β-talasemiler ve anormal Hb'ler sıtmanın endemik olduğu Güneybatı Avrupa, Akdeniz, Orta Doğu, Hindistan ve Uzak Doğu Asya'daki ülkelerde yaygın olmakla birlikte, göçler nedeniyle dünyanın diğer bölgeleri için de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir [11].

## HEMOGLOBİNOPATİLER VE TALASEMİLERİN LABORATUVAR TANISI

Hemoglobinopatiler ve talasemilerin laboratuvar tanısı kırmızı kan hücrelerinin analizleri, Hb analizleri ve DNA analizleri de dâhil olmak üzere çeşitli testler gerektirir. Kırmızı kan hücre analizi birincil taramadır. Bunu elektroforez veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile gerçekleştirilen Hb analizleri takip eder. Hb analizleri, hemoglobinopatilerin ve talasemilerin teşhisine yardımcı olabilecek Hb bileşenlerinin hem kalitatif hem de kantitatif analizini sağlayabilir. En son olarak ise hastalığın kalıtsal doğası nedeniyle, spesifik mutasyon(lar)ın tespit edilmesi gerekir ve hemoglobinopatilerin ve talasemilerin kesin tanısı yalnızca DNA analizleriyle gerçekleştirilebilir. Mutasyon(lar)ın saptanması, klinik tanının doğrulanması ve hastalığın daha iyi yönetilmesinin dışında, daha doğru bir genetik danışmanlık ve prenatal tanı imkânı sağlar. İlişkili mutasyonların çoğu, nokta mutasyonları olarak bilinen tek baz değişiklikleri ve küçük duplikasyon/insersiyon veya delesyonlardır. Bilinen diğer mutasyonlar ise çoğunlukla ilgili genlerin geniş bir bölümünü veya tamamını içine alan büyük delesyon veya duplikasyon tarzındaki mutasyonlardır. Bu hastalıkların moleküler tanısında mutasyon tespiti için alele özgü-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), gerçek zamanlı-PCR ve erime eğrisi analizi, multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), DNA dizileme teknikleri ve reverse dot blot (RDB) analizi gibi yaygın olarak kullanılan çeşitli DNA analizleri kullanılmaktadır. Tüm bu tekniklerin hemoglobinopati ve talasemilerin tanısında elbette birbirlerine göre üstün veya zayıf kaldığı durumlar mevcuttur.

Hemoglobinopati ve talasemilerin moleküler tanısında kullanılacak yöntem ya da yöntemler, hastaların klinik ve hematolojik bulgularının yanı sıra, çalışılan popülasyondaki mutasyon spektrumu, geçmiş deneyimler ve laboratuvarın altyapı koşulları dikkate alınarak seçilmelidir. Moleküler tanıda kullanılan bu spesifik yöntemlerin tercih edilme nedenleri ve moleküler temellerinin anlaşılması, hemoglobinopati ve talasemilerin tanısına katkı sunacaktır. Bu nedenle bu bölümde, hemoglobinopati ve talasemilerin moleküler tanısında yaygın olarak kullanılan moleküler tekniklerin metodolojik arka planı incelenerek tartışılacaktır.

DNA analizleri, PCR tekniğinin geliştirilmesinden ve çeşitlenmesinden önemli derecede etkilenmiştir. Bu nedenle, PCR'nin nasıl çalıştığına ve DNA analizi sırasında nasıl kullanılabileceğine daha yakından bakmak faydalı olacaktır. PCR, DNA analizlerinde hedeflenen spesifik DNA dizilerinin çoğaltılması için yaygın olarak kullanılan önemli bir tekniktir. PCR, hemoglobinopatilerin ve özellikle α- ve β-talasemilerin tanısında, α-globin (HBA) ve β-globin (HBB) genlerini içeren DNA bölgelerini çoğaltmak ve analiz etmek için kullanılmaktadır. Talasemiler ve hemoglobinopatilerle ilgili özgün mutasyonları tespit etmek için; alele özgü PCR, gerçek zamanlı-PCR ve gap-PCR gibi çeşitli PCR temelli yöntemler kullanılabilir. Bir elektroforez yöntemiyle birlikte PCR tekniği tek başına kendisi bir test aracı olarak kullanılabileceği gibi DNA dizileme gibi başka bir yöntemle birlikte de kullanılabilir.

PCR işlemi 3 adımdan oluşur: Denatürasyon: İlk adımdır, DNA örneğinin yüksek bir sıcaklığa (tipik olarak yaklaşık 94-98 °C) ısıtılmasını içerir. Bu, çift sarmallı DNA'nın iki tek zincire denatüre olmasına ve komplementer baz çiftleri (A-T ve G-C) arasındaki hidrojen bağlarını koparmasına neden olur.

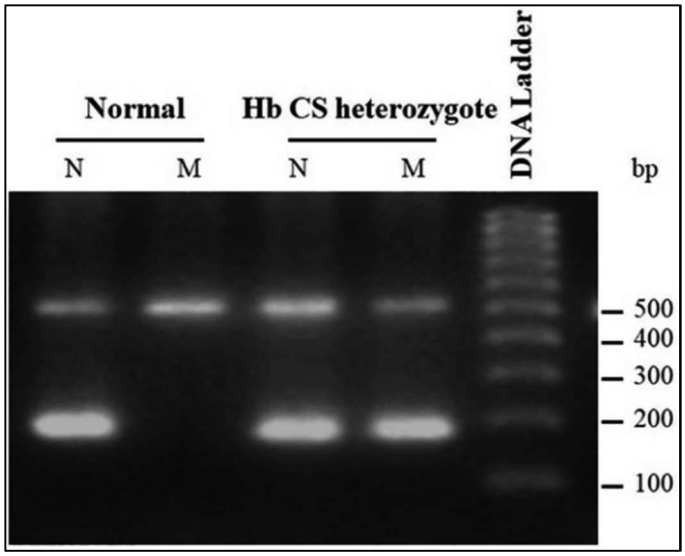
Primer Bağlanması: Denatürasyondan sonra, reaksiyon karışımı daha düşük bir sıcaklığa tipik olarak 50-65 °C civarında soğutulur. Bu sıcaklıkta, primer adı verilen kısa DNA dizileri, tek sarmallı DNA kalıplarının her birindeki komplementer dizilere spesifik olarak bağlanır. Spesifik primerler DNA polimerazın yeni DNA molekülünü sentezlemesi için bir başlangıç noktası sağlar ve böylece çoğaltılan DNA fragmanlarını sınırlandırırlar.

*Uzama:* Taq polimeraz gibi termostabil bir DNA polimeraz, primerlere nükleotitler ekler ve karşı DNA molekülüne komplementer yeni DNA molekülünü sentezler. Bu adım genellikle kullanılan DNA polimeraz için en uygun aralıkta olan 70-75 °C arasındaki bir sıcaklıkta gerçekleşir.

Bu üç aşamalı döngü, termal döngüleyici adı verilen bir cihaz tarafından ortalama 30 ila 40 kez tekrarlanır ve birkaç saat içinde tamamlanır. Sonunda PCR işlemi, ilgilenilen genin veya DNA bölgesinin DNA fragmanının milyonlarca kopyasını oluşturmuş olur.

## Amplifikasyon Refrakter Mutasyon Sistemi (ARMS)

Bu teknikte; 3'-ucunda biri normal genotipe komplementer, diğeri mutasyona komplementer olan ve 3'-ucu dışında tümüyle özdeş olan iki farklı ileri primer ile karşı zincir için ortak bir geri primer kullanılır. Genellikle, ARMS-PCR'yi takiben bir jel elektroforez basamağı kullanılır [12, 13]. Bu yaklaşımı, daha kısa süren erime eğrisi analizi ile birlikte kullanılan bir gerçek zamanlı-PCR testi olarak da gerçekleştirmek mümkündür. Bu testin gerçek zamanlı-PCR versiyonu son yıllarda daha fazla ilgi görmeye başlamıştır [14]. Normal bireyde, PCR ürünü sadece normal genotipe özgün primer setinin kullanıldığı reaksiyonda görülmelidir. Heterozigot bir bireyde hem normal genotip hem de mutant primer seti için iki farklı PCR ürünü görülmelidir ve homozigot mutasyonu olan bir birey için ise sonuç normal primer ile negatif, ancak mutant primer ile pozitif olacaktır. Şekil 1'de agaroz jel elektroforezi üzerinde gösterilen bir ARMS-PCR test sonucu görülmektedir [15]. Yeni vakalar için önceden tanımlanmış her olası mutasyon için ARMS-PCR yapılmalıdır. Bu tekniği kullanarak iyi tasarlanmış multipleks PCR yaklaşımı ile çoklu mutasyon taraması mümkündür. Bununla birlikte, bu tekniğin bilinen mutasyonların taranmasıyla sınırlı olduğu bilinmelidir.




***Şekil 1.*** *Agaroz jel üzerinde görüntülenen ARMS-PCR sonuçları. Normal birey için bir PCR bandı (alttaki PCR bandı) sadece normal genotip (N) primer setinin kullanıldığı reaksiyonda görülebilir. Hb CS heterozigot, hem normal genotip (N) hem de mutant (M) primer seti ile PCR bandı (alttaki PCR bandı) görüntülenecektir. İç kontrol bandı 526 bp'de (tüm kuyular için üstteki PCR bandı) görülebilir [15].*

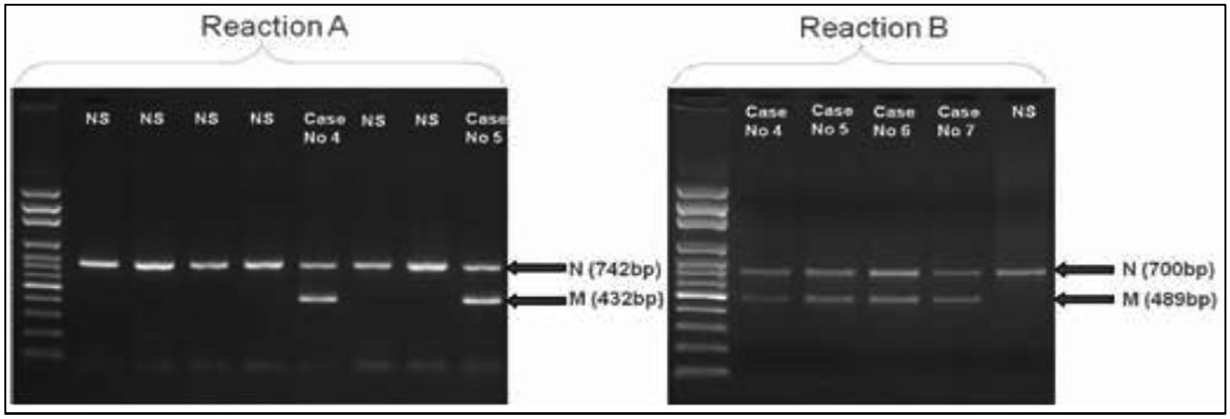
## Yüksek Çözünürlüklü Erime Analizi (HRMA)

HRMA, PCR ile çoğaltılmış DNA fragmanlarının erime eğrisini analiz ederek DNA dizi varyantlarını tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir. Genellikle bilinen mutasyonları tespit etmek için kullanılabilir, ancak araştırmacıların PCR ürünü içindeki daha önce tanımlanmamış genetik varyantların varlığını tespit etmeleri de mümkündür. HRMA, floresan boyalar ve gerçek-zamanlı-PCR sistemi kullanarak ve PCR ürünlerinin erime profilini belirleyerek mutasyonları tespit eden bir tekniktir. Mutasyona uğramış DNA dizileri, normal dizilere kıyasla farklı sıcaklıklarda erir böylelikle hemoglobinopatiler ve talasemilerle ilişkili spesifik mutasyonların tespit edilmesini mümkün kılar [16, 17].

## Gap-PCR

Gap-PCR, büyük delesyonları veya duplikasyon ve insersiyonları tespit etmek için kullanılan özel bir PCR tekniğidir. Bu yöntem olası delesyon veya duplikasyonlar için kırılma noktalarını içine alan primerlerin tasarlanmasını ve daha sonra PCR ürünlerindeki boyut farklılıklarının bir elektroforez basamağıyla tanımlanmasını içerir. Gap-PCR ile saptanan β-globin gen kümesi içerisinde β-globin genini de içine alan büyük bir bölgenin kaybıyla sonuçlanan Türk tipi inversiyon/delesyon (δβ)0 mutasyo-

nunun örnekleri Şekil 2'de gösterilmektedir. Bu teknik, bilinen mutasyonların taranması ile sınırlıdır. Yeni ve daha önce tanımlanmamış büyük delesyonları veya duplikasyon/insersiyonları tespit etmek için MLPA veya array-CGH teknikleri kullanılabilir [18].



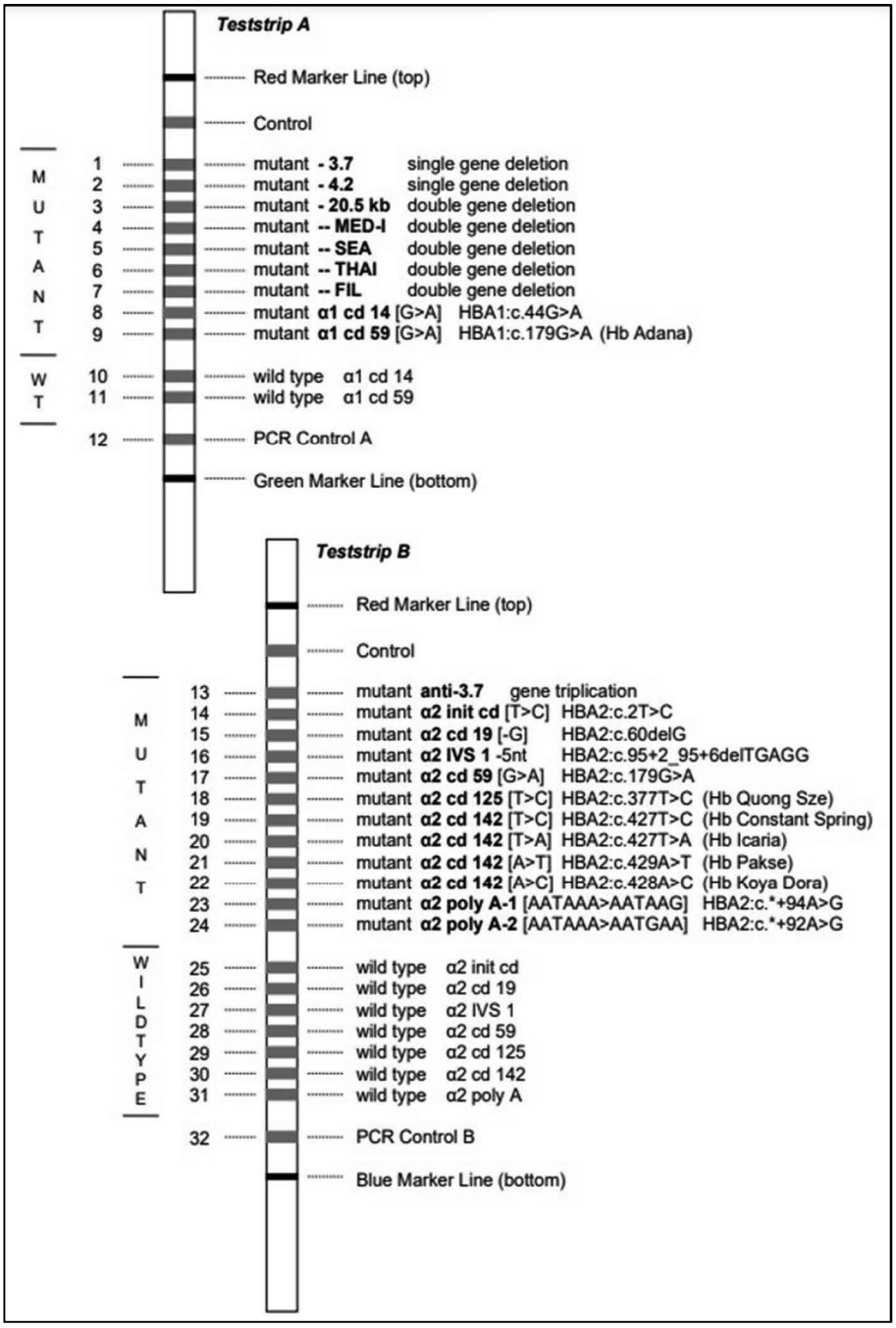

***Şekil 2.*** *Gap-PCR ve agaroz jel elektroforezi ile saptanan Türk tipi inversiyon/delesyon (δβ)0 mutasyonu. Mutasyonun ön kısımdaki kırılmayı test eden reaksiyon A için, üst bant (742 bp) normal genotipe ve alt bant (432 bp) ise mutasyonun varlığını göstermektedir. Olgu 4 ve Olgu 5, her ikisi de normal ve mutasyonla ilişkili PCR fragmanlarına sahip oldukları için bu mutasyon açısından heterozigottur. Mutasyonun alt kısmındaki kırılmayı test eden reaksiyon B için, üst bant (700 bp) normal genotipe ve alt bant (489 bp) ise mutasyonun varlığını göstermektedir. Vaka 4, 5, 6 ve 7 hem normal hem de mutasyonla ilişkili PCR fragmanlarını göstermekte ve bu mutasyon için heterozigot olduklarını doğrulamaktadır. NS: kontrol örneği, N: normal genotip ilişkili PCR fragmanı, M: mutasyon ilişkili PCR fragmanı [18].*

## Restiriksiyon Fragment Uzunluğu Polimorfizmi (RFLP)

RFLP analizi, PCR-RFLP olarak uygulanır ve PCR yöntemiyle çoğaltılmış DNA fragmanının, belirli bölgelerdeki DNA dizilerini tanıyan ve kesim yapan spesifik restriksiyon enzimleri ile kesilmesini içerir. Elde edilen fragman boyutları jel elektroforezi kullanılarak karşılaştırılır, böylelikle hemoglobinopatiler ve talasemiler ile ilişkili mutasyonlar tespit edilebilir. RFLP analizi hemoglobinopati ve talasemilerin tanısında potansiyel olarak kullanılabilirse de, son yıllarda yerini daha güvenilir ve avantajlı yeni tekniklere bırakmaktadır.

## Reverse Dot Blot (RDB) analizi

Reverse dot blot (RDB) analizi, ilişkili çeşitli mutasyon tiplerini aynı anda tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. Strip testi olarak da bilinir. Bu yaklaşım, bir nokta veya büyük bir delesyon/duplikasyon mutasyonu olmasına bakılmaksızın yaygın görülen mutasyonların eşzamanlı analizini yapmamızı sağlar. Bu test, spesifik DNA problarının bir strip üzerinde sabitlenmesini, daha sonra bu probların PCR yöntemiyle biyotinlenmiş hasta DNA'sı ile hibridize edilmesini, ardından hibridizasyon gerçekleşen dizilerin enzimatik renk reaksiyonu ile çıplak gözle kolayca görülebilir hale getirilerek tespit edilmesi basamaklarını içerir. Stripler, dünyanın farklı coğrafi bölgelerindeki popülasyona özgü mutasyon spektrumuna göre tasarlanabilir. Şekil 3'te ticari bir şirket (ViennaLab Diagnostics) tarafından α-talasemi için tasarlanmış bir strip testi örneği görülmektedir. Vakalar, bu strip testi kullanılarak α-globin genlerinin bilinen ve yaygın görülen 21 mutasyonu için değerlendirilebilir. Bu testi gerçekleştirebilmek için laboratuvarda temel moleküler genetik ekipmanların bulunması yeterlidir. Test sonuçlarının yorumlanması ve raporlanması nispeten kolaydır. Diğer yandan bu test bilinen mutasyonların tespiti ile sınırlıdır. Prenatal/postnatal tanı laboratuvarlarında RDB analizine dayanan strip testinin, bu teste dâhil edilmeyen diğer mutasyonların saptanmasına ve ayrıca henüz tanımlanmamış yeni mutasyonların tespit edilmesine imkân veren diğer tekniklerle desteklenmesine gereksinim vardır [7, 19].

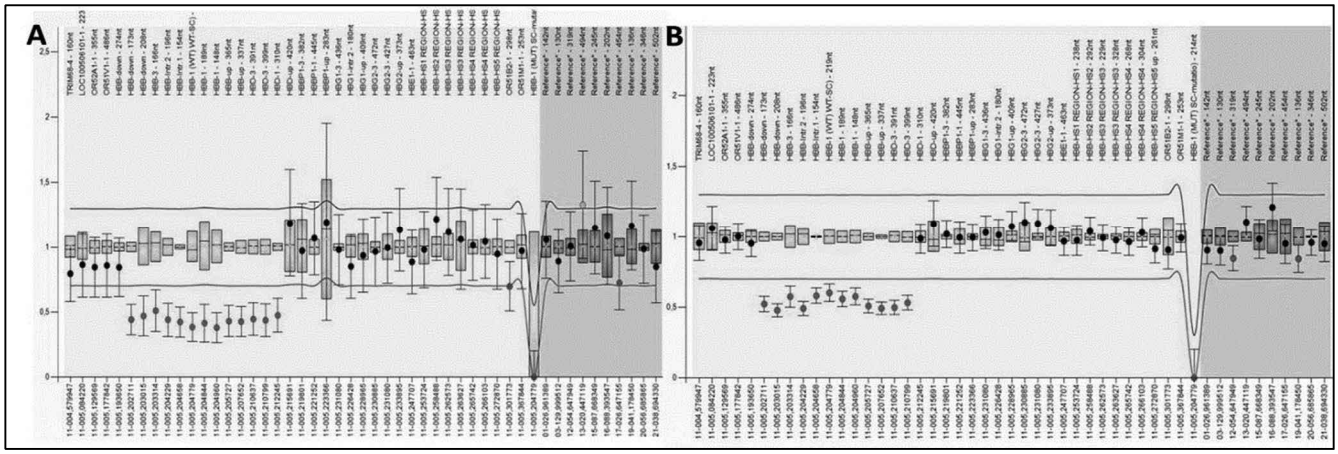



***Şekil 3.*** *ViennaLab Diagnostics şirketi tarafından α-talasemi için tasarlanmış reverse dot blot hibridizasyonu yöntemine dayanan bir strip testi örneği.*

## Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA)

MLPA, talasemilerle ilişkili olabilen α-globin veya β-globin genlerini ilgilendiren büyük delesyonları ve duplikasyonları tespit edebilen bir tekniktir. Bu tekniğin, RDB ve gap-PCR gibi konvansiyonel teknikler uygulandıktan sonra çözülmemiş olgularda bilinen ve bilinmeyen delesyon ve duplikasyonları bulduğu kanıtlanmıştır. MLPA tekniği bir PCR cihazı ve kapiller elektroforez sistemini gerektirir [20, 21]. MLPA yöntemi, izole edilmiş DNA'nın denatürasyon adımı ile başlar. DNA, denatürasyonu takiben test kitinde mevcut olan MLPA problarının bir karışımı ile hibridize edilir. MLPA prob karışımı içindeki iki prob bitişik konumdaki hedef dizilere hibridize olduğunda, bir sonraki ligasyon adımı sırasında birbirine bağlanabilir. Bir sonraki basamakta PCR reaksiyonu sırasında ise sadece birbirine bağlanmış olan problar çoğaltılabilir. Çoğaltılmış PCR ürünleri kapiller elektroforez kullanılarak ayrılır. Spesifik bir yazılım kullanılarak kapiller elektroforez sonuçları

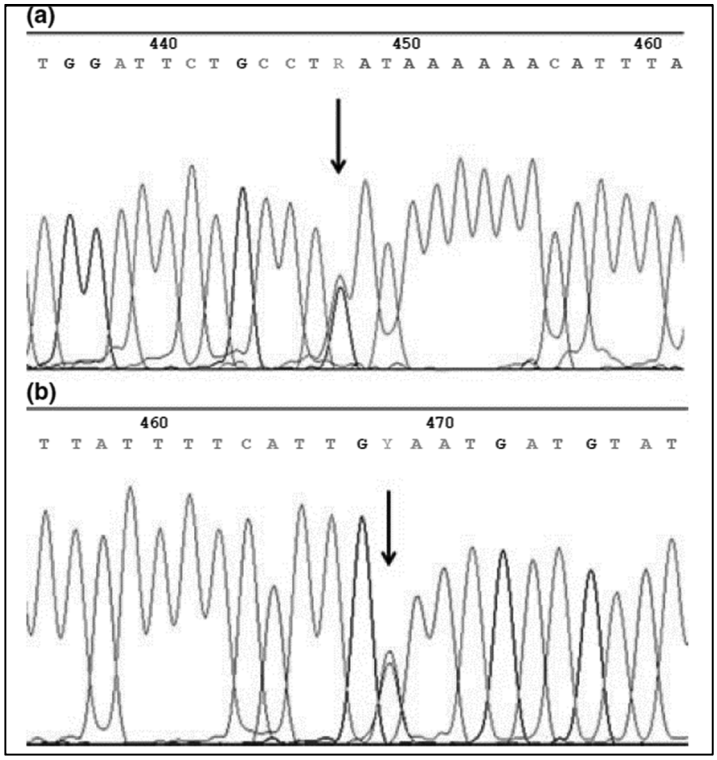
analiz edilir ve böylelikle ilgili bölgedeki daha önce karakterize edilmiş veya edilmemiş tüm delesyon ve duplikasyonlar tespit edilebilir. MLPA, delesyon veya duplikasyonların belirlenmesinde avantajları olan çok yönlü bir tekniktir, ayrıca nokta mutasyonları ve hatta metilasyon durumu da özel olarak tasarlanmış MLPA testleri ile tespit edilebilir. β-globin gen kümesi içerisinde β-globin genini de içine alan büyük bir bölgenin kaybıyla sonuçlanan Türk tipi inversiyon-delesyon (δβ)o-talasemi mutasyonu için heterozigot bir olgu ve benzer özelliklere sahip Sicilian (δβ)o-talasemi mutasyonu için heterozigot bir olgunun MLPA sonuçları Şekil 4'te gösterilmektedir [22].




***Şekil 4.*** *β-globin gen kümesi için gerçekleştirilmiş MLPA analizi sonuçları. A) Türk tipi inversiyon-delesyon (δβ)o-talasemi mutasyonu için heterozigot olgu, B) Sicilian (δβ)o-talasemi mutasyonu için heterozigot olgu [22].*

## DNA Dizi Analizi

Sanger yöntemiyle DNA dizi analizi ve yeni nesil dizileme (NGS) veya hedeflenmiş büyük ölçekli dizileme teknikleri hemoglobinopatiler ve talasemiler ile ilişkili spesifik nokta mutasyonlarını veya küçük delesyonları/duplikasyonları tanımlamak üzere globin genlerinin DNA dizilerini analiz etmek için kullanılabilir [23]. Sanger sekanslama hemoglobinopatilerde ve talasemilerde çok daha yaygın olarak kullanılan bir teknik iken, NGS ve büyük ölçekli dizileme teknikleri yüksek maliyeti ve α-talasemi ile sınırlı olması nedeniyle daha az yaygındır [6, 24]. Bununla birlikte, NGS karmaşık vakaların çözümünde avantajlar sunabilir [25]. Sanger dizileme, genetik tanıda güçlü ve güvenilir bir DNA analiz yöntemidir. β-globin geninin heterozigot formdaki iki yeni mutasyonunu gösteren örnek Sanger DNA dizi analizi sonuçları Şekil 5'te gösterilmektedir. β-talasemilerin ve hemoglobinopatilerin çoğunluğu nükleotid değişimleri, küçük delesyonlar veya duplikasyonlardan kaynaklanmaktadır ve β-talasemilerin sadece bir kısmının β-globin geninin büyük bir bölümünü veya tamamını etkileyen büyük delesyonlardan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Öte yandan, çoğu α-talasemi, reverse dot blot analizi, Gap-PCR, MLPA ve ayrıca array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (array-CGH) yöntemleriyle tespit edilebilen bir veya daha fazla HBA geninin delesyonundan kaynaklanmaktadır [26]. Büyük delesyon/duplikasyon mutasyonları dışında, doğrudan gerçekleştirilen DNA dizi analizi hem bilinen hem de bilinmeyen mutasyonları tespit etmek için altın standart bir tanı yöntemidir [6]. α-globin ve β-globin genlerindeki genetik varyantların çoğunun klinik önemi iyi anlaşılmıştır. Bu tekniğin doğası gereği, test sonuçlarının yorumlanmasında zorluklar yaratabilecek nadir yeni genomik varyantları bulmak için hâlâ az da olsa bir şans vardır. Yeni bir varyant bulunduğunda, klinik anlamlılığını öngörmek için kullanılabilecek standart algoritmalar vardır. Bunun dışında doğrudan DNA dizileme özellikle β-globin gen analizi için çok uygun bir yöntemdir [27-30]. α-talasemiler için doğrudan DNA dizi analizine geçilmesi yaklaşımı, mutasyon profili ve α-globin genlerinin PCR yöntemiyle çoğaltılmasındaki dizi benzerliklerinden kaynaklanan zorluklar nedeniyle diğer yöntemlere tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir [10].




***Şekil 5.*** *β-globin geninde Sanger DNA dizi analizi yöntemiyle saptanmış olan heterozigot formdaki iki yeni mutasyon [29].*

## Array-Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (Array-CGH)

Array tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Array-CGH), genom çapında kopya sayısı değişimlerini test eden bir yöntemdir. Deney prosedürüne göre; test ve kontrol örneklerinden gerçekleştirilen DNA ekstraksiyonlarını takiben, test ve kontrol DNA örnekleri farklı floresan renkteki boyalarla işaretlenir. Test ve kontrol DNA'ları daha sonra karıştırılır ve cam yüzeye sabitlenmiş problarla hibridize edilir. Son olarak, floresan sinyal yoğunlukları bir görüntüleme sistemi tarafından ölçülür, can yüzeye sabitlenmiş problara hibridize edilmiş test ve kontrol örneklerine ait floresan sinyallerinin oranı belirlenir. Böylece, kontrol genomuna kıyasla test genomunda ilgilenilen dizilerin göreceli kopya sayısı array-CGH tekniği ile tespit edilmiş olur [31]. β-globin gen kümesindeki büyük delesyonlar; β-talasemi, δβ-talasemi, $^{A}\gamma\delta\beta$-talasemi ve delesyona uğrayan bölgenin kapsamına göre kalıtsal fetal hemoglobinin kalıcılığına (HPFH) neden olabilir [32]. Bu delesyonların bazıları daha yaygın ve tekrarlayan tipte iken bazıları ise çok daha nadirdir. Teknik yetersizlikler nedeniyle bu tarz mutasyonların çeşitliliği ve sıklıkları çoğu ülke için henüz ortaya konabilmiş değildir. Delesyon ve duplikasyonların DNA zinciri üzerindeki kırılma noktaları biliniyorsa gap-PCR yöntemiyle tespit edilebilirler. MLPA ise delesyon ve duplikasyonların DNA zinciri üzerindeki kırılma noktaları bilindiği ya da bilinmediği her iki durumda da kullanılabilir. α-globin genini ilgilendiren büyük delesyonlar/duplikasyonlar için revers dot blot hibridizasyon testine ek olarak gap-PCR ve MLPA gibi stratejiler de kullanılabilir [26]. Öte yandan, α-globin gen kümesinde daha yaygın olduğu bilinen gen duplikasyonlarının tespit edilmesi daha zordur. Array-CGH, talasemilerde büyük delesyonların tespitine ilave olarak duplikasyonların karakterizasyonu için de oldukça kullanışlı bir tekniktir. MLPA veya array-CGH yöntemiyle tespit edilen daha önce tanımlanmamış olan büyük delesyon/duplikasyonların karakterizasyonu için, DNA zinciri üzerindeki kırılma noktalarını içine alacak şekilde bölgenin PCR'la çoğaltılması ve Sanger DNA dizileme tekniği ile kesin kırılma noktalarının belirlenmesi gerekir.

Hemoglobinopatiler ve talasemilerdeki klinik ve genetik heterojenite nedeniyle ARMS, HRMA, Reverse Dot Blot (RDB), Gap-PCR, MLPA, DNA dizi analizi ve array-CGH tekniklerini içeren çeşitli moleküler test yaklaşımları genetikçiler tarafından bu hastalık gruplarında temel tanı araçları olarak kabul edilmektedir. Yukarıda belirtilen moleküler testlere ek olarak, tanısal test teknolojisinde devam

eden araştırmalar ve ilerlemeler sayesinde hemoglobinopatiler ve talasemiler için yeni moleküler tanı testleri geliştirilmeye devam etmektedir. Son zamanlarda geliştirilen üçüncü kuşak dizileme (TGS), droplet-dijital PCR veya diğer modifiye PCR testleri gibi DNA analiz teknolojileri validasyon çalışmalarını takiben yakın gelecekte yeni tanı testleri olabilir [23, 33-35].

Tanı ve tarama testleri; hedefleri, zamanlamaları ve hedeflenen nüfusları bakımından farklılık gösteren sağlık hizmetlerinde kullanılan önemli tıbbi testlerdir. Hemoglobinopati ve talasemilerin tanısında ve önlenmesinde önemli rol oynayan tanı ve tarama testleri mevcuttur. Hemoglobinopatiler ve talasemiler resesif durumlar olarak bilindiğinden, taşıyıcıların tanımlanması da önem arz etmektedir. DNA analizine dayalı moleküler yöntemler genel olarak güçlü tanı testleridir. DNA analizleri, diğer genetik hastalıklara benzer bir şekilde hemoglobinopatiler ve talasemilerin prenatal ve postnatal tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılık sunmaktadır. DNA temelli moleküler test yöntemleri sayesinde hastalığın klinik açıdan daha iyi yönetilmesi, etkilenen bireylere ve ailelerine genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanı olanağının sunulması için gerekli olan mutasyon(lar) kesin olarak belirlenebilir. Her moleküler test belirli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle hemoglobinopati ve talasemilerin tanısında uygun moleküler test yönteminin seçilmesi; olguların klinik ve hematolojik bulguları, varsa ailede daha önce belirlenmiş olan genetik bulgular, olgunun ait olduğu popülasyona özgü mutasyon spektrumu, laboratuvarın mevcut altyapı olanakları ve laboratuvarın önceki test deneyimleri gibi birçok faktöre bağlıdır.

## KAYNAKÇA


1. Burmester T, Hankeln T. Function and evolution of vertebrate globins. Acta Physiol (Oxf). 2014;211(3):501-14.
2. Lee JS, Cho SI, Park SS, et al. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. Blood Res. 2021;56(S1):S39-S43.
3. Shafique F, Ali S, Almansouri T, et al. Thalassemia, a human blood disorder. Braz J Biol. 2021;83:e246062.
4. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. Semin Perinatol. 2007; 31(4):254-61.
5. Harteveld CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. Int J Lab Hematol. 2022;44 Suppl 1(Suppl 1):28-36.
6. Sabath DE. The role of molecular diagnostic testing for hemoglobinopathies and thalassemias. Int J Lab Hematol. 2023;45 Suppl 2:71-8.
7. Ibrahim Keser, Türker Bilgen, Osman Alphan Kupesiz, et al.Investigation of Alpha Globin Gene Mutations by Complementary Methods in Antalya. Eastern Journal of Medicine. 2021;26(1):117-22.
8. Calzolari R, McMorrow T, Yannoutsos N, et al. Deletion of a region that is a candidate for the difference between the deletion forms of hereditary persistence of fetal hemoglobin and deltabeta-thalassemia affects beta- but not gamma-globin gene expression. EMBO J. 1999;18(4):949-58.
9. Taher AT, Cappellini MD. Management of non-transfusion-dependent thalassemia: a practical guide. Drugs. 2014;74(15):1719-29.
10. Sabath DE. Molecular Diagnosis of Thalassemias and Hemoglobinopathies: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol. 2017;148(1):6-15.
11. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(9):a011692.
12. Purohit A, Singh K, Kalla AR, et al. Evaluation of beta-Thalassaemia Cases for Common Mutations in Western Rajasthan. Indian J Hematol Blood Transfus. 2021;37(4):684-8.
13. Jalil T, Yousafzai YM, Rashid I, et al. Mutational Analysis Of Beta Thalassaemia By Multiplex Arms-Pcr In Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019;31(1):98-103.
14. Suwannakhon N, Pangeson T, Seeratanachot T, et al. Noninvasive prenatal screening test for compound heterozygous beta thalassemia using an amplification refractory mutation system real-time polymerase chain reaction technique. Hematol Rep. 2019;11(3):8124.
15. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, et al. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. Front Mol Biosci. 2020;7:74.
16. Islam MT, Sarkar SK, Sultana N, et al. High resolution melting curve analysis targeting the HBB gene mutational hot-spot offers a reliable screening approach for all common as well as most of the rare beta-globin gene mutations in Bangladesh. BMC Genet. 2018;19(1):1.
17. Tariq A, Khurshid S, Sajjad M. Evaluation of the High Resolution Melting Approach for Detection of beta-Thalassemia Gene Mutations. Hemoglobin. 2021;45(1):20-4.
18. Bilgen T, Altiok Clark O, Ozturk Z, et al. Gap-PCR Screening for Common Large Deletional Mutations

of beta-Globin Gene Cluster Revealed a Higher Prevalence of the Turkish Inversion/Deletion (del-tabeta)0 Mutation in Antalya. Turk J Haematol. 2016;33(2):107-11.
19. El-Fadaly N, Abd-Elhameed A, Abd-Elbar E, et al. Accuracy of Reverse Dot-Blot PCR in Detection of Different beta-Globin Gene Mutations. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016;32(2):239-43.
20. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res. 2002;30(12):e57.
21. Lei YL, Sui H, Liu YJ, et al. Molecular and Hematological Characterization of a Novel Translation Initiation Codon Mutation of the alpha2-Globin Gene (ATG>ATC or HBA2: c.3G>C). Hemoglobin. 2019;43(4-5):241-4.
22. Bilgen T. Large Deletional Mutations of the Beta Globin Gene Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics. 2017;2(1):15-20.
23. Jiang F, Zhou J, Zuo L, et al. Utilization of multiple genetic methods for prenatal diagnosis of rare thalassemia variants. Front Genet. 2023;14:1208102.
24. Achour A, Koopmann TT, Baas F, et al. The Evolving Role of Next-Generation Sequencing in Screening and Diagnosis of Hemoglobinopathies. Front Physiol. 2021;12:686689.
25. Suhaimi SA, Zulkipli IN, Ghani H, et al. Applications of next generation sequencing in the screening and diagnosis of thalassemia: A mini-review. Front Pediatr. 2022;10:1015769.
26. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia. Int J Lab Hematol. 2016;38 Suppl 1:32-40.
27. Keser I, Oztas A, Bilgen T, et al. First Observation of Hemoglobin Kansas [beta102(G4)Asn-->Thr, AAC>ACC] in the Turkish Population. Turk J Haematol. 2015;32(4):374-5.
28. 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;40(4):280-2.
29. Bilgen T, Clark OA, Ozturk Z, et al. Two novel mutations in the 3' untranslated region of the beta-globin gene that are associated with the mild phenotype of beta thalassemia. Int J Lab Hematol. 2013;35(1):26-30.
30. Poon KS, Tan KM. Spectrum of pathogenic alterations identified after two decades of HBB gene sequencing for molecular diagnosis of beta-thalassaemias and haemoglobinopathies. Pathology. 2021;53(4):536-8.
31. Kashork CD, Theisen A, Shaffer LG. Prenatal diagnosis using array CGH. Methods Mol Biol. 2008;444:59-69.
32. Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: the Bogazici university experience. Hemoglobin. 2007;31(2):233-41.
33. Zhan L, Gui C, Wei W, et al. Third generation sequencing transforms the way of the screening and diagnosis of thalassemia: a mini-review. Front Pediatr. 2023;11:1199609.
34. Sawakwongpra K, Tangmansakulchai K, Ngonsawan W, et al. Droplet-based digital PCR for non-invasive prenatal genetic diagnosis of alpha and beta-thalassemia. Biomed Rep. 2021;15(4):82.
35. Chumworathayee W, Munkongdee T, Buasuwan N, et al. Diagnosis of alpha-thalassaemia by colorimetric gap loop mediated isothermal amplification. Sci Rep. 2023;13(1):9612.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Türker Bilgen
Adres: Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ-Türkiye 59100.
Güncel Adres: New York Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Temel Bilimler Binası, 15 Dana Road, Valhalla, NY-ABD 10595.
Telefon: +90 (282) 250 1139, +1 (914) 535 9851
Faks: +90 (282) 250 3127
E-posta: tbilgen@nku.edu.tr, tbilgen@nymc.edu

# BÖLÜM 5

# TRANSFÜZYON

**(BU BÖLÜM TÜRKİYE KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON DERNEĞİ VE TÜRK KAN VAKFI ÜYELERİ TARAFINDAN YAZILMIŞTIR)**

# TALASEMİ & GÜVENLİ KAN

*Dr. N. Nuri Solaz[1] MD MSc., İlhan Birinci[2] Uzm. Dr.*
*[1] Türk Kan Vakfı - İstanbul-Türkiye*
*[2] Türk Kızılay Derneği - İstanbul-Türkiye*

## ÖZET

Tanı ve tedavi alanında son yıllarda elde edilen gelişmelere rağmen "güvenli kan" talasemi hastalarının yaşam süresi ve kalitesi için önemini hâlâ korumaktadır. Kan bankacılığı alanında görülen ilerlemelerin sonucu olarak talasemi hastaları geçmişle kıyaslandığında daha kolay, güvenli ve sürekli kan temin edebilmektedirler. Böylelikle yaşam kaliteleri ve süreleri konusunda da olumlu yönde gelişmeler görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler**: Talasemi, güvenli kan

## GİRİŞ

Talasemi hastaları yaşamlarını sürdürebilmek için kan nakline bağımlıdırlar. Tıbbi alandaki gelişmeler sonucunda Talasemi tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilse bile hâlâ "güvenli kan" yaşam süresi ve kalitesi için önemini korumaktadır. Kan transfüzyonunun ilk dönemlerinde kanın herhangi bir zararı olabileceği bilinmediğinden kan bağışçısının özelliklerinden çok sayısına önem verilmiştir. Yani "kan bağışçısı" değil "kan bağışı" hedeflenmiştir. Aile bireyleri ve/veya yakınları o dönemde hastalar için en temel kan bağışçıları olmuştur.

Kan bağışı sonrası kanda yapılan testlerdeki gelişmeler sonucunda kan ile ilgili riskler dramatik olarak azalsa bile "güvenli kan "açısından gönüllü kan bağışçısının önemi hâlâ devam etmektedir. Bu noktada kan bağışçısı kazanımı ve korunması konusunun ciddiyetle ele alınması gerekmektedir.

Kan bağışı sadece tıbbi ve teknik konularla değil aynı zamanda sosyoloji ile de çok yakından bağlantılıdır. Bu durum kan bağışının ilk günlerinden beri bilinmekle birlikte sosyolojik yönü de içine alan ilk bağışçı sınıflandırma çalışması bir İngiliz sosyoekonomist olan Prof. Richard Titmus (London School of Economics) tarafından 1970 yılında "Hediye İlişkisi (The Gift Relationship)" adlı kitapta ele alınmıştır [(1)]. Titmuss kan bağışçısını sosyolojik olarak 8 ana tipe ayırarak incelemiştir. Bu tiplerin ana tanımlamaları aşağıda belirtilmektedir;

Tip A (paralı bağışçı) Kanını piyasa durumuna göre belirlediği bir bedel karşılığında satan kişiyi tanımlar

Tip B (profesyonel bağışçı) Para veya izin gibi ödülü almak için düzenli aralıklarla kanını satan kişiyi tanımlar

Tip C (paralı veya yönlendirilmiş bağışçı) Kanını satan ancak para olmasa da kanını verebileceğini belirten kişiyi tanımlar

Tip D (sorumluluk bedeli bağışçısı) Kendisine kullanılan kanı için kendisinden belli bir para alınan kişinin bu parayı ödememek veya geri almak için kendisinin kan vermesini veya verecek birini bulması durumunda kan veren kişiyi tanımlar.

Tip E (aile kredi bağışçısı) İleride kendisi veya ailesine kan gerektiğinde kan bulabilmek için önceden belli aralıklarla (en az yılda 1 kez) kan bağışlayan kişiyi tanımlar.

Tip F (zorunlu kan bağışçısı) Bulunduğu sosyal konum gereği kendisinden kan bağışlaması istenildiğinde reddedebilme şansı olmayan kişiyi tanımlar.

Tip G (ödüllendirilmiş bağışçı) Kan bağışı karşılığında para dışında verilen ödülü alabilmek için kan bağışında bulunan kişiyi tanımlar.

Tip H (gönüllü toplumsal kan bağışçısı) Teşvik edici ödül, para ve baskı olmaksızın tamamen kendi özgür iradesi ile kan bağışlayan kişiyi tanımlar.

1970'ten günümüze kadar kan bağışçı tiplerinin terminolojik açıdan tanımlanması konusunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılanlar ise konuyu hemen hemen aynı bakış açısından (karşılık) ele alan farklı çalışmalar olmaktan öte gidememiştir. Bunlardan bir tanesi de Dünya Sağlık Örgütünce (DSÖ) yapılmış olandır ve kan bağışçısını "karşılık" kavramını esas alarak 3 ana başlık altında ele almaktır. Bunlar;

a) Ticari kan bağışçısı; para veya kolaylıkla paraya çevrilebilecek ödül için kan veren kişi

b) Takas kan bağışçısı; kendisi veya yakını için gerekli kanı alabilmek için kan veren kişi

c) Gönüllü kan bağışçısı; özgür iradesi ile hiçbir ödül beklemeksizin kan veren kişi

Günümüzde Türk Kızılay'ı (TK) Avrupa Birliğince de kabul gören ve aşağıda belirtilen bir donör terminolojisini rutin uygulamalarında esas almaktadır [(2)].

1) İlk Bağışçı; daha önce hiç kan bağışı geçmişi olmayan, ilk kez kan bağışında bulunan bağışçı

2) Düzenli Bağışçı; son 24 ay içerisinde en az iki kez kan bağışında bulunmuş bağışçı (Son kan bağışı bir önceki kan bağışından en fazla 12 ay önce yapılmış olmalı ve ilk kan bağışı ile son kan bağışı arasında 24 aydan fazla zaman olmamalıdır).

3) Geciken (Suskun) Bağışçı; son 24 ay içinde en az bir kez kan bağışı yapmış fakat son 12 ay içinde kan bağışı yapmamış bağışçı

4) Eylemsiz (Etkin Olmayan) Bağışçı; daha önceden en az 1 kez kan bağışı yapmış fakat son 24 ay içinde kan bağışı yapmamış bağışçı

5) Geri Dönen Bağışçı; daha önceden kan bağışı yapmış fakat son 12 ay içinde 1 kez kan bağışı yapmış bağışçı

Dünyada olduğu kadar ülkemizde de kan bağışçı tiplerinin terminolojisinin olabildiğince açık ve farklı yönlerden tanımlanmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu açıdan bakıldığında bu

makalenin yazarları tıbbi, teknik, sosyolojik, ekonomik ve tarihsel şartları altında kan bağışçı tiplerini beş ana başlık altında ele almanın doğru olacağını düşünmektedir. Bunlar;

I) Bağış uygulaması tipine göre; tam kan bağışçısı, aferez bağışçısı

II) Kullanacak kişiye göre; allogeneik kan bağışçısı, otolog kan bağışçısı

III) Sosyal yapısına göre; sivil kan bağışçısı, asker kan bağışçısı, akraba kan bağışçısı, takas kan bağışçısı, yönlendirilmiş kan bağışçısı, yürüyen kan bağışçısı, göçmen kan bağışçısı, gönüllü kan bağışçısı, ödüllendirilmiş kan bağışçısı, sürekli gönüllü kan bağışçısı, sürekli, sorumlu gönüllü kan bağışçısı

IV) Tarihsel incelemeye göre; kadavra kan bağışçısı

V) Diğer; kanını satanlar şeklinde sıralanabilir.

Özetle günümüzde tüm Dünya'da kabul görmüş en güvenilir kan bağışçısı "gönüllü kan bağışçısı" olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gönüllü kan bağışçısı kazanımı ve korunması için bugüne kadar birçok yöntem denenmiştir. Kan temini ile görevlendirilmiş oluşumların mutlaka "Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması Birimi" adı altında özel bir yapılanmaya gitmesi en iyi sonuçları veren yöntem olmuştur. Bu yöntem zahmetli, masraflı ve kolay bozulabilen bir yöntem olmakla birlikte gerekli ciddiyetle ele alınır ve bu ciddiyet sürdürülürse en etkin sonuçların alınması kesindir. Bunun Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de örnekleri vardır. Örneğin ülkemizde TK 1974 yılında Donör Organizasyon Birimini kurmuş, bu birim başarılı işler yapmış ancak ilk başlarda gösterilen ilgi ve destek kesilince bu birim etkisizleşmiş ve sivil kan bağış oranı düşmüştür.

Etkin bir "Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması Birimi" için yapılması zorunlu başlıca eylem biçimleri aşağıda başlıklar halinde ele alınmaktadır;

1. Kan temini ile görevlendirilmiş yapılar, ülkedeki konuyla ilgili resmi bürokrasi ve ülke yönetimindeki siyasi karar vericilerin "Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması" fikrine gerekli desteği yeterince ve sürekli olarak vermesi ve bu noktadan hareketle gerçekçi bir "Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması Politikası" belirlenmelidir.
2. Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması Birimi adı altında özel bir yapılanma oluşturulmalıdır.

Bu yapılanmanın gerek duyduğu maddi kaynak yeterince ve sürekli olarak temin edilmeli, bu birim hizmet verilen tüm bölgelerde bölgenin yapısına uygun bir şekilde oluşturulmalıdır.

3. Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması Birimi için "Kan Bağışçısı Kazanım ve Korunması Personeli" adı altında (veya benzer anlamlı başka bir tanımlamada) özel bir çalışan tipi oluşturulmalıdır. Bu personelin eğitimi, sosyal, fiziksel, vb. özellikleri yapacağı işle uyumlu olmalıdır. Ayrıca bu personele hizmet vereceği alanla ilgili özel bir eğitim verilmeli bu eğitim farklı şekillerde belirli aralıklarla yenilenmelidir. Bu personelin özlük hakları çalışanların sürekliliğini ve başarılarını olumlu yönde motive edecek şekilde belirlenmeli, yetkileri ve hakları detaylı olarak tespit edilerek resmileştirilmelidir.
4. Kan Bağışçısı Kazanımı & Korunması Birimi çalışmalarını aşağıda belirtilen 3 ana başlık halinde düzenlemelidir;

I-Kısa Vadeli Hedefler: Mevcut durumun değerlendirilmesi SWOT analizi veya benzeri bir çalışmanın yapılması

II-Orta Vadeli Hedefler:

a. Hedeflenen yıllık kan bağış miktarının belirlenmesi ve bu hedefe ulaşabilmek için gerekli yol haritasının oluşturulması
b. Hedefe ulaşmak için kullanılacak araç, yöntem, vb. belirlenmesi örneğin konvensiyonel medya, dijital medya, ilgi çekici promosyon materyalleri, görsel materyaller, vb. hazırlanması
c. Gönüllü kuruluşlar, resmi devlet birimleri, yerel yönetim birimleri, üniversiteler, sanayi ve endüstriyel kuruluşlar, büyük şirketler vb. ile iletişime geçilerek desteklerinin alınması
d. Etkin, sürekli ve güvenilir bir hizmet verebilmek için gerekli alt yapının en yüksek seviyede temini; çağdaş ve cazip kan alım birimlerinin oluşturulması (sabit/mobil), bilgi işlem, kayıt, arşivleme ve takip işlemlerinin en yüksek kalite ve güvenirlilikte tesis edilmesi, vb.

III-Uzun Vadeli Hedefler: Yapılan çalışmaların değerlendirilmesi; varsa eksikliklerin giderilmesi mevcut başarının korunması ve daha ileri düzeye taşınması için planlamaların yapılması. Yeni yöntem ve uygulamaların araştırılması ve hizmete alınması, vb.

**Sonuç:** Tıp alanındaki gelişmeler talasemiklerin yaşam süresi ve kalitesine önemli katkılarda bulunmaktadır ancak bu katkıların oluşabilmesi hâlâ en eski ve en temel tedavi aracına; "güvenli kana" bağımlıdır. Tüm dünyanın üzerinde hem fikir olduğu üzere en güvenli kan "güvenli kan bağışçısından" elde edilen kandır. Güvenli kana ulaşmanın da en etkili yolu iyi planlanmış kan bağış organizasyonlarının gerçekleştirilmesine bağlıdır. Bu durum günümüzde olduğu gibi yakın gelecekte de Talasemikler için yaşamsal öneme sahip olacaktır.

## KAYNAKÇA

1. The Gift Relationship, Vintage Books, 1972. Richard Morris Titmuss
2. Kort W, Veldhuizen I, et al.: Donor Management Manuel (Domaine Project) 2010;72-75

**Yazışma Adresi:**
*Dr. N. Nuri Solaz; Transfüzyon & Kan Bankacılığı Bilim Uzmanı; n.solaz26@yahoo.com
Türk Kan Vakfı
**Uzm. Dr. İlhan Birinci; Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, ilhan.birinci@kizilay.org.tr
Türk Kızılay

# TALASEMİDE KAN BANKASI VE TRANSFÜZYON İLİŞKİSİ

*Prof. Dr. Meral Sönmezoğlu[1], Doç. Dr. Berrin Uzun[2]*
*[1]Yeditepe Üniversite Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Transfüzyon Merkezi- İstanbul-Türkiye*
*[2] İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve Transfüzyon Merkezi -İzmir-Türkiye*

## ÖZET

Talasemi, globin zincir sentezinin azaldığı veya bulunmadığı bir grup hemoglobin bozukluğudur ve niceliksel bir bozukluk olarak adlandırılır. Bu kalıtsal hemoglobin bozukluğu, otozomal resesif kalıtımla dünya çapında en yaygın tek gen bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Akdeniz, Asya ve Sahra Altı Afrika'nın yanı sıra Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi diğer kıtalarda da nüfus göçü nedeniyle görülme sıklığı giderek artmakta ve bu nedenle küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu hastaların hayatta kalabilmeleri için düzenli kan nakline ihtiyaçları vardır. Transfüzyonla ilişkili enfeksiyonların olması, donörün antijenlerine karşı alloantikorların oluşması, farklı derecelerde kan transfüzyon reaksiyonlarının gelişmesi nedeniyle bu hastalar için güvenli kan transfüzyonu bir önceliktir. Bu nedenle talasemi kliniklerinin kan bankaları ile yakın iş birliği içerisinde çalışması gerekmektedir.

Transfüzyon öncesi hemoglobin eşiğinin 9,5 g/dl'yi geçmeyecek şekilde eritrosit süspansiyonları ile düzenli transfüzyon önerilir; bu program, yeterli kemik iliği inhibisyonu ve nispeten düşük demir yükü ile ilişkilidir. Transfüzyonlar genellikle üç ila dört haftalık aralıklarla verilmelidir. Transfüzyonlar önceden planlanmalı ve sabit bir programa göre sürdürülmelidir. Bu, hastaların ve ailelerin programa uyumuna olanak sağlayacak ve yaşam kalitesini artıracaktır. Kalp yetmezliği varsa, transfüzyon öncesi yüksek hemoglobin seviyeleri (10 ila 12 g/dL), her bir ila iki haftada bir verilen daha küçük hacimli transfüzyonlarla korunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Transfüzyon, Yıllık kan ihtiyacı

## GİRİŞ

Talasemi sendromları, bir veya daha fazla globin alt biriminin sentezinin azalmasına yol açan genetik lezyonların neden olduğu heterojen kalıtsal bozukluk grubudur[1]. Beta-talasemi, çok az veya hiç β-globin zinciri sentezlenmemesiyle sonuçlanan dünya çapındaki en önemli hemoglobinopatilerden biridir[1,2]. Beta globin genindeki mutasyon sonucu beta globin üretiminde bozulma, etkisiz eritropoez, azalmış kırmızı kan hücresi (RBC) sağkalımı ve kronik hemolitik anemiye yol açmaktadır[3]. Tedavi edilmediği takdirde, β talasemi major, geniş klinik belirtilere yol açan karmaşık patofizyolojisi nedeniyle yaşamın ilk on yılı içinde ölümcüldür[2]. Beta talasemi majörün geleneksel tedavisi, erken çocukluk döneminden itibaren düzenli kan transfüzyonuna dayanmaktadır[1]. Bu hastalar, erken çocukluk döneminden itibaren ve yaşam boyu transfüzyona bağımlıdır[4]. Transfüzyona bağımli talasemi majör hastalarının sağkalımı, daha iyi tedavilerin kullanılabilir hale gelmesiyle son birkaç on yılda önemli ölçüde iyileşmiştir[5]. Talasemi hastaları için mevcut klinik yönetim, tekrarlanan transfüzyonlara ve ardından demir şelatlama tedavisine bağlıdır[2].

## TALASEMİDE ERİTROSİT TRANSFÜZYONUN ROLÜ

Talaseminin çağdaş yönetiminin odak noktası yaşam boyu sağlık kalitesini sağlamaktır. Talasemi tedavisinde düzenli kan transfüzyonu uygulanmaya başlanmasıyla birlikte talasemi çocukluk çağında ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Birçok ilerlemeye rağmen, dünya genelinde özellikle etkilenmiş bireylerin fazla bulunduğu ülkelerde birçok hastanın düzenli ve güvenli kan nakline erişimi hâlâ sınırlı kalmak-

tadır. Güvenli kanın zamanında tedarik edilememesinin sebepleri olarak; gönüllü karşılıksız kan bağışçılarının azlığı, talasemi konusunda farkındalığın düşük olması, birçok ülkede ulusal kan politikalarının olmaması ve kan hizmetlerinin parçalı olması şeklinde sayılabilir[6]. Görüldüğü gibi öncelikle kanın zamanında tedarik edilmesi ve talebi karşılaması gerekmektedir. Bu durumda, her ülkenin kendi sağlık politikalarının gereği olarak düzenli karşılıksız donör bulması ve kanın temin edilip kullanıma sunulması gerekmektedir.

Talasemik çocuklar transfüzyonun yetersiz olması durumunda çeşitli sorunlarla karşılaşırlar ancak tekrarlanan kan transfüzyonları beraberinde transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların riskini getirir. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV), Hepatit B ve Hepatit C gibi transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir. Dolayısıyla talasemi hastalarında kronik kan transfüzyonu iki ucu keskin bir kılıçtır[7]. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar açısından pek çok ülkede transfüze edilen kan bileşenlerine tarama testleri çalışılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün Güvenli Kan ve Kan ürünleri Rehberinin ikinci modülünde çalışılması gereken testler belirtilmiştir[8]. Ülkemizde ulusal rehbere uygun olarak hepatit B yüzey antijeni, hepatit C antikoru, HIV antikoru, sifiliz testleri zorunlu tarama testleri olarak çalışılmaktadır. Ayrıca talasemi hastası takip rehberine uygun olarak talasemi hastalarına tanı konulduktan hemen sonra Hepatit B, Hepatit C ve HIV taramalarının yapılması ve yıllık Hepatit B, Hepatit C ve HIV serolojisi takibi gereklidir. Genellikle ülkeler, enfeksiyon etkenleri açısından kendi endemik durumlarına göre bu tarama testlerine ek testler çalışabilmektedirler.

Kan, özenle seçilmiş gönüllü, ücretsiz bağışçılardan güvenli bir şekilde toplanmalı ve iyi kurulmuş kalite güvence programlarına sahip özel merkezlerde işlenmeli, test edilmeli, saklanmalı ve dağıtılmalıdır. Kan, eğitimli personel tarafından hastaların yakın takibi ile uygulanmalıdır[11]. Güvenli kanın temin edilebilmesi için ulusal mevzuatlar ve rehberler oluşturulmalı, kullanımları zorunlu tutulmalıdır. Amerikan Hematoloji Derneği, Eylül 2022'de, federal olarak finanse edilen izleme, yeniden dağıtım ve hemovijilans sistemlerinin kurulması ve sürdürülmesine yönelik klinik yönetim ve araştırmaları ele almaya çalışan bir "Güçlü Kan Temini Bildirisi" yayınlamıştır. Daha farklı bağışçıların da bağışçı havuzunun alınmasına odaklanarak uygunluk kriterlerinin ve kamu bilincinin genişletilmesi vurgulanmıştır[12]. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı, Avrupa Birliği'nin "Kan Temin Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Desteği" projesi ile ulusal kılavuzlar yayınlanmıştır. Standartlar "Kanın Uygun Klinik Kullanımı ve Hasta Kan Yönetimi" kılavuzlarına dayanmaktadır.

Talesemi hastalarında transfüzyonun amacı, etkisiz eritropoezi (IE) ve ekstramedüller hematopoezi (EMH) baskılamak için en az yan etkiye sahip en güvenli kan ürününü kullanmaktır. Transfüzyonbağımlı talasemi hastaları (TBT) yılda ≥8 transfüzyona ihtiyaç duyar[13]. TBT için transfüzyonu başlatmak için klinik kriterler, transfüzyon öncesi hedef hemoglobin (Hgb) seviyeleri, transfüzyon sıklığı ve eritrosit (RBC) ürün seçimi konusunda Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Uluslararası Talasemi Federasyonu, İtalya ve Birleşik Krallık tarafından yayınlanan birçok kılavuz bulunmakta ve bunlar arasında da fikir birliği bulunmaktadır[14].

Transfüzyonlar kılavuzlar dâhilinde belirlenmiş hemoglobin değerlerinde ve sıklıkta uygulanmalıdır. Talasemi hastaları için transfüzyon öncesi hemoglobini 9,0 ile 9,5-10,5 g/dL arasında tutmak için transfüzyon sıklığı tipik olarak 2-4 haftada bir olarak uygulanmaktadır. Bu hedefin normal büyümeyi desteklediği, normal fiziksel aktiviteye izin verdiği ve demir birikimini en aza indirirken IE'yi yeterince baskıladığı birçok çalışmada gösterilmiştir[10,15,16]. Bunun yanında eritrosit süspansiyonlarının kabul edilebilir minimum donör hematokrit (Hct) değerinin %50 ile %80 arasında değişebilmesi ve kullanılan farklı antikoagülan saklama solüsyonları nedeniyle transfüze edilecek hacmin belirlenmesi zorlaşmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, PRBC ünitesinin Hct değerine bağlı bir formül kullanılması, donör maruziyeti sayısını ve yıllık eritrosit transfüzyonu ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır[17]. Bu sebeplerle talasemi hastalarında yüksek hematokrit değerine sahip eritrosit süspansiyonlarının kullanılması düşünülmelidir.

Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonu sayısı hastanın büyüklüğüne ve hastanın transfüzyon öncesi durumuna, hipersplenizm derecesi veya önceki transfüzyona beklenmedik veya açıklanamayan bir yanıt olup olmamasına göre belirlenmelidir. Daha küçük, genç hastalarda transfüzyon mL/kg olarak

hesaplanabilir[13]. Yine donör maruziyetini sınırlamak için çoğu hastaya tam ünite verilmelidir[12].

Aferez, aynı hastada kullanılmak üzere bir donörden tek bir toplama işleminde bir üniteye karşı iki ünite alınmasına olanak tanır[18]. Eritrositoferez (otomatik kırmızı hücre değişimi) ile elde edilen eritrosit süspansiyonun kullanılmasıyla ilgili olarak, orak hücre hastalarındaki kadar fayda sağladığını gösteren iyi bir veri olmamakla birlikte, donör maruziyetini kısıtlaması açısından düşünülebilir[19,20]. Donör kaynaklı enfeksiyonlara maruz kalmasını ve alloantikor oluşumunu azaltır. Bununla birlikte, donörün başlangıç hematokrit düzeyinin daha yüksek olması gereği ve donörün sık bağış yapamaması sınırlayıcı faktörlerdir. Ayrıca aferez işlemi donör için daha invazivdir ve her iki ünitenin de aynı hastaya gitmesini sağlamak için daha fazla koordinasyon gerektirir[18]. Ayrıca tam kan bağışına göre maliyeti daha yüksektir. Kullanımı istisnai durumlarla sınırlandırılmalıdır[19,20].

## ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARININ SAKLANMASI

Eritrosit süspansiyonları pıhtılaşmanın önlenmesi ve metabolik bütünlüğün korunması için antikoagülan koruyucu solüsyonlarda saklanmaktadır. Tüm saklama solüsyonlarında sodyum sitrat, sitrik asit ve glukoz bulunur ve 21 gün saklanabilir. Bazılarında ek olarak adenin, guanozin ve fosfat da bulunur ve saklama süresi 35 ila 42 gün arasındadır[21]. Tüm bu saklama solüsyonları transfüzyon sonrası ortalama 24 saatlik hayatta kalma süresinde transfüze edilen hücrelerin >%75'ine ulaşmaktadır. Gerçek yarılanma ömrü rutin olarak test edilmemektedir. 2,3-BPG (diğer adıyla 2,3-DPG) saklama sırasında bozulur ancak transfüzyondan sonra hızla yenilenir[22]. Mümkünse TDT hastaları için 2 haftadan daha kısa süre saklanan üniteler kullanılmalıdır[13]. Talasemi hastalarında yeterli oksijenizasyonu sağlamak ve transfüzyon sıklığını azaltabilmek amacıyla mümkün olan en taze kanın kullanımı tercih edilmelidir. Kanın saklama süresini uzatmak amacıyla eritrosit süspansiyonlarına SAG-M ek solüsyonu eklenmektedir. Talasemi hastalarında transfüzyonda kullanılacak eritrosit süspansiyonunun CPD-A ile hazırlanmışsa en çok 7, diğer solüsyonlarla hazırlanmışsa (örn. SAG-M) en çok 14 günlük olması önerilir. Ancak uygun kan bileşeninin bulunmaması ve transfüzyonda kabul edilemez bir gecikmeye yol açması halinde daha uzun süredir saklanan kanlar da kullanılabilir[10].

Eritrosit süspansiyonlarında, lökositlerin neden olduğu transfüzyon ile ilişkili birçok reaksiyonun önlenmesi için kritik eşik olan ünite başına lökosit sayısının litrede $1x10^6$ altına indirilmiş olması gerekmektedir[10,23]. Bu istenmeyen reaksiyonlar arasında febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNHTR), insan lökosit antijeni (HLA) alloimmünizasyonu ve sitomegalovirüs (CMV) gibi transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar yer almaktadır. Lökositlerin filtrasyonu aynı zamanda Creutzfeldt-Jakob hastalığının yaygın olduğu ülkelerde bu hastalığın bulaşmasını da azaltacaktır. Lökosit filtrasyonu için birden fazla yöntem olmakla birlikte kanın depolama öncesi filtrasyonu tercih edilen yöntemdir[24]. Rutin olarak eritrosit süspansiyonlarının lökofiltrasyonu hem talasemi hem de diğer transfüzyon yapılan hastalar için sıklıkla karşımıza çıkan transfüzyona bağlı advers etkilerin önlenmesinde çok önemli bir yöntemdir.

## ÖZEL HASTA POPÜLASYONLARINDA KAN BİLEŞENLERİ

CMV negatif kan ürünleri, CMV negatif olan veya CMV durumu bilinmeyen gebe hastalar için endikedir[25]. Talasemi hastaları için de bu kriter geçerlidir.

Eritrosit süspansiyonlarının yıkanması, İmmünoglobulin A (IgA) eksikliği (önceden oluşmuş IgA antikoru) olan ve tekrarlayan, şiddetli ürtikeryal alerjik reaksiyonları olan hastalarda (premedikasyona rağmen) endikedir. Allerjik reaksiyona neden olan plazma proteinlerini yıkama işlemiyle uzaklaştırır. Yıkanmış eritrosit süspansiyonları 24 saat içinde transfüze edilmelidir. Yıkama işlemiyle önemli miktarda eritrosit kaybı olacağından transfüzyon sonrasında hastalarda Hgb'nin daha düşük olmasına neden olur[18]. Bu nedenle kesin endikasyonu olan durumlar dışında yıkanmış eritrosit süspansiyonu talasemi hastalarında kullanılmamalıdır.

Işınlama işlemi, yalnızca T-hücresi işlev bozukluğu olan hastalarda endikedir (örn. Hodgkin lenfoma veya kemik iliği nakli için tedavi gören hastalar). Transfüzyon sonrası eritrosit miktarında yeterli yükselme olmaması ve hücre içi potasyum akış hızının artması nedeniyle rutin olarak uygulanmamalıdır[18]. Bu nedenle endikasyonu olan durumlar

dışında ışınlanmış ürünler talasemi hastalarında kullanılmamalıdır.

Sık kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan talasemi hastaları enfeksiyon bulaşı açısından da risk altındadırlar[26]. Ulusal Kan Ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberinde, kan bağışçısına ve kan bileşenlerine uygulanması gereken mikrobiyolojik tarama ve doğrulama testlerini ve bu testlerin çalışma yöntemleri ile kalite kontrol gereklilikleri belirlenmiştir[27]. Ülkeler bazında kan bankacılığı anlamında ulusal rehberlerin oluşturulması ve kullanımı ile yeni teknolojik gelişmelerle daha iyi tarama testlerinin kullanılması ile birlikte transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların oranı çok düşüktür[26]. Bununla birlikte sık kan transfüzyonu alan talasemi hastalarında bu riskleri daha aza indirmek açısından hastaların hepatit B, hepatit C ve HIV taramalarının transfüzyon tedavisine başlanmadan önce yapılması ve yıllık taramaların tekrarlanması gerekmektedir[10].

Dondurulmuş eritrosit süspansiyonları olağandışı eritrosit antikorlarına sahip olan veya allo-antikor oluşturmadan önce yaygın eritrosit antijenlerinin eksik olduğu bilinen hastalar için kullanılabilir[11]. Kriyoprezerve edilmiş eritrositler toplandıktan sonraki 7 gün içinde dondurulur, yüksek gliserol bazlı kriyoprezervan kullanılarak elektrikli dondurucuda -60 ila 80°C'de veya düşük gliserol yöntemi kullanıldığında buhar fazlı sıvı nitrojen içinde -140 ila 150°C'de saklanır. Bu ünitelerin ne kadar süreyle saklanabileceğine dair net bir kanıt yoktur (Amerika Ulusal Sağlık Servisi 30 yıla kadar saklamaktadır). Raf ömrü, eritrositlerin açık (1 gün) veya kapalı sistemde (7 gün) yıkanmasına ve bir salin veya saklama solüsyonu içinde yeniden süspanse edilmesine bağlıdır. Çözdürme ve yıkama sonrasında RBC'lerin yaklaşık %20'si kaybolmaktadır[18]. Endikasyonu olan talasemi hastalarında dondurulmuş eritrositlerin kullanımı düşünülebilir.

Neosit transfüzyonları (genç eritrositlerden zengin kan nakli yapılması), transfüzyon gereksinimlerini bir miktar azaltabilir, ancak donör maruziyetlerinin sayısını ve maliyeti artırır[18].

## TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Kan transfüzyonu, talasemi hastaları için yaşam kurtaran bir tedavi olması yanında bir çok riski de barındırır, bunlardan biri trombosit ve eritrosit alloimmünizasyonudur[28,29] ve talasemi hastalarının yönetiminde önemli bir klinik zorluk oluşturur[3,30]. Tekrarlayan transfüzyonlarla farklı kan grubu maruziyeti anti-eritrosit antikorları (alloantikorlar ve/veya otoantikorlar) üretir[1]. Alloantikorlar uygun çapraz karşılaştırma ile uyumlu kan ürünü bulma sürecini zorlaştırabilir. Otoantikorların eş zamanlı varlığı bu tehlikeleri daha da karmaşık hale getirebilir[30]. Bununla birlikte, anti-eritrosit alloantikorları ve otoantikorlarının gelişimi, transfüze edilen eritrositlerin in-vivo sağkalımını önemli ölçüde kısalttığı için güvenli transfüzyonları sınırlamaktadır[3,30]. Eritrosit otoantikorları daha az sıklıkta ortaya çıkmasına rağmen hemolize ve çapraz karşılaştırma testlerinde zorluklara neden olabilirler. Eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon, transfüzyon ihtiyacını artırır ve transfüzyon tedavisini önemli ölçüde karmaşık hale getirebilir. Bazı alloantikorlar hemolize yol açar ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. Çoğunlukla klinik olarak önemsiz antikorlar oluşur[1].

Alloimmünizasyon yani alloantikor oluşumu, donör ve alıcı popülasyonunun homojenlik derecesine bağlı olarak merkezler arasında büyük farklılıklar gösterir[11]. Transfüzyona bağımlı talasemi majör hastalarında gözlenen alloimmünizasyon ve otoimmünizasyon oranları oldukça değişkendir ve genel popülasyondan farklıdır. Bununla birlikte, çoğu rapor çoğunlukla transfüzyona bağımlı talasemi majör çocuk hastalarına dayanmaktadır ve yetişkin hastalarındaki oranlar hakkında daha az veri mevcuttur[3]. Transfüzyon açısından klinik öneme sahip antikorlar transfüzyon sonrasında eritrosit yaşam süresini kısaltan antikorlardır. Bunlara Rh, KEll, Duff, Kidd antikorlarıdır[31]. Alloantikorlardan anti-E, anti-c ve anti-Kell, talasemi hastalarında bulunan antikorların %90'ını oluşturur. Buna ek olarak, özgüllüğü tanımlanamayan sıcak veya soğuk antikorlar da gelişebilir. Talasemili tüm hastalarda taramada en azından ABO, CcDEe ve Kell için genişletilmiş eritrosit antijen tiplemesi yapılmalıdır[11,32]. Ulusal Talasemi Tanı ve İzlem Rehberinde de, hastanın kan grubu (A, B, O), Rh subgrupları (C,c,D,e,E) ve Kell antijeni şeklinde geniş bir panelde taranarak belirlenmesi, alloimmünizasyonu önlemek için tüm eritrosit transfüzyonlarının kan grubu, subgrup ve Kell uygun kanla yapılması ve her bir kan ünitesi için çapraz karşılaştırma (cross-match) yapılması gerektiği belirtilmiştir[10].

Alloimmünize hastalarda otoimmünizasyon riskinin de arttığı unutulmamalıdır. Bunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Olası mekanizma alloantikorlar transfüze edilen eritrositlere bağlanarak antijenin epitop içinde karışıklıklara yol açarak otoantikor yapımını uyarmasıdır[31]. Transfüzyon ile antikor yapımı arasındaki ilişki nedeniyle talasemi hastaları gibi sık transfüzyon uygulanacak hastalarda transfüzyon tedavisine başlamadan önce antikor tarama ve tanımlama mutlaka yapılmalıdır[31].

## TRANSFÜZYON TEDAVİSİNE BAŞLAMA KRİTERLERİ

Talasemi hastalarında kan bankalarında, her transfüzyondan önce yeni antikorlar için bir tarama ve indirekt antiglobulin testi yapılmalıdır. Antikor taraması ve transfüzyon penceresi mümkünse <72 saat olmalıdır, ancak bazı merkezlerde bu süre 7 günden daha aza uzatılmıştır. Antijen testinin, antikor oluşumunun ve herhangi bir reaksiyonun geçmiş kayıtları tutulmalı ve hasta farklı yerlerde transfüze ediliyorsa hastayla ve diğer merkezlerle paylaşılmalıdır[11]. Hastalara kimlik kartı gibi kartların oluşturulması ya da teknolojinin gelişmesiyle birlikte bu bilgilerin akıllı telefon uygulamaları ile saklanması ve kullanılması düşünülebilir. Ancak talasemide transfüzyon komplikasyonları hakkında hasta bilgisi üzerine yapılan bir çalışmada, hastaların transfüzyon verilerinin saklanması ve dağıtılması için kimlik kartı veya akıllı telefon uygulaması kullanmak yerine ulusal bir kayıt sisteminin geliştirilmesini destekledikleri bulunmuştur[33].

Tüm hastalar için transfüzyona başlamadan önce, transfüzyon hakkında hastalar bilgilendirilmeli, soru sormasına fırsat tanınmalı, aydınlatıcı açıklama yapılmalı ve hastanın yeterince bilgilendiğinden emin olunmalı ve transfüzyon için onayları alınmalıdır[12,27]. Ayrıca, transfüzyon reaksiyonlarının riskleri ve semptomları ile bunları ne zaman ve nasıl bildirecekleri konusunda eğitilmelidirler[12]. Hasta 18 yaşından küçükse kanuni vasisinden bilgilendirilmiş onam alınmalıdır[10].

Hastanın ve transfüzyonu yapılacak kan ve kan bileşeninin doğru olarak tanımlanması, kanın doğru kişiye verildiğinden emin olunması gerekmektedir. Yanlış kan transfüzyonlarını engellemek için bu karşılaştırmanın hem hekim, hem de transfüzyonu uygulayan hemşire tarafından ayrı ayrı yapılması önemlidir. Transfüzyon izleminin de aynı şekilde doğru yapılması için ulusal rehberlerdeki adımlara uyulması bir gerekliliktir[10,27].

Transfüzyon sırasında, kanın 150-200 µm'lik filtreli set ile transfüze edilmesi önerilmektedir. Ancak kanın ısıtılması genellikle önerilmez. Küçük çocuklar ve hemodinamik dengesizliği olanlarda kan transfüzyon yapılırken uygun cihazlarla ısıtılabilir[10].

Transfüzyon hızı saatte 5 ml/kg olacak şekilde, toplam transfüzyon süresi 3-4 saati aşmayacak şekilde transfüzyon gerçekleştirilmelidir. Transfüzyonun ilk 15 dakikasında hasta başından ayrılmadan izlem yapılmalıdır. Transfüzyon izlemi için ulusal düzeyde belirlenmiş formlar kullanılmalıdır. Transfüzyon öncesinde ve en az 2 saat sonrasında olmak üzere hemoglobin değerleri takip edilmelidir. Bunlarla birlikte talasemi hastalarının tüm transfüzyonların tarihi, hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri, verilen kan miktarı, varsa gelişen reaksiyonlar ve bilgilendirilmiş onam dâhil tüm evraklar kayıt altında tutulmalıdır[10].

Tüm bunların yanında talasemi hastaları transfüzyon almak için sürekli hastaneye gelmek zorundadırlar. Çoğu şehir dışından gelmekte, kalacak yer sıkıntısı yaşamaktadırlar. Ayrıca psikolojik anlamda da hastanede daha az kalmak istemektedirler. Bunun sağlanabilmesi için de yukarıda belirtilen özelliklere sahip kan bileşenlerinin hazırda tutulması, işleyişin bu amaç doğrultusunda ayarlanması düşünülmelidir. Talasemili hastalara özgü hastane algoritması oluşturulması sistemin kişilerden bağımsız kesintisiz çalışmasını sağlayacaktır.

Talasemi majör hastalarında yıllık transfüzyon ihtiyacı konusunda kan bankasında yararlı olan yeni transfüzyon parametrelerini açıklayan çalışmalar bulunmamaktadır. Yıllık kan ve kan bileşeni ihtiyacını içeren yeni parametreler; yıllık saf eritosit süspansiyon ihtiyacı, yıllık demir yükü ve günlük demir yükünü içeren yeni parametreler her hasta için bir formülle hesaplanmaktadır. Yıllık kan ihtiyacı her hasta için kılavuzlara göre geliştirilen örnek formülle hesaplanabilir. Yıllık kan ihtiyacı (mL/Kg) = 4 haftada verilen kan miktarı (mL) x Bir yılda yapılan toplam transfüzyon sayısı/Hastanın kilosu (Kg)[34].

## SONUÇ

Transfüzyona bağımlı talasemi major hastalarının kapsamlı bakıma ihtiyacı vardır. Tüm talasemi ma-

jör hastalarının transfüzyon kayıtlarının, hastanın transfüzyon gereksinimleri açısından hastane kan bankasında düzenli olarak tutulması gerekmektedir. Transfüze edilen eritrosit süspansiyonlarının canlı kalma oranını en üst düzeye çıkarmak, transfüzyon reaksiyonlarının oluşumunu en aza indirmek ve allo-immünizasyonu mümkün olduğunca önlemek zorunludur.

Bu nedenle aşağıdaki adımların uygulanması tavsiye edilir;

- Tüm talasemi hastaları için bir eritrosit genotipi (tercih edilen) veya genişletilmiş eritrosit fenotipi elde edilir.
- Aşağıdaki eritrosit antijenleri için fenotipik olarak eşleşen RBC'leri transfüze edilir: Rh (D, C, c, E, e) ve K.
- Lökositi azaltılmış RBC'ler transfüze edilir.
- Hemoglobin orak negatif RBC'leri transfüze edilir
- Daha taze RBC'lerin transfüzyonu tercih edilebilir.
- Hastalara başka bir kurumda transfüzyon yapılacaksa, geçmiş transfüzyon testlerinin, kan ürünü uygulamasının ve transfüzyon reaksiyonu bilgilerinin iletilmesini sağlamak için kan bankaları arasında iletişim kurulması önerilir.
- Işınlamaya rutin olarak gerek yoktur.

## KAYNAKÇA


1- Sadeghian MH, Keramati MR, Badiei Z, et al. Alloimmunization among transfusion-dependent thalassemia patients. Asian J Transfus Sci. 2009 Jul;3(2):95-8. doi: 10.4103/0973-6247.53884. PMID: 20808654; PMCID: PMC2920480.

2- Grech L, Borg K, Borg J. Novel therapies in β-thalassaemia. Br J Clin Pharmacol. 2022 Jun;88(6):2509-2524. doi: 10.1111/bcp.14918. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34004015.

3- Pazgal, I., Yahalom, V., Shalev, B. et al. Alloimmunization and autoimmunization in adult transfusion-dependent thalassemia patients: a report from a comprehensive center in Israel. Ann Hematol 99, 2731–2736 (2020). https://doi.org/10.1007/s00277-020-04104

4- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 Sep 15;353(11):1135-46. doi: 10.1056/NEJMra050436. PMID: 16162884.

5- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P,et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. Blood. 2006 May 1;107(9):3733-7. doi: 10.1182/blood-2005-07-2933. Epub 2005 Dec 22. PMID: 16373663.

6- Shah FT, Sayani F, Trompeter S, et al. Challenges of blood transfusions in β-thalassemia. Blood Rev. 2019 Sep;37:100588. doi: 10.1016/j.blre.2019.100588. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31324412.

7- Tiwari BR, Ghimire P , Kandel SR , M. et al. Seroprevalence of HBV and HCV in blood donors: A study from regional blood transfusion services of Nepal. Asian J Transf Sci - Vol 4, Issue 2, July 2010.

8- Guidelines and Principles for Safe Blood Transfusion Practice - Module 2: Screening for HIV and Other Infectious Agents. 2009

9- National blood and blood components preparation, use and quality assurance guide, 2016.

10- General Directorate of Health Services, Turkish Ministry of Health, Thalassemia Diagnosis and Monitoring Guide, 2022.

11- Boudreaux J. Transfusion management in thalassemia. Ann NY Acad Sci. 2023; 1–7. Volume1527;1, September 2023: 42-48. https://doi.org/10.1111/nyas.15049

12- Statement on a strong blood supply. https://www.hematology.org/advocacy/policynews-statements-testimony-and-correspondence/policystatements/2021/statement-on-a-strong-blood-supply. American Society of Hematology. (2022).

13- Cappellini, M. D., Farmakis, D., Porter, J., et al. (2021). Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th ed. Version 2.0. Thalassaemia International Federation.

14- Langhi,D, Ubiali, E. M. A., Marques, J. F. C., Verissimo, M.D. A., Leggett, S. R., Silvinato, A., & Bernardo, W. M. (2016). Guidelines on beta-thalassemia major - Regular blood transfusion therapy: Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associacao Medica Brasileira - 2016. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 38(4), 341–345.

15- Cazzola,M., Stefano, P. D., Ponchio, L., Locatelli, F., Beguin, Y., Dessi, C., Barella, S., Cao, A., & Galanello, R. (1995). Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. British Journal of Haematology, 89(3), 473–478.

16- Cazzola, M., Borgna-Pignatti, C., Locatelli, F., Ponchio, L., Beguin, Y., & Stefano, P. (1997). A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive) expansion of erythropoiesis. Transfusion, 37(2), 135–140.

17- Kaur, M., Kaur, R., Sood, T., Jindal, G., Kaur, P., & Mittal, K. (2022). Efficacy of packed red blood cell transfusions based on weight versus formula in thalassemic children: An open-label randomized control trial. Transfusion, 62(4), 791–796.
18- AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 2022
19- Friedman, D. F., Jawad, A. F., Martin, M. B., Horiuchi, K., Mitchell, C. F., & Cohen, A. R. (2003). Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassemia. Blood, 102(11), 121.,
20- Berdoukas, V. A., Kwan, Y. L., & Sansotta, M. L. (1986). A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anaemias. Clinical & Laboratory Haematology, 8, 209–220.
21- Kan bileşenlerinin hazırlanması (preparation of blood components). XXV. National Blood Banks and Transfusion Course Book. P:53, 2023.
22- Cohn, C. S., Delaney, M., Johnson, S. T., & Katz, L. M. AABB technical manual (20th ed.) 2020.
23- Klein, H. G., Spahn, D. R., & Carson, J. L. (2007). Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet, 370; (9585):415–426.
24- Schiroli, D., Merolle, L., Quartieri, E., Chicchi, R., Fasano, T., De Luca, T., Molinari, G., Pulcini, S., Pertinhez, T. A., Di Bartolomeo, E., Biguzzi, R., Baricchi, R., & Marraccini, C. (2021). Comparison of two alternative procedures to obtain packed red blood cells for β-thalassemia majör transfusion therapy. Biomolecules, 11(11), 1638.
25- AABB Standards for a Patient Blood Management Program (3rd ed.) 2021.
26- Pediatric Hematology and Oncology, 28:6, 479-485, DOI:10.3109/08880018.2011.568595.
27- Ulusal Kan Ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi
28- Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. Vox Sang 2000;79:129-37.
29- Lo SC, Chang JS, Lin SW, Lin DT. Platelet alloimmunization after long-term red cell transfusion in transfusion-dependent thalassemia patients. Transfusion 2005;45:761-5.
30- Stower, H. A therapy for β-thalassemia. Nat Med 26, 649 (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-0906-4
31- Dhawan HK, Kumawat V, Marwaha N, Sharma RR, Sachdev S, Bansal D, Marwaha RK, Arora S. Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. Asian J Transfus Sci. 2014 Jul;8(2):84-8. doi: 10.4103/0973-6247.137438. PMID: 25161344; PMCID: PMC4140069.
32- Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2010;3(1):50-7
33- Patterson, S., Singleton, A., Branscomb, J., Nsonwu, V., & Spratling, R. (2022). Transfusion complications in thalassemia: Patient knowledge and perspectives. Frontiers inMedicine, 9, 772886.
34- Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised ed., No. 9, Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008

**Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Meral Sönmezoğlu
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı
Transfüzyon Merkezi Sorumlusu
Adres Yeditepe Üniversite Hastanesi Transfüzyon Merkezi
Koşuyolu Mah Koşuyolu Cad No 168 Kadıköy İstanbul
E mail : msonmezoglu@yeditepe.edu.tr

Doç. Dr. Berrin Uzun
Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı
Transfüzyon Merkezi Sorumlusu
İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Basın Sitesi İzmir 35360
E-mail: berrinunzun@gmail.com

# TALASEMİDE KAN GRUPLARI GENETİĞİ VE NADİR KAN GRUPLARI

*Dr. Levent Tufan Kumaş*
*Kan Bankası Hizmetleri, Labmed, Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul/Türkiye*
*Dr.Salih Haldun Bal*
*Dr. Raşit Durusoy Kan Bankası, Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa/Türkiye*

## ÖZET

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin zincirlerinden birinin veya birkaçının bozuk sentezi sonucu gelişen hipokrom, mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Transfüzyona bağımlı talasemi (TDT) hastaları olarak tanımlanan hastaların önemli bir bölümü sık ve sürekli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Transfüzyon uygulamaları, bilindiği gibi pek çok komplikasyon riskini içerir. Transfüzyon sürecinde talasemi hastalarında karşılaşılan en önemli zorluklardan biri yabancı eritrosit antijenlerine karşı gelişen alloantikorlardır. Alloimmünize olan hastalarda, transfüzyon sonrasında verilen eritrositlerin yıkımı artacağından tedavi etkinliği azalacaktır. Ayrıca TDT hastalarında alloantikorlara ek olarak eritrosit otoantikorları da gelişebilmektedir. Şu ana dek 45 kan grubu sistemi ve bu sistemlerle ilişkili 360 kan grubu antijeni tanımlanmıştır. Güncel rehberlerde, talasemi hastalarında, ABO ve RhD kan grubuna ek olarak C, c, E, e ve K gibi klinik olarak önemli antijenler yönünden de eşleştirilmiş kan transfüzyonu önerilmektedir. Hatta allo-ve/veya otoimmünize olmuş hastalarda genişletilmiş antijen tiplendirme yapılması da önerilmektedir. Ancak yakın zamanda kan almış olan veya allo-/otoantikor gelişmiş olan hastalarda serolojik olarak antijen tiplendirmede (fenotiplendirme) çeşitli zorluklarla karşılaşılır. Bu nedenle bu tür hastalarda moleküler kan grubu tiplendirme (genotiplendirme) son zamanlarda önerilen ve yaygınlaşan bir çözüm olarak görünmektedir. Ayrıca unutulmamalıdır ki ihtiyaç duyulan antijenik özelliklere sahip kan bileşenlerini bulabilmek için eritrosit antijenleri tiplendirilmiş geniş bir donör veritabanına da gereksinim vardır. Bu amaçla özellikle yüksek verimli moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır. Nadiren de olsa karşılaşılan bir başka sorun da bir yüksek insidans antijen yönünden negatif olan hastaya ihtiyacı olan nadir kan bileşenini sağlamaktır. Bu amaçla Uluslararası Nadir Donör Paneli (IRDP), 1965 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ISBT'nin ortak girişimi altında, ülkeler arasında nadir kanın hızlı bir şekilde bulunmasını ve değişimini kolaylaştırmak için oluşturulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, kan grupları, kan gruplarının moleküler tiplendirilmesi, nadir donör paneli.

## DERLEME

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin zincirlerinden birinin veya birkaçının bozuk sentezi sonucu gelişen hipokrom, mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. En sık görülen tipleri α ve β talasemilerdir. Beta talasemi, β-globin zincirlerinin kusurlu üretimi ile karakterize, yüksek klinik heterojeniteye sahip bir grup kalıtsal bozukluktur. Hemoglobinin beta genindeki (kromozom 11) mutasyon nedeniyle hemoglobin beta zincirlerinin sentezinin azalması veya hiç sentezlenmemesinden kaynaklanır. Hastalığın şiddeti mutasyonun niteliğiyle ilişkilidir ve bugüne değin herhangi bir kan grubu sistemi ile genetik etkileşimi olduğu bildirilmemiştir. Şu ana dek 45 kan grubu sistemi ve bu sistemlerle ilişkili 360 kan grubu antijeni tanımlanmıştır. Tablo 1'de bu kan grubu sistemlerini kodlayan genler ve kromozomal lokasyonları gösterilmektedir. (https://www.isbtweb.org/resource/ tableofbloodgroupsystems.html).

Nadir kan grubu, sıklığı 1/1000'den az olan yüksek prevalanslı bir antijen için negatif veya nadiren görülen, birden fazla yüksek insidans antijen için negatif olma durumunu tanımlar. Nadir kan gruplarına örnek olarak $Rh_{null}$, Bombay (Oh) ve Jr(a-) verilebilir. Bazı kan grupları farklı etnik gruplarda farklı sıklıklarda bulunduğundan, tamamen aynı kan grubuna sahip bir kan bağışçısı bulmak karışık etnik grupları içeren popülasyonlarda büyük bir zorluk olabilir. Bu nedenle nadir bağışçılara ilişkin uluslararası iş birliği ve doğru veri tabanına sahip olmak önemlidir. "ISBT Uluslararası Nadir Donör Paneli", Uluslararası Kan Grubu Referans Laboratuvarı - NHS Blood and Transplant tarafından yönetilmektedir ve hayat kurtarıcı nadir kan bileşenlerine ihtiyaç duyan hastaların bu ürünlere ulaşabilmesini sağlamak amacıyla ISBT WP "nadir donör" üye kuruluşları tarafından sağlanan nadir kan listelerini kullanmaktadır. (https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rare-donors.html). Uluslararası Nadir Donör Paneli (IRDP), 1965 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ISBT'nin ortak girişimi altında, ülkeler arasında nadir kanın hızlı bir şekilde bulunmasını ve değişimini kolaylaştırmak için oluşturulmuştur. Panel hâlen, organizasyonda yer alan 27 ülkeden nadir bağışçıların bilgilerini ve ayrıca dünya çapındaki kan bankalarından donmuş kan bileşeni envanterlerini içermektedir. IRDP'nin koordinasyonu, Birleşik Krallık'ta (Bristol) bulunan IBGRL'nin Eritrosit Referans birimi tarafından yürütülmektedir. (https://ibgrl. blood.co.uk/services/international-rare-donor-panel/). Kan ihtiyacı olan tüm diğer nadir kan grubuna sahip hastalar gibi böyle bir duruma sahip talasemi hastalarının gereksinimleri de bu organizasyon tarafından karşılanmaya çalışılmaktadır.

Talasemi hastaları şiddetli anemiden asemptomatik bireylere kadar değişen bir klinik spektruma sahiptir. En ciddi komplikasyonlar, etkisiz eritropoez ve eritrosit (RBC'ler) yıkımının yol açtığı anemi ile ilgilidir. Hastalar bebeklikten başlayarak yaşamları boyunca kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Bu da onları allo-immünizasyona açık hale getirir. Transfüzyon protokollerindeki tüm gelişmelere rağmen, allo-immünizasyon hâlâ önemli komplikasyonlar arasındaki yerini korumakdadır. Bundan sorumlu temel faktör ise donörler ve alıcılar arasındaki fenotipik farklılıktır. Bu nedenle kan donörleriyle hastalar arasında RBC antijenleri açısından uyum olması bu riski azaltmaktadır. Alloimmünize olan hastalarda hem hemolitik reaksiyon riski artmakta hem de transfüzyon için uygun antijenik özelliklere sahip RBC temin etmek güçleşmektedir. Talasemi hastaları için bir diğer sorun da oto-immünizasyondur. Hemoglobinopatili hastalarda otoantikor gelişiminin otoimmün hemolitik anemiye (AIHA) yol açabileceği ve bunun transfüze edilen RBC'lerin in vivo sağ kalımını azaltabileceği düşünülmektedir (1). Oto ve alloantikorların zaman zaman birlikte geliştiği, alloimmünize olan hastalarda otoantikor gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2–4). Otoantikorların varlığı, olası alloantikorların saptanmasını güçleştirmekte ve transfüzyon güvenliği açısından risk oluşturmaktadır. Bu durumlarda genişletilmiş antijen eşleştirme bir güvenlik stratejisi olarak öne çıkmaktadır. Ancak aşağıda da ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi, sık ve sürekli kan alan bu hasta grubunda serolojik antijen tiplendirme (fenotiplendirme) yetersiz kalmakta, dolayısıyla moleküler tiplendirme (genotiplendirme) yöntemleri bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Literatürde talasemi hastalarının allo ve oto-immünizasyon olasılıkları ile ilgili çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Hindistan'da yürütülen bir çalışmada, düzenli transfüzyon alan talasemi hastalarının %5,64'ünde allo-antikor, %28,2'sinde otoantikor saptanmış, hastaların %2,8'inde oto ve allo-antikorun birlikte olduğu saptanmıştır. Allo-antikorların %52'sinin Rh kan grubu sistemine ve %35'inin Kell kan grubu sistemine karşı geliştiği gösterilmiştir (2) (Tablo 2). Hong Kong'da yürütülen çok merkezli bir çalışmada ise, allo-immünizasyon oranının %18,3, oto-immünizasyon oranının %4,7 olduğu bildirilmiş, olguların %1,8'inde oto ve allo-antikorun birlikte olduğu saptanmıştır (4) (Tablo 2, Şekil 1). Bu çalışmada Çinli hastaların Kell ve Duffy kan grubu antijenlerine karşı antikor geliştirmezken, Miltenberger antijenlerine karşı antikor geliştirmeye daha yatkın oldukları bildirilmiştir (4). Benzer şekilde anti-$Mi^a$ antikorları Tayland ve Singapur'daki analizlerde de görülmüş, Kell kan grubu antijenlerine karşı antikor saptanmamıştır. Tayland genelinde sekiz tıp merkezinde yürütülen çalışmada allo-immünizasyon oranı %15,6 hesaplanırken (5); diğer bir çalışmada allo-immünizasyon sıklığı %16,9, oto-immünizasyon sıklığı %2,3 saptanmıştır (3). Singapur'da ise allo-immünizasyon sıklığı %29 şeklinde hesaplanmıştır (6) (Tablo 2). Asya kıtasındaki veriler arasında özellikle Hindistan ile diğer bölgeler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Arap Yarımadası'na yönelik analizlerde de birbirinden belirgin şekilde farklı

allo-immünizasyon oranlarına rastlanmaktadır. Umman'da allo-immünizasyon prevalansı %9,3 şeklinde belirlenirken (7), Suudi Arabistan'da %35,57 bulunmuştur (8). Suudi Arabistan'da yürütülen sonuçları birbirine yakın diğer iki çalışmada allo-immünizasyon sıklığı %11,8 ve %13,2; oto-immünizasyon sıklığı %1,7 ve %3,8 olarak saptanmıştır (9,10) (Tablo 2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retrospektif analizde ilginç şekilde RhD, C, E ve K eşleştirilmiş transfüzyon alan talasemi hastalarında Rh allo-immünizasyon prevalansı %32,5 saptanmıştır (11) (Tablo 2, Şekil 1). Bu sonuçlardan da görülebileceği gibi talasemili hastalarda allo ve oto-antikor gelişme oranları hastalar ve toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Hatta aynı ülkenin bir bölgesindeki şehirler arasında bile farklı sonuçlara ulaşılabilmektedir. Suudi Arabistan'ın Al-Ahsa bölgesinde toplamda %11,8 olan allo-immünizasyon prevalansı, bölgenin şehirleri olan Cizan ve Cidde'de sırasıyla 13,2 ve 20,2 şeklinde hesaplanmıştır (9). Tablo 2'de ve Şekil 1'de de görülebileceği gibi allo-immünizasyon en sık Rh antijenlerine, özellikle de E antijenine karşı gelişmektedir. Diğerlerinden farklı olarak uzak doğu ülkelerinde anti-$Mi^a$, anti-$Di^a$ ve anti-$P_1$ antikorları saptanmıştır. Anti-K antikorları ise diğer ülkelerde anti-E antikorlarına yakın düzeyde saptanırken uzak doğuda gözlemlenmemiştir. Bu sonuçta kan grubu antijenlerinin toplumlar arasında farklı dağılımlarda görülmesinin etkisi olsa da, immünizasyon sıklıkları arasındaki farklılıkların nedeni ne olabilir?

Çeşitli çalışmalarda immünizasyona yatkınlık oluşturan değişkenler değerlendirilmiş, allo-immünizasyonun transfüzyon yaşıyla, oto-immünizasyonun transfüzyon sayısı ve splenektomiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ilk transfüzyonun 2 yaşından sonra alınmasının allo-immünizasyon riskini artırdığı gösterilmiştir (2). İlk transfüzyon yaşının ≥3 olması, ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet, splenektomi hikâyesi, RBC transfüzyon miktarı ve sıklığı gibi değişkenlerin alloimmünizasyon ile ilişkili önemli faktörler olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3,5,7,12,13). Ancak allo-immünizasyon ile yaş arasında (14), allo-immünizasyonla cinsiyet ve splenektomi öyküsü arasında bir ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (7). Sonuçlar çelişkilidir. Hatta ömür boyu düzenli transfüzyona ihtiyaç duyan transfüzyona bağımlı talasemi (TDT) hastaları ile anemi alevlenmeleri, hamilelik, operasyon hazırlığı gibi nedenlerle aralıklı transfüzyona ihtiyaç duyan transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastaları arasında bile alloimmünizasyon sıklığı açısından fark olduğu bulunmuştur. NTDT hastalarının TDT hastalarına göre daha yüksek alloimmünizasyon riskine sahip olduğu gösterilmiştir (6,15,16). Özetle bu konudaki predispozan faktör/faktörlerin neler olduğu net olarak belirlenebilmiş değildir. Predispozan faktör ne olursa olsun, düzenli transfüzyon alan bu hasta grubunda allo-immünizasyonun önlenmesi temel hedef durumundadır. Bu amaçla, ilk transfüzyondan önce RBC antijen tiplemesi yapılması ve antijen uyumlu kan (en azından Rh ve Kell antijeni için) verilmesi en doğru yoldur (2). Daha ideali, hasta ve bağışçı arasında genişletilmiş fenotipleme ile eşleştirilmiş ürünün transfüze edilmesidir (9). Genişletilmiş panel hazırlanırken her toplumun özellikleri göz önünde bulundurulmalı, ABO, RhD, RhC, Rhc, RhE, Rhe, K, gibi kan grubu antijenlerine ek olarak toplumun özelliklerine göre $Mi^a$, $Di^a$ ve $P_1$ gibi başka antijenler de eklenmelidir (3,5,6,11) (Tablo 2). Özellikle oto-antikor geliştiren hastalar için Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s vb antijenlerin eklenmesiyle daha da genişletilmiş panellerden yararlanılabilir. Öte yandan allo-immünizasyonu engellemek için tanı konulduktan sonra transfüzyon tedavisinin erken başlatılmasının yararlı olacağını öne süren araştırmacılar da bulunmaktadır (2).

Tayland'da yürütülen antijen (ABO, RhD, RhC, Rhc, RhE, Rhe, $Mi^a$) uyumlu RBC transfüzyonlarının alloimmünizasyonla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, genişletilmiş panel ile olmasa bile antijen uyumlu transfüzyonların düşük alloimmünizasyon oranları sağladığı gösterilmiş, sıklığın%16,9'dan %3,5'e düştüğü bildirilmiştir (3). Buna rağmen gelişen anti-E ve anti-$Mi^a$ antikorlar doğal olarak oluşabilen antikorlar olarak değerlendirilmiştir. Ama bu durumun temelinde toplumdaki antijenik varyasyonlar yatıyor olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retropektif analizde, ABO, RhD, RhC, RhE ve K uyumlu RBC alan talasemi hastalarında Rh alloimmünizasyonu değerlendirilmiştir. Bu analizde hastaların RH genotipi ve antikor tespitinden önceki 3 transfüzyonun donörlerinin ırkı ve Rh fenotipleri incelenmiştir. İlginç olarak, ilgili antijeni eksprese etmeyen RBC almalarına rağmen hastalarda anti-D, anti-C ve anti-E antikoru geliştiği belirlenmiştir. Hastaların %25'inde farklı bir RH genotipi bulunmasına rağmen Rh antikorları varyant RH'li hastalarla ilişkili bulunmamıştır. Ama yüksek sıklıkta RH var-

yantı bulundurdukları bilinen siyahi donörlerin, anti-Rh tespitinden önceki 3 transfüzyonda kullanılan ürünlerin %63'ünü bağışladığı saptanmıştır. Bu nedenle donör RH genotiplerinin alloimmünizasyon üzerindeki rolünün araştırılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir (11). Orak hücre anemili hastalarda yapılan bir çalışmada, İran'daki popülasyonla sınırlı RH genotipleri (R0r′ ve R1R0) saptanmıştır. RH genotiplerindeki farklılıklara ek olarak diğer etnik kökenlerden yapılan kan transfüzyonları nedeniyle gelişen allo-antikorların %90'ının Rh antijenlerine karşı geliştiği bildirilmiştir (14). Bu iki çalışma düzenli transfüzyon alan hastalarla kan bağışçıları arasındaki etnik farklılıkların fenotipik uyumla yapılan transfüzyonlardaki allo-immünizasyonların nedeni olabileceğini işaret etmektedir. Ancak Singapur'da yapılan analizde olduğu gibi bu görüşün aksine etnisite ile allo-immünizasyon arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Talasemi hastaları gibi düzenli olarak transfüzyon almak zorunda kalan hastaların takibindeki öncelik allo-antikor gelişimini engellemektir. Bunun için yukarıda bahsedildiği gibi ilk transfüzyon öncesi genişletilmiş fenotipleme yapılması yararlıdır. Ancak düzenli transfüzyon alan ve/veya immünize olmuş hastalarda fenotipleme yetersiz kalabilmektedir. Önceki transfüzyonlardan gelen bağışçı kaynaklı RBC'ler fenotiplendirme açısından sorun yaratmaktadır ve bu tür hastalarda gruplandırma için moleküler teknikler tercih edilmektedir; çünkü DNA tabanlı testler, eritrosit yüzeyindeki antijenleri kodlayan allelleri doğrudan ortaya çıkartırken, varyant allelleri ve zayıf fenotipleri de belirleyebilmektedir. Bu durum fenotipleme ile genotiplemenin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışmada da gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda iki yöntemle de benzer sonuçlara ulaşılmasına rağmen genellikle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Bu da fenotiplemenin özelikle yakın zamanda transfüzyon yapılmış hastalarda yeterli olmayacağını göstermektedir. Sonker ve arkadaşlarının Kell, Kidd ve Duffy kan grubu sistemlerini serolojik olarak ve SSP-PCR kullanılarak test ettiği çalışmada genotipleme ve fenotipleme sonuçları normal kan bağışçılarında tam bir uyum gösterirken, talasemi hastalarında %24 uyumsuzluk göstermiştir. Talasemi hastalarında alloimmünizasyon sıklığı %8 olarak bulunmuş, allo-immünize olguların yarısında genotipleme ve fenotipleme arasında uyumsuzluk bulunmuştur (17). Bir diğer çalışmada allo-antikoru bulunmayan talasemi hastalarına bir yıl boyunca ABO, RhD, RhC, Rhc, RhE, Rhe, K ve k antijenlerini içeren bir eşleşme ile transfüzyon yapılmıştır. Aynı hastalara ertesi sene boyunca $Fy^a$, $Fy^b$, $Jk^a$, $Jk^b$, M, N, S ve s antijenlerini de içeren daha genişletilmiş bir eşleşme ile RBC transfüzyonu yapılmıştır. Eşleşmeler fenotipleme ve DNA tabanlı genotipleme ile yapılmıştır. Her iki antijen eşleştirme protokolü ile iki yıllık RBC transfüzyonlarından sonra hastalarda yeni alloantikorlar gelişmediği gösterilmiştir (1). Allo-antikorlar açısından negatif oldukları kanıtlanmış Akdeniz Hemopatik Sendromu (MHS) hastaları iki gruba ayrılmış ve bunlara fenotipleme ve genotipleme yapılmıştır. Grup-1, transfüzyon öyküsü olmayan yeni tanı konmuş hastalardan, Grup-2, transfüzyon tedavisi gören önceden tanı konmuş hastalardan oluşmuştur. Grup-1'de genotipleme ve fenotipleme arasında önemsiz farklılıklar gözlenirken, Grup-2 hastalarında önemli tutarsızlıklar kaydedilmiştir. Tutarsızlıkların $Jk^a$, $Jk^b$ ve Rhc antijenlerinde belirgin olduğu kaydedilmiştir (18). Özetle çalışmalar hastanın transfüzyon almış veya allo-antikor geliştirmiş olmasının fenotiplemeyi yetersiz kıldığını ve genotiplemenin önemini göstermektedir. Fenotip temelinde antijen uyumlu RBC verilmiş, gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu öyküsü olan allo-immünize hasta örnekleride karşılaştırma yapılmış,%90 örnekte fenotipler ve genotipler arasında uyumsuzluk belirlenmiştir. Bir örnek Rhcc ve iki örnek RhCc olarak fenotiplendirilirken, hepsi RH*C/C olarak genotiplendirilmiştir. İki örnek RhEe olarak fenotiplendirilmiş ama RH*e/e olarak genotiplendirilmiştir. Üç örnek Jk(a+b+) olarak fenotiplendirilmiş ancak JK*B için homozigot olarak genotiplenmiştir. Bir örnek Fy(a+b-) olarak fenotiplendirilmiş ve FY*B için homozigot olarak genotiplenmiştir (19). Başka bir çalışmada allo-immünize talasemi hastalarında kan grubu fenotipi ve genotipi sırasıyla serolojik yöntem ve PCR-SSP kullanılarak belirlenmiştir. Fenotip ve genotip arasında uyumsuzluk olan hastaların genotipleri RFLP-PCR ile yeniden değerlendirilmiş ve DNA dizilimi ile doğrulanmıştır. Fenotip ve genotip sonuçları arasında hastaların %42'sinde uyumsuzluk bulunmuştur. Ancak üç genotipleme yöntemi arasında tam bir uyum saptanmıştır. En fazla tutarsızlık Rh (%24) ve Duffy (%23) sistemlerinde tespit edilmiştir. Ana tutarsızlık serolojik olarak Fy(a+b+) saptanan FY*B/FY*B allelinde olmuştur(20). Ayrıca karışık alan reaksiyonlarına bağlı fenotipi belirlenmemiş %19,5 olgunun tamamı moleküler genotipleme ile çözülmüştür (20). M, N, S ve s antijenlerinin değerlendirildiği allo-immünize talasemi hastalarında fenotipleme hemaglütinasyon yöntemiyle, genotipleme SSP-PCR ve DNA dizileme yöntemleri kullanılarak

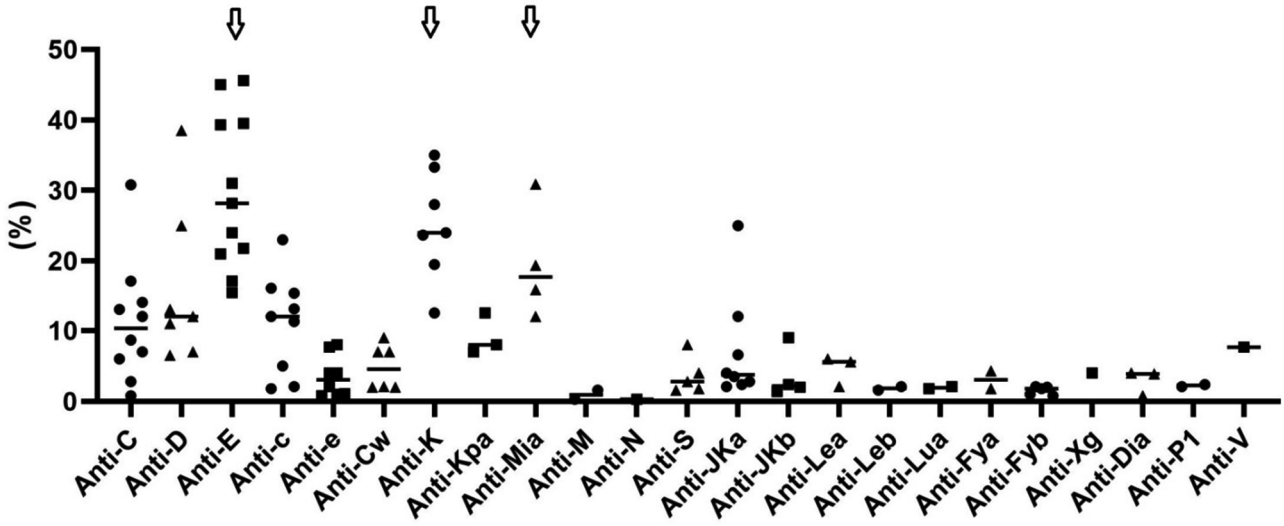
yapılmıştır. S/s alleli olan %21 hastada ve M/N alleli olan %2 hastada tutarsızlıklar gözlenmiştir. Ancak SSP-PCR ve DNA dizileme sonuçları arasında tam uyum saptanmıştır (21).Allo-immünize talasemi hastalarında yürütülen bir diğer çalışmada Rh, Kell, Kidd ve Duffy kan grupları için fenotipleme ve genotipleme (Multiplex-ASO-PCR ve T-ARMS-PCR) yapılmış, fenotip/genotip uyuşmazlığı sekanslama ile değerlendirilmiştir. Olguların %2,1'inde genotip/fenotip uyuşmazlığı tespit edilmiştir. Bunların %9,3'ü Rh, %34,8'i Duffy ve %26,1'i Kidd kan grubu sisteminde saptanmıştır. Sekanslama, moleküler yöntemlerin sonuçlarının doğru olduğunu ortaya koymuştur (22). Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarından oluşan bir kohortta, RHCc, RHEe, K, k $Fy^a$, $Fy^b$, $Jk^a$ ve $Jk^b$ antijenleri tüp aglütinasyon, allel spesifik PCR veya RFLP tekniği ile test edilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Vakaların %80'inden fazlasında moleküler ve serolojik test sonuçları farklılık göstermiştir (23). Kidd kan grubu antijenlerinin değerlendirildiği allo-immünize talasemik hastada fenotipleme rutin serolojik yöntemlerle, genotipleme SSP-PCR ile yapılmış, SSP-PCR sonuçlarını doğrulamak için DNA dizileme ve PCR-RFLP kullanılmıştır. Fenotip ve genotip arasında %16 tutarsızlık bulunmuştur. %8 vakada fenotip Jk(a+b+) iken genotip JK*A/JK*A; %7 vakada fenotip Jk(a+b+) iken genotip JK*B/JK*B; %1 vakada fenotip Jk(a+b-) iken genotip JK*A/JK*B ve %1 vakada fenotip Jk(a-b+) iken genotip JK*A/JK*B olarak belirlenmiştir (24). C, c, D, E, e, $Fy^a$, $Fy^b$, $Jk^a$, $Jk^b$, K, k, M, N, S, s antijenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, O grubu düzenli kan bağışçıları arasında genotipler ile fenotipler tam uyumlu bulunurken, talasemi hastalarının %77'sinde uyumsuzluk saptanmıştır. Maksimum tutarsızlık Rh sistemi c ve E antijenlerinde saptanmıştır (25). Özetle moleküler genotipleme, çoklu transfüzyon uygulanan talasemi hastalarında gerçek antijen profilinin belirlenmesini, karışık alan reaksiyonlarına bağlı fenotipi belirlenmemiş olguların çözülmesini sağlamaktadır. Bu etkilerinin yanı sıra transfüzyon tedavisinin daha iyi yönetilmesine de yardımcı olan genotipleme bu hasta grupları için güvenli veri tabanları ve donör kaydı oluşturmak için de yaralı olmaktadır (26,27). Ayrıca SSP-PCR, PCR-RFLP, Multiplex-ASO-PCR ve Tetra-Primer-ARMS-PCR, DNA dizilimi gibi genotiplemede yararlanılan yöntemler arasında uyumsuzluk bulunmaması da yöntem seçimi konusunda karar vermeyi kolaylaştırmaktadır.

***Tablo 1.*** *Kan grubu sistemleri*

| No. | Sistem adı | Sistem sembolü | Gen ismi (leri)* | Antijen sayıları | Kromozomal lokasyon | CD numaraları |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 001 | ABO | ABO | *ABO* | 4 | 9q34.2 | |
| 002 | MNS | MNS | *GYPA, GYPB, (GYPE)* | 50 | 4q31.21 | CD235a CD235b |
| 003 | P1PK | P1PK | *A4GALT* | 3 | 22q13.2 | CD77 |
| 004 | Rh | RH | *RHD, RHCE* | 56 | 1p36.11 | CD240 |
| 005 | Lutheran | LU | *BCAM* | 28 | 19q13.2 | CD239 |
| 006 | Kell | KEL | *KEL* | 38 | 7q33 | CD238 |
| 007 | Lewis | LE | *FUT3* | 6 | 19p13.3 | |
| 008 | Duffy | FY | *ACKR1* | 5 | 1q21-q22 | CD234 |
| 009 | Kidd | JK | *SLC14A1* | 3 | 18q11-q12 | |
| 010 | Diego | DI | *SLC4A1* | 23 | 17q21.31 | CD233 |
| 011 | Yt | YT | *ACHE* | 6 | 7q22 | |
| 012 | Xg | XG | *XG, CD99* | 2 | Xp22.32 | CD99† |
| 013 | Scianna | SC | *ERMAP* | 9 | 1p34.2 | |
| 014 | Dombrock | DO | *ART4* | 10 | 12p13-p12 | CD297 |
| 015 | Colton | CO | *AQP1* | 4 | 7p14 | |
| 016 | Landsteiner-Wiener | LW | *ICAM4* | 4 | 19p13.2 | CD242 |
| 017 | Chido/Rodgers | CH/RG | *C4A, C4B* | 9 | 6p21.3 | |
| 018 | H | H | *FUT1; FUT2* | 1 | 19q13.33 | CD173 |
| 019 | Kx | XK | *XK* | 1 | Xp21.1 | |
| 020 | Gerbich | GE | *GYPC* | 13 | 2q14-q21 | CD236 |
| 021 | Cromer | CROM | *CD55* | 20 | 1q32 | CD55 |
| 022 | Knops | KN | *CR1* | 13 | 1q32.2 | CD35 |
| 023 | Indian | IN | *CD44* | 6 | 11p13 | CD44 |
| 024 | Ok | OK | *BSG* | 3 | 19p13.3 | CD147 |
| 025 | Raph | RAPH | *CD151* | 1 | 11p15.5 | CD151 |
| 026 | JohnMiltonHagen | JMH | *SEMA7A* | 8 | 15q22.3-q23 | CD108 |
| 027 | I | I | *GCNT2* | 1 | 6p24.2 | |
| 028 | Globoside | GLOB | *B3GALNT1* | 3 | 3q25 | |
| 029 | Gill | GIL | *AQP3* | 1 | 9p13 | |
| 030 | Rh-associated glycoprotein | RHAG | *RHAG* | 6 | 6p12.3 | CD241 |
| 031 | FORS | FORS | *GBGT1* | 1 | 9q34.13-q34.3 | |
| 032 | JR | JR | *ABCG2* | 1 | 4q22.1 | CD338 |
| 033 | LAN | LAN | *ABCB6* | 1 | 2q36 | |
| 034 | Vel | VEL | *SMIM1* | 1 | 1p36.32 | |
| 035 | CD59 | CD59 | *CD59* | 1 | 11p13 | CD59 |
| 036 | Augustine | AUG | *SLC29A1* | 4 | 6p21.1 | |
| 037 | Kanno | KANNO | *PRNP* | 1 | 20p13 | |
| 038 | SID | SID | *B4GALNT2* | 1 | 17q21.32 | |
| 039 | CTL2 | CTL2 | *SLC44A2* | 2 | 19p13.2 | |
| 040 | PEL | PEL | *ABCC4* | 1 | 13q32.1 | |
| 041 | MAM | MAM | *EMP3* | 1 | 19q13.33 | |
| 042 | EMM | EMM | *PIGG* | 1 | 4p16.3 | |
| 043 | ABCC1 | ABCC1 | *ABCC1* | 1 | 16p13.11 | |
| 044 | Er | ER | *PIEZO1* | 5 | 16q24.3 | |
| 045 | CD36 | CD36 | *CD36* | 1 | 7q21.11 | CD36 |

***Tablo 2.*** *Ülkelere göre talasemi hastaları arasında allo/oto-immünizasyon prevalansları ve antikor spesifiteleri*

| (%) | Allo-antikor prevalansı | Oto-antikor prevalansı | Anti-C | Anti-D | Anti-E | Anti-c | Anti-e | Anti-$C^w$ | Anti-K | Anti-$Kp^a$ | Anti-$Mi^a$ | Anti-M | Anti-N | Anti-S | Anti-$JK^a$ | Anti-$JK^b$ | Anti-$Le^a$ | Anti-$Le^b$ | Anti-$Lu^a$ | Anti-$Fy^a$ | Anti-$Fy^b$ | Anti-Xg | Anti-$Di^a$ | Anti-$P_1$ | Anti-V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hindistan(2) | 5,6 | 28,2 | 13,0 | 13,0 | 17,0 | | | 9,0 | 35,0 | | | | | | | 9,0 | | | | | | 4,0 | | | |
| Hong Kong(4) | 18,3 | 4,7 | | | 39,3 | 13,1 | | | | | 30,9 | | | | 6,6 | | | | | | | | | | |
| Tayland(3) | 16,9 | 2,3 | 0,8 | | 39,5 | 15,3 | 0,8 | | | | 19,4 | 1,6 | | 1,6 | 2,4 | 2,4 | 5,6 | 1,6 | | | 0,8 | | 0,8 | 2,4 | |
| Tayland(5) | 15,6 | | 2,8 | | 28,2 | 11,3 | 1,1 | | | | 15,8 | 0,3 | 0,3 | 2,8 | 2,8 | 1,4 | 6,0 | 2,1 | | | 1,8 | | 3,9 | 2,1 | |
| Singapur(6) | 29,0 | | 6,0 | | 31,0 | 16,0 | 4,0 | 2,0 | | | 12,0 | | | 8,0 | 12,0 | | | | | | 2,0 | | 4,0 | | |
| Umman(7) | 9,3 | | 12,0 | 12,0 | 24,0 | 12,0 | 8,0 | | 24,0 | 8,0 | | | | | | | | | | | | | | | |
| S. Arabis.(8) | 35,6 | | 8,7 | 6,5 | 45,6 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 19,5 | | | | | | 2,1 | | 2,1 | | 2,1 | 4,3 | 2,1 | | | | |
| S. Arabis.(9) | 11,8 | 1,7 | 14,0 | 7,0 | 21,8 | 1,8 | | 7,0 | 33,3 | | | | | 1,8 | 3,5 | | | | 1,8 | 1,8 | | | | | |
| S. Arabis.(10) | 13,2 | 3,8 | | 25,0 | | | | | 12,5 | 12,5 | | | | | 25,0 | | | | | | | | | | |
| ABD(11) | 32,5 | | 30,8 | 38,5 | 15,4 | | 7,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 7,7 |
| İran(20) | | | 7,0 | 11,0 | 21,0 | 5,0 | 1,0 | 2,0 | 28,0 | 7,0 | | | | 4,0 | 4,0 | 2,0 | | | | | 1,0 | | | | |
| İran(22) | 8,5 | | 17,0 | | 45,0 | 23,0 | 4,0 | 7,0 | 23,7 | | | | | | | | | | | | | | | | |




***Şekil 1.*** *Allo-antikor prevalansı*

## KAYNAKÇA


1. Belsito A, Costa D, Signoriello S, et al. Clinical outcome of transfusions with extended red blood cell matching in β-thalassemia patients: A single-center experience. Transfus Apher Sci. 2019 Feb 1;58(1):65–71.
2. Dhawan HK, Kumawat V, Marwaha N, et al. Allo-immunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. Asian J Transfus Sci. 2014;8(2):84.
3. Romphruk A V., Simtong P, Butryojantho C, et al. The prevalence, alloimmunization risk factors, antigenic exposure, and evaluation of antigen-matched red blood cells for thalassemia transfusions: a 10-year experience at a tertiary care hospital. Transfusion. 2019 Jan 1;59(1):177–84.
4. Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. Transfusion. 2012 Oct 1;52(10):2220–4.
5. Teawtrakul N, Songdej D, Hantaweepant C, et al. Red blood cell alloimmunization and other transfusion-related complications in patients with transfusion-dependent thalassemia: A multi-center study in Thailand. Transfusion. 2022;62:2039–47.
6. Ang AL, Lim CY, Ng WY, et al. Non-transfusion dependent thalassemia is independently associated with higher alloimmunization risk than transfusion dependent thalassemia and would benefit the most from extended red cell antigen-matching. Transfusion. 2021 Sep 1;61(9):2566–77.
7. Al-Riyami AZ, Al-Muqbali A, Al-Sudiri S, et al. Risks of red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent β-thalassemia in Oman: a 25-year experience of a university tertiary care reference center and a literature review. Transfusion. 2018 Apr 1;58(4):871–8.
8. Hindawi S, Badawi M, Elfayoumi R, et al. The value of transfusion of phenotyped blood units for thalassemia and sickle cell anemia patients at an academic center. Transfusion. 2020 Feb 1;60 Suppl 1(S1):S15–21.
9. Kuriri FA, Ahmed A, Alanazi F, et al. Red Blood Cell Alloimmunization and Autoimmunization in Blood Transfusion-Dependent Sickle Cell Disease and β-Thalassemia Patients in Al-Ahsa Region, Saudi Arabia. Anemia. 2023;2023.
10. Halawani AJ, Mobarki AA, Arjan AH, et al. Red Cell Alloimmunization and Autoimmunization Among Sickle Cell Disease and Thalassemia Patients in Jazan Province, Saudi Arabia. Int J Gen Med. 2022;15:4093–100.
11. Waldis SJ, Uter S, Kavitsky D, et al. Rh alloimmunization in chronically transfused patients with thalassemia receiving RhD, C, E, and K matched transfusions. Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):737–44.
12. Franchini M, Forni GL, Marano G, et al. Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. Blood Transfus. 2019 Jan 1;17(1):4–15.
13. Al-Riyami AZ, Daar S. Red cell alloimmunization in transfusion-dependent and transfusion-independent beta thalassemia: A review from the Eastern Mediterranean Region (EMRO). Transfus Apher Sci. 2019 Dec 1;58(6).
14. Jalali Far MA, Oodi A, Amirizadeh N, et al. The Rh blood group system and its role in alloimmunization rate among sickle cell disease and sickle tha-

lassemia patients in Iran. Mol Genet genomic Med. 2021 Mar 1;9(3):1–9.
15. Azarkeivan A, Ansari S, Ahmadi MH, et al. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study. Pediatr Hematol Oncol. 2011 Sep;28(6):479–85.
16. Abdelrazik AM, Elshafie SM, El Said MN, et al. Study of red blood cell alloimmunization risk factors in multiply transfused thalassemia patients: role in improving thalassemia transfusion practice in Fayoum, Egypt. Transfusion. 2016 Sep 1;56(9):2303–7.
17. Sonker A, Dubey A, Mohan Y. A comparison of serological phenotyping and molecular genotyping for Kell, Kidd, and Duffy antigens in multi-transfused thalassemia patients. Asian J Transfus Sci. 2023 Jan 1;17(1):53.
18. Eldin EN, Khaled SAA, Abdelhameed NO, et al. Genotyping versus phenotyping of non-ABO erythrocyte antigens in patients with the Mediterranean hemopathic syndromes: Effect of transfusion therapy. PLoS One. 2021 Jul 1;16(7).
19. Castilho L, Rios M, Pellegrino J, et al. Blood group genotyping facilitates transfusion of β-thalassemia patients. J Clin Lab Anal. 2002 Jan 1;16(5):216–20.
20. Sarihi R, Oodi A, Dadkhah Tehrani R, et al. Blood group genotyping in alloimmunized multi-transfused thalassemia patients from Iran. Mol Genet genomic Med. 2021 Jul 1;9(7):1–11.
21. Gholamrezazade A, Amirizadeh N, Oodi A. Genotyping analysis of the MNS blood group system of thalassemia patients with alloantibodies in Iran. Transfus Apher Sci. 2021 Feb 1;60(1).
22. Gholami MS, Shahidi M, Tabibian S, et al. Genotyping of blood groups in alloimmunized patients with β-thalassemia major by T-ARMS-PCR and multiplex-aso-pcr. Transfus Apher Sci. 2021 Feb 1;60(1):102984.
23. Shah A, Patel P, Patel K, et al. Comparison of serology and molecular detection of common red cell antigens in multitransfused thalassemia major and sickle cell disease patients. Transfus Apher Sci. 2020;59:102599.
24. Jalali SF, Oodi A, Azarkeivan A,et al. Kidd Blood Group Genotyping for Thalassemia Patient in Iran. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Jul 1;36(3):550–5.
25. Kulkarni S, Choudhary B, Gogri H, et al. Molecular genotyping of clinically important blood group antigens in patients with thalassaemia. Indian J Med Res. 2018 Dec 1;148(6):713.
26. Kulkarni S, Choudhary B, Gogri H, et al. Red cell antigen phenotypes in blood donors & thalassaemia patients for creation of red cell antigen-matched inventory. Indian J Med Res. 2020 Sep 1;152(3):273–9.
27. Portegys J, Rink G, Bloos P, et al. Towards a Regional Registry of Extended Typed Blood Donors: Molecular Typing for Blood Group, Platelet and Granulocyte Antigens. Transfus Med Hemotherapy. 2018 Oct 1;45(5):331.

**Yazışma Adresi:**
Dr. Levent Tufan Kumaş
Kan Bankası Hizmetleri, Labmed, Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul/Türkiye
Mail:tufan.kumas@acibademlabmed.com.tr
Tel: +90 532 2575823

Dr. Salih Haldun Bal
Dr. Raşit Durusoy Kan Bankası, Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa/Türkiye
Mail: haldun@uldag.edu.tr
Tel:+90 533 651 63 22

# TALASEMİDE TRANSFÜZYON PRENSİPLERİ

*Prof. Dr. Burcu Belen Apak[1], Uzm.Dr.Nil Banu Pelit[2]*
*1. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Ankara, Türkiye*
*2. Acıbadem Kordon Kanı Bankası, Mesul Müdür, İstanbul, Türkiye*

## ÖZET

Kronik anemi, talasemili hastalarda ciddi sonuçlar doğurduğu için transfüzyon, talaseminin en temel tedavilerinden biridir. Transfüzyon, aneminin düzeltilmesinin yanında inefektif eritropoezin kontrolünü, dokulara oksijen sunumunun arttırılmasını, çocuk olgularda büyüme ve gelişmeyi, erişkinlerde ise komplikasyonlardan uzak, sağlıklı bir yaşam sürmeyi sağlar. Hastalık genotipi (homozigot veya birleşik heterozigot β-talasemi mutasyon/delesyonları) talasemi majör/intermedia ayırmak için fikir verici olsa da transfüzyon kararını asıl olarak klinik tablo belirler. Hastanın kilo alımında veya boy uzamasında duraklama, yüzde kemik değişiklikleri ve/veya hepatosplenomegali veya 1-2 hafta arayla 2 kez ölçülen hemoglobin <7 gr/dl olduğunda düzenli transfüzyona başlanır. İlk transfüzyon öncesi en azından ABO, RhD, Kell, C,E tiplendirmesi önerilmektedir. Her transfüzyon öncesi tam çapraz karşılaştırma ve antikor tarama yapılmalıdır. Önceden antikor tanımlanmış olgularda dahi her transfüzyon öncesi 'antikor tarama' tekrarlanmalıdır. Antikoru tanımlanmış olgularda antikora karşılık gelen antijen negatif eritrosit süspansiyonu ile transfüzyona devam edilmelidir. Hastalar, ömür boyu transfüzyon tedavisi alacaklarından ve risk transfüzyon sayısına bağlı olarak katlanacağından düzenli ve güvenli bağışçıların olduğu bir sistem çok önemlidir. Pre-transfüzyon hemoglobin (Hb) değeri, özellikle büyüme-gelişme çağındaki çocuk olgularda 9.5-10.5 gr/dl (ortalama 9.5 gr/dl)düzeyinde tutulmalıdır. Kardiyak komplikasyonları olan hastalarda pre-transfüzyon Hb değerleri daha yüksek (11-12 gr/dl) hedeflenebilir.Transfüzyonların arası, küçük çocuklarda 1-1.5 ay iken kardiyak komplikasyonlarda 2-4 haftada bir olabilmektedir. Tedavi dozu, 10-15 ml/kg (maksimum 20 ml/kg) olarak önerilir.Lökositten arındırılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalı; ağır alerjik reaksiyonu olan olgularda yıkanmış eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. Transfüze edilen eritrosit süspansiyonlarının en fazla 14 günlük olması,transfüzyon sonrası eritrosit viabilitesini artıracak, transfüzyon aralığını uzatacaktır. Yıllık verilen eritrosit süspansiyonu sayısı ve hacminin kayıt edilmesi, kan tüketim hızı ve demir birikiminin, hipersplenizm bulgularının tespiti açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, transfüzyon, eritrosit süspansiyonu

## 1. GİRİŞ

Beta talasemi, hemoglobin yapısında β-globulin zincirindeki genetik yapım bozukluğundan kaynaklanan, otozomal çekinik geçişli bir hemoglobinopati ve kan transfüzyonları ile tedavi edilen, en sık rastlanan kalıtsal anemidir (1,2). Günümüzde talasemi, anemi nedeniyle ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış ve transfüzyona bağlı hemosiderozisin yol açtığı organ hasarlarına bağlı morbidite ve mortalite ile giden kronik bir hastalığa dönüşmüştür (3). Transfüzyonel hemosiderozisin optimal yönetimi ile yedinci dekada dek uzanan sağlıklı yaşam sağlanabilmektedir (4).

## 2. BETA TALASEMİDE TRANSFÜZYONUN ROLÜ

### 2.1. Aneminin Düzeltilmesi

Kronik aneminin talasemili bireyler için ciddi sonuçları olduğundan transfüzyon tedavisi çok önemlidir. Çocuklarda düşük hemoglobin düzeyi, büyüme hızında ve fiziksel aktivitede azalma, da-

lakta büyüme, pubertede gecikme, kognitif bozukluk ve osteopeni ile ilişkilidir (5,6). Erişkinlerde ek olarak çalışma kapasitesinde azalma, yorgunluk, kognitif bozukluk, osteopeni, hipersplenizm ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur (7,8).

## 2.2. İnefektif Eritropoezin Kontrolü

β-talasemi hastalarında α ve β zincirleri arasında bir dengesizlik vardır ve bu durum gelişmekte olan eritrositlerin α zincirlerinin agregasyonuna neden olur; eritroid progenitörlerinin %60-80'i polikromatik aşamada ölür (9). Eritropoietin, eritroid öncülerinin ekspansiyonuna yol açar ve eritrosit (rbc) ömrünün kısalması ile birlikte hepatosplenomegali, yüz ve kafatasının iskelet deformiteleri ile osteoporoz meydana gelir. Ayrıca hepsidin üretiminin baskılanması, demirin barsaktan emilimini ve vücut depolarından salınımını artırır (10).

## 2.3. Dokulara Oksijen Sunumunun Arttırılması

β-talasemide Hb A azalır veya yoktur, buna Hb F artışı eşlik eder. Yüksek oksijen afinitesi olan Hb F'nin baskınlığı, dokulara oksijen iletimini daha az etkili hale getirir. Hemoglobin bileşimindeki değişkenlik ve modifiye edici faktörler nedeniyle hastalar arasında anemiye uyumda farklılıklar olabilir (11). Dokularda oksijen taşınmasını iyileştirmek için her hastanın transfüzyon ihtiyacı ve sıklığı bireysel olarak belirlenmelidir.

# 3. BETA TALASEMİDE TRANSFÜZYON ÖNERİLERİ

Homozigot beta talasemi olguları, klinik şiddeti (fenotip) ve genetik defektin şiddeti (genotip) ile ilişkili olarak transfüzyona bağımlı bir hayat sürdüren talasemi majör kliniğinden, yine talasemi bulguları gösteren ancak transfüzyonsuz veya aralıklı transfüzyonlar ile büyüme ve gelişmenin sağlanabildiği talasemi intermedia kliniğine (transfüzyon bağımlı olmayan talasemi) dek değişen bir spektrum gösterir (12). Talasemi yönetimi ve transfüzyon önerileri için kılavuzlar Uluslararası Talasemi Federasyonu (TİF) ve diğer meslek kuruluşları ile ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından Kanın Klinik Kullanım Kılavuzu olarak yayınlanmıştır (12-15).

## 3.1 Transfüzyona Başlama Kararı

β-talasemili bir çocukta eritrosit transfüzyonlarına ne zaman başlanacağı kararı önemlidir. Klinik ciddiyet ve β-globulin gen mutasyonunun (genotip) yol açtığı fenotipin transfüzyon bağımlılığına göre transfüzyona başlama kararı alınır.Hastalık genotipi (homozigot veya birleşik heterozigot β-talasemi mutasyon/delesyonları) talasemi majör/intemedia ayırmak için fikir verici olsa da transfüzyon kararını asıl olarak klinik tablo belirler. Çocuk hastalar tanı sonrası talasemi majör veya intermedia kliniği göstermeleri açısından ayda bir monitorize edilmelidir.

### 3.1.1. Aylık Değerlendirme İle Düzenli Transfüzyon Kararı Nasıl Alınır?

Tanı sonrasında hastaların klinik fenotipinin belirlenmesi açısından ayda bir izlemi gerekmektedir. Bu izlem sırasında öykü, fizik muayene, vital bulgular, büyüme gelişme ve talasemiye bağlı hepatosplenomegali, yüzde kemik deformiteleri açısından hasta değerlendirilmelidir (14,15). Genellikle, hastalığa eşlik eden ve anemi şiddetini arttırabilecek folik asit eksikliği, ateşli hastalık, kan kaybı veya glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olmaksızın, 1-2 hafta arayla 2 kez bakılan Hb< 7 gr/dl olduğunda düzenli transfüzyon programına başlanır. Diğer taraftan; kilo alımında veya boy uzamasında duraklama, yüzde kemik değişiklikleri ve/veya hepatosplenomegali veya Hb< 7 gr/dl olması da hastanın transfüzyon programına alınmasını gerektirir.

Genellikle ihtiyacı olan olguların, 3 yaşından önce (bu yaştan sonra alloimmunizasyon riski arttığı için) düzenli transfüzyon programına alınması önerilmektedir. Talasemi majör kliniğindeki olgular tipik olarak bu yaştan önce transfüzyon programına alınma ihtiyacı duyarlar. Eğer transfüzyon programı kemik değişiklikleri ve büyümede duraklama nedeniyle başlatılmışsa (daha çok talasemi intermedia olgularında), kemikler kapandıktan, büyüme gelişme tamamlandıktan sonra hasta 'düzenli transfüzyon programını bırakma-wean off' grubuna alınabilse de talasemi komplikasyonları açısından yakından izlenmelidir (14). Aşağıda düzenli transfüzyona başlanmadan önce yapılması gereken laboratuvar testleri verilmiştir (Tablo 1).

***Tablo 1.*** *Talasemi hastalarında ilk transfüzyon öncesi yapılacak testler*

| İlgili laboratuvar | Tetkikler |
|---|---|
| Hematoloji | Tekrarlayan Hb ölçümleri, G6PD*** taraması, anne-baba-hasta hemoglobin elektroforezi |
| Transfüzyon Merkezi | Kan grubu (ABO-RhD) ve eritrosit fenotip incelemesi (EeCc, Cw, Kell, Jka,Jkb, Fya, Fyb, P, Lea, Leb,M,N,S) (14,15)<br>Yapılabiliyorsa eritrosit genotip incelemesi (14) |
| Biyokimya | Bazal biyokimyasal değerler (ALT~,AST~~, LDH§, total, direkt, indirekt billuribin, üre, kreatinin), bazal ferritin düzeyi |
| Mikrobiyoloji | Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Hepatit C antikoru (anti-HCV), HIV* antikoru (anti-HIV ½) |
| Doku tiplendirme laboratuvarı | Anne,baba,çocuk HLA**doku grupları |
| Tıbbi Genetik | Talasemi gen mutasyonu |

*HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü, **HLA: İnsan lökosit antijeni*** G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, ~~AST: Aspartat aminotransferaz ~ALT: Alanin aminotransferaz §LDH: Laktat dehidrogenaz

## 3.2. Talasemi Hastalarında Transfüzyonda Kullanılan Kan Ürünlerinin Özellikleri

### 3.2.1. Kan Ürünlerinin Temini

Talaseminin yaygın olduğu coğrafyada, gönüllü ve karşılıksız kan bağışçılarının yokluğu, hastalık farkındalığının gelişmemiş olması, ulusal kan politikasının olmaması, kısıtlı ekonomik kaynaklar, güvenilir kana ulaşmada ciddi sorun yaratmakta, transfüzyon tedavileri de beklenen etkinlikte olamamaktadır. β-talasemili hastalar, transfüzyona bağımlı (TDT) ve bağımlı olmayan (NTDT) olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Yılda ortalama 26000 TDT'li hastanın doğduğu ve doğumların %90'dan fazlasının orta ve düşük gelir düzeyli ülkelerde olduğu belirtilmektedir. Her yıl doğan TDT'li hastaların yaklaşık %12'sinin düzenli transfüzyon alabildiği ve yıllık ortalama 22500 TDT'li hastanın kan bulamama nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Transfüzyon pahalı bir uygulamadır. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 1 Ünite eritrosit süspansiyonu 200-250 $ iken ülkemizde 100-150 $ kadardır. Talasemili bir hasta maliyetinin %47'sini transfüzyon, %43'ünü şelat tedavisinin oluşturduğu bildirilmektedir. (16).

Son yıllarda göçler sebebiyle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı artmışsa da olgu sayısı genel nüfusa oranla epeyce azdır. Ancak göçler, bu hasta grubunda kan teminini güçleştirmektedir. Kendi ülkelerinde benzer antijenik yapılar sebebiyle uygun kana ulaşılabilirken alloimmunize hastaların farklı etnik gruplardan antijen negatif kan bulması zor olabilmektedir. Bu yüzden Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri, TDT rastlanma oranı düşük dahi olsa standart test ve tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmıştır (17,18).

Canatan ve arkadaşları, TDT'li hastaların yaşam sürelerini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla 1998 yılında hastalara özel bağışçılardan oluşan "kan annesi, kan babası" projesini başlatmışlardır (19).

### 3.2.2. Hemoglobin Hedef Değeri, Volüm ve İnfüzyon Hızı

Transfüzyon tedavisinin sıklığı ve yoğunluğu hastanın pre-transfüzyon Hb düzeyi ile belirlenmektedir. Pre-transfüzyon Hb değerinin özellikle büyüme-gelişme çağındaki çocuk olgularda 9.5-10.5 gr/dl (ortalama 10 gr/dl) düzeyinde korunması, post-transfüzyonel hemoglobin değerinin ise 15 gr/dl'yi aşmaması önerilmektedir (12,15,21). Transfüzyonlar arası süre küçük çocuklarda 1-1.5 ay; sonrasında ise 2-4 hafta olabilmektedir. Transfüzyon miktarı olarak 10-15 ml/kg (maksimum 20 ml/kg) transfüzyon yapıl-

ması önerilir (15). Genel olarak, transfüzyonun hedefi splenomegali gelişmesinin önlenmesi ve uygun büyüme/gelişmenin sağlanması olup, pre-transfüzyon Hb 9.5-10.5 gr/dl tutulmasının splenik büyümeyi ve iskelet anomalilerinin gelişimini önlediği bilinmektedir (21,22). Talasemi intermedia ve HbEβ talasemi gibi daha hafif olgularda, aralıklı ve bazal hemoglobin düzeyinde düşüşe yol açan enfeksiyon ve benzeri durumlarda transfüzyon yapılabilir.

Hemoglobin 5gr/dl altında ise veya hastada kalp yetmezliği bulguları varsa volüm yüklenmesinden kaçınmak amacıyla 5 ml/kg dozunda transfüzyon yapılarak hemoglobin dereceli olarak yükseltilebilir. Yıllık verilen eritrosit süspansiyonu sayısı ve volümünün kayıt edilmesi, kan tüketim hızı ve demir birikiminin, hipersplenizm bulgularının tespiti açısından önemlidir.Tablo 2'de hedef hemoglobin değeri, volüm ve infüzyon hızı verilmiştir.

***Tablo 2.*** *Hedef hemoglobin değeri, volüm ve infüzyon hızı*

| |
|---|
| 1. Hedef hemoglobin değeri<br>• β Talasemi majör: Pretransfüzyon hemoglobin: 9.5-10.5 gr/dl (ortalama 10 gr/dl)<br>• E β Talasemi: Pretransfüzyon hemoglobin: 9-10 gr/dl |
| 2. Transfüzyon sıklığı<br>• β Talasemi majör:Pek çok çocuk ve erişkin olguda 3 haftada bir<br>• β Talasemi majörlü küçük çocuklarda ve E β Talasemili çocuk ve erişkinlerde: 4 haftada bir<br>• Hemoglobin hedefine ulaşmak için transfüzyon sıklığını değiştirmek yerine verilen eritrosit volümünü arttırmak önerilir |
| 3. Transfüzyon volümü:<br>• Çocuk olgular: İstenen her gram hemoglobin artışına yönelik olarak 4 ml/kg transfüze edilir. 4 haftada bir transfüzyon rejiminde postransfüzyon hemoglobin 14 gr/dl, 3 haftada bir transfüzyon rejiminde 13 gr/dl hedeflenir<br>• Erişkin olgular: Transfüzyon başına 2-4 ünite eritrosit süspansiyonu;pre-transfüzyon hemoglobin 10 gr/dl ise 3 ünite, ≥10 gr/dl ise 2 ünite eritrosit süspansiyonu |
| 4. Volüm ile ilgili diğer öneriler:<br>• Splenektomi yapılmamış olguların daha fazla transfüzyon ihtiyacı vardır,splenektomi özel durumlar dışında rutin olarak önerilmez<br>• >60 kg bazı erişkin hastalar transfüzyon başına 4 üniteye dek transfüzyon ihtiyacı duyabilirler<br>• Aşağıdaki durumlarda hedef hemoglobin değerlerini daha yüksek tutmak ve 3 haftadan daha sık transfüzyon yapmak gerekebilir:<br>✓ Konjestif kalp yetmezliği<br>✓ Pulmoner hipertansiyon<br>✓ Semptomatik ekstramedüller hematopoeze bağlı kitleler<br>✓ Pre-transfüzyon dönemde halsizlik ve kemik ağrısı olması |
| 5. Transfüzyon hızı<br>• Çocuklarda: 5 ml/kg/saat<br>• Erişkinlerde: 200-300 ml/saat<br>• Konjestif kalp yetmezliğinde: İnfüzyon hızı ve volüm kardiyak fonksiyona göre ayarlanıp düşürülmelidir. |

### 3.2.3. Eritrosit Süspansiyonunun Özellikleri

Düzenli kan transfüzyonları,talasemili olgulara ömür boyu devam edecek riskler getirmektedir. Bunlar, genel transfüzyon reaksiyonları ile uzun dönem bağışçı maruziyetine bağlı enfeksiyon, alloimmunizasyon ve hemosiderozistir. Bağışçıya ait pek çok parametre (yaş, cinsiyet, hemoglobin konsantrasyonu gibi) transfüzyonun etkinliğini belirler (23). Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi açısından, laboratuvar tipi lökosit filtresi ile lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. Shiroli ve arkadaşları, transfüzyon yan etkilerini azaltmak amacıyla her ikisi de standart yöntem olarak kullanılan lökosit azaltma işlemlerini incelemişlerdir. Bu amaçla; tam kandan lökosit azaltma ve eritrosit süspansiyonundan lökosit azaltma yöntemleri karşılaştırılmış, tam kandan filtre edilen ürünlerin Hb içeriği ve rbc sayısı daha yüksek iken, eritrosit süspansiyonundan lökosit filtre edildiğinde potasyumun, demir ve saklama lezyonlarının daha az olduğu belirlenmiştir. Proinflamatuvar sitokinler benzer miktarda iken lökosit sayısı ilk yöntemde biraz daha fazla bulunmuştur. Preklinik yapılan bu çalışmanın klinik olarak da yapılmasının uygun olacağı yorumu yapılmıştır (24).

Antikoagülan olarak sitrat fosfat dekstroz adenin (CPDA-1) kullanıldığında, ürünün hematokriti %65-80 volümü ise 250-300 ml'dir.Sıklıkla daha uzun raf ömrü sağlayan ek solüsyonlar (SAG-M gibi) kullanılmakta bu durumda hematokrit %55-65, volüm ise 300-350 ml olmaktadır (23). Allerjik reaksiyon gösteren olgularda, antihistaminikler ve steroid ile premedikasyon yapılarak transfüzyon yapılabilirse de, şiddetli alerjik/anaflaktik reaksiyonu olan olgularda yıkanmış eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapılması önerilmektedir(15, 25). Eritrositin raf ömrü de depolamanın eritrosit yaşam süresine etkisi nedeniyle önemlidir. Mümkün oldukça taze eritrosit süspansiyonu isteniyor olsa da, özellikle 14 günün altında miadı olan ve önceden ışınlanmamış eritrosit süspansiyonları tercih edilebilir (26). CPDA-1 ile depolanmış eritrosit süspansiyonları 1 hafta içinde, diğer ek solüsyonla depolanmış eritrosit süspansiyonları 14 gün içinde transfüze edilmelidir. Işın uygulamasının eritrosit membranına radyasyon ilişkili hasar yarattığı buna bağlı olarak eritrositlerin dalak tarafından daha çabuk destrükte edilip daha kısa ömürlü olacağı bilinmektedir (27).

### 3.2.4. Eritrosit Süspansiyonunun İmmünolojik Uyumu

Sık transfüzyon alan talasemi hastaları, ABO-Rh(D) antijenleri dışında kendi eritrositleri üzerinde bulunmayan bağışçı kaynaklı eritrosit antijenlerine karşı antikor geliştirme potansiyeline sahiptir. Bu duruma alloimmunizasyon adı verilir. Alloimmunizasyon riski nedeniyle bu hastalara transfüzyon yapılırken, ABO-RhD'ye ek olarak C,E,c,e,Kell uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmesi hedeflenmektedir (14,15). Sıklıkla Rh antijen sistemi ve Kell antijen sistemine karşı antikor gelişimi gözlenir (28,29). Bu nedenle ABO-RhD-Kell uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmesi genel bir yaklaşım olmasına rağmen, bu şekilde yapılan transfüzyonun alloimmunizasyonu tam olarak önleyebileceğine dair bir konsensus bulunmamaktadır (13,30,31). Ancak bir kez alloantikor geliştiren bir hastada birden fazla alloantikor geliştirme olasılığı olduğundan bu kişilerin transfüzyonunda Rh,K,Jk,Fy,MNS gibi geniş uygunlukta eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir (2, 15,32). Daha önceden antikor geliştirme öyküsü olan olgularda akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek amacıyla antikora karşılık gelen antijen negatif eritrosit süspansiyonu ile transfüzyona devam edilmelidir (33). Bunun nedeni, yeniden aynı antijenik yapı ile karşılaşma durumunda alloantikor üretiminin tetiklenmesidir. Gerek majör kan grubu antijenleri uygun (ABO-RhD), gerekse geniş antijenik uygunluk (ABO-RhD-C,E,c,e,Kell) olarak yapılan transfüzyonlarda, her transfüzyon öncesi tam çapraz karşılaştırma ve 'antikor tarama' yapılmalıdır. İlk transfüzyon öncesi en azından ABO, RhD, Kell, C,E tiplendirmesi yapılması önerilmektedir. Antikor taramanın pozitif olduğu durumlarda 'antikor tanımlama' yapılmalıdır (15). Daha önceden antikor tanımlanmış olgularda da çoklu antikor gelişebileceğinden her transfüzyon öncesi 'antikor tarama' tekrarlanmalıdır. Eritrosit genotiplemesi yapılmış bağışçı kayıt sistemlerinin geliştirilmesi, çoklu antikora sahip olgulara eritrosit süspansiyonu sağlanabilmesi açısından faydalı olacaktır (33). Hastalarda gelişen antikorları, transfüzyon reaksiyonları ve yıllık transfüzyon ihtiyacı her hasta için kayıt edilmelidir. Tablo 3'te talasemi hastalarında kullanılacak eritrosit süspansiyonunun özellikleri özet halinde verilmiştir.

***Tablo 3.*** *Talasemi hastalarında kullanılacak eritrosit süspansiyonunun özellikleri(33)*

| |
|---|
| 1. Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu: Laboratuvar tipi depolama öncesi lökoredüksiyon |
| 2. Depolama: Ek solüsyon (hematokrit %55-60) veya CPDA-1 (Htc %70-75) |
| 3. Ünitenin ömrü: Mümkünse 2 haftadan daha taze |
| 4. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu: Ağır alerjik reaksiyonu olan hastalar~~da~~ |
| 5. Işınlama gerekli değildir |
| 6. Fenotipik uyum: Önerilen minimum antijenik uyum:<br>• Hiç alloantikoru olmayan hastalarda: RhD/Kell<br>• ≥1 alloantikoru olan hastalarda: Rh/Kell/Jk/Fy/S |

## 3.2.5. Özellikli Hasta Gruplarında Kullanılan Eritrosit Süspansiyonları

### Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonu

Tekrarlayan ağır alerjik reaksiyonu olan veya IgA eksikliği olan olgularda ürünün içindeki plazma proteinlerinin uzaklaştırılması amacıyla yıkanmış eritrosit süspansiyonu verilebilir. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu "devamlı akım hücre yıkama cihazları" ile veya manuel olarak hazırlanabilir. Manuel yıkama işleminde transfer torbalar kullanılır. İşlem sırasında eritrositlerin %10-20'si harap olur. Açık sistemlerle hazırlandığından yıkanmış eritrosit süspansiyonları 24 saat içinde kullanılmalı, aksi halde imha edilmelidir. Yıkama işlemi ile eritrositlerin besleneceği sıvı da uzaklaştırılmaktadır. Özellikle kontaminasyon riski nedeniyle kullanım süresi kısa olan bu tür ürünler, transfüzyondan hemen önce hazırlanmalıdır (34). Yıkama ile eritrosit kaybı olacağından, post-transfüzyonel Hb düzeyini monitorize etmek gereklidir.

### Dondurulmuş Eritrosit Süspansiyonu

Eritrositlerin dondurularak saklanmasında kriyoprotektif bir sıvıdan (hücre dondurulurken kristalleşmeyi önleyen koruyucu sıvı) yararlanılır. Bu amaçla en sık gliserol kullanılır. Bağış sonrası en fazla 7 gün içinde eritrositler, farklı gliserol konsantrasyonlarında (%20-40) derin dondurucuda (-80°C'de) veya sıvı nitrojende (-196°C'de) dondurulur. Kullanılmak istenildiğinde 37°C'de ılık su içeren benmaride çözülür. Kapalı otomatize sistemle yıkanarak gliserol ortamdan uzaklaştırılır (degliserolize edilir) ve transfüzyona hazır hale getirilir. Saklama süresi ülkelerin ulusal rehberlerine göre değişmekle birlikte 10-30 yıl arasındadır.Bu yöntemle hazırlanmış eritrosit süspansiyonu, özellikle nadir eritrosit antikorlarına sahip olgularda kullanılabilir.

### Aferez Eritrosit Süspansiyonu

Aferez cihazları kullanılarak tek bir bağışçıdan eritrosit aferezi yöntemiyle elde edilen bileşendir. Hazırlama yöntemi ve kullanılan cihaza bağlı olarak, bu teknoloji ile hazırlanan eritrositlerin önceden öngörülebilir, tekrarlanabilir ve standardize olması mümkündür. Hazırlama yöntemi ve kullanılan cihaza bağlı olarak, trombosit, lökosit ve plazma içeriği değişebilir. Alloimmunizasyon ve enfeksiyon bulaş riskini azaltmak ve daha az bağışçı maruziyeti sağlamak amacıyla kullanılabilir (34).

### Neosit Transfüzyonu:

Eritrositlerin erken yaşta olan genç bir fraksiyonunun ayrıştırılarak verilmesidir, ancak bu yöntem de bağışçı maruziyetini arttırabilir (35).

Sonuç olarak, talasemide uygun transfüzyon hastalığın tedavisindeki temel prensiplerden olup kanıta dayalı rehberler ışığında uygun şekilde yapıldığında hastalar için uzun ve kaliteli yaşam mümkündür.

## KAYNAKÇA


1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86(6):480-7.
2. Lal A, Wong TE, Andrews J et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. Transfusion. 2018;58(12):2826-2835.
3. Telfer P, Constantinidou G, Andreou P et al. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:273-82.
4. Gupta V, Aggarwal P. Complications in Transfusion-Dependent Thalassemia. Indian Pediatr. 2022:15;59(12):911-912.

5. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 ;3(6):a011767.
6. Berdoukas V, Modell B. Transfusion-dependent thalassaemia: a new era. Med J Aust. 2008 ;188(2):68-9.
7. Mohamed N, Jackson N. Severe thalassaemia intermedia: clinical problems in the absence of hypertransfusion. Blood Rev. 1998;12(3):163-70.
8. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD et al. Optimal management of β thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2011;152(5):512-23
9. Sorensen S, Rubin E, Polster H et al. The role of membrane skeletal-associated alpha-globin in the pathophysiology of beta-thalassemia. Blood. 1990;75(6):1333-6.
10. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. Br J Haematol. 2016;172(4):512-23.
11. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. Baillieres Clin Haematol. 1998 ;11(1):127-46.
12. Capellini MD, Framakis D, Porter J, Taher A editors. 2021 Guidelines for the Managfement of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT):Nicosia:Thalassemia International Federation;2021
13. Compernolle V, Chou ST, Tanael S et al; International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. Transfusion. 2018;58(6):1555-1566.
14. https://ukts.org/3d-flip-book/standards/ accessed in 14.7.23
15. https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/37459/0/kanin-uygun-klinik-kullanimi-rehberi-kukk--23-mayis-2020pdf.pdf accessed in 14.7.23
16. Shaha FT, Sayanib F, Trompeterc S et al. Challenges of blood transfusions in β-thalassemia. Blood Reviews 37 (2019) 100588.
17. Lal A., Challenges in chronic transfusion for patients with thalassemia, Hematology 2020 | ASH Education Program, 160-166
18. Lal A, Wong T, Keel S. The transfusion management of beta thalassemia in the United States; Transfusion. 2021;61:3027–3039
19. Canatan D, Özsancak A, A new donor system for the patients with thalassemia“Blood mother and blood father” Asian J Transfus Sci, 4(2): p 109-111, July 2010.
20. Piga A, Serra M, Longo F et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. Am J Hematol. 2011 Sep;86(9):808-10
21. Taher A, Vichinsky E, Musallam K et al. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet]. Weatherall D, editor. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013. PMID: 24672826.
22. Roubinian NH, Plimier C, Woo JP et al. Effect of donor, component, and recipient characteristics on hemoglobin increments following red blood cell transfusion. Blood. 2019 Sep 26;134(13):1003-1013.
23. Cabibbo S, Fidone C, Antolino A et al. Clinical effects of different types of red cell concentrates in patients with thalassemia and sickle cell disease. Transfus Clin Biol. 2007 Dec;14(6):542-50.
24. Schiroli D , Merolle L, Quartieri E, et al. Comparison of Two Alternative Procedures to Obtain Packed Red Blood Cells for β-Thalassemia Major Transfusion Therapy, Biomolecules 2021, 11, 1638. https://doi.org/10.3390/biom11111638
25. Tobian AA, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. Transfusion. 2007 Jun;47(6):1089-96.
26. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP et al. Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. Transfusion. 1999 Feb;39(2):128-34.
27. Reverberi R, Govoni M, Verenini M. Deformability and viability of irradiated red cells. Ann Ist Super Sanita. 2007;43(2):176-85.
28. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST et al; Thalassemia Clinical Research Network Investigators. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. Br J Haematol. 2011 Apr;153(1):121-8.
29. Singer ST, Wu V, Mignacca R et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. Blood. 2000 Nov 15;96(10):3369-73.
30. Vichinsky EP. The prevention and management of alloimmunization in sickle cell disease: the benefit of extended phenotypic matching of red blood cells. Immunohematology. 2012;28(1):20-3.
31. Schonewille H, van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion. 2006 Apr;46(4):630-5.
32. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. RBC antibody persistence. Transfusion. 2000 Sep;40(9):1127-31.
33. Lal A, Wong T, Keel S et al. The transfusion management of beta thalassemia in the United States. Transfusion. 2021 Oct;61(10):3027-3039.

34. Kan bileşenlerinin hazırlanması. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği 20. Temel Kurs Kitabı,2017, S:57-60
35. Spanos T, Ladis V, Palamidou F et al. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. Vox Sang. 1996;70(4):217-23.

**Yazışma adresi:**
Burcu Belen Apak, Prof. Dr
Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği
Şehit Temel Kuğuluoğlu Sok No:24 Bahçelievler/Ankara
e-mail: draidabb@gmail.com
Tel: 0 532 581 45 51

# KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN TALASEMİ HASTALARINDA TRANSFÜZYON ÖZELLİKLERİ

*Hülya Bilgen MD, PhD[1], Mehmet Yay [2]MSc, Bio*
*1. Medipol Mega hastaneler Kompleksi Kan Merkezi İstanbul-Türkiye*
*2. Erciyes Üniversitesi Kan Merkezi-Kayseri -Türkiye*

## ÖZET

Transfüzyon tıbbı, talasemili hematopoietik kök hücre nakli (KHT) tedavisi gören ve şifa sonucu kan transfüzyonu yapılmaması amaçlanan hastaların destekleyici bakımında hayati bir rol oynar. KHT yapılan talasemili hastalarda transfüzyon endikasyonları KHT ile tedavi edilen diğer hastalarınkine benzer; ancak, transfüzyon öncesi testler, ABO uyumluluğu, ürün değişiklikleri ve hastalarda engraftman (yamanma) olana kadar beklenen zorluklar konusunda özel değerlendirmeler yapılmalıdır. Ek olarak hematopoietik kök hücrelerin infüzyonu, ürün toplama, modifikasyon ve potansiyel yan etkilerin tam olarak anlaşılmasını gerektirir. Bu hastalar sıklıkla çok sayıda trombosit transfüzyonuna ihtiyaç duyduğundan trombosit direnciyle karşılaşılabilir. Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), talasemi hastaları için iyileştirici bir tedavidir ve donör seçiminde önemli bir engel olan insan lökosit antijeninin (HLA) eşleşmesini gerektirir. Tam eşleştirme olumlu sonuçlarla ilişkilidir. ABO ve Rh eşleşme durumları KHT dan önce dikkate alınmamaktadır, ancak ABO ve Rh bariyerinin aşılması KHT sonrasında komplikasyonlara ve optimal transfüzyon ürünlerinin seçiminde zorluklara neden olmaktadır. Bu bölümde KHT öncesinde, sırasında ve sonrasında transfüzyon desteğinin çeşitli özellikleri incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Kök Hücre nakli, ABO uygunsuz nakil

## GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre nakli (KHT), Talasemide şifa sağlayan bir tedavidir. KHT alan hastalara transfüzyon desteğinin süresi ve özgüllüğü hastalığa, kök hücrelerin kaynağına, nakil öncesinde uygulanan hazırlayıcı rejime ve nakil sonrası iyileşme döneminde hasta faktörlerine bağlıdır(1). Allojeneik transplantasyon için hematopoietik progenitör hücreler (HPH'ler) 3 kaynaktan gelir: aferezden türetilen, mobilize periferik kan (HPH-A), kemik iliği (HPH-ki) ve göbek kordonu (HPH-K). Pediatrik hastalar daha fazla HPH-ki alırken yetişkinler daha fazla HPH-A alır. HPH-C'nin kullanımı pediatrik hastalarda daha fazladır (2).KHT uygulanan hastalar, yamanma gelişinceye kadar eritrosit (RBC) ve trombosit transfüzyonlarına bağımlı kalır. Trombosit transfüzyonu yapılmadan art arda 3 gün geçtikten sonra hastanın trombosit sayısı en az 20.000/µL olduğunda trombosit yamanmasının olduğu kabul edilir(3). Eritrosit yamanmasının değerlendirilmesi daha zordur ve periferik kanda %1 retikülositlerin görülmesi (4) veya son eritrosit süspansiyonu transfüzyonunun yapıldığı gün, takip eden 30 gün boyunca herhangi bir transfüzyon yapılmaması (5) ile tanımlanabilir. Tipik olarak Nötrofil yamanması, ardı ardına 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısının 500/µL'den fazla olması olarak tanımlanır. Yamanma, donörün hastayla ilişkisi, kök hücre kaynağı ve transplantasyondaki CD34+ hücre dozu gibi birçok faktörden etkilenir. Genel olarak yamanma süresi HPH-A ile en kısa, HPH-K kullanıldığında ise en fazladır (6); ancak hastadan hastaya önemli farklılıklar mevcuttur. HPH-K ve HPH-A'yı karşılaştıran bir çalışma, kabaca eşdeğer nötrofil iyileşme sürelerine dikkat çekmiştir ancak HPH-K için trombosit ve eritrosit yamanmasının daha uzun bir süre aldığı bulunmuştur (5). Bu uzun yamanma süreleri, eritrositler ve trombositler için daha yüksek transfüzyon ihtiyacını doğurmaktadır.

## KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN TALASEMİ HASTALARINDA TRANSFÜZYONUN TEMEL GEREKSİNİMLERİ

1. Lökosit azaltılmış eritrosit ve trombosit bileşenleri, genellikle febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonlarının oluşumunu azaltmak ve ayrıca hem HLA antijenlerine allo-immünizasyon nsidansını hem de transfüzyonla bulaşan CMV enfeksiyonları riskini azaltmak için kullanılır. CMV negatif hastaları için CMV-seronegatif alıcılar önerilir.Kırmızı kan hücresi ürünleri yaklaşık $2x10^9$ lökosit içerir veya trombosit ürünlerinde $2x10^6$ lökosit bulunur (8). Transfüzyon sırasında kan merkezlerinde hazırlanan lökosit azaltılmış ürünler uygulanabilir veya yatak başı lökosit azaltıcı filtre uygulanabilir. Santrifüj veya filtrasyon yoluyla lökosit azaltımı, lökositlerin %99,9'undan fazlasını azaltır, bu da lökosit sayısının $1x10^6$/birimden daha az olmasına neden olur. HTLV-1, HTLV-2, CMV, Herpesvirüs, Epstein-Barr virüsü ve Trypanosoma cruzi gibi transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar önlenebilir veya azaltılabilir. Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları ve HLA dâhil lökosit antijenlerine alloimmünizasyon azaltılabilir (8). Lökosit azaltmanın dezavantajları ekstra maliyet ve zaman kaybı olmaktadır, ayrıca %2'lik eritrosit kaybı ve %10'luk trombosit kaybı görülmektedir. Ancak faydası, dezavantajlarından daha fazladır; bu nedenle KHT öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalara lökosit azaltılmış ürünler mutlaka uygulanmalıdır (9).

2. CMV seronegatif hematopoetik kök hücre nakli yapılan CMV seronegatif alıcıları için CMV seronegatif kan ürünleri kullanılmalıdır (10).

3. Transfüzyonla İlişkili GraftVersus Host Hastalığını (TA-GVHD) önlemek için transfüze edilen tüm eritrosit ve trombosit bileşenlerinin gama ışınlaması yapılmalıdır (11). Eritrosit süpansiyonu, lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, tek donörden elde edilen aferez trombosit, taze dondurulmuş plazma, kriyopresipitat ve granülositler en sık transfüze edilen ürünlerden bazılarıdır. Bunlardan içinde hücre bulunmayan donmuş bileşenler dışında tüm kan bileşenleri ışınlanmalıdır.Granülosit ürünleri hariç, ürünlerin çoğu lökositten arındırma için filtrelenir (lökosit $<1\times10^6$ /birim) ve GVHD önlemek için gama ışınları veya X-ışını ışınlayıcıları (25–50 Gy) ile ışınlanır. İngiliz Hematoloji Derneği, aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanana kadar transplantasyon sonrası ışınlanmış bileşenlerin sürdürülmesini önermektedir (12).

1. Transplantasyon tarihinin üzerinden $>6$ ay geçmişse;

2. Lenfosit sayısı $>1,0\times109$ /L' ise;

3. Hastanın aktif kronik GVHD'si yok ise;

4. Hastanın tüm immünosupresyon tedavisi sona ermişse. Hastalarda GVHD olabileceğinden, immün baskılayıcıların uygulanması, farklı HSCT koşulları, altta yatan hastalıklar ve önceki tedaviler nedeniyle, genellikle immünolojik yeniden yapılanma durumu farklılıkları nedeniyle ışınlanmış kan bileşenlerinin ömür boyu kullanımının önerilmesi zordur (12).

Ayrıca şu anda, ışınlanmış kan ürünlerinin nakil sonrası ömür boyu kullanımını haklı çıkaracak hiçbir veri mevcut değildir fakat çoğu merkez, tam immünolojik yeniden yapılanmayı gösteren bir test bulunmadığından tüm kan ürünlerinin ışınlanmasını önermektedir (13).

## ALICI VE VERİCİ ARASINDA ABO KAN GRUBU UYGUNSUZLUĞUNDA TRANSFÜZYON STRATEJİSİ

İnsan lökosit antijenleri (HLA) insan ana doku uyumluluk antijenleri olarak da adlandırılan HLA kompleksi, kromozom 6p21 üzerinde 3 bölgeye yerleştirilmiştir: sınıf I (telomerik), sınıf II (sentromerik) ve sınıf III (14). Bu genomik bölge, yamanma, klinik sonuçların öngörülmesi ve graft-versus-host hastalığının (GVHD) potansiyel zararı ile graft-versus-hastalık etkisinden elde edilecek faydanın dengelenmesi açısından kritik öneme sahiptir. HLA'nın aksine ABO kan grubu sisteminin uyumsuzluğu KHT'ye engel değildir (15). ABO karbonhidrat glikosil transferazları kodlayan genler, HLA'yı kodlayan genlerden uzakta, 9q34 kromozomunda bulunur ve bu nedenle bağımsız olarak genetik geçişleri vardır (16,17). Sonuç olarak, HLA uyumlu allojenik kök hücre donörlerinde, nakillerin yaklaşık %25 ila %50'sinde bir dereceye kadar ABO kan grubu uyumsuzluğu bulunur (18,19).HLA eşleşmesinin derecesi, kök hücre

kaynağı, enfeksiyon riski ve donörün yaşı ve cinsiyeti kadar anlamlı olmasa da, ABO uyumsuz HCT'deki klinik sonuçlar genellikle ABO uyumlu HCT'deki klinik sonuçlardan daha düşük kabul edilir ve genel sağkalım, akut ve kronik GVHD ve trombosit ve granülositlerin yamanması konusunda da karışık veya tanımlanmamış sonuçlar bulunur (20). Ancak bilinmelidir ki hem ABO-uygun hem de ABO-uygunsuz KHT de kapsamlı transfüzyon desteği gerektirmektedir. ABO uyumluluğunun daha önce belirtilen klinik sonuçların yanı sıra nakil öncesi (faz I), transplantasyon (faz II) ve yamanma sonrası (faz III) zaman dilimlerinde kan yönetimi açısından da önemli sonuçları vardır (21). Transfüzyon stratejisi transplantasyonun evrelerine göre farklılık göstermektedir ve tablo 1(22)'de gösterilmektedir.ABO uyumsuzluğu majör, minör veya çift yönlü olarak sınıflandırılır. Majör ABO-uyumsuz KHT (örneğin A grubu, AB grubu veya B grubu donörden O grubu alıcıya), alıcı plazmasında antidonör kan grubu antikorlarının varlığı ile karakterize edilir. Minör ABO uygunsuzluğu (örneğin, O grubu bir donörden A grubu, B grubu veya AB grubu alıcıya), uyumsuz kan grubu antikorlarının donörden alıcıya pasif transferi ile karakterize edilir. Çift yönlü ABO uyumsuzluğunda (örn. A grubu donörden B tipi alıcıya) hem majör hem de minör uyumsuzluklar mevcuttur (23,24,25). KHT'da ABO uyumsuzluğuna bağlı komplikasyonlar, verici ve alıcı kanında bulunan antikorlar ve antijenlerin yanı sıra verici ve alıcının bağışıklık sisteminin diğer hücrelerine bağlı uyumsuzluktan kaynaklanır.Majör ABO uyumsuz transplantasyonun başlıca komplikasyonları, kök hücre infüzyonu sırasında eritrositlerin hemolizi, gecikmiş eritrosit hücre yamanması ve saf kırmızı hücre aplazisidir (PRCA). Bu komplikasyonların tümü, donörün kan grubu antijenleri ile alıcının antikorları (izohemaglutininler) arasındaki çapraz reaktivite nedeniyle ortaya çıkar. Periferik kan aferez kök hücre, kemik iliğinden veya kordon kanından toplanan kök hücre ürünleri, alıcının bağışıklık sistemi tarafından üretilen karşılık gelen kan grubu antikorları tarafından potansiyel olarak yok edilebilecek değişen miktarlarda donör eritrositleri içerir. İnfüze edilen eritrositlerin miktarı, kök hücre kaynağına ve kriyo prezervasyon gibi hücre işleme sorunlarına bağlıdır ve transplantasyon sırasında akut hemolitik transfüzyon reaksiyonuyla sonuçlanabilir (23,24,25). Kök hücrede veya alıcıda manipülasyonlar yaparak reaksiyonları engellemeye çalışabiliriz. Bir kök hücre ürününde izin verilen eritrosit hacmine ilişkin herhangi bir düzenleme bulunmadığını da unutmamak önemlidir. Bir KHT kaynağının hemolizini önlemeye yönelik bir strateji, transplantasyondan önce eritrositleri KHT ürünlerinden uzaklaştırmaktır (21). Ne yazık ki, bu süreç aynı zamanda kök hücre ürününün genel progenitör hücre içeriğini de azaltabilir, bu da kordon kanı naklinde olabileceği gibi az sayıda hücrenin olduğu durumlarda bu stratejiyi daha sorunlu hale getirir (21).Majör ABO uyumsuz KTH'nin komplikasyonlarını önlemeye yönelik bir başka yaklaşım, uyumsuz alıcı izohemaglutininlerin titresini azaltmaktır. Bu, terapötik plazma değişimiyle veya mümkünse immün adsorpsiyon kolonlarının (26) kullanılmasıyla başarılabilir. Her ne kadar nakil öncesi (alıcı) izohemaglutinin azalması, bu ortamda immüno hematolojik komplikasyonların azalmasıyla ilişkili olabilse de, majör ABO uyumsuz KHT 'de izohemaglutinin azaltılması için en etkili strateji konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda, PRCA'lı hastalarda, PRCA gelişmemiş hastalara kıyasla, nakil öncesi izohemaglutinin titreleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.Çalışmalar, KHT öncesinde izohemaglutininazaltımı amacıyla donör tipi sekretuar plazmanın başarılı bir şekilde kullanıldığını göstermiştir. Donör tipi salgılayıcı olmayan plazmanın kullanımı daha önce bu amaç için kullanılmış olmasına rağmen, salgılayıcı plazma donörlerinin (yani A/B antijenlerini plazmaya ve diğer vücut sıvılarına salgılayan donörler) kullanımı salgılayıcı olmayan plazma ile karşılaştırıldığında (alıcı) anti-A ve/veya anti-B ile bağlanma şansını maksimuma çıkarır. Bunun nedeni, anti-A/B izohemaglutinin titrelerinin seyreltilmesi için plazma genişlemesine bağlı olan salgılayıcı olmayan plazmanın aksine, salgılayıcı plazmada bulunan A/B antijenlerinin, anti-A/B izohemaglutininleri antijen antikor bağlanması yoluyla doğrudan tüketecek olmasıdır (27). Donör tipi eritrositlerin, KHT'den önce (alıcı) anti-A ve/veya B izohemaglutininlerini tüketmek için yavaş infüzyonu da bu amaç için kullanılmıştır, ancak eş zamanlı sıkı hidrasyon ve antihistaminin önceden uygulanmasıyla bile eritrosit hemolizi ile ilişkili önemli transfüzyon reaksiyonları görülür ve ateş, titreme, hematüri hâlâ ortaya çıkabilir (28). Hemolitik tip reaksiyon riski, eritrosit transfüzyonu yerine sekretör plazmanın kullanılmasıyla önlenebilir.Özellikle gecikmiş yamanma riski yüksek olan ve birden

fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu almış olan hastalarda, ABO uyumlu KHT donörlerinin seçimi optimaldir. Bununla birlikte, ABO uyumsuzluğu genellikle sonuç üzerinde, hücre kaynağı, HLA eşleşme derecesi, CMV'ye ve diğer bulaşıcı hastalıklara maruz kalma durumu ve büyük olasılıkla donörün yaşı, cinsiyeti ve doğum sayısı gibi diğer donör alıcı ilişkilerine göre daha az etkiye sahiptir. Genel olarak majör ABO uyumsuzluğu, kök hücre kaynağına bakılmaksızın akut veya kronik GVHD insidansı, nüks oranı ve genel sağkalım gibi allojenik KHT sonrası diğer önemli sonuçlar üzerinde tutarlı bir etkiye sahip bulunmamıştır (29).

***Tablo 1.*** *ABO uygunsuz nakilde fazlara göre transfüzyon stratejisi .*

| ABO uygunsuzluğu | Alıcı | Donör | Faz I | Faz II | | | | Faz III |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tümbileşenler | Ert | PLT 1. | PLT 2. | Plazma | Tüm bileşenler |
| Major | O | A | Alıcı | O | A | AB, B, O | A | Donör |
| | O | B | Alıcı | O | B | AB, A, O | B | Donör |
| | O | AB | Alıcı | O | AB | A, B, O | AB | Donör |
| | A | AB | Alıcı | A | AB | A, B, O | AB | Donör |
| | B | AB | Alıcı | B | AB | B, A, O | AB | Donör |
| Minor | A | O | Alıcı | O | A | AB, B, O | A | Donör |
| | B | O | Alıcı | O | B | AB, A, O | B | Donör |
| | AB | O | Alıcı | O | AB | A, B, O | AB | Donör |
| | AB | A | Alıcı | A | AB | A, B, O | AB | Donör |
| | AB | B | Alıcı | B | AB | B, A, O | AB | Donör |
| Çift yönlü | A | B | Alıcı | O | AB | B, A, O | AB | Donör |
| | B | A | Alıcı | O | AB | A, B, O | AB | Donör |

Bu tablo önceki çalışmalara dayanılarak değiştirildi.

ABO uygunsuz kök hücre transplantasyonunun genel klinik ve laboratuvar yönetimi karmaşıktır (Tablo 2). İlk transplantasyon değerlendirmesi sırasında, alıcı ile donör arasındaki olası ABO farklılıkları sistematik bir yaklaşım gerektirir. Hücresel Tedaviler Akreditasyonu Vakfı, hem bağışçının hem de alıcının ABO tipinin belirlenmesini zorunlu kılsa da, sonuçta KHT için tespitten öte kan grubuna göre herhangi bir donör seçim kılavuzu yoktur (29). İyi bir transfüzyon politikası, hazırlık rejimi, hücresel işleme protokolü ve transplantasyon sonrası immünosupresyon tedavi planının, majör, minör ve çift yönlü uyumsuzluğu ele almak için her uygulayıcı merkez tarafından oluşturulması gerekmektedir. Transplantasyon sonrası immüno hematolojik olayları toplu olarak öngörmek ve yönetmek ve özellikle potansiyel olarak katastrofik immün hemolizi doğru bir şekilde yönetmek ve minör ABO uyumsuzluğu nedeniyle hastalarda donör uyumsuz eritrositlerin uygunsuz transfüzyonundan kaçınmak için klinik ekiplerin ve kan bankasının iletişim halinde kalması çok önemlidir.

***Tablo 2.*** *ABO-uygunsuz KHT de önerilen yaklaşım*

| **Değerlendirme** |
|---|
| Faz I, transplant öncesi hazırlık rejimi /Donör ve alıcı laboratuvar testleri |
| ABO/Rh, antikor tarama |
| 1. ABO/Rh gruplama için 2 ayrı zamanda 2 farklı örnek ile çalışma ve antikor tarama |
| a. Tüm klinik önemli veya önemsiz antikorların taranması (örn, anti-K v anti-N) |
| b. ABO-uygunsuzluğunun tanımlanması: major, minor, çift yönlüya da aynı grup |
| 2. Transfüzyon desteği ve hemoliz riski konusunda klinik ekiplerle iletişim |
| **Kök hücre kaynağı değerlendirme** |
| ABO uyumsuzluğunun ve kök hücre dozunun doğrulanması. Ürün nakil dozu (veya yaklaşık doz) içeriyorsa, ürün modifikasyonu ile beklenen CD34 kaybı göz önüne alındığında kök hücre ürün manipülasyonu garanti edilmeyebilir. |
| 1. Major uyumsuz: Eritrosit deplesyonu |
| 2. Minor uyumsuz: plazma deplesyonu |
| 3. Çift yönlü: Her iki ürün değişikliğini de uygun klinik bağlamda değerlendirin |
| **Yönetim** |
| Donör alıcısında ABO uyuşmazlığı tespit edilirse klinik ekip, transfüzyon tıbbı servisi ve kök hücre işleme laboratuvarına derhal bildirimde bulunulması ve belgelenmesi. Nakil öncesi hazırlık rejimi ve transplantasyon sonrası immünosupresyon rejimi, alıcı plazma hücresi izohemaglutinin üretiminin kalıcılığına ilişkin risk profilini belirleyecektir. |
| Major uygunsuzluk: |
| 1. Akut eritrosit hemolizinin izlenmesi (DAT, LDH, haptoglobin, retikülosit sayısı, izo hemaglutinin titreleri, AST/ALT, bilirubin, periferik kan yayması) |
| 2. Potansiyel saf eritrositaplazisinin değerlendirilmesi |
| Minor uygunsuzluk: |
| 1. Ürün modifikasyonuna (plazma azaltımı) dayalı olarak, akut ve gecikmiş hemoliz potansiyeli risk sınıflandırması |
| a. 5 ila 15arası . Gün, günlük hemogram ile passenger lenfosit sendromunu izlenmesi |
| b. Donör uyumlu eritrosit transfüzyonlarıyla hemoglobin düzeyini en az 9 g/dL tutun |
| Çift yönlü: |
| 1. Uyumsuzlukla ilgili hem major hem de minör uygunsuz olayları izleyin |
| 2. AB kan grubu plazma ürünleri ve O eritrositlerin yeterli miktarda tedarik edilmesini sağlayın |

DAT, direkt antiglobulin testi; LDH, laktat dehidrojenaz; AST/ALT, aspartat amino transferaz/alanin amino transferaz oranı

## RH-D UYUMLULUĞU

Rh D uygunsuzluğu da dikkate alınmalıdır. Eğer Rh D antijenleri donörler ve alıcılar arasında farklılık gösteriyorsa, KHT de Rh D kan grubu antijen uyumsuzluğu olacaktır. KHT öncesinde donör veya alıcılarda anti-RhD antijenlerinin bulunması, Rh D kan grubu antijeni uyumsuzluğudur (30). Minör Rh D uyumsuzluğu, negatif bir donör ile Rh D-pozitif bir alıcı olarak tanımlanabilir. Majör Rh D uyumsuzluğu, Rh D-negatif alıcılarla Rh D-pozitif donörler olarak tanımlanabilir. Çeşitli çalışmalar, Rh D alloimmünizasyonunun veya anti-D üretiminin, minör Rh D uyumsuzluğu KHTsinin %9'unda meydana geldiğini, majör Rh D uyumsuzluğu KHT'de ise %1'inin Rh D kan grubu uyumsuzluğunda mey-

dana geldiğini göstermiştir (30). Hem donör hem alıcıda Rh D kan antijenleri bulunmadığı durumlarda transfüzyon için Rh D negatif kan önerilir.

## GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONLARI

Enfeksiyon kontrolü amacıyla kemoterapi veya KHT uygulanan hastalara granülosit transfüzyonu (GT) uygulanabilir. GT, lojistik sorunlara ve belirlenmiş bağışçıların bulunmasında zorluklara neden olabilir. GT endikasyonları aşağıdaki gibidir (31,32).

1. Kalıcı morbidite ile 24-48 saat süren ateşle birlikte kanıtlanmış veya olası bakteriyel veya fungal enfeksiyon;

2. Nötrofil iyileşmesine ulaşılamaması olarak tanımlanan antimikrobiyallere yanıt yok ise ($<1,0\times10^9$ /L);

3. Mutlak nötropeni ($<0,5\times10^9$ /L);

4. Kemik iliği fonksiyonunun beklenen iyileşmesi

## SONUÇ

Talasemide KHT sonrası transfüzyon desteği, destekleyici bakımın önemli bir parçasıdır ve hasta ve donörün ABO kan grubu sonuçları dikkate alınarak yapılmalıdır. Transfüzyon etkilerini en üst düzeye çıkarmak ve olumsuz olayları en aza indirmek için KHT sırasında transfüzyon dikkatlice planlanmalıdır. Transfüzyonlar için yerel transfüzyon kılavuzları, hastane transfüzyon komiteleri çalışmaları ve hasta yönetimi dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKÇA


1. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stemcell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica 2014; 99:811.
2. Pasquini MC, Wang Z. Currentuseandoutcome of hematopoietic stemcell transplantation: CIBMTR summaryslides, 2013. http://www.cibmtr. org.
3. Simon TB, Snyder EL, Solheim BG, et al, eds. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009
4. Canals C, Muñiz-Díaz E, Martinez C, et al. Impact of ABO incompatibility on allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced intensity conditioning. Transfusion. 2004;44(11): 1603-1611.
5. Solh M, Brunstein C, Morgan S, et al. Platelet and red blood cellutilizationand transfusionin dependence in umbilical cord blood and allogeneic peripheral blood hematopoietic cell transplants. Biol Blood MarrowTransplant. 2011;17(5):710-716.
6. Danby R, Rocha V. Improving engraftment and immunere constitution in umbilical cord blood transplantation. Front Immunol. 2014;5:68.
7. Bakker E, Pearson PL, MeeraKhan P, et al. Orientation of major histo compatibility (MHC) genes relative to the centromere of human chromosome 6. ClinGenet. 1979;15:198-202.
8. Shapiro MJ. Tofilter bloodo runiversalleukoreduction: what is theanswer? CritCare 2004;8(Suppl 2):S27-30.
9. DongWookJekarl , JaeKwon Kim , JayHo Han, et.al Transfusionsupport in hematopoieticstemcelltransplantation.BloodRes 2023;58: 1-7.
10. Lipson SM, Shepp DH, Match ME, et al. Cytomegalovirusinfectivity in wholebloodfollowingleukocytereductionbyfiltration. Am J ClinPathol 2001; 116:52.
11. Christou G, Iyengar A, Shorr R, et al. Optimal transfusionpracticesafterallogeneichematopoieticcelltransplantation: a systematicscopingreview of evidencefromrandomizedcontrolledtrials. Transfusion. 2016;56:2607–14.
12. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. Guidelines on theuse of irradiatedbloodcomponents. Br J Haematol 2020;191: 704-24.
13. Schrezenmeier H, Körper S, HöchsmannB , et al.Transfusionsupport 8chapter 23) EBMT handbookCarreras E, Dufour C, Mohty M, et al.,editors.Cham (CH): Springer; 2019; 163-164.
14. Campbell RD, Trowsdale J. Map of thehuman MHC. ImmunolToday. 1993;14:349-352
15. Sieff C, Bicknell D, Caine G, et al. Changes in cellsurfaceantigenexpressionduringhemopoieticdifferentiation. Blood. 1982;60:703-713
16. Yamamoto F. Review: ABO bloodgroupssystem-ABH oligosaccharideantigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes. Immunohematology. 2004;20:3-22.
17. Kominato Y, Hata Y, Matsui K, et al. Transcriptionalregulation of thehuman ABO histobloodgroupgenes is dependent on the N boxupstream of theproximalpromoter. Transfusion. 2004;44: 1741-1749.
18. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Redbloodcell-incompatibleallogeneichematopoietic progenitorcelltransplantation. Bone MarrowTransplant. 2011;46:1167-1185.
19. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, et al. Impact of ABO-bloodgroupincompatibility on theoutcome of recipients of bone marrowtransplantsfromunrelated-

donors in the Japan MarrowDonor Program. Haematologica. 2008;93:1686-1693.
20. Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS, et al. ABO incompatibility as an adverse risk factorforsurvivalafterallogeneic bone marrowtransplantation. Transfusion. 1999;39:179-187
21. Rowley SD. Hematopoieticstemcelltransplantationbetweenredcellincompatibledonor-recipientpairs. Bone MarrowTransplant. 2001;28: 315-321
22. Dong W J, JaeKwon Kim, JayHoHan , et al . Transfusionsupport in hematopoieticstemcelltransplantation. Blood Res 2023;58: 1-7.
23. Worel N, Kalhs P. AB0-incompatible allogeneichematopoieticstemcelltransplantation. Haematologica 2008;93:1605–7.
24. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, Okamoto S, et al. Impact of AB0-blood groupincompatibility on theoutcome of recipients of bone marrowtransplantsfromunrelateddonors in the Japan MarrowDonor Program. Haematologica 2008;93:1686–93.
25. Daniel-Johnson J, Schwartz J. How do I approach ABO-incompatiblehematopoieticprogenitorcelltransplantation? Transfusion 2011;51:1143–9.
26. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al. ABO-incompatiblemarrowtransplants. Transplantation. 1978;26:233-238.
27. Curley C, Pillai E, Mudie K, et al. Outcomesaftermajororbidirectional ABO-mismatchedallogeneichematopoieticprogenitorcelltransplantationafterpretransplantisoagglutininreductionwithdonor-typesecretorplasmawithorwithout plasmaexchange. Transfusion. 2012; 52:291-297.
28. Stussi G, Halter J, Bucheli E, et al. Prevention of pureredcellaplasiaaftermajororbidirectional ABO bloodgroupincompatiblehematopoieticstemcelltransplantationbypretransplantreduction of host antidonorisoagglutinins. Haematologica. 2009;94:239-248.
29. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Impact of ABO incompatibility on outcomeafterallogeneicperipheralbloodstemcelltransplantation. Bone MarrowTransplant. 2005;35:489-495.
30. Chan JY, Tokessy M, Saidenberg E, Giulivi A, Tay J, Allan DS. Rh D alloimmunization in allogeneic HSCT. Bone MarrowTransplant 2013;48:459-60.
31. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. Granulocytetransfusionsforpreventinginfections in peoplewithneutropeniaorneutrophildysfunction. Cochrane Database SystRev 2015;2015:CD005341
32. INF276/5 – ClinicalGuidelinesfortheuse of GranulocyteTransfusions NHS Blood andtransplantaccessed 20.09.2023

**Yazışma Adresi:**
Dr. Hülya Bilgen
Medipol Mega hastaneler Kompleksi
TEM Avrupa Otoyolu Göztepe çıkışı No .1 Bağcılar / İstanbul
Mail:hbilgen@medipol.edu.tr
Tel : 90-5337760187

# TRANSFÜZYONDA SIKINTI YARATAN İMMÜNOHEMATOLOJİK SORUNLAR

*Prof. Dr. Mahmut Bayık[1], Uz. Dr. F. Yüce Ayhan[2]*
*Türk Kan Vakfı, İstanbul, Türkiye*
*2.Dr.Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye*

## ÖZET

Çok sayıda transfüzyon almaları nedeniyle düzenli transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda immünohematolojik problemlerle baş etmek sıkıntılıdır. Alloimmünizasyona bağlı çapraz karşılaştırma uygunsuzlukları, otoimmünizasyon ilişkili hemolitik süreçler veya önceki transfüzyonlardan kaynaklanan kimerik eritrositlerin yarattığı kan grubu belirsizlikleri başlıca sorunlardır. Beta talasemi ya da orak hücre anemisi gibi hemoglobinopatileri olan hastalarda transfüzyon tedavisine başlamadan önce genişletilmiş kan grubu fenotiplerinin belirlenmesi yararlı olacaktır. Ayrıca bu hastalarda kan grubu belirlenmesinde moleküler yöntemlerin yaygınlaştırılması da uygun bir çözüm olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler**:Talasemi, Orak Hücre Anemisi, Alloimmünizasyon, Otoimmünizasyon

## TRANSFÜZYONDA SIKINTI YARATAN İMMÜNOHEMATOLOJİK SORUNLAR

Talasemi veya orak hücre hastalığı gibi hemoglobinopatilerde hastaların yaşam boyunca, çok sayıda kan bileşeni transfüzyonuna maruz kalmaları, kronik transfüzyon endikasyonu olan bu hastalarda kan yönetimini zorlaştırmaktadır. Sıklıkla alloimmunizasyon gelişen bu hastaların kan grubu incelemelerindeki belirsizlikler ve çapraz karşılaştırma incelemelerindeki ısrarlı uygunsuzluklar nedeniyle transfüzyon için uygun kan bileşen tedariki oldukça güç olmaktadır (1-3).

Talasemili hastalarda yapılan farklı çalışmalarda %2,9 ile %47,5 arasında değişen alloimmunizasyon oranları bildirilmiştir. Ayrıca alloimmünizasyon saptanan hastalarda kan bileşeni transfüzyon sayılarının etkisinin araştırıldığı çalışmalar ile alloimmünizasyon insidansının transfüzyon sayısıyla kümülatif olarak arttığı da gösterilmiştir. Bu oran 5 ünite eritrosit konsantresi için %1 olarak gözlenirken 40 ünite eritrosit konsantresi transfüzyonu yapıldığında % 6,5 olarak saptanmıştır. Bu tür hastalarda çapraz karşılaştırma testi uygun bileşenler kullanılsa bile transfüze edilen eritrosit konsantrelerinin sayısı kadar hastaların immünolojik profili ile de ilişkili olarak alloimmünizasyon olasılığı bulunmaktadır (3-6).

Hemoglobinopatili hastalarda alloimmünizasyon yanı sıra hemoliz de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Talasemi hastalarında otoantikor gelişiminin alloantikor gelişimine göre daha az sıklıkta olduğu gözlense de bu hastalarda otoimmün hemolitik anemi ortaya çıktığında transfüzyon oranları da artacaktır. Çeşitli çalışmalarda beta talasemili hastalarda otoantikor sıklığı için %6,5 ile %37 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Talasemide otoantikor gelişimi birçok etmenin yer aldığı karmaşık bir sürecin sonucudur. Kan bağışçısı ile alıcısına ait eritrositlerdeki antijenik çeşitlilik, alıcının bağışıklık sisteminin durumu ya da allojenik transfüzyonların immünomodulatuvar etkisi bu süreçte rol oynadığı düşünülen etkenler arasında sayılabilir (7-9)

Testlerde kullanılan serolojik yöntemler basit ve kolay uygulanabilir testler olmasına karşın kısa süre önce transfüzyon uygulanmış alıcılarda ya da otoantikor ve/veya alloantikoru bulunan bu tür hastalarda İmmünohematolojik incelemelerle doğru ve güvenilir sonuçların elde edilmesi güç olabilmektedir (6).

Bu durum düzenli transfüzyon gereksinimi bulunan hastalarda hem uygun kan bileşeninin temininde

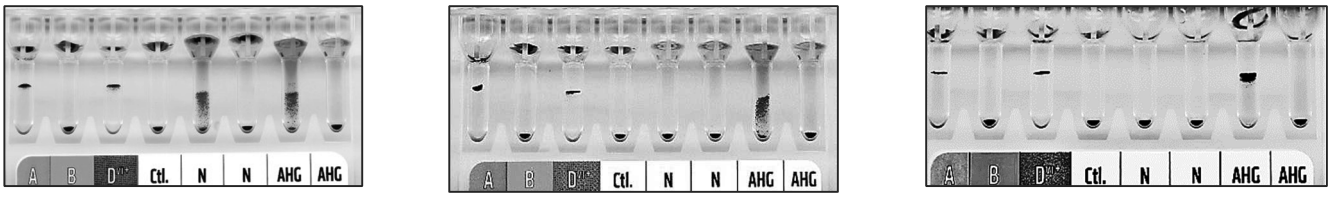
güçlük yaratmakta hem de tekrarlayan veya eklenen incelemeler nedeniyle test maliyetini arttırmaktadır. Bu nedenle hemoglobinopatili hastalarda güvenli transfüzyonlarının sağlanması açısından immünohematolojik incelemelerde karşılaşılan sorunların doğru tanınması ve çözüme yönelik bir yaklaşım ile uygun iş akış şemalarının belirlenmesi yerinde olacaktır.

## ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMA TESTİ UYGUNSUZLUKLARI

Çapraz karşılaştırma, alıcıya nakledilecek kan bileşeninin uygunluğunu garanti ederek hem hastalarda transfüzyonun tedavi edici etkisinden en yüksek yararı sağlamak açısından, hem de alıcılarda transfüzyon ilişkili riskleri en aza indirmek yönünden önemli bir incelemedir.

Çok sayıda kan bileşeni transfüzyonuna maruz kalmış hemoglobinopatili hastalarda otoantikorlar veya alloantikorlar nedeniyle çapraz karşılaştırma incelemelerinde uygun kan bileşeni belirlemede güçlük yaşanması öngörülen bir durumdur. Bu durumda öncelikle uygunsuzluk nedeni araştırılmalı ve saptanabilirse soruna dönük bir çözüm yolu aranmalıdır.

ABO kan grubu uygun bir kan bileşeni ile yapılan ilk çapraz karşılaştırma testinde uygunsuzluk saptandığında hasta kan grubunun doğrulanarak çapraz karşılaştırmanın aynı bileşen ile ve ilaveten iki yeni bileşen ile tekrarlanması önerilir. Çapraz karşılaştırma testinde tüm bileşenlerle uygunsuz sonuç alınması durumunda öncelikle yazım hataları ve teknik hatalar ile bağışçı kanlarında direkt *Coombs* pozitifliği sorgulanarak dışlanmalıdır. Ardından, çapraz karşılaştırma uygunsuzluğunun alloimmünizasyondan mı kaynaklandığı yoksa otoantikorlarla mı ilişkili olduğu araştırılmalıdır (10-12).




***Şekil 1.*** *Çapraz karşılaştırma testinde ısrarlı uygunsuzluk*

## ALLOİMMÜNİZASYON

Hemoglobinopatili hastalarda alloimmünizasyon gelişimi beklenen bir durum olsa da, farklı çalışmalarda değişen oranlar bildirilmiştir. Orak hücre anemili hastalarda alloimmünizasyon oranı %5 ile %75 arasında değişirken talasemi hastalarda %2,9 ile %40,7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Orak hücre hastalığı ve talasemi hastalarında en sık saptanan alloantikorlar RHCE ve Kellanjenlerine yöneliktir. Yanı sıra, talasemi hastalarında ortaya çıkan alloimmünizasyonda Kidd, Duffy ve MNS kan grubu antijenine yönelik antikorların da sorumlu olduğu bildirilmiştir (1,3,5,13).

Alloimmünize hastalarda antikor tanımlamadaki güçlüklerin aşılması kan grubu antijenlerinin antikorların yapısal özelliklerinin iyi kavranması gerekir. Kan grubu antijenlerinde biyokimyasal yönden iki farklı molekül yapısı antikor yanıtının yönünü değiştirmektedir. Protein yapısında olan kan grubu antijenlerinin IgG sınıfı antikorların, karbonhidrat yapısında olanların ise IgM sınıfı antikor oluşumunu uyardığı bilinmektedir. Az sayıda hücre seti ile yapılan antikor tarama testinde pozitiflik saptanması bir alloantikorun varlığına işaret etmekle birlikte geniş hücre panelleri ile antikorun tanımlanması klinik sonuçların değerlendirilmesi açısından önemli ve gereklidir. Tek bir alloantikor içeren örneklerde antikorun tanımlanması nispeten kolaydır. Ancak birden fazla alloantikorun varlığında tanımlama güçleşmekte ve zaman almaktadır. Ayrıca çapraz karşılaştırma testinde toplumda görülme sıklığı düşük kan grubu antijenlerine yönelik antikorlar uygunsuzluğa yol açabilirken antikor tarama ve tanımlama hücreleri bu tür görülme sıklığı düşük antijenleri içermediği için indirekt Coombs testlerinde alloantikor saptanamayabilir. Antikor tanımlanamayan örneklerde laboratuvar işlemlerinin arttırılması ve ek bazı yöntemlerle antikorların tanımlanması sağlanmalıdır. Antikor tanımlamada kullanılan anti-human globulin reaktifi IgG özelliğindeyken test hücrelerinin muamele edildi-

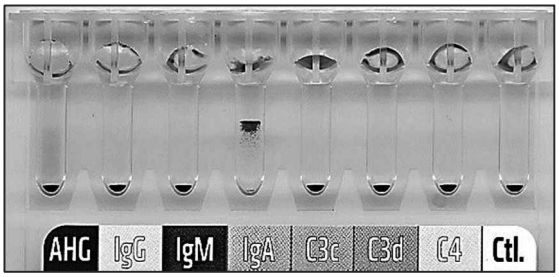
ği enzim çoğunlukla papaindir. Testlerde farklı reaktiflerin ve enzimlerin kullanılması belirli antikorların açığa çıkmasını kolaylaştıracaktır. (14-16)

## OTOİMMÜNİZASYON

Eritrosit antijenlerine yönelik otoantikor gelişimi talasemi hastalarında normal populasyona göre yüksek bulunmuştur. Bu otoantikorlar otoimmün hemolitik anemiye yol açmaları ve hastalığın seyrini olumsuz etkilemeleri nedeniyle önemlidir. Talasemi hastalarında hemolizin nasıl ortaya çıktığı araştırılmış, ailede otoimmünizasyon öyküsü, hastaya uygulanan transfüzyon sayısı, splenektomi gibi durumlar kadar hasta geçmişindeki alloimmünizasyonun da hemoliz gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Orak hücre anemili hastalarda otoantikorların varlığının alloimmünizasyon için en güçlü risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.

Otoantikorların varlığı direkt Coombs testi pozitifliği ile gösterilse bile bu durum her zaman eritrosit yıkımı ile görülmez. Direkt Coombs testi pozitif olguların bir kısmında otoimmün hemolitik anemi görülebilir (5-8).

Alloantikorların tersine otoantikorlar belirli bir eritrosit antijenine yönelik olarak etki göstermezler. Reaktivite gösterdikleri ısı temelinde ılık veya soğuk antikorlar olarak sınıflandırılırlar. Çoğunlukla IgG yapısında olan ılık antikorların etkinliği 37°C'de ortaya çıkarken sıklıkla IgM özelliğinde olan soğuk antikorlar ise 4-37°C ısı aralığında etkindirler. Bu olgularda komplemanın araştırılması da önemlidir. Ilık otoantikorlarla ilişkili otoimmün hemolitik anemide de komplemanın rolü olabilmekle birlikte soğuk otoantikorlara bağlı otoimmün hemolitik anemide özellikle komplemanın C3d fragmanı etkilidir. Soğuk aglütininlere, IgG ve komplemanın eşlik etmesi durumunda olgunun miks otoimmün hemolitik anemi olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Direkt Coombs testinin negatif bulunduğu ve otoimmün hemolitik anemi tablosu bulunan ender olgularda atipik hemolitik anemi olarak tanımlanabilir. Bu olgularda ise IgG antikorlardan ziyade IgA ve/veya ılık IgM antikorların rol oynadığı bir tablo söz konusudur. Bu tür olguları aydınlatmak için IgG yanında IgA ve IgM özelliğindeki otoantikorları da araştırmaya olanak veren genişletilmiş direkt Coombs testi (Şekil-2) kullanılmalıdır (8,17-19).




***Şekil-2.*** *Genişletilmiş direkt Coombs testi*

## OTOANTİKORLARIN VE ALLOANTİKORLARIN AYIRT EDİLMESİ

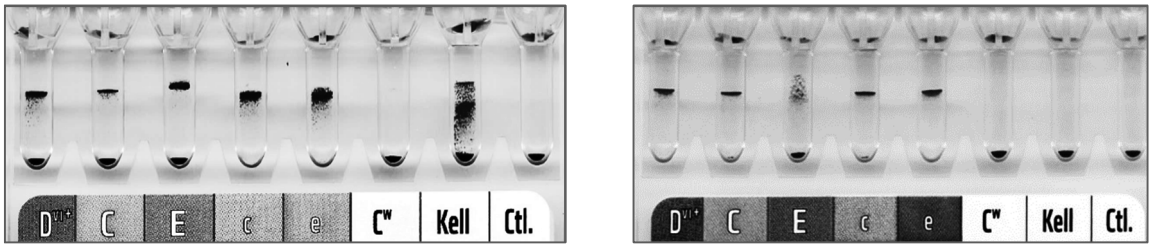
Hem hastanın kendi eritrositleriyle hem de transfüzyonla aktarılmış verici eritrositleriyle reaksiyona girebilen otoantikorlar, hastada bulunan alloantikorları gölgede bırakarak klinik önemi olan alloantikorların tanımlanmasını geciktirebilirler. Yanı sıra belirli bir alloantikora ait bir reaksiyonmuş izlenimi vererek tanı ve tedavi sürecinde sıkıntı yaratabilirler. Otoantikorların pek çoğu belirli bir eritrosit antijenini hedeflemeden pan-aglütinin özelliği gösterirler. Fakat bazı otoantikorlar doğrudan belirli bir antijene, özellikle de Rh kan grubu sistemi antijenlerine yönelebilirler (20)

Transfüzyon güvenliğini arttımak açısından otoantikor-alloantikor ayrımının yapılması önemli ve gereklidir. Adsorbsiyon, otoantikorların uzaklaştırılması için kullanılabilecek etkili bir yöntemdir. Otoantikoru uzaklaştırmada kullanılacak eritrositlerin hastanın kendi eritrositleri olması (otolog adsorbsiyon) tercih edilse de anemi, gebelik ya da yakın geçmişinde transfüzyon öyküsü gibi durumlarda hastanın kendi eritrositleri kullanılamadığında allojeneik adsorbsiyon yöntemi daha uygun olacaktır. Ancak fenotipleri bilinen eritrositlerle otoantikor uzaklaştırmasına dayanan allojeneik adsobsiyonda toplumda sık görülen alloantikorların da adsorbe edilmesi bir kısıtlılıktır. Yanı sıra adsorbsiyon işlemlerinde kullanılabilecek çeşitli, farklı reaktifler de bulunmaktadır. Bu nedenle yöntem belirlenmesinde, hasta türleri, transfüzyon gereksiniminin aciliyeti ve laboratuvar olanakları temelinde bir değerlendirme yapılması uygun olacaktır. İmmünohematoloji laboratuvarlarında adsorbsiyon, elüsyon, inhibisyon gibi uygulamaların

yaygınlaştırılması bu hastalarda kan yönetimini kolaylaştıracaktır (17,20).

## ABO/RHD DIŞI KAN GRUBU FENOTİPLERİNDE BELİRSİZLİKLER

Hematoloji hastalarında alloimmünizasyondan olabildiğince kaçınmak amacıyla belli başlı ABO ve RhD dışı eritrosit antijenleri açısından da bağışçı ve hasta arasında uygunluk sağlanması önerilmektedir. Ancak ilk başvurusunda hastada genişletilmiş bir kan grubu fenotipi belirlemesi yapılmamışsa tekrarlayan transfüzyonlara maruz kalan hastaların ABO ve RhD dışı kan grubu fenotiplerine karar vermek güç olacaktır. Verici ve alıcıya ait farklı eritrosit fenotiplerinin karışması nedeniyle kan grubu tayininde çift eritrosit popülasyonuna bağlı belirsiz sonuçlarla karşılaşmak olasıdır(21).




***Şekil-3.*** *RHCE ve Kell antijen araştırmasında çift eritrosit populasyonu*

## SONUÇ VE ÖNERİLER

İmmünohematoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan serolojik yöntemlerin sık ve düzenli kan transfüzyonuna gereksinim duyan hemoglobinopatili hastalarda yetersiz kaldığı aşikardır. Bu hastalarda ilk başvuru aşamasında yapılan kan grubu incelemesinde ABO ve RhD belirlemesi dışında diğer önemli kan grubu antijenlerini de içeren ayrıntılı bir fenotipleme şarttır. Uluslararası Talasemi Federasyonu beta talasemi hastalarında transfüzyon tedavisine başlanmadan önce tüm antijen profilinin belirlenmesini önermekte, en azından başlıca RHCE grubu antijenleri (C,c,E,e) ile K antijenlerinin belirlenerek bu hastalarda ABO, RhD Cc Ee K antijenleri yönünden eşleşen bileşenlerin transfüzyonunun uygulanmasını tavsiye etmektedir.

Genişletilmiş bir fenotiplendirme yapılmış hastaların öneriler doğrultusunda ABO, RhD ve RHCE CeEe ve K antijen eşleşmesi tam olarak sağlanmış bileşenlerle transfüzyonu etkili bir strateji olmasına karşın bazı hastalarda yine de alloimmünizasyon gelişimi görülebilmektedir. Sıklıkla RHD ve RHCE antijen varyantlarının yol açtığı bu durum özellikle belirli etnik topluluklarda uygun bileşen transfüzyonunu olanaksız hale getirebilmektedir(1,3,5,21,22).

Bu nedenle, özellikle talasemili ve orak hücre anemili hastalarda geniş bir eritrosit antijen profilini ortaya koyacak bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Aynı yaklaşımın bu hastalarda kullanılacak kan bileşenlerini bağışlayan vericiler için de gösterilmesi gerekir. Gelişen tanısal olanaklardan yararlanarak genotiplendirme konusunda atılacak adımlar bu hastaların tedavi sürecinde uygun kan bileşeni ile transfüzyonuna imkan vererek alloimmünizasyon gelişimini önlemeye yönelik bir yarar sağlayacak, transfüzyon güvenliğini arttıracaktır (1,3,5).

## KAYNAKÇA

1. Aydinok Y. Treatment of thalassaemia: a review of thenewapproaches on transfusionsafetyandthenoveltherapeutics. ISBT Science Series.2020; 15(1):102-109.
2. Belsito A, Magnussen K, Napoli C. Emergingstrategies of bloodgroupgenotypingforpatientswithhemoglobinopathies. TransfusApherSci. 2017;56(2):206-213.
3. Van Buren NL, Gorlin JB, Corby SM, et al. How do I incorporateredcellgenotypingtoimprovechronictransfusiontherapy? Transfusion. 2020; 60(1): 16-25.
4. Putzulu R, Piccirillo N, Orlando N, et al. The role of moleculartypingandperfectmatchtransfusion in sicklecelldiseaseandthalassaemia: an innovativetransfusionstrategy. TransfusApherSci. 2017; 56(2): 234-237.
5. Kulkarni S, Maru H. Extendedphenotyping of bloodgroupantigens: Towardsimprovedtransfusionpractices. Global J TransfusionMed. 2020; 5:120 - 125.

6. Hirani R, Tarafdar S, Mondy P, et al. UnderstandingthedemandforphenotypedredbloodcellunitsandrequeststoperformmolecularredbloodcelltypingforAustralianpatients. TransfusApherSci. 202; 60(1):102968.
7. Thatikonda KB, Kalra M, Sachdeva P, et al. Uncommonassociation of hypertriglyceridemiaandautoimmunehaemolyticanaemia in an infant withtransfusiondependentthalassemia. PediatHematolOncol J. 2021; 6(2): 110-112.
8. Khaled MB, Ouederni M, Sahli N, et al. Predictors of autoimmunehemolyticanemia in betathalassemiapatientswithunderlyingredbloodcellsautoantibodies.Blood Cells Mol Dis. 2019; 79:102342.
9. Pazgal I, Yahalom V, Shalev B, Raanani P, et al. Alloimmunizationandautoimmunization in adulttransfusion-dependentthalassemiapatients: a reportfrom a comprehensivecenter in Israel. Ann Hematol. 2020; 99(12):2731-2736.
10. Bhattacharya P, Samanta E, Afroza N, et al. An approachtoincompatiblecross-matchedredcells: Ourexperience in a majorregionalbloodtransfusioncenter at Kolkata, EasternIndia. Asian J TransfusSci. 2018; 12(1):51-56.
11. Andıç N. Practical Solutions forProblems in Blood GroupingandCrossmatchingTurk J Haematol. 2022; 39(1):55-60.
12. Sidhu M, Shah S. Evaluation of incompatiblecrossmatch. Global J TransfusionMed. 2020; 5(1), 68-68.
13. Linder GE, Chou ST. Redcelltransfusionandalloimmunization in sicklecelldisease. Haematologica. 2021 Jul 1;106(7):1805-1815.
14. Daniels G. Human bloodgroups: Introduction. Human Blood Groups, 3rd edn (ed. by G. Daniels). 2013:1-10.
15. Zwazinga JJ, van Ham SM. Essentialimmunologyfortransfusionmedicine. In: Murphy MF, Pamphilon DH, Heddle NM (eds).PracticalTransfusionMedicine. 4th ed. Oxford, John Wiley&Sons Ltd.; 2013: 9-20.
16. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusionrelatedredbloodcellalloantibodies: inductionandconsequences. Blood. 2019 Apr 25;133(17):1821-1830.
17. SekharDas S, Mukherjee S, Chowdhury S. Immunohematologicalevaluation of redcellalloimmunizationandstatisticalassessment of variousadsorptiontechniques in warmautoimmunehemolyticanemia. TransfusApherSci. 2023 Jul 26:103769. TransfusionandApheresisScience, 26:103769
18. Thatikonda KB, Kalra M, Pallavi S, et al. Uncommonassociation of hypertriglyceridemiaandautoimmunehaemolyticanaemia in an infant withtransfusiondependentthalassemia. Pediatr HematolOncol J 2021; 6(2): 110-2.
19. Fattizzo B, Giannotta JA, Serpenti F, et al. DifficultCases of AutoimmuneHemolyticAnemia: A Challenge fortheInternalMedicineSpecialist. J ClinMed. 2020 Nov 27;9(12):3858.
20. Agrawal S, Chowdhry M, Gajullupalli SP. Autoantibodiesmimickingalloantibodies: A caseseriesunveilingthedilemmas of transfusion. Asian J TransfusSci. 2023 Jan-Jun;17(1):58-62.
21. Cruz BR, de SouzaSilva TC, de Souza Castro Bet al. Molecularmatchingforpatientswithhaematologicaldiseasesexpressingaltered RHD-RHCE genotypes. VoxSang. 2019;114(6):605-615.
22. Dezan MR, Oliveira VB, Conrado MCAV, et al. Variantgenotypesassociatedwithreducedexpression of RhCEantigensamongBrazilianblooddonors. Transfusion. 2021;61(6):1923-1931.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Mahmut Bayık- Türk Kan Vakfı, İstanbul, Türkiye
mahmutbayik@gmail.com
Uz. Dr. F. Yüce Ayhan- Dr.Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
yayhan@yahoo.com

# TRANSFÜZYONLA BULAŞAN ENFEKSİYONLAR VE TALASEMİ HASTALARINDAKİ KOMPLİKASYONLARI

*Uzm. Dr. Ramazan Uluhan*, Doç. Dr. Yasemin Heper***
**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Kan Merkezi, İstanbul, Türkiye*
***Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ve Kan Merkezi, Bursa, Türkiye*

## ÖZET

Transfüzyon tıbbındaki gelişmeler sayesinde enfeksiyon bulaşma riski başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere, belirgin olarak azalmıştır. Ancak kan bankalarında enfeksiyon bulaşmasını önlemeye yönelik tüm uygulamaların hâlen açıkları mevcuttur.Bu bölümde hekimin transfüzyon ile enfeksiyon bulaşmasıyla ilgili risklerin nedenini anlamasına yönelik olarak bu açıklar incelenmiş, transfüzyonla bulaşan etkenlerle ortaya çıkabilecek tablolar açıklanmış ve alınabilecek önlemlere değinilmiştir. Enfeksiyon riskinin sıfırlanamaması nedeniyle özellikle talasemi hastaları gibi sık transfüzyon alan hastalar daha yüksek risk altındadır. Transfüzyon kararı veren hekim enfeksiyon riskini kendi koşulları içinde değerlendirebilmeli ve alabileceği önlemleri tasarlayabilmelidir. Hekimin hastada hangi enfeksiyonların gelişebileceğini, bunların seyrini, nasıl tanı konacağını ve saptanması durumunda neler yapması gerektiğini bilmesi sadece hasta için değil, toplumun sağlığı açısından da önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:**Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar, Talasemi, transfüzyon, bakteriyel kontaminasyon, bağışçı tarama testleri

## GİRİŞ

Kök hücre ve gen tedavisi gibi yenilikler bazı Talasemi hastalarını düzenli transfüzyon almaktan kurtarmıştır. Öte yandan aferez ile neosit konsantrelerinin elde edilebilmesi transfüzyon aralıklarının uzatılabilmesini sağlamıştır. Geçmişe kıyasla bu hastalara yapılan transfüzyonlar azalmış olsa da, bazı ülkelerin ve/veya hastaların bu tedavilere ulaşamamaları gibi çeşitli nedenlerle talasemi hastaları hâlen sık transfüzyon alan bir hasta grubudur. Sık transfüzyon almaları nedeniyle beklendiği gibi transfüzyonun istenmeyen etkileri açısından özel bir risk grubunu oluştururlar(1). Bu nedenle talasemi hastalarında transfüzyon bazı özel yaklaşımlar gerektirir (lökosit filtrasyonu, Rh subgrup ve Kell uyumlu transfüzyon, demir şelasyonu vs). Transfüzyon reaksiyonlarının çok büyük bir kısmı uygun yaklaşımlar ile önlenebilse de tüm gelişmelere rağmen enfeksiyon bulaşma riski sıfırlanamamıştır. Her bir kan bileşeninin enfeksiyon bulaştırma riski o bileşene özgü olduğundan, enfeksiyon kapma riski transfüze edilen kan bileşeni sayısı kadar artmaktadır. Sonuçta talasemi hastalarında başta hepatit C olmak üzere, transfüzyon ile bulaşan bazı enfeksiyonların insidansı topluma, düzenli transfüzyon almayan başka hasta gruplarına göre belirgin olarak daha yüksektir (2–4) Bu enfeksiyonların neler olduğu ve hastaların bu açıdan nasıl izlenmeleri gerektiği talasemi ile uğraşan hekimler tarafından iyi bilinmelidir. Hastada transfüzyonla bulaşmış olan bir enfeksiyonun erken tanısı gerek hasta, gerek toplum sağlığı açısından önemlidir.

## TRANSFÜZYON İLE ENFEKSİYON NASIL BULAŞIR?

Transfüzyon ile her türde mikroorganizma (virüs, bakteri, mantar, parazit hatta prionlar) bulaşabilir, ancak kan torbası içinde ve stoklama koşullarında canlı kalabilen veya üreyebilen etkenler sorun oluşturur. Örneğin kan torbasının içinde hücrelerin beslenebilmeleri ve kanın pıhtılaşmaması için katılan sıvıdaki antikoagülasyon için bulunan sitrat, bazı

etkenler için antiseptik özelliği taşır. Kan torbaya alındıktan sonra lökositler ve antikorlar birkaç saat daha en azından bazı mikroorganizmaları elimine etmeye devam eder. Kan bileşeninin stoklandığı ısı da her mikroorganizmaya uygun değildir. Bunların üstesinden gelen mikroorganizmalar bulaşma potansiyeline sahiptir(5). Tablo 1'de transfüzyonla bulaşan önemli etkenler gösterilmiştir.

***Tablo 1.*** *Transfüzyonla bulaşabilen etkenler*

| VİRÜSLER | BAKTERİLER | PARAZİTLER | **RİKETSİYALAR** | **PRIONLAR** |
|---|---|---|---|---|
| CMV | Campylobacter türleri | Babesia türleri | *Rickettsia rickettsii* | vCJD etkeni |
| EBV | Pseudomonas türleri | Plasmodium türleri | *Coxiella burnetti* | |
| HAV | Acinetobacter türleri | Toxoplasma gondii | | |
| HBV | Klebsiella türleri | *Trypanasoma cruzi* | | |
| HDV | Salmonella türleri | Leishmania türleri | | |
| HCV | Serratia türleri | Filariasis etkenleri | | |
| HGV | Staphyloccoccus türleri | | | |
| HEV | Streptococcus türleri | | | |
| HTLV 1-2 | *Treponema pallidum* | | | |
| HHV-6 | *Borrelia burgdorferi* | | | |
| HHV-8 | Brucella türleri | | | |
| HIV1/2 | | | | |
| Parvovirüs-B19 | | | | |
| Batı Nil virüsü | | | | |
| Zika virüs | | | | |
| Chikungunya virüs | | | | |
| SEN virüs | | | | |
| TT Virüs | | | | |
| Deng virüs | | | | |

Transfüzyonla enfeksiyonlar iki yola bulaşabilir(5):

1- Kan bağışladığı sırada bağışçının kanında bulunan mikroorganizmaların kan torbasına geçmesi: Bağışçı değerlendirme sürecinin eski yıllara oranla daha detaylı yapılması ve tarama testlerindeki gelişmeler bu riski önceki dekatlara göre belirgin olarak azaltsa da sıfır değildir. Herhangi bir hastalık belirtisi olan kişi zaten bağışçı olarak kabul edilmez, ancak asemptomatik seyirli enfeksiyonlar risk oluşturur. Bruselloz, Salmonelloz, Campylobacter ve Spiroket enfeksiyonları (örneğin sifilis), Rekürren ateş, Lyme hastalığı ve Riketsiyozlar asemptomatik seyredebilen bakteriyel enfeksiyonlardandır. Ayrıca bağışçıda önemsenmeyen bir odaktan (diş enfeksiyonu, sivilce vs) gelişen geçici ve önemsiz bir bakteriyemi de söz konusu olabilir. Asemptomatik seyreden bazı bakteriyel veya protozoal enfeksiyonlar söz konusu olsa da bunlar oldukça nadirdir. Bu tür bulaşmada en büyük sorun virüslerdir.

2- Kan ürününün hazırlanma, stoklama (kan merkezinde), transportu sırasında veya transfüzyon aşamasında kontaminasyon:Kan torbalarının veya setlerinin fabrikada, üretim aşamasında kontamine olması dışında, burada etkenlerin kan torbasına dışardan bulaşması söz konusudur. Standartlara uygun hizmet veren kan merkezlerinde kanın hazırlanma, stoklama ve transportu sırasında mikroorganizma bulaşma riski yüksek değildir, ancak gözden kaçabilecek en küçük bir zedelenme kontaminasyona ve

zaman içinde de mikroorganizmanın septik bir reaksiyona yol açabilecek kadar üremesine yol açabilir. Burada sıklıkla bakteriler söz konusudur. Nadiren mantarlar da bulaşabilir.

## ÖNLEMEYE YÖNELİK UYGULAMALAR VE RİSKLER

Bir kan bileşeninden bir enfeksiyonun bulaşma riskini azaltmaya yönelik uygulamalar standartlara uygun hizmet veren kan bankalarında zaten rutin olarak yapılmaktadır (6–8).Ancak Dünyanın her yerinde tüm kan bankalarının aynı standartta hizmet veremediği unutulmamalıdır. Dolayısıyla hastanın transfüzyon ile bir enfeksiyon kapma riski yaşadığı (kanı temin ettiği) yerle yakından ilişkilidir(9–11). Bunu etkileyen tek faktör ülkenin/kan bankasının gelişmişlik düzeyi değildir. Toplumun enfeksiyonlar açısından epidemiyolojik özellikleri de önem taşımaktadır. Bazı etkenlerin sıklığı coğrafi bölgelere göre değişirken (Hepatit B, Hepatit C, HIV gibi), bazıları belli coğrafi bölgelerle sınırlıdır (Sıtma, Batı Nil Virüsü, Zika virüs, Chagas hastalığı gibi)

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonları önlemek açısından ilk akla gelen kan bankalarında yapılan **enfeksiyon tarama testleri**dir. Gerek kullanılan test yöntemleri, gerekse testlerin özgüllük ve duyarlılıkları yıllar içinde büyük ilerlemeler göstermişse de hâlen hiçbir test bir kan bileşeninden enfeksiyon bulaşma riskini sıfırlayamamıştır. Kaldı ki, çok sayıda enfeksiyonun transfüzyonla bulaştığı bilinmekle birlikte tümü taranmamakta, sadece en önemli kabul edilenler test edilmektedir.

Hangi enfeksiyonların taranacağına o enfeksiyonun toplum ve birey için önemine, toplumdaki sıklığına, tedavi olanakları ve tedavi maliyetine, kan bankaları için uygun bir tarama testinin olup olmamasına ve test maliyeti gibi pek çok faktöre göre karar verilmektedir. Ülkeye ve zamana göre değişebilir. Genelde tüm dünyada HBV, HCV, HIV ve Sifilis taranırken, örneğin bazı ülkelerde ek olarak HTLV I-II, Chagas hastalığı, Sıtma, salgın dönemlerinde Batı Nil Virüsü vs de taranabilmektedir. Örnekleri çoğaltmak mümkündür. Örneğin HIV taraması 1985 yılında, HCV taraması 1996 yılında başlamıştır. Batı Nil Virüsü, Chikungunya virüs, Zikavirüs ve prionların transfüzyondaki önemi çok daha yakın tarihlerde anlaşılmıştır(12–18)Her an transfüzyonla bulaşabilen yeni patojenler ortaya çıkabilir(19).Sık transfüzyon alan bir hastayı takip eden hekimin o ülkede transfüzyonla bulaşabilen enfeksiyonlardan hangilerinin söz konusu olabileceğini, o ülkede kan bankalarında hangi enfeksiyonların, hangi yöntemle tarandığını bilmesi gerekir.

Tarama testlerinde kullanılan yöntemler sonuçları etkiler. Kan bankalarında tarama testi olarak mümkün olan en yüksek duyarlılıktaki testler kullanılmalıdır. Başta HBV, HCV ve HIV enfeksiyonları olmak üzere pek çok enfeksiyonun testlerle saptanamadığı bir seronegatif dönemi ve/veya pencere dönemi mevcuttur. Kan bağışçısı bu dönemde geldiğinde testleri negatif sonuçlanacak, o bağışçıdan elde edilen kan bileşenleri kullanıma sunulacak ve hastalar enfeksiyonu kapabilecektir. Test yöntemine göre seronegatif veya pencere döneminin süresi değişir. Tarama testi olarak antikor bakıldığında antikorlar geç oluştuğu için bu süre en uzun, antijen testlerinde daha kısadır. Etkenin DNA veya RNA'sının saptanmasına dayanan PZR testlerinde (NAT: nükleik asit amplifikasyon teknolojisi) ise en kısadır. Bekleneceği gibi NAT enfeksiyon bulaşma olasılığını azaltır, ancak hiçbir yöntemin riski sıfırlayamadığı unutulmamalıdır. Kaldı ki, bazı mutantların veya varyantların kullanılan testle saptanamaması da olasıdır. Test yöntemlerinin maliyeti ve gerektirdiği laboratuvar koşulları da farklıdır. Kan bankalarında kullanılan test yöntemleri ülkelerin koşullarına göre değişiklik gösterebilir.Gelişmiş ülkelerde serolojik testlere (antijen ve antikor testleri) ek olarak yaygın şekilde NAT kullanılırken, bazı ülkelerde duyarlıkları düşük test sistemleri kullanılmaktadır(20–22). Dünyanın bazı yerlerinde hâlen tarama testleri çalışılmadan transfüzyon yapıldığı da bilinmektedir. Transfüzyon kararı veren hekimin kendi ülkesindeki durumun bilincinde olması gerekir.

Transfüzyon ile özgün bir enfeksiyonun (örneğin HIV veya HBV veya HCV gibi) veya taranan/taranmayan herhangi bir enfeksiyonun bulaşma olasılığının ne kadar olduğu ile ilgili literatürde pek çok veriye ulaşılabilir. Ancak bu olasılık ülkeye, hatta bölgeye, kullanılan test yöntemine, o enfeksiyonun toplumdaki yaygınlığına, toplumun o enfeksiyona bağışıklık durumuna göre önemli ölçüde farklıdır ve zamanla da değişir(10) Bu nedenle genel bir rakam vermek mümkün değildir.

Ülkemizde de pek çok ülkede olduğu gibi kan bankalarında hangi tarama testlerinin, hangi yöntemler-

le çalışılacağı ulusal rehberlerle belirlenmiştir ve gereğinde güncellenmektedir. Ülkemizde zorunlu olarak tarananlar HBV, HCV, HIV ve sifilis ekteni olan *T. pallidum*'dur. Zorunlu testlerimiz şu anda HBV için HBsAg, HCV için Anti-HCV (± HCVAg), HIV için p24+Anti-HIV I-II, Sifiliz için *Treponema pallidum* total Ab'dir.NAT henüz zorunlu tutulmamıştır. Ancak Kızılay ek olarak HCV, HBV ve HIV için NAT da kullanmaktadır.

İlk akla gelen tarama testleri olmakla birlikte, gerçekte süreç **kan bağışçısının uygunluğunu değerlendirmek**le başlar. Zaten hasta görünen kişiden kan alınmaz. Ancak transüzyonla bulaşan enfeksiyonlar subklinik veya asemptomatik seyir, uzun inkübasyon dönemi, latent enfeksiyon, taşıyıcılık gibi bağışçı adayının sağlıklı görünmesine yol açacak şekilde seyreden enfeksiyonlardır, bu nedenle kolayca atlanabilir. Viral enfeksiyonlarda bu özellikler daha sıktır. Kan bağışçıları sadece aktif enfeksiyon varlığı açısından değil, HIV, HBV, HCV, Sifilis, Sıtma, Zikavs gibi çeşitli enfeksiyonlar açısından riskli davranışlar (örneğin cinsel yaşam, uyuşturucu kullanımı vs) veya seyahat öyküleri ile de sorgulanmakta ve riskli bir durum var ise en baştan kan bağışçısı olarak kabul edilmemekte, tarama testlerine dahi alınmamaktadır. Bunun nedeni seronegatif veya pencere döneminde olma olasılığıdır. Ancak bunun etkinliği kan bağışına gelen kişinin doğru bilgi vermesine bağlıdır. Kişisel sorular içeren sorgulama sürecinde doğru bilgilerin verilip verilmemesi tamamen kişinin beyanına dayanmaktadır. Toplumun kan bağışı ile ilgili bilinç düzeyi arttıkça soruları doğru yanıtlama oranı ve kan bağışlama alışkanlığı artmaktadır. Böyle toplumlarda bağışçı popülasyonu "düzenli bağışçı" olarak adlandırılan,sık sık kan bağışlayan, bağıştan bir karşılık beklemeyen gönüllü bir popülasyondur ve bunlarda tarama testlerinin pozitif sonuçlanma veya seronegatif/pencere döneminde olma olasılığı bir kez kan bağışlayanlara veya ilk kez kan bağışlamak için başvuranlara göre belirgin olarak daha düşüktür. Ülkemizde olduğu gibi, kan bağışçısı sıkıntısı yaşanan ülkelerde bağışçıların az bir kısmı böyledir, çoğunluğu ilk kez kan bağışlayanlardan oluştuğu için enfeksiyon bulaşma riski daha yüksektir. Özellikle hasta yakınlarının ve akrabaların bağışa yönlendirilmesi (yönlendirilmiş bağışçı), sorgulama sürecinde özel durumları gizleme eğiliminin daha da fazla olması nedeniyle daha riskli kabul edilmektedir. Sonuçta istenen bir şey olmasa da, sıklıkla gönüllü bağışçı sıkıntısından, bazen de kültürel nedenlerle yönlendirilmiş bağışçılara başvurulabilmektedir. Anlaşılacağı gibi, ülkelerin gönüllü ve düzenli kan bağışçısı kazanım politikaları oluşturmaları ve uygulamaları sadece kan sıkıntısı yaşanmaması, kan ihtiyacının rahatça karşılanması açısından değil, transfüzyonla bulaşan enfeksiyon riskini azaltmak açısından da önemlidir. Unutulmaması gereken diğer bir konu da transfüzyon etiğidir(23): Hastanın ve bağışçının bir çıkar ilişkisi gelişmemesi açısından kesinlikle birbirini bilmemesini gerekmektedir. Yönlendirilmiş bağışçı bu evrensel prensibe de aykırıdır. Öte yandan transfüzyona bağlı yaşayan, çok sayıda transfüzyona gereksinimi olan bir hastanın kanını aldığı bağışçı sayısı ne kadar fazla ise enfeksiyon kapma (ve alloimmünizasyon) riskinin de o kadar arttığı bilinmektedir. Bu nedenle talasemi hastasının sürekli aynı bağışçılardan kan alması sağlanarak bu riskleri azalmaya yönelik bazı uygulama örnekleri olmuştur(24). Ancak böyle uygulamalarda da transfüzyon etiğine dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tarama testleriyle taranmayan bazı etkenler (CMV, EBV, HHV-6, HHV-8 gibi, hatta toxoplasma ve Leishmania türleri) lökositler içinde bulunduklarından kan bileşenlerinde **lökoredüksiyon** uygulanması bunların bulaşma olasılığını tama yakın azaltır. En etkili yöntem lökosit filtrasyonudur ve özellikle kan bileşeninin hazırlanma aşamasında, yani kan bankasında yapılmalıdır. Bazı ülkelerde tüm kan bileşenlerinin üretim aşamasında lökoredükte edilmesi zorunludur (universal lökoredüksiyon). Bunun yapılamadığı yerlerde etkinliği daha düşük olsa da transfüzyon sırasında yatak başı lökosit filtreleri de kullanılabilir. Hekim kan bileşeninin lökoredükte olarak hazırlanıp hazırlanmadığını ve hangi yöntemle yaptığını bilmelidir.Filtrasyon dışında kalan bazı lökoredüksiyon yöntemlerinin (örneğin top and bottom torbalar gibi) etkinliği daha düşüktür. Kan bankasında zaten lökosit filtrasyonu uygulanmış bir kan bileşeni transfüzyonunda yatak başı lökosit filtresi kullanmaya gerek yoktur.

Kan bileşeninin viral bir etken içermesi durumunda hastada transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında akut bir reaksiyon beklenmez. Uygun inkübasyon süresi sonunda o etkene özgü klinik tablo ortaya çıkar.

## BAKTERİYEL KONTAMİNASYON

Sık olmasa da kan bileşenleri bakterilerle de kontamine olabilir. Kontamine olmuş bir kanda bakteriler üreyerek hastada mortalite ile sonuçlanabilecek septik reaksiyona yol açabilir. Kontamine ürünün transfüzyonunda ortaya çıkacak klinik tablo bakterinin türü, miktarı, endotoksin oluşturup oluşturmadığı, hastanın immün statusu, antibiyotik alıp almamasına bağlı olarak asemptomatik veya hafif enfeksiyon bulgularından septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon, hatta ölüme kadar değişebilir. Bu nedenlerle kan bileşenlerinden kültür alınarak yapılan çalışmalarda kontaminasyon sıklığı en fazla Trombosit süspansiyonlarında (TS)olmak üzere yüksek iken, septik reaksiyon sıklığı çok daha düşüktür (25,26).

Bakterinin çoğalabilmesi kan torbası ve stoklama koşullarına dayanma ve üreme özelliğine göre değişir. Literatürde bakteriyel kontaminasyona yol açmış olan çok farklı türde bakteriler bildirilmiştir. Kural olmasa da genellikle Gram pozitifler bağışçı derisinden kan alma işlemi sırasında, Gram negatifler bileşenin hazırlanma, saklama, transportu veya transfüzyonu sırasında dışarıdan kan bileşenini kontamine etmektedir. Ancak Salmonella, Yersinia, Brusella türleri gibi Gram negatifler bağışçıdan bakteriyemi yoluyla gelir. Kontaminasyon etkeninin saptanması, olası bulaş yolu hakkında fikir verir ve gerekirse transfüzyonla ilgili süreçte düzelticiönleyici faaliyetler açısından yol gösterici olabilir.

Oda ısısında saklandığından ve bu ısıda pek çok mikroorganizma üreyebildiğinden en risklisi TS'lerdir. Eritrosit süspansiyonlarında (ES)+4-6$^{o}$C'de üreyebilen bakteriler sorun oluşturabilir. ES'ye bağlı bildirilen septik reaksiyonların tümü, bakterinin reaksiyona yol açacak miktara gelebilmesi zaman aldığından 15-17 günden eski kanlarla bildirilmiştir.

Kan bileşenleri aseptik koşullara dikkat edilerek hazırlanmakta, özel koşullarda stoklanmaktadır. Kan bağışı sırasında flebotomi bölgesinin etkisi dezenfeksiyonu son derece önemlidir. Kan bağışçısında flebotomi bölgesinin asepsisini sağlamak ve kan torbasına alınan kanın ilk 15-20 ml'lik kısmın, iğne batırıldıktan hemen sonra deride bulunabilecek bakterilerin kan bileşenine gitmemesi için küçük bir ek bir torbaya alınması bağışçı derisinden kaynaklanan bakteriyel kontaminasyonu önemli oranında azaltmaktadır(27).

Kan bileşenlerinin transportu da özel koşullar ve dikkat gerektirir. Kan torbası hiç bir şekilde zedelenmemelidir. Transfüzyon için kan bileşeninin kliniğe transfüzyondan hemen önce ulaştırılması (kliniklerde bekletilmemesi), transfüzyonun bileşene uygun en kısa sürede tamamlanması gibi transfüzyon yapan her hekim ve hemşirenin bilmesi gereken bazı temel transfüzyon prensipleri kanın kontaminasyonunu ve bundan doğacak zararı önlemeye yöneliktir.

Transfüzyon için kullanılacak kan bileşeninin görsel olarak kontrolü (renk, pıhtı, bulanıklık, hemoliz belirtisi gibi) kontamine ürünün saptanmasına yöneliktir ve hem kan merkezinden çıkışta, hem de kliniğe kabul aşamasında mutlaka ve dikkatle yapılmalıdır. Görsel olarak en ufak kuşku varsa o kan hastaya verilmez, kan merkezine hemen geri gönderilir. Kan merkezleri bunu inceleyecek, nedenini araştıracaktır.Kan bankalarında özellikle TS'ler için bakteriyel kontaminasyonu saptamaya yönelik bazı uygulamalar ve ticari sistemler (kültürler, testler vs) mevcuttur(28–32). Ancak henüz her kan merkezinde, her kan bileşeninde kullanıma uygun ve kontaminasyonu tam bir güvenilirlikle saptayan bir yöntem olmaması bunların yaygın olarak kullanılmasını engellemektedir.

Kontamine ürünün transfüzyonu ile ortaya çıkan **septik reaksiyon** akut ve mortalite ile sonuçlanabilecek bir durumdur. Gram negatiflerle gelişen septik reaksiyonlar endotoksinleri olması nedeniyle daha ağır seyirlidir. Talasemi hastalarında ciddi anemi, demir yüklenmesi, splenektomi ve immün sistemdeki değişiklikler nedeniyle özellikle*Yersinia enterocolitica, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Vibrio vulnificus, Acinetobacter baumannii, Streptococcus intermedius, Staphylococcus aureaus, Escherichia coli* ve Salmonella türleri ile ağır seyirli enfeksiyonlar gelişebilir.

Septik reaksiyon hızlı tanı ve tedavi gerektirir. Transfüzyon sırasında veya sonrasında hastada ateş, üşüme-titreme, taşikardi, hipotansiyon gibi bir tablonun ortaya çıkması durumunda septik reaksiyon akla getirilmeli ve hemen kan merkezi ile iletişime geçilmelidir. Bir yandan hemolitik reaksiyon başta olmak üzere, benzer bulgularla seyreden diğer reaksiyonlara yönelik tanı süreci başlatılırken, reaksiyo-

nun gerçekleştiği kan torbası, kan verme setiyle birlikte hemen kan merkezine gönderilmeli, hastadan transfüzyon yapılan değil, diğer kolundaki periferik bir venden kan kültürleri alınmalıdır.Kan merkezinde torba içeriğinden Gram boyalı preparat hazırlanacak, kültürler (+4°C, +22°C, +36°C'de aerob + anaerob kültürler) alınacaktır(32). Torba ve hastadan aynı etkenin üretilmesi tanı açısından çok değerlidir, ancak şart değildir. Septik reaksiyon olasılığı yüksek ise (örneğin TS veya 14 günlükten eski bir ES söz konusu ise, hemolitik reaksiyon ekarte edilmişse) kültür sonuçları beklenmeden hemen geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Kan bankası kontaminasyon nedenini araştırmalı ve gerekirse tekrarını önlemeye yönelik faaliyetlerde bulunmalıdır.

Nadir de olsa mantarlarla (Candida ve diğer mayalar, Aspergillus ve Peniccilium türleri) kontamine kan transfüzyonu da söz konusu olabilir. Klinik bulguları bakterilere göre daha hafif veya daha geç başlangıçlı olabilir. Torbadan yapılacak boyalı preparatlarla mantarları görmek ve tanımak mümkündür.

## TRANSFÜZYONLA BULAŞABİLEN ENFEKSİYONLAR

### HIV Enfeksiyonu

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyon denince ilk akla gelen etkendir. Transfüzyonla olan HIV bulaşları dramatik sonuçlara yol açmış ve sansasyon yaratmıştır. HIV, transfüzyon tıbbında bir milat oluşturmuş, kan bağışçısı değerlendirilmesinde, tarama testlerinde ve transfüzyon yaklaşımlarında radikal değişikliklere yol açmıştır.

HIV ile enfekte olduktan sonra Anti-HIV'in saptanabilmesi genelde 3 hafta – 3 ay sürer, nadiren 6 aya kadar uzayabilir. Enfekte olduktan 2-3 hafta sonra, yani antikorlar henüz saptanamazken p24 antijeni pozitifleşir ve 3 hafta kadar pozitif kalır. Kan bankalarında seronegatif dönemi kısaltmak için bu iki test bir arada çalışılır. PZR ile HIV-RNA 10. günden itibaren, yanı çok daha erken saptanabilir.

HIV enfeksiyonunda kuluçka süresi 2-12 haftadır. Bu sürenin sonunda hastaların yaklaşık yarısında grip benzeri belirtiler (ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, yoğun kas ve eklem ağrısı, lenf bezlerinde şişme, karın ağrısı, ishal, döküntü vb.) ortaya çıkar. Bu dönemde sıklıkla önemsenmeyen bir viral enfeksiyon olduğu düşünülür ve atlanır. Tamamen asemptomatik de kalabilir. Atlanır ise hasta karşımıza birkaç yıl içinde AIDS tablosuyla çıkabilir. Günümüzde hastalar pahalı ama çok etkili antiretroviral tedavilerle, özellikle de AIDS tablosu gelişmeden başlandıysa, normal ömürlerini tamamlayabilmektedir. Bulaştırıcılığı nedeniyle de atlanmaması son derece önemlidir. Aşısı yoktur, ancak riskli bir temas durumunda ilaç proflaksisi verilir ve 28 gün sürdürülür. Proflaksi temastan sonra mümkün olan en kısa zamanda (tercihan saatler içinde), maksimum 72 saat içinde başlanmalıdır. Proflaksi alan hasta HIV enfeksiyonu gelişmesi açısından en az 6 ay izlenmelidir. Transfüzyon pratiğinde proflaksi ancak hastaya yanlışlıkla HIV taşıdığı bilinen bir kanın verilmesi ve bunun da hemen anlaşılmasıyla mümkün olabilir.

Talasemi hastasında yukarıda özetlenen grip benzeri semptomlar gelişirse HIV enfeksiyonu da düşünülmelidir. Anti-HIV testi negatif sonuçlanır ise, erken dönem olması nedeniyle henüz antikorların belirmemiş olabileceği unutulmamalı, kuşku durumunda HIV-RNA da istenmelidir. Asemptomatik seyir nedeniyle transfüzyon tarihleri ve inkübasyon süresi gözönüne alınarak zaman zaman HIV açısından taranmaları uygun olacaktır.

### Hepatit B

Enfeksiyonun doğal seyrinde pencere dönemi olması, bazı varyantların testlerle yakalanamaması, testlerin duyarlılık sınırlarının altında kalacak düşük düzey antijenemi/viremi nedeniyle tarama testlerine rağmen bulaşabilir. Kan bankalarında sadece HBsAg testi çalışılması durumunda bu risk, ek olarak Anti-HBc (IgM+IgG) ve/veya NAT (HBV-DNA) çalışılmasına göre daha yüksektir.HBV enfeksiyonunun insidansının düşük olduğu ülkelerde Anti-HBc çalışılmakta ve pozitif kişilerden kan alınmamaktadır(20,21). Anti-HBc IgG, HBV ile karşılaşan herkeste ömür boyu pozitif kalmaktadır, ancak bunların sadece çok azının bulaştırıcı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HBV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önemli oranda kan bağışçısı kaybına yol açacağından Anti-HBc çalışılmamaktadır. Ülkemizde olduğu gibi, Hepatit B aşılarının rutin çocukluk aşıları içinde yer aldığı ülkelerde gerek bulaştırıcı kan bağışçısı riski, gerekse de böy-

le bir kanı alan hastanın enfekte olma riski belirgin derecede azalmıştır.

Transfüzyon ile HBV bulaşması durumunda 4 hafta ile 6 ay içinde enfeksiyon ortaya çıkar. Klinik tablo her zaman ikterle seyreden akut bir hepatit şeklinde olmaz. Subklinik hatta asemptomatik seyredebilir, kolayca başkalarına da bulaşabilir. Atlanırsa kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom gelişebilir. Bu nedenle Talasemi hastalarının mümkün olan en erken dönemde Anti-HBs düzeylerine bakılarak bağışık olup olmadıkları, değillerse aşılanmaları sağlanmalıdır. Nadir de olsa aşıdan kaçabilen varyantların bulunması nedeniyle aşıya rağmen Hepatit B gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Enfeksiyonun asemptomatik seyredebilmesi ve aşıdan kaçabilen varyantlar nedeniyle transfüzyon tarihleri ve inkübasyon süresi dikkate alınarak hastaların zaman zaman Hepatit B açısından taranması uygun olacaktır.

Riskli bir temas durumunda ilk 48 saat içinde (maksimum 7 gün) yüksek doz hiperimmün gamma globülin ile proflaksi uygulanabilir. Ancak transfüzyon pratiğinde bu ancak hastaya yanlışlıkla HBV taşıdığı bilinen bir kanın verilmesi ve bunun da hemen anlaşılmasıyla mümkün olabilir.

Hepatit D virüsü ancak HBsAg varlığında enfekte edebildiğinden kan bankalarında HBsAg taranması dolaylı olarak HDV bulaşmasını da önlemektedir.

## Hepatit C

Kişi HCV ile enfekte ve bulaştırıcı olmasına rağmen Anti-HCV'nin ortaya çıkması 5-12 hafta sürer. Bu uzun seronegatif dönem transfüzyon açısından risk oluşturur. Anti-HCV en erken 5 haftada saptanırken HCVcorAg testi çalışılması durumunda bu süre 1 haftaya, HCV-RNA ile de 4-5 güne düşer. Hepatit C'nin büyük oranda asemptomatik seyretmesi gerek kan bağışçısı, gerekse enfekte olan hastada sıklıkla gözden kaçmasına yol açar. Kuluçka süresi 2 hafta – 6 aydır. Kronikleşme oranı çok yüksektir (%75-85) ve kronikleşenlerde siroz, hepatosellüler karsinom gelişebilir. Aşısı veya uygun bir proflaksisi yoktur. Günümüzde antivirallerle radikal olarak tedavisi mümkündür, ancak asemptomatik seyrettiği ve atlandığı için olguların sadece %10'unun saptanıp tedaviye alınabildiği belirtilmektedir. Aşısının olmaması ve asemptomatik seyretmesi nedeniyle Talasemi hastalarının HCV açısından zaman zaman taranması gerekir. Talasemi hastalarında özellikle bazı ülkelerde transfüzyona bağlı HCV insidansı topluma göre belirgin olarak daha yüksektir(2–4)

## Hepatit A

HAV enfeksiyonunda viremi, transaminaz yükselmesinden 2 hafta öncesinden 2-3 ay sonrasına kadar olmakta, ortalama 3 ay sürmektedir. Latent veya kronik enfeksiyonu söz konusu değildir. Kan bağış yaşlarında, yani erişkinlerde asemptomatik seyir nadirdir, yani atlanma olasılığı düşüktür. Gelişmiş ülkeler hariç tutulursa, enfeksiyon çocukluk çağında geçirilip (sıklıkla asemptomatik) ömür boyu bağışık hale gelindiğinden kanla enfekte olabilecek duyarlı popülasyon da son derece azdır. Bu da transfüzyonla bulaşma olasılığını önemli ölçüde azaltır. Ancak toplumsal bağışıklığın düşük olduğu gelişmiş ülkelerde enfeksiyon daha çok erişkin yaşta geçirildiğinden semptomlar başlamadan önceki 2 haftalık viremi dönemiyle ilgili risk daha fazladır. Kanla enfekte olabilecek duyarlı popülasyon da daha fazladır, ancak Hepatit A aşısı bu riski ortadan kaldırır. İlk transfüzyondan önce Talasemi hastalarında Anti-HAV bakılarak bağışıklık durumları değerlendirilmeli, negatif saptanırsa da aşılanmalıdırlar.

## Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonu

CMV immün sistemi baskılanmış hastalarda ve seronegatif anneden doğan bebeklerde ciddi sorunlara yol açabilir. Günümüzde immünsuprese hasta popülasyonunun artmış olması bu virüsün önemini arttırmıştır. CMV enfeksiyonu önceden enfekte bireyde reaktivasyon, karşılaşmamış bireylerde primer enfeksiyon şeklinde seyreder. Toplumdaki seropozitiflik ülkeden ülkeye çok değişir. Örneğin ülkemizde kan bağışçılarında bu oran %95'tir, ancak gelişmiş ülkelerde çok daha düşüktür. Yüksek prevalanslı ülkelerde duyarlı hastaya CMV negatif kan bulmak neredeyse olanaksızdır, bu yüzden böyle bir çabaya girilmez. Ancak duyarlı bireylerin oranının yüksek, enfekte bireylerin oranının düşük olduğu ülkelerde risk grubundaki hastalar için kan bileşenleri CMV açısından test edilebilir. CMV lökositler içinde taşındığından kan bileşenlerinde lökoredüksiyon (özellikle de kan bankasında yapılan filtrasyonla) transfüzyonla bulaşma olasılığını çok önemli ölçüde önler(33). Yüksek riskli hastala-

ra (örneğin kemik iliği nakli) lökoredükte kana ek olarak gansiklovir ve gammaglobülin proflaksisi de verilebilir.

## Diğer virüsler

EBV, Parvovirus B19, HHV-6 ve 8, HTLV 1-2 ve diğerleri inkübasyon süresi sonunda kendilerine özgü klinik tablolara yol açarlar, ancak bir kısmının onkojenik potansiyeli olduğu unutulmamalıdır. Herhangi bir aşı veya proflaksileri yoktur, ancak kan bileşenlerine lökoredüksiyon uygulanması çoğunun bulaşma olasılığını önemli ölçüde önler. Hastanın transfüzyon öncesi serolojik durumlarının bilinmesi bir klinik tablonun gelişmesi durumunda sadece ayırıcı tanı ve transfüzyonla ilişkilendirebilmek açısından değer taşır. Zika, Deng, Chikungunya, Batı Nil gibi virüsler salgın dönemleri ve/veya belli coğrafyalarla sınırlıdır(12–18). Riskli bölgelerde yaşayan hekimlerin bu enfeksiyonların farkında olmaları ve önerileri izlemeleri gerekir. TT ve SEN virüs gibi bazılarının tıbbi önemi belirsizdir.

## Sifilis

Etkeni olan *Treponema pallidum* soğuk ortamda saklanan kan bileşenlerinde 24-72 saat, gaz geçirgen trombosit torbalarında ise çok kısa süre canlı kaldığı kabul edilse de daha uzun süre dayandığı gösterilmiştir (34). Enfeksiyondan kısa süre sonra, sıklıkla daha şankır döneminde antikorlar pozitifleşir (IgM 2. haftada, IgG 4. haftada) ve IgG ömür boyu pozitif kalır. Ülkemizde kan bankalarında ELISA ile *Treponema pallidum* total Ab testi (yani IgM+IgG) kullanılmaktadır. Pratikte kanla bulaşabilecek döneme gelindiğinde testler hemen daima pozitifleşmiştir. Bu nedenlerle tarama testi çalışılan merkezlerde atlanma ve transfüzyonla bulaşma olasılığı düşüktür, ancak tarama testi olarak VDRL/RPR kullanılması durumunda risk daha yüksek olabilir(35,36). Transfüzyonla alınan sifiliste şankr olmaz. Hasta ateş, döküntü, hepatit, santral sinir sistemi ve göz bulguları başta olmak üzere nonspesifik bulgularla başvurur. Akla getirildiğinde tanısı ve tedavisi kolaydır.

## Sıtma

Sıtma her zaman tipik klinik tablo (periyodik titreme ve ateş atakları) ile seyretmeyebilir. Belirtisiz de olabilen hastalarda, Plasmodium türüne göre değişmek üzere kanda 2-40 yıl taşınabilir. Bu durum özellikle endemik bölgelerde risk oluşturur. Sadece ES (ve tam kanla) ile bulaşır. Kan bileşeninde canlı kalma süreleri *P. falciparum* için yaklaşık 20 gün, diğerleri için 1 haftadır. Kan bankalarına uygun tarama testi sıkıntılı olduğu için ülkelere göre değişiklik gösteren farklı yöntemlerle, sadece endemik bölgelerde taranır ve kan bağışçıları sıtma açısından ek kriterlerle değerlendirilir(37–40). Yine de bulaşma olasılığı vardır. Kuluçka süresi sıklıkla 7-30 gündür. Tipik sıtma nöbeti olan hastalarda tanı kolaydır, ancak tipik nöbetler olmayabilir. Uzun süren düzensiz ateşler ve nonspesifik belirtilerle seyredebilir. Böyle belirtileri olan hastalarda akla getirilmesi gerekir. Endemik bölgelerde transfüzyon alacak riskli hastalara kemoproflaksi de uygulanabilir.

## Diğer Paraziter Hastalıklar

**Babesioz** etkeni *Babesia microti*, sıtma gibi eritrositler içinde bulaşır ve kuzey-doğu Amerika'da risk oluşturur. Splenektomili ve immünsuprese hastalarda ağır seyredebilir. ES'lerde üç hafta canlı kalabilmektedir. **Chagas hastalığı** orta ve güney Amerika ülkelerinde endemiktir ve etkeni olan *Trypanasoma crusi* bu ülkelerde kan bankalarında taranmaktadır. Etken TS'lerde 4 gün, ES'lerde 2 gün canlı kalır. **Kala-Azar** etkeni olan Leishmania'lar da asemptomatik enfeksiyon yapabilir. Göçler nedeniyle riskin arttığı vurgulanmakta, tarama testleri tartışılmaktadır. Lökoredüksiyon bulaşma riskini azaltır. **Toksoplazmoz** asemptomatik seyredebildiği primer enfeksiyon sırasında bulaşabilir. Bulaşma riski toplumun seropoziriflik oranına göre değişir. Lökoredüksiyon *Toxoplasma gondii'*nin de bulaşma riskini azaltır. **Filariasis** etkenleri de kanda bulunabilir ve endemik bölgelerde transfüzyonla bulaş olguları bildirilmiştir.

## Prion Hastalıkları

Bazı prion hastalıklarının doku ve organ nakilleri ile bulaştığı bilindiğinden 1980'li yıllarda İngiltere'de ortaya çıkan ve daha sonra farklı ülkelerde de görülen varyant Creuzfeld-Jakob hastalığının (vCJH - Deli dana hastalığı) transfüzyonla bulaşıp bulaşmadığı deney hayvanlarında incelenmiş ve bulaşabildiği görülmüştür. Klinik bulgular etkenin kapılmasından yıllar sonra ortaya çıktığından sağlıklı

görünürken kan vermiş ve sonra vCJHtanısı almış kan bağışçılarından kan alan kişiler izlendiğinde bazılarının da hastalandığı görülmüş ve transfüzyona bağlanmıştır(41–43). Bu nedenle bazı ülkeler (örneğin ABD) prion salgını olan yıllarda bu ülkelerde bulunmuş olan kişilerden kan almamaktadır. Daima ölümle sonuçlanması ve tedavisinin olmaması yanında, bir tarama testi de yoktur. Prion proteinleri lökositler içinde taşındığından lökoredüksiyon bulaşmayı önlemektedir. Şu anda vCJH kalmamış olsa da her an yeni etkenlerin ortaya çıkabileceğinin bir örneğidir.

## KAN BİLEŞENLERİ STERİL HÂLE GETİRİLEBİLİR Mİ?

Tüm uygulamalara rağmen enfeksiyon riski sıfırlanamadığından, kan bileşenini steril hale getirme düşüncesinden yola çıkılarak "patojen inaktivasyon yöntemleri " (Pİ) geliştirilmiştir(44).Pİ temel olarak kimyasal ve/veya fiziksel ajanlar yardımıyla kan içindeki nükleik asitleri haraplamaya dayanır. Plazma, erirtosit ve trombositlerde nükleik asit bulunmaması sayesinde Pİ ile sadece mikroorganizmalar (virüs, bakteri, mantar, protozoon) ve zaten istenmeyen elemanlar olan lökositler elimine edilmiş olur, ancak nükleik asit içermediğinden prionlar etkilenmez. Teorik olarak böyle ideal bir teknik ne bağışçının enfeksiyon riski açısından değerlendirmesine, ne tarama testlerine, ne de bakteriyel kontaminasyonu saptamaya yönelik uygulamalara gerek bırakmayacaktır. Lökositleri de inaktive ettiğinden lökoredüksiyona (filtrasyon) ve transfüzyona bağlı Graft versus Host Hastalığını önlemeye yönelik ışınlama işlemine de gerek kalmayacaktır. Üstelik hem rutin zamanlarda, hem kriz dönemlerinde (örneğin bir salgın, afet), hem de kaynakları kısıtlı yerler için de son derece avantajlı olacaktır. Ancak günümüzde henüz her kan bileşenine, her kan merkezinde kolayca uygulanabilecek, maliyet-etkin, ideal bir yöntem bulunmamaktadır, ancak umut verici çalışmalar sürmektedir.

Kan bankaları için uzun yıllardır taze donmuş plazma (TDP) ve nispeten daha yakın zamanlarda TS için onaylanmış ve kullanıma girmiş olan yöntemler/ticari sistemler mevcuttur(45). Ancak Pİ'da ES ve tam kan sıkıntılıdır(46). TDP için Pİ bazı ülkelerde yaygın olarak kullanımda olsa da (bazı ülkelerde zorunlu), başta maliyet olmak üzere çeşitli nedenlerle özellikle TS için mevcut Pİ yöntemleri henüz yaygınlaşamamıştır. Ne yazık ki Talasemi hastalarının özellikle ihtiyaç duydukları ES için henüz onaylanmış bir sistem yoktur, ancak çalışmalar sürmektedir(47). Pİ sistemlerinin giderek yaygınlaşacağı öngörülebilir.

## HEKİMİN SORUMLULUKLARI

Transfüzyonun riskleri nedeniyle, en başta transfüzyon endikasyonunun titizlikte ve doğru konması gerektiği aşikârdır. Hekimin ilk sorumluluğu burada başlar.

Transfüzyon alan talasemi hastalarını izleyen hekimler kan bileşeni temin ettiği merkezlerde transfüzyon güvenliğini sorgulayabilmeli, ayrıca yaşadığı yerde hastaya transfüzyonla nelerin bulaşabileceğini, bu enfeksiyonların bulgularını ve nasıl tanı konacağını bilmelidir. Bazı enfeksiyonların subklinik, hatta asemptomatik de seyredebileceği unutulmamalıdır. Yukarıda değinildiği gibi, hastalar zaman zaman böyle enfeksiyonlar açısından taranmalıdır. Bazı enfeksiyonlarda hasta asemptomatik de olsa bulaştırıcı olabildiğinden (HIV, HBV, HCV gibi), konu toplum sağlığı açısından da önemlidir. Öte yandan bazı enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavi hasta için de önem taşır.

Transfüzyon alacak Talasemi hastalarının ilk transfüzyondan önce aşısı olan enfeksiyonlara karşı aşılanması (örneğin Hepatit B, Hepatit A)gerek enfeksiyondan korunmada, gerekse transfüzyonla ilişkilendirilebilecek bir enfeksiyon tablosunda ayırıcı tanıda kolaylık sağlayacaktır. Aşısı olmayan, ancak transfüzyonla bulaşabilen EBV, CMV, Parvovirüs vs gibi enfeksiyonlar açısından da hastanın bu etkenlerle karşılaşmış olup olmadığının ilk transfüzyondan önce taranması da benzer nedenlerle yararlıdır.

Hekim, transfüzyonla bulaşma olasılığı olan bir enfeksiyon saptamışsa **hemovijilans** sürecini de başlatmalıdır. Hemovijilans kan bağışçısının değerlendirilmesinden başlayarak, kan bileşeninin hazırlanması, test edilmesi, stoklanması, transportu, hastaya transfüze edilmesi, transfüzyon sırasında ve sonrasında hastada transfüzyonla ilgili olabileceği düşünülen herhangi bir istenmeyen durumun ortaya çıkmasına kadar, transfüzyonla ilgili tüm süreçlerde ortaya çıkan, tüm istenmeyen durumların bildirimi ve sürveyansıdır. Temel amaç bu süreçte risk yara-

tan durumların saptanması ve tekrarının önlenmesidir(48,49). Hemovijilansın nasıl işleyeceği ülkemiz dahil, pek çok ülkede rehberlerle belirlenmiştir. Transfüzyon uygulayan hekimler hemovijilans kavramını, bu süreci hangi durumlarda başlatması gerektiğini ve nasıl başlatacağını bilmelidir. Transfüzyonla bulaşan bir enfeksiyon kuşkusunda hekim bildirimi yaparsa hemovijilans görevlileri hastada saptanan enfeksiyonun transfüze edilen kan ve bağışçısı ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği konusunda gereken araştırmaları yapacaktır (hastadan bağışçıya, gerekirse bağışçıdan hastaya iz sürme gibi). Örneğin bir ES transfüzyonuyla HIV veya HBV veya HCV kaptığı düşünülen bir hastada, bağışçıya doğru iz sürüldüğünde (trace-back) o bağışçının kan bağışladığı sırada pencere döneminde olduğu ortaya çıkabilir ve aynı bağıştan elde edilenTDP'nin nerede olduğu, kullanılıp kullanılmadığı kolayca saptanabilir. Kullanılmamışsa hemen geri çağrılarak başka bir hastanın daha enfekte olması önlenebilir. Kullanılmışsa da verildiği hastanın bir an önce tanı alması sağlanabilir. Bu da ancak hekimin hemovijilansı başlatması ile mümkündür. Görüldüğü gibi, hastasında transfüzyonla ilişkili bir enfeksiyon olduğunu düşünen hekimin başka hastalara ve topluma karşı da sorumluluğu vardır.

Riskli bölgelerde ve gruplarda Talasemi taraması, genetik tetkik ve danışmanlık verilerek Talasemi'nin en baştan önlenmesi ana hedef olsa da, Talasemi tedavisindeki gelişmeler ilerde tüm Talasemi hastalarının transfüzyondan kurtulabilecekleri olasılığı açısından umut vericidir.Ancak Talasemi hastaları transfüzyon almaya devam ettiği sürece, en azından şimdilik, transfüzyonla bulaşan enfeksiyon riskinin de süreceği bir gerçektir.

## KAYNAKÇA


1. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, et al. Challenges of blood transfusions in β-thalassemia. Blood Rev. 2019 Sep 1;37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324412/
2. Waheed U, Saba N, Wazeer A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Virus among Beta-Thalassemia Major Patients in Pakistan. J Lab Physicians. 2021 Sep;13(3):270–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602793/
3. Ehsan H, Wahab A, Anwer F, et al. Prevalence of Transfusion Transmissible Infections in Beta-Thalassemia Major Patients in Pakistan: A Systematic Review. Cureus. 2020 Aug 27;12(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32874814/
4. Riaz M, Abbas M, Rasool G, et al. Prevalence of transfusion-transmitted infections in multiple blood transfusion-dependent thalassemic patients in Asia: A systemic review. Int J Immunopathol Pharmacol. 2022 Apr 20;36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35452334/
5. Uluhan R, Heper Y, editors. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu XXIII. İstanbul: Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği; 2021.
6. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. Blood. 2019 Apr 25;133(17):1854–64.
7. Godbey EA, Thibodeaux SR. Ensuring safety of the blood supply in the United States: Donor screening, testing, emerging pathogens, and pathogen inactivation. Semin Hematol. 2019 Oct 1;56(4):229–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836028/
8. Neuberger J, Brailsford SR, Mallinson G, et al.Challenges for the maintaining the microbiological safety of the UK blood supply. Clin Med. 2023 Mar 1;23(2):151–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36806203/
9. Puerto-Meredith S, Singogo E, Chagomerana M, et al. Systematic review of prevalence and risk factors of transfusion transmissible infections among blood donors, and blood safety improvements in Southern Africa. Transfus Med. 2023; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tme.12988
10. Rasool G, Khan AM, Malik IR, et al. Reported Seroprevalence of Transfusion-Transmitted Infections in Voluntary and Replacement Donors. Transfus Med Rev. 2023 Apr 1;37(2).
11. Javed SO, Saleem A, Sahito AM, et al. Transfusion Transmitted Infections: A Present-Day Danger for Pakistan. Am J Trop Med Hyg. 2022 May 1;106(5):1311–4.
12. Appassakij H, Silpapojakul K, Promwong C, et al. The Potential Impact of Chikungunya Virus Outbreaks on Blood Transfusion. Transfus Med Rev. 2020 Jan 1;34(1):23–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303361/
13. Gimenez-Richarte A, De Salazar MO, Arbona C, et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022 Jul 1;20(4):267–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694219/
14. Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(10). Available

from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36201547/
15. Frank C, Schmidt-Chanasit J, Ziegler U, et al. West Nile Virus in Germany: An Emerging Infection and Its Relevance for Transfusion Safety. Transfus Med Hemother. 2022 Aug 20:192–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36159956/
16. Garzon Jimenez RC, Lieshout-Krikke RW, Janssen MP. West Nile virus and blood transfusion safety: A European perspective. Vox Sang. 2021 Nov 1;116(10):1094–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900632/
17. Kiely P, Seed CR, Gambhir M, et al. West Nile virus transfusion-transmission risk in Australia associated with a seasonal outbreak in the United States. Transfusion. 2022 Nov 1;62(11):2291–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36120961/
18. Nagy A, Csonka N, Takács M, et al. West Nile and Usutu virus seroprevalence in Hungary: A nationwide serosurvey among blood donors in 2019. PLoS One. 2022 Apr 1;17(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35395048/
19. Mowla SJ, Drexler NA, Cherry CC, et al. Ehrlichiosis and Anaplasmosis among Transfusion and Transplant Recipients in the United States. Emerg Infect Dis. 2021 Nov 1;27(11):2768–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34670661/
20. van de Laar TJ, Hogema BM, Molenaar-de Backer MW, et al. Blood donor screening in the Netherlands: Universal anti-HBc screening in combination with HBV nucleic acid amplification testing may allow discontinuation of hepatitis B virus antigen testing. Transfusion. 2021 Jul 1;61(7):2116–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899233/
21. Fiedler SA, Oberle D, Chudy M, et al. Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HBsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008-2015). Vox Sang. 2019 Jul 1;114(5):443–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31012114/
22. Wu D, Feng F, Wang X, et al. The impact of nucleic acid testing to detect human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus yields from a single blood center in China with 10-years review. BMC Infect Dis. 2022 Dec 1;22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321684/
23. Garraud O, Tissot JD. Transfusion, history and ethics: Hundred years after WWI battlefield operations. Transfus Clin Biol. 2019 Feb 1;26(1):1–2.
24. Canatan D, Özsancak A. A new donor system for the patients with thalassemia: "Blood mother and blood father." Asian J Transfus Sci. 2010 Jul 1;4(2):109–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859510/
25. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. Crit Care. 2018 Oct 27;22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367640/
26. Ahmad Y, Heroes AS, Hume HA, et al. Bacterial contamination of blood products in Africa. Transfusion. 2021 Mar 1;61(3):767–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469916/
27. Tsegaye W, Bitew A, Gize A. Bacterial Contamination and Susceptibility Pattern Among Blood and Blood Components Using Divergent and Non-Divergent Collection Methods at Armed Forces Comprehensive Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Infect Drug Resist. 2022;15:1677–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422636/
28. Kundrapu S, Srivastava S, Good CE, et al. Bacterial contamination and septic transfusion reaction rates associated with platelet components before and after introduction of primary culture: experience at a US Academic Medical Center 1991 through 2017. Transfusion. 2020 May 1;60(5):974–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357261/
29. Kamel H, Ramirez-Arcos S, McDonald C. The international experience of bacterial screen testing of platelet components with automated microbial detection systems: An update. Vox Sang. 2022 May 1;117(5):647–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35178718/
30. Schmidt M, Ramirez-Arcos S, Stiller L, et al. Current status of rapid bacterial detection methods for platelet components: A 20-year review by the ISBT Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party Subgroup on Bacteria. Vox Sang. 2022 Aug 1;117(8):983–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412655/
31. Martin IW, Cohn CS, Delaney M, et al. Limitations of current practices in detection of bacterially contaminated blood products associated with suspected septic transfusion reactions. Transfusion. 2021 Aug 1;61(8):2414–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181247/
32. Ruby KN, Khan J, Martin IW, et al. Application of Standardized Residual Component Culture Criteria for Suspected Septic Transfusion Reactions Would Increase the Component Culturing Rate at a Single Academic Medical Center. Am J Clin Pathol. 2022 Aug 1;158(2):216–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311936/
33. Shigemura T, Yanagisawa R, Komori K, et al. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection using leukoreduced blood components in patients receiving seronegative umbilical cord blood transplantation. Transfusion. 2019 Oct 1;59(10):3065–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322734/

34. Drews SJ. Prevention of transfusion-transmitted syphilis by blood operators: How much is enough when transfusion-transmission has not been identified for decades? Transfusion. 2021 Nov 1;61(11):3055–60. Available from: https:// onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.16696
35. Attie A, de Almeida-Neto C, S. Witkin S, et al. Detection and analysis of blood donors seropositive for syphilis. Transfus Med. 2021 Apr 1;31(2):121–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480044/
36. Jayawardena T, Hoad V, Styles C, et al. Modelling the risk of transfusion-transmitted syphilis: a reconsideration of blood donation testing strategies. Vox Sang. 2019 Feb 1;114(2):107–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565234/
37. Ahmadpour E, Foroutan-Rad M, Majidiani H, et al. Transfusion-Transmitted Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. Open forum Infect Dis. 2019 Jun 5;6(7):1–8. Available from: https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334300/
38. Rocha D, De Melo GC, Carneiro JMH, et al. Use of a NAT-based assay to improve the surveillance system and prevent transfusion-transmitted malaria in blood banks. Malar J. 2020 Jul 31;19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736625/
39. Antwi-Baffour S, Kyeremeh R, Amoako AP, et al. The Incidence of Malaria Parasites in Screened Donor Blood for Transfusion. Malar Res Treat. 2019;2019. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885856/
40. Niederhauser C, Galel SA. Transfusion-Transmitted Malaria and Mitigation Strategies in Nonendemic Regions. Transfus Med Hemother. 2022 Aug 15;49(4):205–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36159954/
41. Saá P. Is sporadic Creutzfeldt-Jakob disease transfusion-transmissible? Transfusion. 2020 Apr 1;60(4):655–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246483/
42. Salamat MKF, Stewart P, Brown H, et al. Subclinical infection occurs frequently following low dose exposure to prions by blood transfusion. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35764688/
43. Salamat KFM, Blanco ARA, McCutcheon S, et al. Preclinical transmission of prions by blood transfusion is influenced by donor genotype and route of infection. PLoS Pathog. 2021 Feb 18;17(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600501/
44. Gehrie EA, Rutter SJ, Snyder EL. Pathogen Reduction: The State of the Science in 2019. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Oct 1;33(5):749–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466602/
45. Seltsam A. Pathogen inactivation of cellular blood products-An additional safety layer in transfusion medicine. Front Med. 2017;4(DEC):1–6.
46. Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. Transfus Med. 2017;27(5):320–6.
47. Drew VJ, Barro L, Seghatchian J, et al. Towards pathogen inactivation of red blood cells and whole blood targeting viral DNA/RNA: Design, technologies, and future prospects for developing countries. Blood Transfus. 2017;15(6):512–21.
48. Haass KA, Sapiano MRP, Savinkina A, et al. Transfusion-Transmitted Infections Reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module. Transfus Med Rev. 2019 Apr 1;33(2):84–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930009/
49. Vuk T, Politis C, Laspina S, et al. Thirty years of hemovigilance - Achievements and future perspectives. Transfus Clin Biol. 2023 Feb 1;30(1):166–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36216308/

**Yazışma Adresi:**
Doç. Dr. Yasemin Heper
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ve Kan Merkezi Sorumlusu
Mail:yheper@uludag.edu.tr

# BÖLÜM 6

# DEMİR YÜKÜ VE ŞELASYON

# TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ VE FİZYOPATOLOJİSİ

*Doç. Dr. Sultan Aydın*
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi-Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Talasemi Merkezi*
*Antalya-Türkiye*

## ÖZET

Talasemi hastalarında aşırı demir yükü, kan transfüzyonuna veya gastrointestinal (GI) sistemden artmış demir emiliminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastalarında demir yükünün temel patogenezi kan transfüzyonuna bağlı iken transfüzyon bağımlı olmayan talasemi (TBOT) hastalarında gastrointestinal sistemden artmış demir absorbsiyonudur. Artan demir yükü çeşitli organlarda birikmesi sonucunda kalp yetmezliği, siroz, karaciğer kanseri, büyüme geriliği ve hipotirioidi, hipoparatiroidi, diabet gibi çok sayıda endokrin bozukluğuna yol açmaktadır.

**Anahtar Kelimeler**: Talasemi, demir yükü, fizyopatoloji

## GİRİŞ

Talasemi, α-talasemi, β-talasemi, hemoglobin E/β-talasemi ve diğerleri dâhil olmak üzere birden fazla genetik formu olan kalıtsal bir hastalıktır. Kromozom 16'daki α-globini kodlayan gendeki veya kromozom 11'deki β-globin genindeki moleküler defektler anormal hemoglobin senteziyle sonuçlanır. Aşırı α-globin sentezi ve bozulmuş β-globin sentezi sonucunda gelişen α/ β zincirlerinin dengesizlik sonucunda artmış inefektif eritropoez, kronik hemolitik anemi ve anormal çekirdekli eritroid hücrelerin erken apoptozu ikincil patofizyolojik mekanizmalardan sorumludur. Talasemi bozuklukları, farklı klinik fenotipler, komplikasyonlar ve tedavi stratejileri ile geniş bir spektruma sahiptir. Transfüzyon bağımlılığının derecesine göre talasemik bozukluklar, transfüzyona bağlı talasemi (TBT) ve transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) olarak yeni sınıflandırılmaya göre ayrılmaktadır. Aşırı demir yükü, inefektif eritropoezin sonucu artan bağırsak demir emiliminden kaynaklanırken, aynı zamanda hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak kullanılan düzenli transfüzyonlara da ikincil olabilir (1). Demir yükü sonucunda, çeşitli organlardaki demir birikimini talasemi hastalarında komplikasyonlara neden olur.

## TBT VE TBOT'DE AŞIRI DEMİR YÜKÜNÜN FİZYOPATOLOJİSİ

İnsan vücudu, kan transfüzyonundan kaynaklanan aşırı demir yükünün giderilmesini sağlayacak fizyolojik bir mekanizmadan yoksundur. Transfüze edilen paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin her bir ünitesi 200 ila 250 mg elementel demir içerir. TBT'de, transfüzyonel demir genellikle günde 0,3 ila 0,6 mg/kg tutarındadır ve aylık transfüzyon oranının 2 ila 4 U paketlenmiş kırmızı kan hücresi olduğu varsayılır. Transfüze edilen yaşlanmış kırmızı kan hücreleri, retiküloendotelyal makrofajlar tarafından fagosite edilir. Sonuç olarak, transferrine bağlanmak için hücresel demir plazmaya salınır (2). Transferrine bağlanan demir doyuma ulaştıktan sonra transferrine bağlı olmayan artmış serbest dolaşan demir, kalsiyum kanalları yoluyla kolaylıkla karaciğere (hepatositler), kalbe (kardiyak miyositler) ve endokrin organlara taşınır. Demirin farklı organlarda birikmesi, aşırı demir yükünün farklı klinik komplikasyonlarına yol açar. Transferrine bağlı olmayan demirin metabolizması sonucunda üretilen reaktif oksijen türleri, hedef organlarda hücresel fonksiyon bozukluğuna, apoptoz ve nekroza katkıda bulunur.

Transferrin ana demir taşıma proteinidir ve 2 $Fe^{3+}$ molekülünü bağlayabilir. Transferrin daha sonra transferrin reseptörü 1'e (TfR1) ve transferrin reseptörü 2'ye (TfR2) bağlanır. Transferrin daha sonra endositoz ile içeri alınır sonra lizozomal asidik ortamda $Fe^{3+}$, transferrinden salınır. Sitokrom B ile

$Fe^{2+}$'ya indirgenir ve daha sonra divalent metalik transporter 1 (DMT1) aracılığıyla sitoplazmaya ulaşır. TfR2 karaciğer ve bağırsakta eksprese edilirken, TfR1 karaciğer, miyokard ve eritroid öncülleri içeren tüm dokularda eksprese edilir. TfR1'in demire afinitesi TfR2'ninkinden yaklaşık 25 kat daha yüksektir (3). Bu yolaklar ile TDT hastaların çeşitli organlarında demir birikimine neden olarak en önemli klinik komplikasyon olan, aritmilerin ve kalp yetmezliği gibi önemli bir mortalite nedeni olan kardiyak sideroza yol açmaktadır. Aynı zamanda; TBT hastalarında aşırı demir yüküne bağlı hepatik ve endokrin disfonksiyon da yaygın olarak görülmektedir.

TBOT hastalarındaki demir birkiminin temel patogenezi gastrointestinal sistemden artmış demir emilimidir. TBOT hastalarında son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, düzenli eritrosit transfüzyonuna bağımlı olmayan hastalarda aşırı demir yükünün miyokarddan ziyade karaciğeri farklı şekilde etkilediği fark edildi. Şiddetli karaciğer demir yükü olan hastalarda bile kardiyak siderozun olmadığını gösteren gözlemsel çalışmalar ortaya koydu. Bunun TBOT 'deki aşırı demir yükü mekanizmasına mı yoksa daha yavaş demir yüklemesine mi bağlanacağı belirsizliğini koruyor. TBOT 'deki aşırı demir yükünün, hepsidin baskılanması ve eritron genişlemesinin yol açtığı artan bağırsak demir emilimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. LIC'deki her 1 mg/g kuru ağırlık (kw) artışı, TBOT 'de daha yüksek tromboz, pulmoner hipertansiyon, hipotiroidizm, osteoporoz ve hipogonadizm olasılığıyla ilişkilidir (3). Aşırı demir yükü olan TBOT hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme olasılığı da daha yüksektir. Karaciğerdeki hepsidin sentezi normalde demir transportunu sağlayan ferroportine bağlanarak eritroid öncüllerinden, hepatositlerden, hepatositlerin bazolateral membranlarından ve makrofajlardan demir salınımını baskılar (2). Bu nedenle, inefektif eritropoeze ikincil hepsidin baskılanması, emilen demirin transportunun upregülasyonu ile enterositlerin bazolateral membranından sistemik dolaşıma geçmesine yol açar. Kemik iliği ve dalak eritroid öncülleri tarafından üretilen 340 amino asitlik çözünür bir protein olan eritroferron, doğrudan karaciğer üzerinde etki göstererek hepsidin üretiminin inhibisyonuna yol açar. Böylece demir birikimine neden olmaktadır (5).

## KAYNAKÇA


1. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. Br J Haematol. 2016;172(4):512-523.
2. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2014;72:23-40
3. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, and Viprakasit V Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
4. Taher AT, Musallam KM, Wood JC, Cappellini MD. Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients. Am J Hematol. 2010;85(4):288-290.
5. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014;46(7):678-684.



**Yazışma Adresi:**
Doç. Dr. Sultan Aydın
Sağlık Bilimleri Üniversitesi-Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Talasemi Merkezi
Antalya-Türkiye
Mail: drsultanaydin@hotmail.com

# DEMİR YÜKÜ TESPİT YÖNTEMLERİ

*Prof. Dr. Şule Ünal Cangül*
*Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

## ÖZET

Talasemi hastaları sık kan transfüzyonları veya gastrointestinal demir aşırı emilimi yoluyla demir birikimi riski altındadır. Demir birikiminin doğru bir şekilde belirlenip izlenmesi, bu hastaların demir bağlayıcı tedavilerinin uygun bir şekilde yapılabilmesi için gereklidir. Son dönemde demir birikimi izleme yöntemlerindeki gelişmeler ile bu hastalardaki yaşam sürelerinde iyileşme sağlanmıştır. Bu bölümde demir birikimini izlemede kullanılan araçlar özetlenmektedir. Bu araçlar arasında serum ferritin, daha yaygın olarak kullanılabilen bir seçenek olarak karşımıza çıkarken, kalp T2* ve karaciğer R2 MRG yöntemleri gibi, doğrulanmış merkezlerde yapılması gereken diğer yöntemler bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** demir yükü, ferritin, T2*MRG

## GİRİŞ

Demir yüklemesi, kronik transfüzyon programında olan hastalarda karşılaşılan yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biridir. Ayrıca, inefektif eritropoezle seyreden talasemi intermedia ve konjenital diseritropoetik anemi gibi hastalıklarda demirin gastrointestinal emilimi artarken, primer hemokromatozisler gibi demir emilimini artıran kalıtsal hastalıklarda da demir yüklemesi riski vardır (1). Demir birikiminin belirlenmesi, ne zaman demir şelatör tedavisine başlanacağına karar vermek, demir birikimini izlemek ve buna göre demir şelatör ilaçlarının dozlarını veya türlerini değiştirmek için kritiktir. Yıllar içinde özellikle oral demir şelatörleri başta olmak üzere tedavideki gelişmelere ek olarak, demir birikimini takip edebilen yöntemlerin yaygınlaşması da talasemi hastalarının sağ kalımlarını iyileştirmiştir (2).

Demir alımının hesaplanması, transfüze edilen hastalarda aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

Fe alımı (mg/kg/yıl) = (transfüzyon hacmi (ml/yıl) x Hematokrit x 1.08) / Vücut ağırlığı (kg) Hasta demir bağlayıcı tedavi almadığı sürece Fe alımı olarak hesaplanan değer, Angelucci ilişkisi (1,3) ile karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC) değişimini tahmin etmek için kullanılabilir.

Değişim LIC (mg/g kuru ağırlık) = Fe alımı / 10.6

Ancak, çoğu hastada demir şelatörü kullanıldığından, bu hastalardaki demir yüklemesini izlemek için ek yöntemlere ihtiyaç vardır.

## SERUM FERRİTİN

Relatif olarak ucuz ve yaygın olarak bulunabilen bir araç olarak serum ferritin, çoğu ülkede hâlâ tek demir birikimi tespit yöntemidir. Ancak, serum ferritin ölçümü, demir yüklemesini tespit etmek için duyarlı olsa da özgüllüğü düşüktür. Serum ferritin genellikle toplam vücut demir depoları ile ilişkilidir. Ancak bu ilişki doğrusal değildir. Aynı serum ferritin seviyelerine sahip farklı hastalar, farklı LIC değerlerine ve kalp demir konsantrasyonlarına sahip olabilir (1). Ayrıca, aynı LIC değerlerine sahip olanlarla karşılaştırıldığında talasemi intermedia hastalarında serum ferritin seviyeleri, transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastalarına kıyasla genellikle daha düşüktür. Bu durumun nedeni transfüzyon bağımlı olmayan talasemi (TBOT) hastalarında demir birikimi gelişen esas hücrenin hepatositler, TBT hastalarında ise makrofajlar olması ile ilişkilidir (4).

Serum ferritin ölçümü demir yüklemesinin eğilimlerini belirlemek için önemlidir ve demir şelatör tedavisine başlama ya da değişiklik kararı tek bir test değerine dayandırılmamalıdır. Serum ferritin seviyeleri, ferritinin bir akut faz reaktanı olması nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyondan etkilenir, bu nedenle tek başına yüksek değerler, doktorun

demir şelatör tedavi başlamasına veya ilaç dozlarını artırmasına neden olmamalıdır (5,6). Bu durum kronik inflamasyon ile seyreden orak hücre anemisi hastalarında demir izlemi için serum ferritinin güvenilir bir şekilde kullanılmasını da engeller (6).

Öte yandan, serum ferritin seviyeleri karaciğer hastalığı olan hastalarda yüksek seyredebilir. Karaciğer hastalığı, TBT veya TBOT hastalarında yaygın olup, bu nedenle serum ferritin seviyelerinin sürekli yüksek olması, her zaman yetersiz demir şelatör dozu veya hasta tedavi uyumsuzluğu anlamına gelmez (5).

Bu sınırlamalara rağmen, TBT hastalarında 500 ile 1000 ng/ml arasındaki serum ferritin seviyeleri genellikle hafif demir birikimini yansıtırken, 3000 ng/ml üzerindeki serum ferritin değerleri genellikle ciddi demir birikimini yansıtır (1). Serum ferritin değerleri ile toplam vücut demir arasındaki ilişkinin, kullanılan demir şelatörüne (7) ve şelatörü kullanım süresine (8) göre değiştiği bildirilmiştir. TBT hastalarında serum ferritin seviyelerinin 2500 ng/ml'nin altında tutulması önerilmiştir; diğer çalışmalarda ise daha da düşük (1000 ng/ml'nin altında) tutulması önerilmektedir (5,9,10).

## NON TRANSFERRİN BAĞLI DEMİR (NTBI) VEYA LABİL PLAZMA DEMİRİ (LPI)

Transferrin saturasyonu %85'i aştığında, NTBI dolaşımda bulunur. Öte yandan, LPI, Fenton reaksiyonlarına girebilen ve hücresel membranları geçebilen bir NTBI türüdür (1). NTBI ve LPI miktarlarını ölçebilmek toksik demiri yansıtmaları nedeniyle önemlidir. Ancak, bunları ölçebilen yöntemlerin bulunabilirliği sınırlıdır ve bunları ölçen teknikler standart değildir. Ayrıca, NTBI ve LPI değerlerini kullanarak demir şelatör tedavi kararlarının nasıl alınacağına dair veriler sınırlıdır (5).

## LIC ÖLÇÜMÜ

LIC, toplam vücut demir seviyelerini yansıtır ve LIC ölçümü, inflamasyondan etkilenmez. Bu açıdan serum ferritine üstündür. Öte yandan, LIC'in şelatör kullanan hastalardaki kalp demir birikimini tahmin etmede güvenilir olmadığını belirtmek gerekir (5). LIC ölçümü yapmak için kullanılan yöntemler, biyopsi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve SQUID'i içerir.

- **Karaciğer biyopsisi:** İnvazif bir yöntem olmasına rağmen, demir birikimi veya transfüzyonla ilişkili viral hepatit nedeniyle karaciğer hastalığı ile ilgili histopatolojik bilgi sağlama avantajına sahiptir. Öte yandan, alınan karaciğer dokusu miktarı yetersiz olabilir, bu da demir miktarının ölçülememesine veya eşlik eden siroz nedeniyle biriken demirin homojen dağılmamasına neden olabilir (11).
- **MRG:**Non-invazif bir araç olarak MRG, günümüzde eskiye oranla daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve kabul edilebilir interrater güvenilirliğe sahip, valide bir araçtır. Tercih edilen yöntem, 1.5 Tesla MRG cihazlarından elde edilen R2 veya R2* değerlerinin kullanılmasıdır. Bir spin-eko görüntüsünün yarı ömrü T2 (milisaniye cinsinden) olarak bilinir ve bir gradyan eko için yarı ömür * olarak adlandırılır. Doku demiri ne kadar yüksekse, T2 veya T2* değerleri o kadar küçüktür (5). Öte yandan, R2 ve R2* değerleri (Hertz), T2 ve T2 * değerlerinin tersinin 1000 ile çarpılması yoluyla hesaplanır. R2 tabanlı FerriScan®, 15 mg/g kuru ağırlığa kadarki LIC değerlerini %85'in üzerinde duyarlılık ve özgüllükle ölçebildiği bildirilmiştir (5,12). LIC'in 3 mg/g kuru ağırlığın üzerinde olması karaciğer demir birikimine işaret eder. Ancak, R2/R2* tabanlı MRG ölçümlerini yapmak için yazılımlar yaygın bir şekilde mevcut olmadığından, çoğu merkez hâlâ MRG ile LIC ölçme olanağına sahip değildir.
- SQUID: LIC ölçümü için başka bir araç ise süper iletken kuantum interferans cihazı (SQUID) dir. Sıvı helyum gerektiren ve dolayısıyla çok pahalı ve en az bulunabilir bir yöntem olan SQUID'in kullanımına dair veri sınırlıdır (5).

## KALP DEMİR KONSANTRASYON ÖLÇÜMÜ

Kalp demir yükünü ölçmek için endomiyokardiyal biyopsi yapmak tehlikeli olduğundan, kalp demir yükünü belirleme konusunda invazif olmayan yöntemlere olan ihtiyaç daha da önemlidir. Bu amaçla, kalp T2* MRG, kalpteki demir birikimini göstermede altın Standard metod olarak kullanılır. Kardiak T2* değerinin 20 ms'nin altında olması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşle ilişkilidir (13). Düşük kalp T2* değerleri olan hastalarda

12 ay içinde kalp yetmezliği ve aritmi riskinde artış izlenir. Kalp demir yüklemesi, LIC ile korele değildir. Ayrıca, kalp T2* MRG ölçümü valide merkezlerde yapılmalıdır, aksi takdirde farklı merkezlerde farklı sonuçlar elde edilebilir (5). Teknik olarak ölçüm hasta uyumunu ve hastanın nefes tutmasını gerektirir. Karaciğer demir yüklemesi, TBT ve TBOT hastalarında beklenirken, TBOT hastalarında genellikle kalpte demir birikimi görülmez ve TBOT hastalarının kalp demir birikimi için izlenmesine gerek yoktur.

Sonuç olarak, demir birikimi izleminin daha iyi olması ve valide non-invazif araçların yaygın kullanımının artması, bu hastaların sağ kalımını artırabilir.

## KAYNAKÇA


1. Wood JC. Guidelinesforquantifyingironoverload. HematologyAmSocHematolEduc Program. 2014: 210-5.
2. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improvedsurvival of thalassaemiamajor in the UK andrelationto T2* cardiovascularmagneticresonance. J CardiovascMagnReson. 2008;10:42.
3. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G. Hepaticironconcentrationand total body ironstores in thalassemiamajor. N Engl J Med. 2000;343:327-31.
4. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Origa R, Karakas Z, Habr D, Zhu Z, Cappellini MD. Defining serum ferritinthresholdstopredictclinicallyrelevantliveironconcentrationsforguidingdeferasiroxtherapywhen MRI is unavailable in patientswithnon-transfusion-dependentthalassaemia. Br J Haematol. 2015;168:284-90.
5. Porter JP. Ironoverload: pathophysiology, diagnosis, andmonitoring. In: Guidelinesforthe Management of TransfusionDependentThalassaemia (TDT), 3rd edition. Eds: Maria DomenicaCappellini, Alan Cohen, John Porter, Ali Taher, and Vip Viprakasit. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
6. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. Blood. 2009;114:4632–4638.
7. Ang AL, Shah FT, Davis BA, Thomas A, et al. Deferiprone Is Associated with Lower Serum Ferritin (SF) Relative to Liver Iron Concentration (LIC) Than Deferoxamine and Deferasirox- Implications for Clinical Practice. Blood 2010;116:4246–4246.
8. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, et al. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with β-thalassaemia ma- jor: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. British Journal of Haematology2003;121:938–948.
9. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. The New England Journal of Medicine. 1994; 331:574–578.
10. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Stefano PD, Zhao H, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004;89:1187–1193.
11. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Côté J, et al. Variability in hepatic iron concen- tration measurement from needle-biopsy specimens. Journal of Hepatology 1996;25:172–177.
12. St Pierre TG, Clark PR, Chuaanusorn W. Fleming AJ, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005;105:855–861.
13. Anderson LJ, Holden S. Davis B, Prescott E, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. European Heart Journal2001; 22:2171–2179.



**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Şule Ünal Cangül
Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Mail:suleunal@hacettepe.edu.tr

# KONVANSİYONEL ŞELASYON TEDAVİSİ

*Prof. Dr. Yeşim Aydınok*
*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi BD, İzmir, Türkiye*

## ÖZET

Demir şelasyon tedavisi, transfüzyona bağımlı ve bağımlı olmayan talasemi sendromlarının yönetiminin temel dayanak noktasıdır. Demir şelasyon tedavisi, orak hücreli anemi gibi, transfüzyona bağımlı diğer anemiler içinde önemli bir tedavi standardıdır. Konvansiyonel şelasyon ajanları, farklı demir havuzlarına ulaşma kabiliyetleri, hasta için uygun şelatör rejimleri ve demir yüküyle uyumlu doz titrasyonları, böylece yeteraiz ve aşırı şelasyondan kaçınmanın dikkate alınması halinde, demir şelasyon tedavisinin hedeflerini sağlayabilirler. Hasta özelinde şelasyon uyumu, reçetelendirilen şelatör tedavisine beklenen yanıtın alınması için esansiyeldir. Yetersiz şelasyon, verilen şelasyon rejiminin tolere edilememesi, şelatör toksisitesi, şelatör direnci veya uyum sağlanamaması ile ilişkili olabilir. Yetersiz tedaviye neden olan problemin zamanında tanımlanması ve uygun tutumun alınması, tedavi uyumunu iyileştirebilir, optimum demir dengesini sağlayarak organ disfonksiyonlarını önleyebilir ve komplikasyonsuz bir yaşam sunabilir.

**Anahtar Kelimeler**: talasemi, konvansiyonel, şelasyon, tedavi

## GİRİŞ

Demir şelasyonu transfüzyona bağımlı ve transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBT ve TBOT) ve kronik transfüzyon programındaki orak hücreli anemi (OHA) hastalarında hemosiderozisi önleme veya tedavisinde esansiyeldir. Demir birikim özellikleri ve demir şelasyon prensiplerinin farklı oluşu nedeniyle TBT, TBOTve OHA'de şelasyon tedavileri ayrı tartışılacaktır.

### Talasemi ve Orak Hücre Hastalığında Demir Şelasyon Tedavi Hedefleri

Optimum demir şelasyon tedavisi nötral veya negatif demir dengesine ulaşmayı hedefler. Vücut demir dengesinin korunması için transfüzyonlar ve gastrointestinal demir emilimi ile kazanılan demir miktarının, demir şelasyon tedavisi ile atılması gerekir. Demir yükünün azaltılması, yani negatif demir dengesine ulaşmak içinse, demir şelasyonu ile vücuttan atılan demirin, vücuda kazanılan demir miktarının üzerinde olmasına gereksinim vardır.

Prospektif çalışmalar, mevcut sistemik demir yükü yanında, transfüzyonlarla vücuda demir kazanım miktarının da istenen demir dengesine ulaşmak için şelatör dozunun belirlenmesinde dikkate alınması gerektiğini göstermiştir[1]. Şiddetli demir yükü bulunan hastalarda negatif demir dengesine ulaşmada kg vücut ağırlığı başına daha yüksek demir şelatör dozlarına gereksinim vardır. Bununla beraber, nihai tearpötik hedefe ulaşırken hücresel demir yoksunluğundan kaçınmak için demir parametrelerinin yakın izlemi ile zamanında doz titrasyonu yapmak kritik önem taşır [2].

TBT hastalarında demir şelasyon tedavisinin terapötik hedefi, labil plazma demirini (LPI) kontrol altında tutarak, reaktif oksijen türlerinin oluşumu yoluyla kimyasal olarak hücreleri hasarlandıran ve organ disfonksiyonlarına neden olan, labil hücre demir (LCI) havuzunun genişlemesini önlemektir[3]. Kronik transfüzyon programındaki hastalarda hepatositlerde primer demir birikimini önlemenin endokrin dokulara ve kalbe demir dağılımını engelleyeceği varsayılır[4]. Bununla beraber klinik gözlemler, transferrin tam olarak satüre olduğunda, endojen eritropoez tarafından tüketilen miktarın üzerinde, transfüzyonlarla yüksek demir kazanımının LPI oluşumu ve kalp hücrelerine demir girişi için anahtar mekanizma olduğunu ileri sürer[5]. Bu nedenle, her nekadar prospektif kardiyak risk şiddetli hepatik siderozis varlığında artmaktaysa da, TBT hastalarında kardiyak demir yüklenimi açısından güvenli karaciğer demir eşiği yoktur[6]. Kalpte demir birikimi geliştiğindeyse, karaciğerin aksine, kalpte demir

klirensi son derece yavaş olup, demir şelatörlerinin o anda şelasyona uygun LCI'a erişimi ve demiri hücre dışına taşıma kabiliyetine dayanır. Bu süreçte daha fazla hücre içi demir birikimini önlemek için LPI'ın kronik kontrolü sürdürülmelidir[6,7].

Klinik gözlemler, transfüzyon öyküsü olmayan TBOT olgularının çoğunda, karaciğer demiri (LIC) ve serum demir göstergeleri yükselse de LPI'ın bulunmadığını göstermektedir[8]. Gerçekten anlamlı hepatik sideroza karşın, TBT olgularının aksine, TBOT olgularının hiçbiri kardiyak demir birikimi göstermemektedir [9]. Bu nedenle TBOT olgularında demir şelasyon hedefi karaciğer demirini güvenli seviyelerde sürdürerek karaciğer hasarı ve ilişkili morbiditelerden kaçınmaktır.

Transfüzyon almayan OHA hastaları, enflamasyona bağlı hepsidin artışı nedeniyle demir abzorbsiyonu azaldığı ve demir retikuloendotelial sistem makrofajlarında retansiyona uğradığından sistemik demir yükü geliştirmezler. Retrospektif bir çalışma, OHA'de demir ilişkili organ hasarı için tek belirleyiciyi, kronik transfüzyon süresi olarak saptamıştır[10]. Öte yandan, OHA hastaları erken çocukluk dönemlerinden itibaren sıklıkla kan transfüzyonlarına gereksinim duymaktadır. Kronik temelde çok sayıda transfüzyon aşırı demir birikimi ve özellikle erişkin OHA olgularında demir şelasyon tedavisi ile kontrol altına alınmazsa morbidite ve mortalite nedenidir [11]. Her ne kadar klinik gözlemler OHA hastalarında LIC yüksekliğine karşın kardiyak siderozisin gelişmediğini gösterse de, uzun dönemde kardiyak siderozis gelişme riski dışlanamaz[12].

## Klinik Kullanımdaki Demir Şelatörlerine Genel Bakış

Demir birikimini önlemek ve toksik demiri uzaklaştırmak için üç demir şelatörü klinik kullanımdadır (Tablo 1). Deferoksamin (DFO) 1980'den beri referans standart tedavi ve 1999'da Avrupa Birliği tarafından Deferipron'un (DFP) talasemi major (TM) olgularında DFO tedavisinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu durumlarda kullanım onayı almasına kadar tek demir şelatörü idi. Amerikan gıda ve ilaç kurumu (FDA) 2011'de DFP'na ≥ 3 yaş pediatrik ve erişkin hastalarda transfüzyonel demir birikiminin tedavisi için onayladı. Avrupa ilaç ajansı (EMA) 2019'da DFP'nun endikasyonunu, herhangi bir demir şelatörü ile monoterapinin etkisiz kaldığı veya demir birikiminin yaşamı tehdit edici sonuçlarının önlenmesi veya tedavisinin (çoğu kez kardiyak demir birikimi) hızla düzeltilmesinin gerekli olduğu durumlar olarak genişletti (EMA/473109/2019). Deferasiroks (DFX) suda dağılır tablet (DT) için, ≥ 2 yaş hastaların transfüzyonel demir birikiminde günde tek doz kullanılan oral demir şelatörü olarak ilk seçilebilecek tedavi onayı 2005 yılında FDA ve 2006 yılında EMA tarafından verildi. DFX, ≥10 yaş TBOT olgularının demir birikiminin tedavisi için de onaylı demir şelatörüdür. Bunu izleyerek, DFX film kaplı tablet (FCT) formunu, EMA ≥ 6 yaş ve FDA ≥ 2 yaş β-TM hastalarının tedavisi için onayladı[13].

## Deferoksamin

Plazmada hızlı metabolizması nedeniyle (t1/2=20-30 dakika), DFO günde en az 8-10 saatlik cilt altı infüzyonla uygulanmalıdır. DFO'nin serum ferritin (SF) düzeyi 2000 µg/L'nin altındaki pediatrik olgularda önerilen başlangıç dozu 20-25 mg/kg/gün, haftada 5-7 gün olup büyüme tamamlanıncaya kadar 40 mg/kg/gün doza kadar arttırılması mümkündür[14]. Bununla beraber, gözlemsel bir çalışma, daha önce şelasyon almamış 6yaş altındaki TM olgularında 20-25 mg/kg/gün, haftada 5 gün DFO uygulamasının demir kontrolünde yetersiz kaldığı, hedef SF seviyelerinin sürüdürülmesi için ilk yıl 40 mg/kg/gün ve sonrasında 50 mg/kg/gün dozlarda uygulama gereksinimi olduğunu göstermiştir. Bu uygulamanın, DFO dozlarının SF seviyelerine göre dikkatle titre edilmesi halinde, şelatör toksisitesi oluşturması beklenmez[15]. DFO şelasyonunun (nörotoksisite veya büyüme geriliği gibi) toksik etkilerinden kaçınmak için, DFO ortalama günlük dozun (mg/kg), SF (µg/L) düzeyine bölünmesi ile elde olunan, terapötik indeks değeri 0.025'den fazla olmamalıdır[16]. DFO tarafından şelate edilen LPI böbrekler yoluyla atılırken, hepatositlerdeki LCI havuzu, DFO tarafından etkin bir şekilde şelate edilerek biliyer yolla barsaklara atılır[17,18]. Her nekadar yüksek moleküler ağırlıklı, hidrofilik DFO'nin, hücreler ve organellerdeki LCI'a girmesi gecikse de, klinik veriler DFO'nin 50-60 mg/kg dozlarının 24 saat sürekli damar içi infüzyonla uygulanmasının, siderotik kalp yetmezliğini geri döndürdüğü ve kalp T2* değerini iyileştirdiğini göstermiştir[19]. Şiddetli demir yüklü yüksek riskli hastalarda, LPI düzeylerinin DFO'nin sonlandırılmasını izleyerek hızla yükselmesi, DFO'nin bu olgularda cilt altı

veya damar içi 24 saate kadar uzamış infüzyonla kullanılmasını gerektirir[20].

Yan etkiler: Enjeksiyon alanında lokal reaksiyon cilt altı DFO infüzyonlarının en sık yan etkisidir. Görme keskinliğinde azalma, görme defekleri, renkli veya gece görme kaybı, retinal pigment anomalileri, çift taraflı yüksek frekanslarda nörosensorial işitme kaybı gibi görsel ve işitsel bozukluklar ve büyümede duraklama, görece düşük demir yükü ile orantısız yüksek dozlarda DFO uygulamalarıyla ilişkilidir ki şelatör nörotoksistesi ve büyüme geriliğinden kaçınmak için DFO doz belirlemesinde, terapötik indeksin (yukarı bkz.) dikkate alınmasını gerekli kılar. DFO kullanan hastalarda yılda bir kez görsel ve işitsel muayene, ve büyüyen çocukta üç ay aralarla boy izlemi yapılmalıdır. DFO toksisite bulgularının zamanında saptanması ve uygun DFO doz azaltılması, nörotoksisitenin düzelmesi ve büyüme hızının artışını sağlar. *Yersinia enterocolitica*, *V. Vulnificus* ve *Mucorales*, DFO'ni siderofor olarak kullanarak patojenitelerini arttırabilir. Bu nedenle, ateşli hastalıklarda enfeksiyon etkeni olarak bu ajanlar dışlanıncaya veya enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar DFO geçici olarak sonlandırılmalıdır[14].

## Deferipron

Oral demir şelatörü DFP'nun plazma yarılanma ömrü (t1/2=2-3 saat), yaygın kullanım şekli olan standart günlük 75 mg/kg dozun üçe bölünmüş olarak ve günlük maksimum 100 mg/kg dozlara kadar kullanımını desteklemektedir. Randomize prospektif çalışmalar, yüksek demir yükü olan hastaların bir kısmında, DFP'nun standart dozları ile negatif demir dengesine ulaşılamayabileceğini göstermiştir[21]. Her nekadar DFP'nun daha yüksek dozlarının, LIC bakımından iyi şelate edilmiş olan hastalarda, karaciğerde demir birikimini önlediği gösterilse de, karaciğer demiri bakımından DFO'den daha az etkin olduğu gözlenmiştir[22]. Hepatoselüler demiri uzaklaştırmada yetersiz kalabilmesine karşın, invitro modellerde, küçük, lipofilik DFP molekülü (kardiyomyositler gibi) hücre içi LCI havuzuna hızla ulaşabilmekte ve demiri hücreden çıkarabilmektedir[23]. Prospektif randomize bir çalışma, asemptomatik kardiyak siderozisi olan TM hastalarında DFP 100 mg/kg/gün dozun, haftanın 5-7 günü cilt altı standart dozlarda DFO infüzyonuna göre, kalp T2* ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) daha belirgin bir iyileşmeyi sağladığını göstererek, bu invitro gözlemi doğrulamıştır[22]. Günlük LPI düzeylerinin monitorizasyonu, LPI değerlerinin DFP doz aralarında ortalama eşik değerin anlamlı olarak üzerine çıktığını göstermiştir[7]. DFP temel olarak üriner yolla atılmaktadır. Son zamanlarda DFP günlük iki dozda kullanılan uzun salınımlı formülasyon, DFP hızlı salınımlı ve günde üç dozda kullanılan form ile benzer total günlük DFP maruziyeti sağlamak üzere tasarlanmıştır. Günde iki dozda alınan DFP'un yan etkileri, günlük üç dozda alınan formulasyon ile daha önce bildirilen yan etkilerden farklı bulunmamıştır[24].

Yan etkiler: DFP'nun en ciddi, yaşamı tehdit edici, doz-bağımlı olmayan yan etkisi agranülositoz klinik çalışmalarda ve gerçek yaşam verilerinde absolü nötrofil sayısının (ANC) $<0.5*10^3/\mu L$ olması olarak tanımlanmıştır. Agranülositoz, klinik çalışmalarda DFP tedavisi alan 642 TM hastasının %1.7'i ve 192 OHA hastasının %1.5'da görülmüştür. DFP, agranülositozun habercisi olabilen, nötropeniye de (ANC 0.5-1.5 $*10^3/\mu L$) neden olabilir. DFP ile ilişkili agranülositoz olgularının çoğu tedavinin ilk yılında geliştiğinden, ilk altı ay haftalıktam kan sayımı izlemi önerilmekte ve izlemin iki hafta aralarla bir yıla kadar sürdürülmesi önerilmektedir. DFP tedavisi alan hastaların, enfeksiyon ile ilişkili olabilecek herhangi bir semptom geliştirirlerse, DFP'nu sonlandırarak hekimleriyle bağlantı kurmaları konusunda farkındalık geliştirmeleri sağlanmalıdır. DFP ilişkili agranülositoz geliştiren bireylerde, agranülositozun tekrar riski %75 olduğundan, bu komplikasyonun geliştiği hastalarda DFP kalıcı olarak sonlandırılmalıdır[25]. Bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar DFP kullanan olgulardaki en sık yan etki olup, %33 hastada görülebilir. Gastrointestinal yan etkiler tipik olarak tedavinin başlangıcında görüldüğü için, düşük dozlardan başlanıp giderek hedef doza çıkılması şelatörün daha iyi tolere edilebilmesine yardımcı olabilir. Hastaların çoğunda GI yan etkiler birkaç hafta içinde ve tedavinin sonlandırılmasına gerek kalmaksızın gerileyebilir. Artralji ve artrit hastaların yaklaşık %15'de ve tedavi sürecinde herhangi bir zaman ortaya çıkabilir. Bazen nonsteroid antienflamatuvar tedaviye karşın sürebilir ve tedavinin sonlandırılması gerekebilir. Karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler hastaların çoğunda DFP'nun sonlandırılma veya doz azaltımına gerek kalmaksızın bazal değerlere dönebilir. DFP üriner çinko atılımını arttırdığı için, hastalarda çinko eksikliği gözlenebilir[26].

## Deferasiroks

DFX'un farmakokinetik özellikleri, DFX suda dağılan tablet (DT)'in 10-40 mg/kg ve granül ve film kaplı tabletin (FCT) 7-28 mg/kg günlük dozun günde tek kez olarak alınmasını desteklemektedir. Her nekadar demir dengesini sürdürmede standart günlük doz DT için 20 mg/kg ve FCT için 14 mg/kg ise de, SF eğilimleri ve güvenlik parametreleri temelinde DT için 5-10 mg/kg/gün doz artışlarıyla 40 mg/kg ve FCT için 3-7 mg/kg/gün doz artışlarıyla 28 mg/kg/gün dozlara çıkılabilir[27]. DFX'un günde tek dozda alınması 24 saatlik LPI kontrolünü sağlar görünse de[7], deneysel bir çalışmada, DFX'un günlük dozunun ikiye bölünerek alınmasının labil demir türlerinin daha homojen supresyonunu sağladığı ve tek doz DFX'a göre daha fazla kardiyak demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir[28]. Günlük DFX dozunun ikiye bölünmesi ile ilacın plazma çukur konsantrasyonları yükselebilir ve ilaç plazmada sürekli etkin seviyelerini koruyabilir. Bu yaklaşım yüksek doz DFX'a yetersiz yanıt veren yüksek demir yüklü hastalarda veya günde tek doz DFX'u tolere edemeyen olgularda geçerli olabilir[29]. Her nekadar invitro çalışmalar DFX'un DFO'e göre hücre içi LCI havuzuna erişiminin DFO'e göre daha üstün olduğunu ileri sürse de [23], klinik veriler, kardiyak hücrelere girme ve LCI havuzundan demiri uzaklaştırmada ancak DFO kadar etkin olduğunu göstermiştir[30].

Yan etkiler: Doza bağımlı cilt döküntüsü çoğu kez hafif ve orta şiddette olup genellikle tedavi devamına karşın geçici bir yan etkidir. Ancak şiddetli ie doz modifikasyonu, geçici olarak ilacın sonlandırılması ve düşük doz oral kortikosteroid ile uygulama gerekebilir[27]. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler yaygın olup, geniş bir DFX çalışmasındaki hastaların %26'da görülmüştür[2]. Bazı hastalar hemorajik gastrik veya duodenal ülser geliştirebilir. Şiddetli gastrointestinal yan etkilerin sıklığı, DFX DT'e göre, DFX FCT ile daha düşük olabilir[27]. Aynı geniş DFX çalışmasında, DFX tedavisi alan hastaların üçte birinde ilerleyici olmayan serum kreatinin artışı gözlenmiştir. Serum kreatininde üst normal eşik değerin üzerine çıkan anlamlı artış, hastaların %3.6'da gözlenmiş olup, bu doza bağımlı yan etki nedeniyle, sırasıyla hastaların % 33.1'de DFX dozu azaltılmış, %10.9'da DFX şelasyonuna ara verilmiş ve %1.7'de DFX sonlandırılmıştır[2]. Metabolik asidoz, hipokalemi, hipofosfatemi, hipoürisemi, glikozüri, fosfatüri ve aminoasitüri ile sonuçlanan renal tubuler hasar (Fankoni sendromu) DFX'un şiddetli yan etkisidir[27].

## TBT Hastalarında Demir Şelasyonu

TBT'de demir şelasyon tedavisine başlama ve sürdürme: β-talasemi major, HbE/β-talasemi ve nondelesyonel HbH hastalığı düzenli eritrosit transfüzyonlarına gereksinim gösterir. Kronik transfüzyon programındaki hastalarda, 4-6 transfüzyondan sonra transferrin satürasyonu normal aralığın üzerine çıkar, ve böylece, transfüzyon öyküsünün çok erken döneminde aşırı demir birikimi belirir. Geleneksel olarak demir şelasyon tedavisine 10-20 transfüzyondan sonra ve SF 1000 µg/l' ulaşınca başlanması istenir. Demir şelasyon tedavisini başamada LIC kriteri 3 mg/g Fe kuru ağırlık (k.a.) üzerinde LIC değeridir. Demir ilişkili organ hasarı ve demir şelatör toksisitesinden kaçınmak için önerilen SF düzeyleri 500-100 µg/l ve LIC 3-5 mg/kg Fe k.a.'dır. SF ve LIC düzeyleri arasında yakın korelasyona karşın, her ikisi de kalp demiri ile zayıf korelasyon göstermektedir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniği ile kardiyak T2* (cT2*) ölçümü, iyi şelate edilmiş TBT'li çocuklarda, tekniğin anestezisiz uygulanabileceği 8-10 yaşlarına dek ötelenebilir. Bununla beraber yüksek transfüzyonel demir birikimi ve kötü şelasyon öyküsü olan daha küçük çocuklarda kardiyak siderozis ortaya çıkabilir. Klinik çalışmalar kalp için cT2*>20 ms değerlerinin güvenli kardiyak demire işaret ettiğini göstermiştir

TBT'de demir şelasyon tedavi prensipleri: Klinik çalışmalar standart şelatör dozlarının demir dengesini sürdürebildiği, ancak TBT hastalarında negatif demir balansına ulaşmada daha yüksek dozların gerekli olduğunu göstermektedir[31,32]. Şelatör toksisitesinden kaçınmak için SF ve/veya LIC düzeylerinde azalma eğilimleri temelinde, şelasyon tedavisinde de dikkatli bir doz azaltma stratejisi gereklidir[33]. Bununla beraber, endojen eritropoez ile demir kullanımının üzerinde yüksek transfüzyonel demir kazanımı olan TBT hastaları, dolaşımda şelatör olmadığında, doku demir birikimi potansiyeline sahiptirler[5]. Bu nedenle demir yükünün normalize olduğu TBT hastalarında dahi, demir şelasyonunun durdurulması önerilmez ve çok düşük dozlarda şelasyon idame ettirilir.

Demir şelasyonun tedavisinin prensipleri, demir şelasyonunun zamanında başlatılması, hastanın tercihlerinin dikkate alınması, yakın izlem ve devamlı doz ayarlamalarıyla optimum demir dengesinin sürdürülmesi temellerine dayanır. Demir şelasyon rejimlerinin etkinliğin değerlendirildiği prospektif çalışmalar, TBT hastalarında uygun demir şelasyon yönetimi için, transfüzyonel demir birikim hızı, mevcut karaciğer ve karaciğer dışı (kalp) demir yükünü dikkate alan şelatör doz ve rejiminin önemini vurgulamıştır[13]. Buna karşın, demir yükünün yetersiz kontrolü ilişkili morbidite ve erken kardiyak ölüm hâlen mevcuttur[34].

TBT'de demir şelasyonuna uyum: Yetersiz şelasyon, uygulanan şelasyon rejiminin tolere edilememesi, toksisitesi, etkisizliği veya uyum sorunu ilişkili olabilir. DFO'nin haftada 5-7 gün zahmetli parenterel uygulamasına uyumsuzluk oral demir şelatörleriyle aşılabilir. Yine de oral şelasyon her zaman yüksek uyumu garanti edemeyebilir. Hastalar şelasyon için kullanılabilecek tüm tedavilere karşın yan etkiler deneyimleyebilir ki bu durum tedaviye uyumsuzlukla sonuçlanabilir. DFX DT'in biyoyararlanımı gıda içeriğiyle ilişkili dalgalanmalar gösterebilir ve yağ içeriği yüksek öğün ile şelatör maruziyeti artar. Bu nedenle, DFX DT'in öğünlerden 30 dakika önce alınmasının önerilmesi, uyum ve tolerabiliteyi azaltabilir. DFX FCT formulasyonun gıdayla beraber alınabilmesi, DFX DT formulasyonundan kaynaklı gastrointestinal yan etkiler ve tat yakınmalarını giderebilir. Demir şelasyon dozunun unutulması da demir yükü üzerine etkilidr. Tek doz kullanılan DFX'a uyum, günde üç doz olarak alınması gerekli DFP'a göre daha iyi olabilir. DFP'nun modifiye uzun salınımlı formunun günlük iki dozda alınması daha iyi uyum sağlayabilir.

Kombinasyon şelasyon tedavilerinin karmaşıklığı hastalarda uyum sorunu ile sonuçlanabilir. Demir yükünün yakın izlemi ve hasta ile iletişim, uyum sorunlarının zamanında tanımlanması, uyumu iyileştirmek üzere farklı bir demir şelatörüne geçişi sağlayabilir[35].

TBT'de demir şelasyon tedavisinin optimizasyonu: Her nekadar DFO şelasyonunun transfüzyonel demir yükünün standart tedavisi haline geldiği 1980'lerden beri TBT hastalarının prognozu belirgin olarak iyileşmiş olsa da36, cilt altı uygulamasına uyum sorunları nedeniyle, kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kardiyak siderozis ilişkili kardiyak hastalıklar en sık ölüm nedeni olarak kaldı37. Oral demir şelatörlerinin klinik kullanıma girişi ve yanı sıra MRI teknolojileri ile organ özelinde siderozisin dökümentasyonu ve demir şelasyon tedavisinin uygun şekilde yoğunlaştırılması, TBT hastalarında yaşam kalite ve beklentisini belirgin iyileştirdi38. DFO'nin uygulama standardı olarak, haftanın en az beş günü bir infüzyon pompası ile gece boyunca 8-12 saatlik cilt altı infüzyonu, hâlen altın standart şelasyon tedavisi olarak kabul edilse de, külfetli uygulama yöntemi nedeniyle modern çağda hastalar ve hekimleri için ilk seçilecek şelasyon tedavisi değildir.

TBT'de demir şelasyon tedavilerinin etkinliği: Prospektif randomize çalışmalar TM hastalarında standart DFO (50 mg/kg 5 gün/hafta) veya DFP (75 mg/kg/gün) monoterapileri ile ortalama SF ve LIC düzeylerinde anlamlı azalma gösterse de[21,39,40], Aydinok ve ark., standard DFP monoterapisi ile anlamlı oranda hastada LIC'in artış gösterdiğini, buna karşın standard DFO şelasyonu ile LIC'in 7 mg/g Fe k.a. olan bir hastada LIC düzeyinin stabil kaldığı ve diğer tüm hastalarda LIC'in düşüş gösterdiğini bildirmiştir[21]. Randomize bir çalışmada karaciğer demirine göre iyi şelate edilmiş görünen ancak asemptomatik kardiyak siderozisi olan hastalarda daha yüksek DFP (100 mg/kg/gün) dozlarının karaciğer demir birikimini önlediğini, ancak etkisinin hâlen standard DFO infüzyonundan (43 mg/kg, 5-7 gün/hafta) daha az etkin kaldığını göstermiştir. Buna karşın, cT2* değerinde iyileşme ve LVEF'da artış, standard cilt altı DFO infüzyonuna göre yüksek doz DFP ile daha belirgin bulunmuştur[22]. Kombinasyon şelasyon tedavisi, DFP monoterapi ile başarılamayan negatif demir dengesini sağlamak için oluşturulmuştur[41]. DFP ve DFO'nin karaciğer ve kalp demirini uzaklaştırmada farklı etkinlik gösterdiği ileri sürülmüştür. Muhtemelen hepatoselüler demir ile etkileşimdeki daha yüksek kabiliyeti nedeniyle DFO karaciğer demirinin safra ile atılımını kolaylaştırır. Buna karşın DFP myositlerdeki LCI havuzuna girerek demiri uzaklaştırır[42]. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada standard dozlarda DFO ve DFP kombinasyonunun karaciğer ve kalp demirini uzaklaştırma ve LVEF'nu iyileştirmede standard DFO tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir[43].

DFX monoterapisinin tek doz 20 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün dozları, sırasıyla, mevcut LIC'in korunması ve anlamlı olarak düşürülmesini sağlamıştır[44]. Bununla beraber, DFX'un 40 mg/kg/güne kadar daha yüksek tolere edilebilir dozlarına, daha hızla aşırı

demir yükünün uzaklaştırılmasında gereksinim vardır[45]. Kardiyak siderozisi (cT2* 6-20 ms) de bulunan şiddetli demir yüklü hastalarda yürütülen randomize bir çalışmada, DFX 40 mg/kg/gün monoterapisinin kalp demirini uzaklaştırmada yüksek doz DFO (40.7 mg/kg/gün -7 günlük rejime normalize edilmiş doz) ile benzer etkinlik gösterdiği ve çalışma süresince LVEF'nın değişmeksizin korunduğu gösterilmiştir[30]. DFX çalışmalarından kazanılan bir öngörü, LIC'nun şiddetli vücut demir yükünü gösterdiği hastalarda kalp demir klirensinin yavaş olduğu ve LIC'in düşürülmesini izleyerek kardiyak demir klirensinin arttığı gösterilmiştir[46]. Günlük DFX dozunun iki doza bölünerek uygulanması, günde tek doz uygulamaya göre labil demir türlerini daha homojen olarak kontrol altına alabilir ve ve kardiyak demiri daha etkin iyileştirebilir[28]. Prospektif bir çalışma dizaynında, DFX/DFO kombinasyon şelasyon tedavisi şiddetli karaciğer ve kardiyak demir birikimi (mT2* 6–10 ms; LVEF ≥56%) bulunan hastalarda, cT2*>10 ms olduğunda DFX monoterapisine geçilmek üzere kullanılmıştır. DFX/DFO kombinasyonu, DFX monoterapi rejimlerine göre karaciğer demirinin daha hızlı düşürülmesini sağlamıştır. Myokardiyal sideroziste sürekli bir iyileşme elde edilmiş ve 2 yıllık çalışma sürecinde hiçbir hastada kalp yetmezliği gelişmemiş olmakla beraber, DFX/DFO kombinasyonu kardiyak demiri uzaklaştırma hızında DFX monoterapi rejimine göre bir avantaj sağlamamıştır[47].

*TBT'de kombinasyon şelasyon tedavisi:* Her nekadar prensip olarak demir şelasyon tedavisi monoterapi rejimlerine dayanmaktaysa da, intolerabilite, toksisite, yanıtsızlık veya uyumsuzluk nedeniyle bu rejimler demir kontrolünde yetersiz kalabilmektedir. Hastalar şelatörlerin konvansiyonel dozlarıyla demir dengesini koruyamayabilir veya daha yüksek şelatör dozlarını tolere edemeyebilir. Kombinasyon şelasyon tedavisi, şelasyon uyum ve etkinliğini iyileştirmek üzere daha esnek bir yaklaşıma olanak sağlayabilir. Her üç demir şelatörü, sonsuz doz ve rejim planıyla, beraber veya ardışık olarak aynı günde, ya da farklı günlerde uygulanabilir. DFP/DFO ve DFX/DFO kombinasyon şelasyonu klinik etkinliği yukarıda tartışılmıştır[43,47]. Bununla beraber iki oral demir şelatörünün kombinasyonu hastalar için daha fazla tercih edilebilir. Farmakokinetik bir çalışma, ardışık olarak uygulanan DFX ve DFP kombinasyonunun total demir ekskresyonu için aditif etkisini göstermiştir[48]. DFX ve DFP kombinasyonu, aynı gün veya alterne günlerde, tolere edilebilir en yüksek dozlarda birlikte uygulanabilmektedir. DFX ve DFP kombinasyonunun etkinlik ve güvenliğini doğrulayan klinik deneyimler başka kaynaklarda gözden geçirilmiştir[49].

*Kalp yetmezlikli hastalarda demir şelasyon tedavisi:* Şiddetli kardiyak siderozisi olan (cT2*<6 ms) veya myokardial demir birikimi ilişkili kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda klinik deneyimler DFO ve DFP kombinasyon tedavisi[50] veya katater aracılığıyla, devamlı (aralıksız) intravenöz DFO infuzyonunun etkin şelasyon rejimleri olduğunu göstermiştir[51]. Bu hastalar için Amerikan Kalp American Kalp Derneği kardiyak medikasyon yanı sıra derhal ve günlük 50 mg/kg 24 saat devamlı intravenöz DFO infüzyonu başlanmasını ve günlük 100 mg/kg üç dozda oral DFP şelasyonunun eklenmesini kuvvetle önermektedir[52].

## TBOT hastalarında demir şelasyonu

TBOT yaşam için düzenli kan transfüzyonlarına gereksinim göstermeyen β-talasemi intermedya (TI), delesyonel HbH hastalığı ve Hb E/β-talasemi gibi çeşitli talasemi sendromlarına sahip hastaları kapsamaktadır. Artan gastrointestinal demir abzorbsiyonundan ve sık olmasa da kan transfüzyonlarından kaynaklanan demir birikimi bazı hastalık komplikasyonlarının nedeni veya bir şekilde onların şiddetinden sorumludur ve demir şelasyonu gerektirebilecek düzeylere ulaşabilir. Transfüzyon almayan veya nadir transfüzyonu bulunan TBOT hastalarında gastrointestinal demir abzorbsiyonu parankimal dokularda ve özellikle hepatositlerde yavaş ancak devamlı bir demir birikimine neden olarak TI olgularında 10 ve HbH hastalarında 15 yaş sonrası belirgin hale gelir ve monitorize edilmeye gereksinim gösterir.

TBOT'de demir yükünü konrol altında tutmada DFO ile deneyimler sınırlıdır. Her nekadar TBOT hastalarında klinik deneyimler DFX ve DFP'nun genel olarak iyi tolere edildiğini raporlasa da, tüm bu çalışmalar küçük, açık etiketli, tek kollu kohort çalışmalarla sınırlı olup tüm TBOT popülasyonuna uygulamak için sınırlılıklar taşımaktaydı. Ancak DFX ile randomize, plasebo kontrollü geniş bir çalışma, bu sınırlılıkları aştı[53]. DFX, ≥10 yaş TBOT olgularının demir yükünün tedavisinde onaylandı.

DFX çalışmalarında kazanılan deneyimler, TBOT'de demir yükünün yönetiminde bir algoritm önerilmesini sağladı. Demir şelasyon tedavisi

LIC≥5 mg Fe/g k.a. ve/veya SF ≥800 µg/L düzeyine ulaşınca, LIC'i 3 mg Fe/g k.a. ve SF'ni 300 µg/L seviyesinin altına düşürmek hedefiyle başlanır. Demir şelasyon tedavisine daha doğrulukla karar vermek için SF seviyelerinin 300-800 µg/L arasında olduğu olgularda LIC ölçümü önerilmektedir. TBOT'de demir şelatör dozları TBT hastalarında olduğu kadar yüksek olmamalıdır. Önerilen DFX-DT ve DFX-FCT dozları LIC'in 5-7 mg Fe/g k.a. arasında olduğu hastalarda, sırasıyla 10 ve 7 mg/kg/gün olmalıdır. LIC'in 7 mg Fe/g k.a. olduğu daha yüksek demir yüküne sahip olgular, DFX-DT için 20 mg/kg ve DFX-FCT için 14 mg/kg/gün dozlara kadar çıkılabilir[54,55]. Bu algoritm ile uyumlu DFP dozları 50mg/kg/gün olup 75 mg/kg/güne kadar yükseltilebilir. Üç ay aralarla SF düzeylerinin monitorizasyonu ile doz ayarlama şelasyonun optimizasyonu için gereklidir. Demir şelasyon tedavisi, LIC 3 mg Fe/g k.a. ve SF 300 µg/L altına düştüğünde, bu seviyelerde demir şelasyon tedavisinin güvenliği konusunda bir deneyim olmadığından sonlandırılır ve demir parametreleri belirlenen eşik değerlerin üzerine çıktığında yeniden başlanır [33].

## OHA Hastalarında Demir Şelasyonu

OHA'li hastaların pek çoğu aralıklı veya kronik eritrosit transfüzyonlarına gerek duyabilmektedir. Sonuç olarak, OHA hastaları anlamlı sisemik ve hepatik demir yükü geliştirebilir. Bununla beraber, karaciğer dışı demir yükü görece nadirdir ve şiddetli karaciğer demir birikimi saptanan hastalarda dahi kalp T2* değerleri genellikle normal bulunur. Ayrıca, eşit miktarda kan transfüzyonu ve LIC'e sahip talasemi ve OHA hastaları karşılaştırıldığında, OHA'li hastalar belirgin olarak daha az demir aşırı yükü ilişkili toksiste geliştirmektedir. Yine de, OHA hastalarında demir statüsünün monitorizasyonu ve gereğinde yönetimi bir izlem standardıdır[12].

OHA'li hastalarda SF ile total demir arasındaki ilişki zayıf olduğundan, ancak tekrarlayan SF ölçümlerinin eğilimi demir yükünü daha doğru temsil edebilir. Bununla beraber, eğer olanak varsa LIC monitorizasyonu demir yükünü belirlemede optimum tetkiktir. Kardiyak T2* MRI ike kalp demirinin ölçümü, LIC'in >20 mg Fe/g k.a. gibi ciddi demir birikimi gösterdiği olgularda önerilir.Tüm demir şelatörleri ve kombinasyonları demir yükünü kontrol etmede etkilidir. Prensip olarak demir şelasyon tedavi rejimleri ve dozları TBT hastalarına benzerdir[56].

OHA'de DFO uygulaması ile klinik sonuçlar, diğer endikasyonlarda kullanımı ile benzer olup kronik uyum güçlükleri vurgulanmaktadır[57]. Randomize, 1-yıl süreli, 195 pediatrik OHA hastasında DFX ile DFO'nin karşılaştırıldığıbir çalışmada, DFX ve DFO demir yükünü azaltmada benzer etkinliği göstermiş olup demir yükünde azalma şelatör dozu ile ilişkili bulunmuştur. DFX ile güvenlik profili de daha önce transfüzyonel demir birikimi nedeniyle DFX kullanan diğer popülasyonlarda bildirilenlerden farklı bulunmamıştır. Özellikle, bu çalışmanın bir yıllık ana çalışması ve beş yıllık izlem periyodunda, hastaların renal fonksiyonları üzerine beklenmedik bir yan etki gözlenmemiş ve DFX'un yakın izlem altında uzun süreli kullanımda güvenli olduğu ileri sürülmüştür[58]. Bununla beraber DFX altta yatan hastalıkla ilişkili komplikasyonların tamamen yerleştiği daha ileri yaşlardaki OHA hastalarında iyi tolere edilemeyebilir. DFX'un OHA'de beklendik bir komplikasyon olan anormal renal fonksiyonların varlığında kullanılması önerilmez[59]. Toplam %38'i erişkin olgulardan oluşan, 228 OHA hastasında 1-yıl süreli randomize, DFP ile DFO'nin karşılaştırıldığı çalışma, DFP'nun DFO benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. DFP'nun etkinlik ve güvenlik profili TBT hastalarında gözlenen ile uyumlu bulunmuştur[60]. Bu popülasyon için ideal demir şelatör seçimi, eşlik eden morbiditelerin ve organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesine ve bu hasta grubunda farmakogenetik güvenlik göstergelerinin bulunmasına gereksinim gösterir.

## Özet Düşünceler

Konvansiyonel demir şelatörleri ile iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalar, şelatörlerin etkinlik ve güvenlik profillerini, avantaj ve kısıtlarını ortaya koymuştur. Demir şelasyon tedavisi ve doz seçimi bu çalışmalardan kazanılan deneyimlerle şekillendirilirken, demir şelasyon optimizasyonunda temel belirleyicinin hastanın verilen tedaviye uyumu olduğu dikkate alınmalıdır. Bu bakımdan demir şelasyon tedavisi, hasta/ailesinin tercihleri, şelatör yan etkileri ve yaşam tarzı dikkate alınarak seçilmelidir. Şelatör yan etkileri uyum sorunlarına neden olabildiğinden, dikkatle değerlendirilmelidir. Hastanın şelatör uyumsuzluğuna neden olan problem doğrulukla anlaşılır ve hekimi tarafından uygun tutum alınırsa, hastaya uyum sağlayabildiği en uygun şelasyon seçenekleri sunulabilir. SF eğilimlerinin yakın monitorizasyonu ve doku demir yükünün gerekli sık-

lıkta MRI ölçümleri ile izlemi, ve büyüyen çocuklarda ve erişkin olgularda değişen vücut ağırlığının dikkate alınması aşırı demir birikiminin uygun şelatör dozları ile yönetilmesini ve yetersiz ya da aşırı şelasyondan kaçınılmasını sağlar.

## KAYNAKÇA


1. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in β-thalassemia major. *Blood*. 2008;111(2):583-587. doi:10.1182/blood-2007-08-109306
2. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: The prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95(4):557-566. doi:10.3324/haematol.2009.014696
3. Cabantchik ZI. Labile iron in cells and body fluids: Physiology, pathology, and pharmacology. *Front Pharmacol*. 2014;5 MAR. doi:10.3389/fphar.2014.00045
4. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica*. 2008;93(9):1385-1388. doi:10.3324/haematol.12759
5. Garbowski MW, Evans P, Vlachodimitropoulou E, Hider R, Porter JB. Residual erythropoiesis protects against myocardial hemosiderosis in transfusiondependent thalassemia by lowering labile plasma iron via transient generation of apotransferrin. *Haematologica*. 2017;102(10):1640-1649. doi:10.3324/haematol.2017.170605
6. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood*. 2008;112(7):2973-2978. doi:10.1182/blood-2008-04-148767
7. Zanninelli G, Breuer W, Cabantchik ZI. Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *Br J Haematol*. 2009;147(5):744-751. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07907.x
8. Porter JB, Cappellini MD, Kattamis A, et al. Iron overload across the spectrum of non-transfusion-dependent thalassaemias: role of erythropoiesis, splenectomy and transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176(2):288-299. doi:10.1111/bjh.14373
9. Fullmer A, Cortes J, Kantarjian H, Jabbour E. ASH 2009 meeting report - Top 10 clinically oriented abstracts in acute leukemia. *Am J Hematol*. 2010;85(4):277-280. doi:10.1002/ajh.21644
10. Marsella M, Borgna-Pignatti C. Transfusional iron overload and iron chelation therapy in thalassemia major and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):703-727. doi:10.1016/j.hoc.2014.04.004
11. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol*. 2001;38(1, Suppl 1):30-36. doi:10.1053/shem.2001.20142
12. Badawy SM, Liem RI, Rigsby CK, Labotka RJ, DeFreitas RA, Thompson AA. Assessing cardiac and liver iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2016;175(4):705-713. doi:10.1111/bjh.14277
13. Aydinok Y. Iron Chelation Therapy as a Modality of Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):261-275. doi:10.1016/j.hoc.2017.12.002
14. https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/desferal.pdf. Published online 2022.
15. Aydinok Y, Unal S, Oymak Y, et al. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naïve children with transfusional iron overload. *Eur J Haematol*. 2012;88(5):431-438. doi:10.1111/j.1600-0609.2012.01769.x
16. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989;73(3):403-409. doi:10.1111/j.1365-2141.1989.tb07761.x
17. Hershko C, Rachmilewitz EA. Mechanism of Desferrioxamine-Induced Iron Excretion in Thalassaemia. *Br J Haematol*. 1979;42(1):125-132. doi:10.1111/j.1365-2141.1979.tb03704.x
18. Porter JB, Rafique R, Srichairatanakool S, et al. Recent insights into interactions of deferoxamine with cellular and plasma iron pools: Implications for clinical use. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 1054. New York Academy of Sciences; 2005:155-168. doi:10.1196/annals.1345.018
19. Davis BA, Porter JB. *Long-Term Outcome of Continuous 24-Hour Deferoxamine Infusion via Indwelling Intravenous Catheters in High-Risk-Thalassemia.*; 2000.
20. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2 SPEC. ISS.):277-287. doi:10.1016/j.beha.2004.10.003
21. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferoxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2007;92(12):1599-1606. doi:10.3324/haematol.11414

22. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Published online 2006. doi:10.1182/blood
23. Glickstein H, El R Ben, Link G, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108(9):3195-3203. doi:10.1182/blood-2006-05-020867
24. Badawy SM, Kattamis A, Ezzat H, et al. The safety and acceptability of twice-daily deferiprone for transfusional iron overload: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Br J Haematol*. 2022;197(1):e12-e15. doi:10.1111/bjh.17999
25. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol*. 2016;91(10):1026-1031. doi:10.1002/ajh.24479
26. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2003;102(5):1583-1587. doi:10.1182/blood-2002-10-3280
27. Kattamis A, Aydinok Y, Taher A. Optimising management of deferasirox therapy for patients with transfusion-dependent thalassaemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2018;101(3):272-282. doi:10.1111/ejh.13111
28. Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Moats R, Wood JC. Comparison of twice-daily vs once-daily deferasirox dosing in a gerbil model of iron cardiomyopathy. *Exp Hematol*. 2007;35(7):1069-1073. doi:10.1016/j.exphem.2007.04.001
29. Lu MY, Wang N, Wu WH, et al. Simultaneous Determination of Plasma Deferasirox and Deferasirox-Iron Complex Using an HPLC-UV System and Pharmacokinetics of Deferasirox in Patients with β-Thalassemia Major: Once-daily Versus Twice-daily Administration. *Clin Ther*. 2015;37(8):1751-1760. doi:10.1016/j.clinthera.2015.05.506
30. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in b-thalassemia major (CORDELIA) on behalf of the CORDELIA study investigators. *Blood*. 2014;123(10):1447-1454. doi:10.1182/blood-2013-04- 497842
31. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Chowdhury O, Gooding S, Roberts DJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8). doi:10.1002/14651858.CD004839.pub3
32. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with β-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*. 2009;82(6):458-465. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01228.x
33. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol*. 2014;165(6):745-755. doi:10.1111/bjh.12825
34. Jobanputra M, Paramore C, Laird SG, McGahan M, Telfer P. Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis. *Br J Haematol*. 2020;191(5):897-905. doi:10.1111/bjh.17091
35. Kwiatkowski JL. Clinical Challenges with Iron Chelation in Beta Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):379-391. doi:10.1016/j.hoc.2022.12.013
36. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-1193.
37. Modell B, Khan M, Darlison M. *Survival In-Thalassaemia Major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register*. Vol 355.; 2000.
38. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):1-8. doi:10.1186/1532-429X-10-42
39. Peng CT, Wu KH, Wu SF, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with β-thalassemia major: A case study in Taiwan. In: *Hemoglobin*. Vol 30. ; 2006:125-130. doi:10.1080/03630260500455581
40. El-Beshlawy A, Manz C, Naja M, et al. Iron chelation in thalassemia: Combined or monotherapy? The Egyptian experience. *Ann Hematol*. 2008;87(7):545-550. doi:10.1007/s00277-008-0471-2
41. Wonke, Wright, Hoffbrand. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol*. 1998;103(2):361-364. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.01002.x
42. Link G, Konijn AM, Breuer W, Cabantchik ZI, Hershko C. Exploring the “iron shuttle” hypothesis in chelation therapy: Effects of combined deferoxamine and deferiprone treatment in hypertransfused rats with labeled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *J Lab Clin Med*. 2001;138(2):130-138. doi:10.1067/mlc.2001.116487
43. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circu-*

*lation*. 2007;115(14):1876-1884. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648790
44. Cappellini MD. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-3462. doi:10.1182/blood-2005-08-3430
45. Taher A, Elalfy MS, Al Zir K, et al. Importance of optimal dosing ≥30mg/kg/d during deferasirox treatment: 2.7-yr follow-up from the ESCALATOR study in patients with β-thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2011;87(4):355-365. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01662.x
46. Wood JC, Kang BP, Thompson A, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116(4):537-543. doi:10.1182/blood-2009-11-250308
47. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, et al. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015;125(25):3868-3877. doi:10.1182/blood-2014-07-586677
48. Lin CH, Chen X, Wu CC, et al. Therapeutic mechanism of combined oral chelation therapy to maximize efficacy of iron removal in transfusion-dependent thalassemia major–a pilot study. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(4):265-272. doi:10.1080/17474086.2019.1593823
49. Aydinok Y. Combination chelation therapy. 2023;(Lci):1-9. doi:10.1111/nyas.15052
50. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1). doi:10.1186/1532-429X-10-12
51. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: A prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004;127(3):348-355. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05202.x
52. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β-thalassemia major: A consensus statement from the american heart association. *Circulation*. 2013;128(3):281-308. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b2be6
53. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, Cappellini MD. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol*. 2013;88(5):409-415. doi:10.1002/ajh.23405
54. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-Year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-977. doi:10.1182/blood-2012-02-412692
55. Taher AT, Cappellini MD, Aydinok Y, et al. Optimising iron chelation therapy with deferasirox for non-transfusion-dependent thalassaemia patients: 1-year results from the THETIS study. *Blood Cells, Mol Dis*. 2016;57:23-29. doi:10.1016/j.bcmd.2015.11.002
56. Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol*. 2017;177(5):703-716. doi:10.1111/bjh.14575
57. Lucania G, Vitrano A, Filosa A, Maggio A. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: Much ado about nothing? *Br J Haematol*. 2011;154(5):545-555. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08769.x
58. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) for up to 5years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011;154(3):387-397. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08720.x
59. Ribeiro LB, Soares EA, Costa FF, Gilli SCO, Olalla Saad ST, Benites BD. The challenges of handling deferasirox in sickle cell disease patients older than 40 years. *Hematol (United Kingdom)*. 2019;24(1):596-600. doi:10.1080/16078454.2019.1657667
60. Kwiatkowski JL, Hamdy M, El-Beshlawy A, et al. Deferiprone vs deferoxamine for transfusional iron overload in SCD and other anemias: a randomized, open-label noninferiority study. *Blood Adv*. 2022;6(4):1243-1254. doi:10.1182/bloodadvances.2021004938

**Yazışma adresi:**
Prof. Dr.Yesim Aydınok
Ege Ü. Tıp F. Pediatrik Hematoloji &Onkoloji BD
İzmir-Türkiye
Mail: yesim.aydinok@yahoo.com

# BÖLÜM 7

# TALASEMİ İNTERMEDİA

# TALASEMİ İNTERMEDİA KLİNİĞİ

*Prof. Dr. Mehran Karimi MD*
*Pediatrik Hematolog-Onkolog Profesör, Dubai Amerikan Hastanesi, Dubai, BAE*

## ÖZET

Beta-talasemi intermedia (β-TI), beta-talasemilerin genetik bir varyantı olup şiddeti talasemi minör ile talasemi majör arasında değişen bir klinik bozukluğa sahiptir. B-TI hastalarında farklı genetik defektler saptanır ve hastalığın şiddetine bağlı olarak tedavi edilmeyen hastalarda iskelet deformiteleri, büyüme geriliği, splenomegali, ekstramedüller hematopoez, kalp yetmezliği ve tromboz gibi klinik komplikasyonlar görülebilir. Bu hastalarda daha sonraki klinik komplikasyonların önlenmesi için zamanında tanı ve tedavi şarttır. B-TI tanısı klinik bulgulara ve laboratuvar verilerine dayanmaktadır. Hidroksiüre ile gama globulin zinciri üretiminin modülasyonu, transfüzyon, splenektomi, aktivin II reseptör tuzakları (Luspatercept), Janus-ilişkili kinaz 2 (JAK2) inhibitörleri (Ruxolitinib), Demir metabolizması düzenlemesi (mini Hepcidin), gen düzenleme/tedavisi ve kök hücre nakli gibi farklı mekanizmalar yoluyla eritropoez bozukluklarını hedefleyerek B-TI'yı iyileştirmeye çalışan yeni farmakolojik ajanlar gibi bazı tedavi stratejileri vardır. Bu hastaların çoğunda transfüzyon yapılmasa bile demir şelasyon tedavisine de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu makalenin amacı, B-TI'daki klinik bulguları ve karşılanmamış tedavi ihtiyaçlarını gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Klinik belirtiler, Beta-talasemi intermediate, yönetim

## GİRİŞ

Beta-talasemi, beta-globin zinciri alt birimlerinin sentezinin azalması ve ardından alfa/beta-globin zinciri dengesizliğinin neden olduğu dünya çapında yaygın bir genetik bozukluktur. Serbest aşırı alfa globin zincirlerinin kırmızı hücrelerde ve öncüllerinin hücre zarında birikmesi ve depolanması reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. Kırmızı hücrelerdeki ve öncüllerindeki hücresel lipitlere ve proteinlere zarar verir, böylece bu hücrelerin makrofajlar tarafından yok edilmesi etkisiz eritropoeze ve hemolitik anemiye yol açar (1, 2). Beta-talasemi intermedia'da (β-TI) etkisiz eritropoez, kronik hemolitik anemi ve aşırı demir yükü başlıca patofizyolojik komplikasyonlardır. Beta-talasemiler, geniş bir klinik fenotip spektrumuna dayanan çeşitli hastalık gruplarıdır. Klinik fenotipler genellikle beta-talasemi minörün asemptomatik formlarından beta-talasemi majörün (β-TM) ciddi transfüzyona bağımlı formlarına kadar uzanır. Beta gen mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot formlarından kaynaklanır, genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkan ve düzenli transfüzyon ve yakın takip gerektiren ciddi bir hemolitik anemidir. β-TI, klinik fenotiplerine göre talasemi minör ve TM arasında yer alan bir hastalık şeklidir. Genellikle klinik olarak TM'den daha hafiftir ve hafif ila şiddetli hemolitik anemiye neden olur. TI, transfüzyona bağlı olmayan bir talasemi (TBOT) formu olmasına rağmen, bazı hastalar zaman zaman kan transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Ayrıca yaşam kalitesini iyileştirmek için TM gibi dikkatli tıbbi bakıma ihtiyaç duyarlar (3, 4).

TBOT, B-TI, Orak/talasemi, Hb H hastalığı, Hb orak/D ve Hb E/B talasemi olmak üzere 5 alt gruba ayrılmakla birlikte ilk üç hastalık en çok orta doğu bölgesinde görülmektedir.

## B-TI EPİDEMİYOLOJİSİ

Son tahminler, her yıl yaklaşık 68.000 çocuğun çeşitli talasemi formlarıyla doğduğunu ve bu çocukların yaklaşık 23.000'inin B-TM'ye sahip olacağını göstermektedir. Bu bireylerin daha az sayıdaki, tam olarak tanımlanmamış bir kısmı ise daha hafif,

transfüzyona bağımlı olmayan bir duruma sahip olacaktır. Talasemi sorunu dünya çapında sağlık için bir tehlike olarak görüldüğünden, hastalığın küresel salgınının önemli ölçüde değişebileceği varsayılmaktadır. B-TI epidemiyolojisi de değişmektedir; bunun nedeni göç modellerindeki değişiklikler olabilir (5,6).

## B-TI' NIN TANIMI VE KLİNİK BELİRTİLERİ

TI terimi, klinik belirtileri talasemi minör kadar hafif veya TM kadar şiddetli olmayan beta-talasemik hastaları klinik olarak tanımlamaktadır (5). TI ilk olarak 1955 yılında Rietti Greppi Micheli tarafından tanımlanmıştır. Klinik fenotipi talasemi minör ve TM arasında olan talasemik bir hasta tanımlamıştır (7).

Bu nedenle, hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi, hastalığın zararlı etkilerinin kontrol altına alınması ve patofizyolojisinin gizemli yönlerinin daha iyi anlaşılarak hastaların yaşam süresinin ve kalitesinin uzatılması açısından daha önemlidir (6).

TI, hafiften ağır hemolitik anemiye kadar geniş bir klinik spektrum sunumu ile ilişkilidir ve iki alt gruba ayrılabilir:

1- Bazı hastalar hafif derecede etkilenir ve yetişkinlik dönemine kadar hafif klinik sorunlara yol açar. Bu hastalar hemoglobin seviyelerini 7 ila 11 gr/dL arasında tutarlar ve genellikle transfüzyondan bağımsızdırlar veya nadiren kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar.

2-Genellikle 2-6 yaşlarında başvuran daha şiddetli anemisi olan hastalar. Ara sıra kan transfüzyonu da dâhil olmak üzere uygun şekilde yönetilmezlerse sıklıkla iskelet deformiteleri ve büyüme geriliği gibi klinik semptomlar geliştirirler (5, 8-9). Bazen düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyabilirler.TI ve TM'nin klinik sunumlarında bazı örtüşmeler vardır, ancak iki bozukluğun ayırt edilmesi, optimal bakım ve daha sonraki komplikasyonlarının önlenmesi için gereklidir. TI, çocukluk döneminde veya daha sonra solukluk, sarılık, anemi, dalak büyüklüğü veya iskelet deformiteleri ile ortaya çıkabilir. TI tanısı genellikle 2 yaşından sonra, enfeksiyonu olmayan ve yeterli folik asidi olan beta-talasemili hastalarda başlangıç Hb düzeylerinin 7 gr/dL veya daha fazla olmasıyla konur. Ebeveynlerinden biri aynı zamanda normal veya sınırda HbA2 veya izole artmış HbF (genellikle %10'a kadar) gibi atipik beta-talasemi taşıyıcısıdır (5-8).

Hastalar genellikle mikrositik-hipokromik anemi (düşük MCV ve düşük MCH) ile başvurur ve periferik yaymada hafif ila şiddetli mikrositoz, hipokromi, anizopoikilositoz, polikromazi, hedef hücre, bazofilik beneklenme ve çekirdekli RBC (NRBC) görülür. Hb elektroforezi şunları içerir: HbA: %80'e kadar; HbA2: normal veya %7'ye kadar, HbF: >%10. Serum demiri, serum ferritini ve transferrin satürasyonu artabilir.

TI ve TM arasındaki ayırıcı tanı esastır; çünkü TI'lı hastaların tedavisinde ilk adım genellikle transfüzyon değildir; ancak TM tedavisinin ilk tercihi kan transfüzyonudur. Tablo 1'de TI ve TM arasındaki bazı ayırt edici parametreler gösterilmektedir (5)

TI hastalarının çoğu beta-talasemi için homozigot veya bileşik heterozigottur. Daha az sıklıkla sadece bir beta-globin geni etkilenmiştir (10,11). TI hastalarının farklı fenotipleri, hafif ila şiddetli alfa/beta-globin zincirleri dengesizliğine neden olan farklı gen defektlerinden kaynaklanmaktadır (tablo1).

Fetal hemoglobinin heteroselüler kalıtsal persistansı ile beta-talaseminin homozigot veya bileşik heterozigotu, delta/beta-talaseminin bazı formları ve Xmn-I polimorfizmi daha yüksek düzeyde gama-globin zinciri üretimi ile ilişkilidir ve betatalaseminin klinik seyrini iyileştirir (5, 12).

***Tablo 1.*** *Talasemi intermedia ve talasemi major arasındaki farklılaşma (5)*

| **Klinik belirtiler** | **Talasemi intermedia** | **Talasemi majör** |
|---|---|---|
| Bulgu yaşı (yıl) | >2 | < 2 |
| Splenomegali | Orta ila şiddetli | Optimal yönetim durumunda hafif |
| Transfüzyon | Bağımsız olmayan veya ara sıra | Bağımlı |
| Solukluk, sarılık | Genellikle evet | Optimal yönetim varsa yok veya hafif |
| İskelet deformiteleri | Genellikle evet | Optimal yönetim varsa yok veya hafif |
| Mutasyon türü:<br>- Alfa-talasemi eş kalıtımı,<br>-Fetal hemoglobinin kalıcılığı,<br>-Delta-talasemi,<br>-XmnI polimorfizmi | Evet | Hayır |
| Ebeveynlerin genetik ve moleküler özellikleri | Bir veya her ikisi de beta-talasemi minörün atipik taşıyıcılarıdır* | Her ikisi de tipik beta-talasemi minör taşıyıcısıdır |
| Hemoglobin seviyeleri (g/dL) | ≥6-7 | <6-7 |
| Ortalama hücre hacmi (MCV) | Azalmış | Normal, eğer optimal yönetim |
| Çekirdekli kırmızı kan hücreleri (NRBC) | Artış | Normal, eğer optimal yönetim |
| Beyaz kan hücresi (WBC) | Artış (bunlar NRBC'dir, gerçek WBC değildir) | Normal, eğer optimal yönetim |

* Normal veya sınırda HbA2 veya izole artmış HbF (genellikle %10'a kadar) veya normal HbA2/normal HbF ancak düşük MCV/MCH

# TI YÖNETİMİ

## 1-Transfüzyon Tedavisi

Kan transfüzyonu tüm TI hastalarında rutin bir tedavi planı değildir, ancak bazı durumlarda önemli bir tedavi seçeneğidir (Tablo 2). Gebelik, cerrahi ve enfeksiyonlarda ara sıra transfüzyon yapılmalıdır. Dalakta derin büyümeye paralel olarak hemoglobin düzeyi düşen hastalarda, büyüme yetersizliği, okulda düşük performans, egzersiz toleransında azalma ve kemik yaşı ile korelasyon içinde sekonder cinsel gelişim geriliği olan hastalarda daha sık transfüzyon düşünülmelidir (5). Ayrıca, kemik değişiklikleri ve kötü yaşam kalitesi belirtileri kan transfüzyonu tedavisinin başlatılmasını gerektirmelidir. Transfüzyon ayrıca trombotik veya serebrovasküler hastalığı olan hastaların, ikincil kalp yetmezliği olan veya olmayan pulmoner hipertansiyon (PHT) hastalarının, ekstramedüller hematopoez (EMH) ve bacak ülserlerinin birincil önlenmesi, tedavisi veya ikincil önlenmesi için de düşünülebilir. TI hastalarında kırmızı hücre antijenlerine karşı alloimmünizasyon TM'ye göre daha yaygındır ve transfüzyonlara daha geç yaşta başlanmasıyla ilişkili olabilir. Alloimmünizasyon splenektomize hastalarda da daha yaygındır (5, 13-14). Anti-E ve anti-K antikorları alloimmünizasyonla ilgili en yaygın antikorlar olduğundan, özellikle Rh ve Kell/E sistemleri için transfüzyon öncesi kırmızı hücre antijen eşleştirmesi önerilmektedir (6).

***Tablo 2.*** *Talasemi intermedia'da kan transfüzyonu endikasyonları (5)*

| | |
|---|---|
| Düzenli transfüzyon | Ara sıra transfüzyon |
| Pulmoner hipertansiyon (PHT) | Egzersiz toleransında azalma |
| Konjestif kalp yetmezliği (KKY) | Kordon sıkıştırma |
| Kalıcı büyüme geriliği/başarısızlığına yol açan kalıcı semptomatik şiddetli anemi (Hb < 6-7 gr/dL) | Tromboz |
| İlerleyici iskelet deformiteleri | Hamilelik |
| İlerleyici patolojik kırık | Enfeksiyon sonrası şiddetli anemi (Hb < 6-7 gr/dL) |
| Hasta/yasal vasi talebi | Bacak ülseri |

## 2-Demir Şelasyon Tedavisi

TI'daki aşırı demir yükü sıklıkla artmış intestinal demir emiliminden ve/veya transfüzyon tedavisinden kaynaklanır. Kronik hemoliz, etkisiz eritropoez ve hipoksi, düzenleyici protein hepsidinin baskılanması yoluyla intestinal demir emiliminin artmasına yol açabilir (15). Yakın zamana kadar şelasyona başlama sınırı 7 Fe/g kuru ağırlık ve üzeri LIC idi, ancak yakın zamanda yapılan bir çalışma 7 Fe/g kuru ağırlık ve üzeri LIC'de komplikasyonların ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu, dolayısıyla şelasyon hastalarına daha erken başlanması gerektiğini göstermiştir (16). Demir şelatörü deferasiroksun 166 hastada yapılan ilk ve en büyük randomize klinik çalışmasından (THALASSA) [44] elde edilen veriler, 10 yaşın üzerindeki ve bazal demir konsantrasyonu 5 mg Fe/g kuru ağırlıktan fazla olan hastalarda 1 yıllık tedavinin ardından, deferasiroks tedavisinin plasebo kullanan hastalara kıyasla karaciğer demir konsantrasyonunda (LIC) önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Uluslararası Talasemi Federasyonu (TIF), 800 ng/mL'nin üzerinde bir ferritin seviyesine ve 5 mg Fe/g kuru ağırlık veya üzerinde bir LIC'ye karşılık gelen demir şelasyon tedavisinin başlatılmasını önermektedir. Serum ferritin seviyesi 300ng/ml olduğunda ve LIC seviyesi 3 mg Fe/g kuru ağırlık veya daha az olduğunda tedavinin askıya alınmasına başlanmalıdır. TIF ayrıca 10 yaşın üzerindeki tüm hastaların, her 3 ayda bir serum ferritin seri ölçümleri ile birlikte 1-2 yıllık aralıklarla LIC ile aşırı demir yükü açısından sık sık değerlendirilmesini önermektedir (5). Serum ferritin seviyesi stabil ve düşükse (<500,0 ng/mL), bunun nedeni mutlaka düzenli demir şelatör ilaç tedavisi değildir (6).

## 3-Hidroksiüre (HU) Tedavisi

Gama-globin zinciri üretiminin artırılması, HbF üretimini artırarak ve alfa/beta-globin zinciri dengesizliğini azaltarak TI hastalarındaki bazı önemli klinik belirtileri iyileştirebilir (5,6). Gama-globin zinciri üretimini arttırdığı bilinen güvenli ve etkili ilaçlardan biri HU'dur. Sonuçlar, transfüzyona bağımlı TI hastalarının önemli bir kısmının transfüzyonsuz hale geldiğini veya sadece ara sıra transfüzyona ihtiyaç duyduğunu ve transfüzyon yapılmayan hastalarda 8-15 mg/kg/gün dozunda Hb seviyelerinde önemli artışlar olduğunu göstermektedir (6, 17-18).

Uzun süreli gözlemler, HU kullanan bu hastalarda 8-15 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında malignite, infertilite veya kemik iliği baskılanması gibi önemli bir yan etki olmadığını ortaya koymaktadır (19-21).

## 4-Splenektomi

Splenomegali, B-TI'nın yaygın belirtilerinden biridir. B-TI hastalarında splenektomi bazen sık enfeksiyon, kronik lökopeni veya trombositopeniden kaynaklanan kanama, splenomegalinin neden olduğu ağrı gibi komplikasyonlar nedeniyle ve dalak yırtılması riskini azaltmak için gereklidir. Cerrahi müdahalenin 5 yaşından küçük hastalar için mümkün olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, splenektominin tromboz, sepsis ve enfeksiyon gibi yan etkileri vardır. Ancak bizim planımız B-TI hastalarında dalağı mümkün olduğunca korumaktır. Splenektomi sonrası B-TI hastalarında tromboz olaylarını dizginlemek için uygun önleyici tedbirler, antibiyotikler, bağışıklama ve tromboprofilaksi kullanılması önerilmektedir (5,6,22).

## 5- Kemik İliği Transplantasyonu (BMT)

TI hastalarında genellikle önerilmez, ancak bu hastalar transfüzyona bağımlıysa düşünülebilir. Bu nedenle, şiddetli B-TI hastaları, B-TM hastalarına benzer şekilde KİT'e ihtiyaç duyabilir ve uygun bir donör mevcutsa uygun bir girişimdir (6).

## 6- İleri Terapötik Yaklaşımlar

### - Hb F'yi indükleyerek gen düzenleme/ tedavi:

Kalıtımsal fetal Hb persistansı (HPFH), yetişkinlikte yoğun bir pankellüler Hb F seviyesi ile ilişkilidir ve HPFH mutasyonlarına sahip hastaların bu hastalığın daha hafif formlarını sergilediği 'iyi huylu' bir durum olarak kabul edilir. Bu nedenle, Hb F'nin indüklenmesi yoluyla gen terapisi/düzenlemesi, TBOT hastalarında bile talasemi hastalarını tedavi etmek için ideal bir seçenek olabilir. Genom terapisi, (CRISPR)/Cas9 prosedürü kullanılarak hemoglobinopatilerin, özellikle de B-TI'nın iyileştirilmesi için yeni bir stratejidir.

Ayrıca, düzenli kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu gerektiren β-talasemili yetişkin ve pediatrik hastaların tedavisi için ilk hücre bazlı gen tedavisi olan ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel) kullanılarak gen tedavisi 2022 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (24).

Ancak bu yeni terapötik yaklaşımın uzun vadeli güvenlik ve etkinliğinin takip edilmesi gerekmektedir.

### - BETA-TI hastaları için Luspatercept

Luspatercept ilacı orak hücre hastalığı ve B-TI hastalarının tedavisi için piyasaya sürülmüştür. Luspatercept, insan aktivin IIB reseptörünün modifiye edilmiş ekstraselüler alanının insan IgG1'in sabit bir bölgesiyle birleşmesinden oluşan yeni bir rekombinant füzyon proteinidir. Luspatercept seçici olarak GDF-11, GDF-8 ve aktivin b'yi yakalar; sonuç olarak, TGF-b sinyali Smad2/3 blokajı yoluyla önemli ölçüde baskılanır. Buna ek olarak, olgun RBC'lerin kalitesini artırarak ve iyileştirerek eritropoezi ayarlayabilir. FDA ve Avrupa Tıp Ajansı (EMA) 2020 yılında Luspatercept'i onaylamıştır ve ilacın önerilen başlangıç dozu B-talasemili hastalar için subkutan enjeksiyon yoluyla 3 haftada bir 1 mg/kg'dır (6,25).

### -Diğer yeni tedaviler

Ruxolitinib gibi Janus-ilişkili kinaz 2 (JAK2) inhibitörleri ve mini Hepcidin gibi demir metabolizması düzenleyicileri talasemi hastalarında araştırılmıştır, ancak B-TI'da henüz onaylanmamıştır (26,27).

## SONUÇ

B-TI'ya terapötik yaklaşım hâlâ zorludur. Genom terapisi teknolojileri, gen düzeltme ve düzenleme mekanizmalarının Hb ekspresyon seviyelerini artırmaya yol açtığı hemoglobinopatiler, özellikle de B-TI için en iyi terapötik stratejiler arasındadır. Genom düzenleme stratejileri B-TI'nın iyileştirilmesi için umut verici olsa da, zorlukları göz ardı edilemez. Bu nedenle, genom düzenleme teknolojilerinin gelecekte güvenliğini ve etkinliğini arttırması gerekmektedir.

TI'nın klinik belirtileri genellikle TM'den daha hafif olmasına rağmen, prognoz ve komplikasyon oranı genellikle daha kötüdür. Uzun süredir devam eden PHT'ye bağlı sağ taraflı kalp yetmezliği, tromboz ve beyin iskemisi, omurilik gibi bazı hayati bölgelerde EMH ve aşırı demir yüklenmesi, B-TI'nın önemli ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlarıdır. Bu tür komplikasyonların önlenmesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin (HRQoL) iyileştirilmesi için bu hastaların yakın takibi ve izlenmesi önerilmektedir.

## KAYNAKÇA


1. Olivieri NF. β-talasemiler. N Engl J Med. 1999; 341:99-109.
2. Rund D, Rachmilewitz E. β-Talasemi. N Engl J Med. 2005; 353:1135-1146.
3. Haddad A, Tyan P, Radwan A, Mallat N, Taher A. β-Talasemi intermedia: Kuş bakışı bir bakış. Turk J Haematol. 2014;31(1):5-16.
4. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, ve ark. Endemik bir bölgede komplikasyon oranlarını düşürmeyi amaçlayan talasemi intermedia yönetimindeki uygulamalara genel bakış: OPTIMAL CARE çalışması. Blood. 2010;115(10):1886–1892.
5. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS,3 ve Taher A. Beta-Talasemi İntermedia Tanı ve Yönetim Kılavuzu. Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji, 31:583-596, 2014.

6. Saeidniaa M, Fazelib P, Arghavan Farzid A, Nezhade A, Shabani-Borujenif M, Erfanig M, Tamaddonh G ve Karimi M. An Expert Q4 Overview on Therapies in Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: Tedavide Klasikten En Son Noktaya. HEMOGLOBIN https://doi.org/10.1080/03630269.2022.2158099.
7. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Talasemi intermedia: Tekrar gözden geçirildi. Blood Cells Mol Dis. 2006; 37:12-20.
8. El Rassi F, Cappellini MD, Inati A, Taher A. Beta-talasemi intermedia: Genel bir bakış. Pediatric Annals. 2008;37(5):322-328.
9. Weatherall DJ. Talasemi intermedia: hücresel ve moleküler yönler. J Hematol. 2001;86(Suppl 1):186-188.
10. Weatherall DJ. Monogenik hastalıklarda fenotip-genotip ilişkileri: talasemilerden alınan dersler. Nature Reviews Genetics. 2001; 12:245-255.
11. Moorchung N, Arya V, Agarwal S. Modifier genes and beta thalasaemia intermedia. Haema. 2006; 9:505-510.
12. Aessopos A, Kati M, Meletis J.Günümüzde talasemi intermedia: hastalar düzenli olarak transfüzyon almalı mı? Transfüzyon. 2007; 47:792-800.
13. Karimi M, Nikrooz P, Kashef S, et al. Güney İran'da kan transfüzyonuna bağımlı beta talasemi hastalarında RBC alloimmünizasyonu. Int J Lab Hematol. 2007;29(5):321-326.
14. Spanos T, KarageorgaM, Ladis V, et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia.Vox Sang. 1990; 58:50-55.
15. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastalarında aşırı demir yükünü etkili bir şekilde azaltır: THALASSA çalışmasının 1 yıllık uzatma sonuçları. Ann Hematol. 2013;92(11):1485–1493.
16. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Yüksek karaciğer demir konsantrasyonu beta talasemi intermedia hastalarında artmış morbiditenin bir belirtecidir. Haematologica 2011; 96(11): 1605-1612.
17. Karimi M, Darzi H, Yavarian M. İran'da 6 yıllık tedavi süresince talasemi intermedia hastalarının hidroksiüreye hematolojik ve klinik yanıtları. J Ped Hematol Oncol. 2005; 27:380-385.
18. Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P, et al. Talasemi intermedia'da hidroksiüre- umut verici bir tedavi. Ann Hematol. 2005; 84:441-446.
19. Karimi M, Cohan N, Moosavizadeh K, et al. β-talasemi intermedia hastalarında hidroksiürenin yan etkileri: 10 yıllık deneyim. Ped Hematol Oncol. 2010; 27:205-211.
20. Karimi M, Haghpanah S, Farhadi A, Yavarian M. Hidroksiüre alan β-talasemi hastalarında genotip-fenotip ilişkisi: İran'da 13 yıllık bir deneyim. Int J Hematol. 2012;95(1):51-56.
21. Karimi M, Zekavat OR, Haghpanah S, et al. Hidroksiüre kullanan ve kullanmayan beta-talasemi intermedia hastalarında hipogonadizmin karşılaştırmalı çalışması. Hematoloji. 2012;17(2):122-124.
22. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, ve ark. editörler. Transfüzyona Bağlı Olmayan Talasemi (NTDT) yönetimi için kılavuz. Lefkoşa (Kıbrıs): Thalassaemia International Federation; 2013.
23. Cai L, Bai H, Mahairaki V, et al. Beta-talasemi ve orak hücre hastalığının gen tedavisi için insan kök hücrelerinde çeşitli HBB gen mutasyonlarını düzeltmeye yönelik evrensel bir yaklaşım. Kök Hücreler Transl Med. 2018;7(1):87-97.
24. ZYNTEGLO [reçete bilgileri], Somerville, MA; bluebird bio, Inc.; Ağustos 2022.
25. Taher AT, Cappellini MD. B-talasemi için luspatercept: kırmızı kan hücresi transfüzyonlarının ötesinde. Expert Opin Biol Ther. 2021;21(11):1363–1371.
26. Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E, et al. Düzenli olarak talasemi transfüzyonu yapılan hastalarda ruxolitinibin etkinliği ve güvenliği: faz 2a çalışmasının sonuçları. Blood. 2018;131(2):263-265.
27. Casu C, Chessa R, Liu A, et al. Minihepsidinler yeni bir yetişkin b-talasemi major fare modelinde etkisiz eritropoezi ve splenomegaliyi iyileştirir. Haematologica. 2020;105(7): 1835-1844.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Mehran Karimi MD
Pediatrik Hematolog-Onkolog Profesör, Dubai Amerikan Hastanesi, Dubai, BAE
Mail: mkarimi820@gmail.com

# TALASEMİ İNTERMEDİA DA KOMPLİKASYONLAR

*Prof. Dr. Zeynep Karakas*
*Istanbul Universitesi, Istanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye*

## ÖZET

Talasemi Intermedia (Tİ), hayatta kalmak için düzenli yaşam boyu transfüzyona ihtiyaç duymayan hastalar için Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) olarak bilinir. TI gebelik, ameliyat, enfeksiyon gibi bazı klinik durum ve dönemlerde aralıklı, sık ve hatta düzenli transfüzyon gerektirebilir. Öte yandan, çocukluk çağında, çocukların optimal büyüme için daha fazla Hb'ye ihtiyaç duyması nedeniyle TI vakalarının genellikle düzenli kan nakli gerektirme olasılığı daha yüksektir.

Yüksek hemoglobin düzeylerine ve daha az transfüzyona rağmen, talasemi ile ilişkili komplikasyonların çoğu TBOT'li hastalarda TBT'li hastalara göre daha sık görülür; çünkü kan transfüzyonunun azlığı kronik aneminin üstesinden gelmek için telafi edici mekanizmaları uyarır ve TBOT 'li hastalarda çeşitli komplikasyonlara neden olur. Kronik anemi, inefektif eritropoez ve demir yükü aynı sorumlu faktörler olmasına rağmen, düzenli transfüzyon komplikasyonları azalttığı için TBT ve TBOT li hastalarda klinik seyir farklıdır. TBOT li hastalarda bacak ülseri, safra taşı, tromboz ve pulmoner hipertansiyon gibi TBT'de nadir görülen spesifik komplikasyonlar gelişir ve genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Son yıllarda yapılan çalışmalar TBOT 'li hastalarda tromboz, pulmoner hipertansiyon, fokal olmayan beyin enfarktı, aşırı demir yükü, omurilik basısı ve yaşla birlikte yaşam kalitesinin azalması gibi komplikasyon oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir.

Komplikasyonların tanısı, tedavisi ve takibi, bir hematoloğun yönetiminde pediatrik çocuk ve erişkin kardiyologları, endokrinologlar ve radyologlar da dâhil olmak üzere pek çok pediatrik ve erişkin hekimliğin yan dal uzmanlarını kapsayan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi Intermedia, TBOT, komplikasyonlar

## GİRİŞ

Beta-Talasemi (β-thal) göç nedeniyle dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Klinik bulgulara ve genotiplerine göre talasemi minör, intermedia veya majör olarak sınıflandırılır. Talasemi Minor hastalığın heterozigot formu olup, taşıyıcıların tanınması ciddi hastalığın önlenmesi açısından önemlidir. β-thal Intermedia'lı hastalar, neredeyse asemptomatik olanlardan ciddi transfüzyon gerektiren anemi ve hastalık ve tedaviye bağlı komplikasyonlara kadar değişen geniş bir yelpazede heterojen klinik belirtiler gösterir1,2.

Klinik pratikte talaseminin homozigot formu hali hazırda transfüzyon gereksinimlerine bağlı olarak tanımlanmaktadır[3]. Artık transfüzyona bağlı talasemi (TBT) olarak tanımlanan Talasemi Major(TM), hastaların kan transfüzyonu olmadan hayatta kalmaya yetecek kadar hemoglobin üretemedikleri bir durumdur. Talasemi Intermedia(Tİ), hayatta kalmak için düzenli yaşam boyu transfüzyona ihtiyaç duymayan hastalar için transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) olarak da bilinir. TI gebelik, ameliyat, enfeksiyon gibi bazı klinik durum ve dönemlerde aralıklı, sık ve hatta düzenli transfüzyon gerektirebilir[3,4]. Öte yandan, çocukluk çağında, çocukların optimal büyüme için daha fazla Hb'ye ihtiyaç duyması nedeniyle TI vakalarının genellikle düzenli kan nakli gerektirme olasılığı daha yüksektir[5]. TBOT klinik olarak üç form içerir: 1. β-talasemi intermedia (β-TI), 2. hemoglobin E/β-talasemi (hafif ve orta formlar) ve 3. α-talasemi intermedia (hemoglobin H hastalığı) 2-4. β-TI,

TBOT 'nin en yaygın alt tipidir. Hb E/β-thal sendromunda, β-thal'in Hb E ile etkileşiminin klinik olarak TI olarak bilinen daha hafif klinik semptomlara yol açtığı büyük bir klinik heterojenite gösterilmiştir[6].

TBOT'li hastaların hastalıkları TBTli hastalara göre daha az şiddetli olsa da, bu hastaların yaşam kalitelerini etkileyen önemli bir hastalık yükünün olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır[7,8]. Bu belirsizliğin en önemli nedeni hastalık ve tedaviye bağlı komplikasyonların sıklığı ve tedavi edilebilirliğinin hastalar arasında oldukça heterojen olmasıdır[9,10].

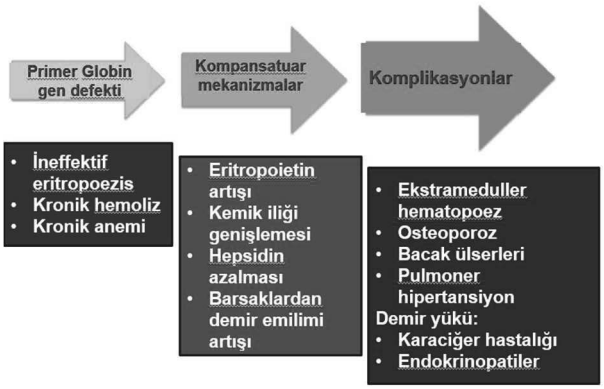
Yaşam boyu birçok komplikasyonla seyreden, büyük sabır, hasta-doktor iş birliği, tıbbi ve paramedikal bilgi ve beceri gerektiren Talasemi İntermedia'da multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Komplikasyonların tanısı, tedavisi ve takibi, bir hematoloğun rehberliğinde pediatrik çocuk ve erişkin kardiyologları, endokrinologlar ve radyologlar da dâhil olmak üzere pek çok pediatrik ve erişkin tıbbından yan dal uzmanları gerektirir.

## KOMPLİKASYONLAR

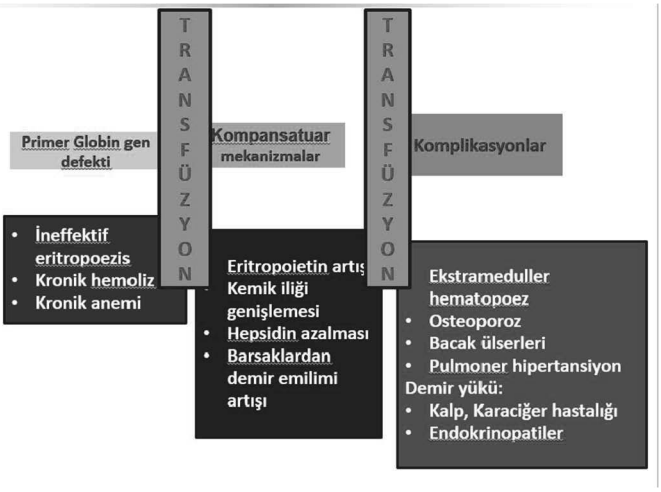
İskelet bozukluklarından sorumlu olan *ineffektif (etkisiz) eritropoez,* osteopeni ve hepatosplenomegali, splenomegali ve büyüme geriliğinden sorumlu olan *kronik anemi* ve artan gastrointestinal demir emilimi sonucu karaciğerde transfüzyona bağlı olmayan demir yükü oluşturan aşırı demir yükü, TBOT'de gelişen komplikasyonlardan sorumlu olan ana faktörlerdir[11].

Yüksek hemoglobin düzeylerine ve daha az transfüzyona rağmen, talasemi ile ilişkili komplikasyonların çoğu TBOT li hastalarda TBT'li hastalara göre daha sık görülür; çünkü kan transfüzyonunun azlığı kronik aneminin üstesinden gelmek için telafi edici mekanizmaları uyarır ve TBOT'li hastalarda çeşitli komplikasyonlara neden olur 3,4,12. Kronik anemi, inefektif eritropoez ve demir yükü aynı sorumlu faktörler olmasına rağmen, düzenli transfüzyon komplikasyonları azalttığı için TBT ve TBOT'li hastalarda klinik seyir farklıdır13,14 (Şekil 1).

Beta talasemi intermedianın patofizyolojisi ve tedavi yöntemlerinin anlaşılmasındaki ilerlemelerle birlikte, hastaların tedavisinde ve yaşam beklentilerinde önemli bir iyileşme olmuştur. Günümüzde talasemilerde daha önce gözlemlenenden farklı bir komplikasyon modeli söz konusudur; çünkü hastalar daha uzun süre hayatta kalmaktadır. TBOT 'li hastalarda bacak ülseri, safra taşı, tromboz ve pulmoner hipertansiyon gibi TBT'de nadir görülen spesifik komplikasyonlar gelişir ve genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar [13,15]. (Şekil 2). Bu, artan yaşla ilişkili yeni komplikasyonların tanımlanmasına yol açmıştır[16].

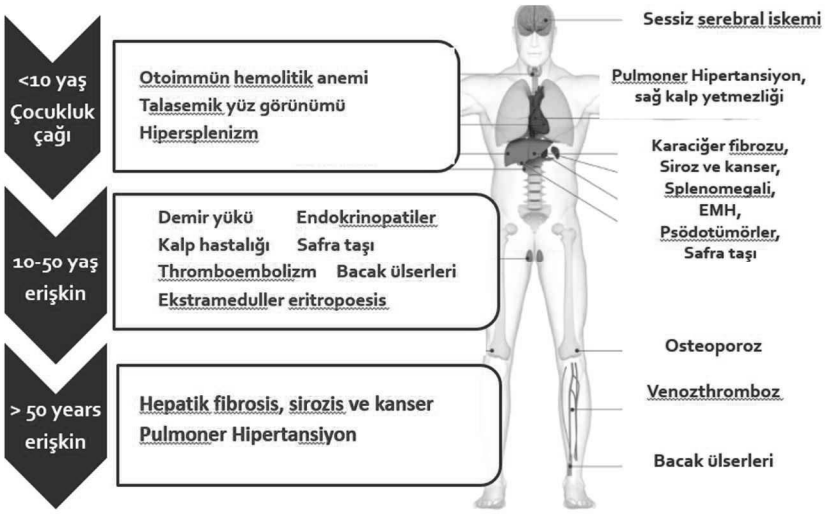



a. TBOT patofizyolojisi [13,14]




b. Transfüzyon etkisi

**Şekil 1**




***Şekil 2.*** *Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili hastalarda görülen, yaşla değişen klinik komplikasyon profili*[13,15]

Son yıllarda yapılan çalışmalar TBOT T'li hastalarda tromboz, pulmoner hipertansiyon, fokal olmayan beyin enfarktı, aşırı demir yükü, omurilik basısı ve yaşla birlikte yaşam kalitesinin azalması gibi komplikasyon oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir [8,12,17,18]..

Komplikasyonların tanısı, tedavisi ve takibi, bir hematoloğun yönetiminde pediatrik çocuk ve erişkin kardiyologları, endokrinologlar ve radyologlar da dâhil olmak üzere pek çok pediatrik ve erişkin hekimliğin yan dal uzmanlarını gerektiren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir.

## DEMİR YÜKÜ

Hemosideroz, demir emiliminin artmasına ve düzensiz transfüzyona sekonder olarak ortaya çıkar. Transfüzyon almayan hastaların demir yükü oranı yaklaşık 2-5 g/yıl iken, transfüzyon alan hastaların demir yükü 7,5-15,1 g/yıldır [10]. 5 mg Fe/g kuru ağırlık karaciğer demirinin cut off düzeyinden sonra karaciğerde her 1 mg Fe/g kuru ağırlık artışı bağımsız olarak artan tromboz, osteoporoz, pulmoner hipertansiyon (PHT), bacak ülserleri, endokrinopatiler ve demir yüküne bağlı diğer organ hasarları riskiyle ilişkili bulunmuştur [19,20].

Aşırı demir yükü ile ilişkili morbiditeler, kan transfüzyonu olmasa bile, 10 yaş gibi erken bir yaşta ortaya çıkabilir; Bununla birlikte, 10 yaşın altında nadirdir [18.]

TBOT 'li hastalar, daha fazla hepatik demir birikimi nedeniyle hepatik fibroz, siroz, karaciğer yetmezliği ve muhtemelen hepatosellüler karsinom için özel bir risk altındadır [19,20]. Kardiyak demir birikimi TBOT de de meydana gelir, ancak TBT'den önemli ölçüde daha yavaş gelişir [13]. Buna karşılık, TBOT 'deki kardiyak hastalık, Pulmoner Hipertansiyona sekonder gelişen kronik sağ kalp yetmezliği ile ilişkilidir[21]. Splenektomi geçiren hastalarda, splenektomi yapılmamış olanlara göre aşırı demir yüküne bağlı komplikasyon insidansı daha yüksektir, bu da dalağın transferrine bağlı olmayan demir de dâhil olmak üzere aşırı demirin bir rezervuarı ve temizleyicisi olabileceğini düşündürmektedir [11,12].

## KOAGÜLOPATİ

TBOT'de hiperkoagulopati vardır, tromboembolizm (TE) sıklığı %3.9 ile %14 arasında değişir. TE'ler çoğunlukla derin ven, pulmoner, portal ven ve serebral trombozlar gibi venözdür, ancak tekrarlayan arteriyel tromboz da ortaya çıkabilir [10,11]. En büyük epidemiyolojik çalışmada, Taher ve ark. 2190'ı β-TI 'ye sahip olan 8.860 talasemi hastasında TE'nin β-TI'de β-TM'ye göre 4.38 kat daha sık meydana geldiğini, β-TI'de β-TM'deki arteriyel TE'ye kıyasla daha fazla venöz TE olduğunu bildirdiler. Tromboz riski splenektomi sonrası hastalarda, splenektomi yapılmayan hastalara göre daha fazlaydı (splenektomi sonrası hastalarda %22.5'e karşı %3.5). Bu muhtemelen dalağın anormal RBC'leri ve prokoagülan trombositleri temizleyici etkisinden kaynaklanmaktadır; Bu nedenle, çıkarılması trombotik olay riskini artırabilir [11,21,22]. Diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, toplam hemoglobin seviyesinin 9 gm/dL'den az olması, trombosit sayısının >500 × 109/L, çekirdekli eritro-

sitlerin >300 × 106/L olması, düşük HbF seviyeleri ve trombotik olay öyküsü bulunur [11].

## EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZ (EMH)

EMH, TBT ile karşılaştırıldığında neredeyse TBOT ye özeldir. EMH, kronik IE varlığında hematopoietik bölgelerin fetal yaşamdaki gibi yeniden aktivasyonunun meydana geldiği fizyolojik telafi edici bir durumdur[7,8,11]. Bu, potansiyel olarak vücudun herhangi bir bölgesinde eritropoietik doku kitlelerinin (hematopoietik psödo tümörler) oluşmasına yol açabilir [10,11]. En ciddi yerleşimlerden biri, omurilik basısına bağlı çeşitli nörolojik semptomlara neden olabilen EMH vakalarının %11-15'ini oluşturan paraspinal bölgedir [11,23]. Ancak paraspinal EMH'nin olguların %80'inden fazlasında asemptomatik olduğu ve radyolojik görüntüleme ile tesadüfen tanı konulduğu varsayılmıştır. Yaşlılıkta, düşük HbF seviyelerinde ve transfüzyon yapılmayan hastalarda risk artar [23].

## PULMONER HİPERTANSİYON (PHT)

Çalışılan kohorta ve tanı yöntemine bağlı olarak TBOT li hastalarda PHT prevalansı %4,8 ile %59 arasında değişmektedir. Hiperkoagülabilite ve hemoliz ile NO ve arginin eksikliği vaskülopati ve mikrotrombüs gelişimine neden olabilecek faktörlerdir. TBOT 'de sağ kalp yetmezliğinin önde gelen nedeni olan PHT, nefes darlığı, halsizlik ve yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkar ve bunların anemiden ayırt edilmesi zor olabilir. Tanı için genellikle ekokardiyogram kullanılır, bu da muhtemelen prevalansı olduğundan fazla tahmin eder ve kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu gerekir. Risk yaş, splenektomi sonrası, çekirdekli eritrositler >300 × 106/L ve TE öyküsü ile artar. Daha önce transfüzyon, demir şelasyonu veya hidroksiüre almış hastalarda PHT'nin daha az sıklıkta olduğu bulunmuştur [11,21,24]

## KEMİK ANORMALLİKLERİ

NTDT'deki kemik anormallikleri, sürekli ineffektif eritropoez arkasından gelişen kemik iliği genişlemesi, aşırı demir yükü ve genetik faktörler dâhil olmak üzere çok faktörlüdür [11]. Talasemi ile ilişkili yüz kemiği deformiteleri ve üst çene çıkıntısı gibi klasik iskelet anormallikleri, TBT 'e kıyasla TBOT 'de daha belirgindir[7,8,11]. TBT ve TBOT 'li hastalarda bildirilen düşük kemik iliği yoğunluğu, kemik ağrısı ve kırıkların prevalansı 25 yaşla birlikte artmaktadır. β-TI'de osteoporoz oranı β-TM'ye göre anlamlı olarak daha yüksekken, osteopeni prevalansı β-TI'de β-TM'ye göre daha düşüktür [26]. Talasemi hastalarında birleştirilmiş kırık prevalansı %16 iken, alt grup analizi TBT ve TBOT i hastalarda sırasıyla %18 ve %7 prevalansları tanımlamaktadır. TBOT 'de osteoporoz riski kadın cinsiyet, aşırı demir yükü, splenektomi ve düşük HbF seviyeleri ile artar ve hidroksiüre ve demir şelasyonu ile azalır [11].

## BACAK ÜLSERLERİ

Bacak ülserlerinin β-TI'li hastaların %7,9'unda ve hemoglobin E/β-talasemili hastaların %22'sinde meydana geldiği bildirilmiştir [6,11]. Anemiye bağlı kronik hipoksi, HbF'nin artmış oksijen afinitesi, hiperkoagulopati ve aşırı demir yükü dâhil olmak üzere bacak ülserlerinin etiyolojisi ile ilgili birçok hipotez vardır. Bacak ülserleri genellikle minör travmadan sonra yaşamın ikinci on yılında, en sık medial veya lateral malleollerde ortaya çıkar. Yavaş iyileşirler ve tekrarlama veya kronikleşme eğilimindedirler, bu da ağrı ve sakatlığa neden olur [27]. Artan yaş, aşırı demir yükü, hiperkoagülabilite ve splenektomi bacak ülseri gelişimi için risk faktörleridir [11,13,27].

## ALLOİMMÜNİZASYON

Yaşlı hastalarda küçükken transfüzyon alanlara göre daha yaygın olma eğilimindedir, yaştan önemli ölçüde etkilenir [28]. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, alloimmünizasyonun 3 yaşından önce transfüzyon alan hastalarda sonra alanlara göre daha az geliştiği gösterilmiştir (sırasıyla %20,9'a karşı %47,5)[29]. Talasemili hastalarda alloimmünizasyon oranı popülasyona göre farklılık gösterir, bu da muhtemelen donör ve alıcı popülasyonlarının homojenliği ile ilişkilidir. Alloimmünizasyon ayrıca transfüze edilen ünite sayısı, filtrelenmemiş kan, uzatılmış crossmatch olmadan transfüze edilen üniteler, splenektomi ve gebelik sırasında artar[10,11]. Aynı sayıda transfüzyonda, TBOT li hastaların TBT 'li hastalara göre alloimmünizasyon insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [28].

TBOT deki diğer komplikasyonlar arasında büyüme geriliği ve gecikmiş ergenlik, belirgin splenomegali, safra kesesi taşları ve yaşam kalitesinde azalma yer alır [4,11,30,31].

10 yaş üstü TBOT hastalarının takibinde önemli konular Tablo 1'de özetlenmiştir.

***Tablo 1.*** *TBOT 'de spesifik komplikasyonların yönetimi [4,9].*

| Komplikasyon | Risk, öneriler | Yönetim |
|---|---|---|
| **Trombotik hastalık** (belirgin/<br>Sessiz inmeler dâhil | Erişkin TBOT 'de daha yüksek risk: Gebelik, ailede tromboz öyküsü, splenektomi sonrası, yaş >35 y, minimal kan transfüzyonu, hemoglobin <10 g/dL, trombositler ≥500 × $10^9$/L, çekirdekli RBC ≥300 × $10^6$/L,<br>PH, hareketsizlik, cerrahi<br><br>Yüksek riskli hastalarda trombotik veya serebrovasküler hastalığın primer veya sekonder önlenmesi için transfüzyon tedavisi düşünülmelidir. | Kardiyoloji, nöroloji ve damar cerrahi ile konsültasyon<br>Antiplatelet tedavi: splenektomi sonrası, özellikle trombositler ≥500 × $10^9$/L,<br>Yüksek riskli TBOT hastalarında antikoagülan/antiplatelet tedavi ile primer ve sekonder profilaksi,<br>Tromboz gelişenler yerel veya uluslararası kılavuzlara göre tedavi edilmeli<br>Splenektomi yapılan hastalarda özellikle trombositler ≥500× $10^9$/L ise antiplatelet tedavi, |
| **Pulmoner hipertansiyon** | HU, transfüzyon veya demir şelasyon tedavisi alan TBOT'li hastalarda daha düşük prevalans<br>Yüksek riskli hastalarda koruyucu antikoagülan tedavi | TBOT hastaları: özellikle trombosit sayısı (≥500 × $10^9$/L) yüksek,tromboz öyküsü ve splenektomi olan β-Tİ hastalarında TRV'yi değerlendirmek için yetişkinlerde yıllık rutin ekokardiyografik değerlendirme ve<br>Tedavi için multidisipliner veya uzman bir PH kliniğine sevk<br>Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar:<br># Transfüzyon öncesi hemoglobini> 10 g/dL) hedefleyen kan transfüzyonu<br># Hidroksiüre<br># Sildenafil sitrat<br># Aşırı demir durumunun kontrolü<br># Antikoagülan tedavi |
| Ekstramedüller hematopoez | Spinal kord basısı semptom ve bulguları olan TBOT hastaları, tercihen omurgaMRG'si ile paraspinalekstramedüllerhematopoietikpsödotüm örler için derhal değerlendirilmelidir.<br>MRG, hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde ara sinyal yoğunluğu gösteren aktif psödotümörlerle EMH tanısı için şu anda standarttetkikdir.<br>Kanama riski nedeniyle rutin olarak biyopsi önerilmemektedir<br>TBOT hastalarında ekstramedüller hematopoetik psödotümörleri önlemek için kan transfüzyonu veya hidroksiüre tedavisi önermek için yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, farklı endikasyonlar için kullanıldığında faydalı etki gözlemlenmiştir. | Paraspinalekstramedüllerhematopoietikpsödotüm örlü TBOT nörolog, beyin cerrahı ve radyasyon uzmanından oluşan bir ekip tarafından yönetilmeli ve takip edilmelidir<br>Yönetim stratejisi, semptomların şiddetine ve keskinliğine bağlı olarak kan transfüzyon tedavisi, hidroksiüre, radyoterapi ve/veya cerrahiyi içerir<br>Hipertransfüzyon: pretransfüzyon hemoglobin >10 g/dL'yi, ekstramedüllerhematopoietikpsödotümörlerin tedavisinin temel taşı olarak hedef alınmakta,<br>Cerrahi dekompresyon ve radyoterapi, duyusal ve/veya motor defisitlere neden olan paraspinal lezyonların daha hızlı kontrolünü sağlar;<br>Ameliyattan önce ve sonra deksametazon kullanımı, doku ödeminin alevlenmesi ve semptomların kötüleşmesi riskini en aza indirebilir[4] |

| | | |
|---|---|---|
| Bacak ülserleri | TBOT hastalarının cildi her zaman rutin fizik muayenede incelenmelidir.<br>Kalıcı bacak ülseri olan hastalarda aşağıdaki tedavi önlemleri de düşünülebilir, ancak bunların kullanımını destekleyen klinik çalışmalar yoktur:<br># Hidroksiüre<br># Dialzep (damar genişleticiler)<br># Oksijen odası<br># Deri greftleri<br>#Trombosit kaynaklı yara iyileşme faktörleri ve granülosit makrofajı<br># Antikoagülasyon<br>TBOT hastalarında bacak ülserlerinin önlenmesi için kan transfüzyonu, demir şelasyonu veya hidroksiüre tedavisi önermek için yeterli kanıt yoktur, ancak farklı endikasyonlar için kullanıldığında yararlı etki bildirilmiştir. | Yerel standartlara göre tedavi için dermatoloji veya vasküler tıp/cerrahiye sevk<br>Bacakları ve ayakları kalp seviyesinin üzerinde tutun,<br>• Topikal antibiyotik ve tıkayıcı pansuman uygulayın<br>• Topikal sodyum nitrit kremi uygulamayı düşünün[4]<br>• Pentoksifilin, hidroksiüre ve transfüzyon tedavisi [4] |
| Endokrin ve kemik hastalığı # | Her 6 ayda bir ayakta durma ve oturma yüksekliği ile büyümenin değerlendirilmesi ve gerektiğinde kemik yaşı<br>• Büyüme eğrisi düşen (%>5), boy hızı azalmış veya kemik yaşı gecikmiş hastalarda:<br>büyüme hormonu stimülasyonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 seviyesi, IGF-BP3 seviyesi, deferoksamin toksisitesi ve diğer hormonaltestler<br>TBOT'li hastalarda osteoporozun önlenmesine yönelik standartlar (davranışsal, hormonal, vitaminler ve takviyeler),talasemi majör hastalarında kılavuzlara ve önerilere uymalıdır.<br>Dengeli Beslenme<br>• Yıllık Tanner evrelemesi<br>• Pubertal gecikme kanıtı olan hastalarda, gonadotropin salgılatıcı hormon, luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon, testosteron, östradiol, pelvik ultrason, çinko eksikliği, büyüme geriliği ve hipotiroidizm değerlendirmesi ile yıllık tarama<br># Serbest tiroksin ve tiroid uyarıcı hormon<br># Kalsiyum, fosfat, D vitamini: Yıllık<br># Paratiroid hormonu: gerektiğinde<br># Açlık kan şekeri: Yıllık<br># Oral glukoz tolerans testi: gerektiğinde<br># Adrenokortikotropik hormon stimülasyon testi<br># Kemik mineral yoğunluğu omurga, kalça, radius, ulna (çift enerjili X-ışını absorbsiyometrisi): Yıllık<br># Diğer hormonal ve beslenme dengesizlikleri<br>• Omurga görüntüleme: sırt ağrısı veya nörolojik bulgular için | Yerel veya uluslararası kılavuzlara göre tedavi için bir pediatrik veya yetişkin endokrinoloji bölümüne sevk<br><br>Talasemide bifosfonatlarla ilgili olumlu deneyim, ancak TBOT'ye özgü destekleyici veri eksikliği |

| | | |
|---|---|---|
| Hepatosplenomegali | Tromboz ve enfeksiyon riskinin artmasını önlemek için splenektomiden kaçının ve hastaları başlangıçta transfüzyon tedavisi ile tedavi edin[4] | Splenektomi, hipersplenizm veya semptomatik splenomegali vakalarında endikedir<br>Dalak boyutunu küçültmek için ruxolitinib gibi ajanların kullanımı deneyseldir [30,31] |
| Safra taşı | | Tekrarlayan ağrılı ataklar varsa kolesistektomi4 |
| Karaciğer fibrozu, siroz,<br>ve hepatosellüler Karsinomu | Hepatit A ve hepatit B'ye karşı bağışıklama<br>Eşlik eden viral hepatitin yeterli yönetimi,<br>mevcut (aktif hepatit C'li hastalar için glecaprevir-pibrentasvir, ledipasvir-sofosbuvir veya sofosbuvir-velpatasvir gibi doğrudan etkili antiviral tedavi); | Yerel standartlara göre tedavi için hepatoloji departmanına sevk |
| Hamilelik | Aşırı demir yükünü değerlendirin:<br>Gebe kalmadan önce aşırı demir yönetimini optimize edin<br>Gebe kalma ve hamilelik sırasında oral demir şelasyonunu kesin<br>ikinci ve üçüncü trimesterlerde gerekirse deferoksamine geçebilir, özellikle de aşırı demir yükü kötüleşiyorsa kardiyak disfonksiyona neden olur<br>Emzirme sırasında deferasirox ve deferipronu kesin<br>Serum ferritin düzeylerini aylık olarak izleyin<br>Kardiyak durumu değerlendirin:<br>Gebe kalmadan önce ve her trimesterde transtorasik ekokardiyografi<br>PH ve risk yönetimi için kardiyoloji değerlendirmesi<br>Her trimesterde karaciğer fonksiyonunu değerlendirin<br>Her trimesterde tiroid fonksiyonunu değerlendirin[4] | 16 ve 28 haftada gestasyonel diyabet taraması<br>Kalsiyum ve D vitaminini kontrol edin; gerektiğinde yerine koyun<br>Gebe kalmadan önce RBC antikorları için tarama<br>Viral durum değerlendirin (Hepatit B, hepatit C ve HIV)<br>Uygun aşıları yapın (hepatit B,<br>pnömokok aşısı ve influenza)<br>Gebe kalmadan önce folik asit başlatın<br>Hemoglobin konsantrasyonunu değerlendirin: <10 g / dL ise, transfüzyon tedavisini düşünün<br>Yüksek risk altında olduğu düşünülen kadınlar için (doğum öncesi ve / veya sonrası) aspirin veya LMWH ile profilaktik antikoagülasyon<br>Fetal sağlığı izleyin: aylık fetal ultrason[4] |

TBOT: transfüzyona bağımlı olmayan talasemi; TRV: triküspid-kapak yetersizliği jet hızı; HU: hidroksiüre. # LMWH, düşük moleküler ağırlıklı heparin; RBC, kırmızı kan hücresi.

## SONUÇ

TBOT nin çoğunlukla çocukluk çağında tanı konulan bir hastalık olması nedeniyle pediatrik klinikten erişkin kliniğine geçişte birçok zorluk yaşanmaktadır. Bu nedenle TBOT hastalarının en iyi şekilde izlenebilmesi için hemşire, sosyal hizmet uzmanı, pediatrik hematolog, erişkin hematolog ve birçok yan dal uzmanından (en az pediatrik ve erişkin endokrinolog ve kardiyolog) oluşan multidisipliner bir ekiple takip edilmelidir.

## KAYNAKÇA


1. Musallam K.M, Cappellini M.D, Viprakasit V, Kattamis A, Rivella S, Taher A.T. Revisitingthe-non-transfusion-dependent (NTDT) vs. transfusion-dependent (TDT) thalassemiaclassification 10 yearslater. Am. J. Hematol. 2021, 96, E54–E56.
2. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet. 2022 Jun 18;399 (10343):2310-2324.
3. Taher AT, Musallam K, Capellini MM (Editors). Guidelines fort he Management of Non-TransfusionDependent β-Thalassemia. PublishedbyThalassemia International Federation. Nicosia, Cyprus, 3rd Edition, 2023, 1-129.

4. Saliba AN, Musallam KM, Taher A. How I treatnon-transfusion-dependent β-thalassemia, 142:11, Blood. 2023 Sep 14;142(11):949-960.
5. Hokland P, Daar S, KhairW, SS, Taher A, Torti L, Hantaweepant C, Rund D. Thalassaemia—A global view. Br J Haematol. 2023;201:199–214.
6. Khainga AA, Myinta PP, Paiboonsukwongb K, Winc N, Fucharoenb S andSripichaib O. Clinical-Severity of β-ThalassemiaPediatricPatients in Myanmar. Hemoglobin. 46:1, 66–70.
7. Vichinsky E. Non-transfusion-dependentthalassemiaandthalassemiaintermedia: epidemiology, complications, andmanagement. CurrentMedicalResearch&Opinion 32:1, 2016, 191–204.
8. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Sali-baAN,Cappellini MD andTaher AT. Non-Transfusion-DependentThalassemia: An Update on Complicationsand Management. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 182;
9. Shash H Non-Transfusion-DependentThalassemia: A PanoramicReview. Medicina 2022, 58, 1496-1516
10. Haddad, A.; Tyan, P.; Radwan, A.; Mallat, N.; Taher, A. Beta-ThalassemiaIntermedia: A Bird's-EyeView. Turk. J. Haematol. 2014,31, 5–16. F
11. Taher, A.T.; Musallam, K.M.; Karimi, M.; El-Beshlawy, A.; Belhoul, K.; Daar, S.; Saned, M.S.; El-Chafic, A.H.; Fasulo, M.R.; Cappellini, M.D. Overview on practices in thalassemiaintermedia-managementaimingforloweringcomplicationrate-sacross a region of endemicity: The OPTIMAL CARE study. Blood 2010, 115, 1886–1892.
12. Taher, A.T.; Cappellini, M.D. How I managemedi-calcomplications of β-thalassemia in adults. Blood 2018, 132, 1781–1791.
13. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmi-lewitz EA. Non-transfusiondependentthalassemias. Haematologica 2013;98:833-44
14. Viprakasit V, Tyan P, Rodmai S, Taher AT. Identi-ficationandkeymanagement of non-transfusion-dependentthalassaemiapatients: not a rare but po-tentiallyunder-recognisedcondition. Orphanet J Ra-reDis 2014;9:131.
15. Taher, A.T.; Musallam, K.M.; El-Beshlawy, A.; Karimi, M.; Daar, S.; Belhoul, K.; Saned, M.S.; Graziadei, G.; Cappellini, M.D. Age-relatedcomplications in treatment-naivepatientswiththalassaemiaintermedia. Br. J. Haematol. 2010, 150, 486–489.
16. Gupta V, Aggarwal P. Complications in Transfu-sion-DependentThalassemia.IndianPediatrics.59:15, 2022, 911-912
17. Borgna-Pignatti, C.; Marsella, M.; Zanforlin, N.: Thenaturalhistory of thalassemiaintermedia. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010, 1202, 214–220.
18. Taher, A.T.; Musallam, K.M.; andCappellini, M.D.:β-Thalassemias.N Engl J Med 2021;384:727-43.
19. Musallam, K.M.; Cappellini, M.D.; Taher, A.T. Evaluation of the 5 mg/g liveironconcentrationth-resholdanditsassociationwithmorbidity in pati-entswith beta-thalassemiaintermedia. Blood Cells Mol. Dis. 2013, 51, 35–38.
20. Musallam, K.M.; Cappellini, M.D.; Wood, J.C.; Motta, I.; Graziadei, G.; Tamim, H.; Taher, A.T. Elevatedliveironconcentration is a marker of incre-asedmorbidity in patientswith beta thalassemiain-termedia. Haematologica 2011, 96, 1605–1612.
21. Derchi, G.; Galanello, R.; Bina, P.; Cappellini, M.D.; Piga, A.; Lai, M.E.; Quarta, A.; Casu, G.; Perrotta, S.; Pinto, V.; et al. Prevalenceand risk fac-torsforpulmonaryarterialhypertension in a lar-gegroup of beta-thalassemiapatientsusingrightheartcatheterization: A Webthalstudy. Circulation 2014, 129, 338–345.
22. Taher, A, Isma'eel, H, Mehio, G, Bignamini, D, Kattamis, A, Rachmilewitz, E.A, Cappellini, M.D. Prevalence of thromboemboliceventsamong 8,860 patientswiththalassaemiamajorandintermedia in theMediterraneanareaand Iran. Thromb. Haemost. 2006, 96, 488–491
23. Haidar, R.; Mhaidli, H.; Taher, A.T. Paraspina-lextramedullaryhematopoiesis in pati-entswiththalassemiaintermedia. Eur. Spine J. 2010, 19, 871–878.
24. Fraidenburg, D.R.; Machado, R.F. Pulmonaryhy-pertensionassociatedwiththalassemiasyndromes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2016,1368, 127–139.
25. Vogiatzi, M.G.; Macklin, E.A.; Fung, E.B.; Cheung, A.M.; Vichinsky, E.; Olivieri, N.; Kirby, M.; Kwiatkowski, J.L.; Cunningham, M.; Holm, I.A.; et al. Bone disease in thalassemia: A frequen-tandstillunresolved problem. J. Bone Miner. Res. 2009, 24, 543–557.
26. Charoenngam, N.; Rittiphairoj, T.; Ponvilawan, B. Fractureprevalence in thalassemia: A systematicre-viewand meta-analysis. Arch. Osteoporos. 2021, 16, 171.
27. Mehta, V.; Kirubarajan, A.; Sabouhanian, A.; Ja-yawardena, S.M.; Chandrakumaran, P.; Thanga-velu, N.; Cader, R.; Mettananda, S.; Bandara, D.; Khan, S.; et al. LegUlcers: A Report in Patientswith Hemoglobin E Beta ThalassemiaandReview of the-Literature in Severe Beta Thalassemia. ActaHaema-tol. 2022, 145, 334–343.
28. Ang, A.L.; Lim, C.Y.; Ng, W.Y.; Lam, J.C.M. Non-transfusiondependentthalassemia is indepen-dentlyassociatedwithhigheralloimmunization risk thantransfusiondependentthalassemiaandwouldbe-nefitthemostfromextendedredcell antigen matching. Transfusion 2021, 61, 2566–2577.

29. Spanos, T.; Karageorga, M.; Ladis, V.; Peristeri, J.; Hatziliami, A.; Kattamis, C. Redcellalloantibodies in patientswiththalassemia. VoxSang. 1990, 58, 50–55.
30. Taher, A.T.; Karakas, Z.; Cassinerio, E.; Siritanaratkul, N.; Kattamis, A.; Maggio, A.; Rivella, S.; Hollaender, N.; Mahuzier, B.; Gadbaw, B.; et al. Efficacyandsafety of ruxolitinib in regularlytransfusedpatientswiththalassemia: Resultsfrom a phase 2a study. Blood 2018, 131, 263–265.
31. Taneja, K.; Verma, C.; Mahajan, A. Can ruxolitinibavertsplenectomy in patientswiththalassaemia: A shorttermcaseseries. Br. J. Haematol. 2022, 196, 1111–1113.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Zeynep Karakas
İstanbul Universitesi, Istanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL/TÜRKİYE
Mail: zeynepkar@hotmail.com

## BÖLÜM 8

# ORAK HÜCRE SENDROMLARI

# ORAK HÜCRE SENDROMLARI

*Yurdanur KILINÇ[1], Yusuf Ünal Sarıkabadayı [2], Pelin Kan Özkaya*
*SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı[2], Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı[1], Gaziantep*

## ÖZET

Yapısında HbS'i heterozigot veya homozigot durumda taşıyan bütün bozukluklar orak hücre sendromları başlığı altında toplanır. Temel fizyopatolojik olay oraklaşan eritrositlerin damar duvarını zedelemesi veya damarlarda tıkaçlar oluşturması sonucu iskemi, infarkt veya nekroz sonucu vaskülopatinin neden olduğu komplikasyonlar hastalığın gidişini kararlaştırır.

**Anahtar Kelimeler** :orak hücre anemisi, oraklaşma, vaskülopati

## GİRİŞ

Eritrositlerde hemoglobin yapısındaki beta geninde 6. pozisyonda glutaminle valinin yer değiştirmesi sonucu HbS oluşur. Yeni Hb ,HbA yerine HbS adını alır.Tek amino asit yer değişimi ile kodon yapısı değişimi sonu oluşan mutasyon kalıcıdır ve geçiş otozomal-resesiftir. Homozigot durumda hastalığı taşıyan kişilere orak hücre anemili hasta veya homozigot orak hücre anemisi(OHA) olarak adlandırılır. Hasta bireylerin doğması için her iki ebeveynden mutant geni alması gerekir. Her doğumda %25 hasta, %25 sağlam , %50 taşıyıcılık beklenir.Ülkemizde HbS sıklığı kordon kanlarında yapılan ve diğer çalışmalarla %0.5 ile %38 arasında değişmektedir [1-5] . Komplikasyonların önlenmesi ve normal yaşam koşullarını sürdürebilmeleri için, orak hücre anemili hastaların yaşamın ilk 3 ayından başlayarak , periyodik kontrollerle izlenmesi gerekir[6]. HbS'in talasemilerle birlikte olması durumunda talasemik mutasyon ağır variantllardan ise hastada talasemi klinik tablo hakimdir[7].Tedavi ilkeleri de aynen talasemilerde olduğu gibidir.

Bir bireyde bir geninde HbS varlığı durumunda, diğer hemoglobin bozuklukları ile kombine olması durumunda orak hücre sendromları adını alır. Homozigot formda HbSS veya HbS ile çift heterozigot olan ve kliniği ağırlaştıran mutasyonların beraber taşınması durumlarında (6) vazo-oklüziv ağrılı krizle başlayan fizyopatolojik değişiklikler sonucu krizin cinsine ve doku-organ tutulumu ile komplikasyonlar gelişebilir[8-12]. Ülkemizde orak hücre hastalığı ağır ve hafif gidişli hastalar olmak üzere 2 klinik gidiş göstermektedir[9-13]. Ağır klinik gidişli hastalarda kuzey-batı Afrika'da görülen ve Haplotip 19 olarak adlandırılan Benin tip görülmektedir. Kliniği en ağır seyreden tiptir. Bizim hastalarımıza yapılan bir çalışmada %80 hasta haplotip-19'dır . Orak hücre hastalığının şiddetinin öngörülmesi ve patofizyolojinin ve (epi) genetik değiştiricilerin daha iyi anlaşılması ve daha hassas bir yönetim ile tedaviye yön verilmesi gerekir. Birçok ajan oraklaşmanın azaltılması veya HbFb yükeltilmesi yoluyla oraklaşmanın azaltılması için denenmiştir [5].Ülkemizde de çok rastlanan beta-talasemi ve HbS çift heterozigotluğu durumunda klinik seyir ve tedavi aynen transfüzyona bağımlı talasemilerde olduğu gibidir.

Önleyici stratejilerin uygulanması (Tablo1), orak hücre hastalığında uzun vadeli sonuçları diğer yaklaşımlardan daha fazla değiştirmiştir[15] .Orak hücre hastalığında önleyici stratejiler sayesinde komplikasyonlar önlenebilir[16-17]. Örneğin prenatal devrede 8-12. haftalarda koryonvillus örneklemesi veya 16.-20.haftalarda kordosentezle alınan fetal örneklerde inceleme yapılarak hasta çocuk doğumu önlenebilir. 22. haftadan itibaren hukuken fetüs hakları başlar, annenin yaşamı tehlikeye girmedikçe gebelik sonlandırılamaz. Özel hedefli gebeliklerde-örneğin kemik iliği nakli için donör bebek gibi-preimplantasyon genetik tanı yöntemleri uygulanır. Çukurova Bölgesi'nde prenatal tanı yapılan ve hasta çıkan bebeklerin %60ı HbS ile ilgilidir.

***Tablo 1.*** *Orak hücre hastalığında önleyici stratejiler*[16]

- İnvazif Pnömokok Enfeksiyonunun Önlenmesi
- Bağışıklama
- Böbrek Hastalığı Taraması
- Pulmoner Hipertansiyon Taraması
- Elektrokardiyogram ve Ekokardiografi Taraması
- Hipertansiyon Taraması
- Retinopati Taraması
- Nörogörüntüleme Kullanılarak İnme Riskinin Taranması
- Akciğer Hastalığı Taraması
- Üreme Sağlığı Danışmanlığı
- Doğum Kontrolü

Orak hücre hastalığında temelde üç tedavi hastalığın seyrini değiştirmektedir: Hidroksi-karbamid, eritrosit transfüzyonu ve hematopoietik kök hücre naklidir . HLA idantik kardeş donörü olan semptomatik OHA'li herhangi bir genç hastaya, tercihen okul öncesi yaşta mümkün olduğunca erken yaşta nakil yapılmalıdır.HLA idantik kardeş donörlerden yapılacak Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) kemik iliği ve kordon kanı kök hücre kaynakları olarak önerilir[3]; alternatif donör kullanılması gereken hastalar için endikasyonlar hâlâ kısıtlayıcıdır. Ağır Klinik tablo gösteren HbSS ve S/beta talasemili hastalarda en kesin tedavi yöntemi kemik iliği naklidir[17].

## OHA'LI ÇOCUKLARDA HKHN ENDİKASYONLARI

Aşağıdaki komplikasyonlardan biri veya daha fazlası:

- 24 saatten uzun süren inme veya merkezi sinir sistemi olayı
- Anormal serebral manyetik rezonans görüntüleme veya anjiografi ile bozulmuş nöropsikolojik fonksiyon
- Tekrarlayan akut göğüs sendromu
- Evre I veya II orak hücre anemisi akciğer hastalığı
- Tekrarlayan vazo-oklüzif krizler (birkaç yıl boyunca yılda 2 den fazla) veya tekrarlayan priapizm
- Orak hücre nefropatisi (glomerüler filtrasyon hızı normalin % 30 - % 50'si olması veya orta-ağır proteinüri)
- En az bir gözde major görme bozukluğu ile birlikte bilateral proliferatif retinopati

Olası komplikasyonların bilinmesi SCD'li hastaların takibini gerekli kılar (Tablo 2). Yaşamı tehdit eden enfeksiyonların, santral sinir sistemi hasarının ve inmenin önlenmesi, SCD'de çocukluk çağı ölümlerini önleyecektir.

Bebeğin ilk 6 aylık yaşamında HbF düzeyleri hızla azalır, buna karşın HbS %6 kadar artar. İlk 6 ayda homozigot HbSS hastası genelde asemptomatiktir. Bir yaşa kadar %32 ye ve 2 yaşa kadar HbS düzeyi %61'e ve 8 yaşa kadar %96'ya yükselir. Eritrosit içi HbS konsantrasyonu %30'u geçtiğinde predispozan nedenlerin varlığında hastalarda orak hücre anemisi krizleri geçirme riski de başlar. Çocuk 1 yaşa ulaştıktan sonra enfeksiyon, dehidratasyon v.b.hazırlayıcı nedenler varlığında vazo-oklüziv krizler geçirebilir; 2-4 yaş arası el-ayak sendromu sorunları yaşayabilir; çocuğun özellikle beslenme ve günlük sıvı gereksinimlerinin düzgün karşılanması gerekir. Normal aşıları, pnömokok ve meningokok aşılarının da süt çocuğu devresinde yapılması gerekir. Ülkemizde geçerli pnömokok aşıları Prevnar 13 ve Pnomo 23'dür[19].

PREVNAR 13, 6 hafta ile 5 yaş arasındaki bebek ve çocukların 13 farklı Streptococcuspneumoniae serotipinin sebep olduğu menenjit, bakterilerin kana geçmesi sonucunda ateş ve titreme ile seyreden sepsis ve pnömoni, kulak enfeksiyonlarından korumak için Streptococcuspneumonie serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F'nin neden olduğu pnömokokal pnömoniden ve invazif pnömokokal hastalıklardan korunmak için kullanılır. 0.5ml tek dozluk i.m. yapılan aşı 2, 4, 6. aylarda ve 12-15.aylarda 4 doz olarak yapılır.Aşı şemasını tamamlayamayan çocuklara 24-59. aylarda 1 doz tamamlama-yakalama dozu eklenir. Orak hücre anemili -5 yaş grubu yüksek risk grubu sayılır ve pnömokok aşılamasının tamamlanması gerekir[20-22].

PPSV23(Pneumovax) ilk dozu 2 yaş ve üstü gruba ve Prevnar-13 serisi tamamlandıktan 8 hafta veya daha sonra verilir ;tekrarı ilk dozdan 5 yıl sonra yapılır.

Ülkemizde bulunan meningokok aşıları ise Menectra, Menvo, Ttrumenba ve Bexserodur. Menectra(MCV4) aşısı ilk dozu 2 yaş ve üstüne verilir. Dozlar arası 2 ay olmak üzere 2 kez yapılır. Eğer çocuk ilk aşı serilerini 7 yaştan evvel tamamlamışsa tekrarı 3 yaştan sonra ve sonra 5 yılda bir yapılması yeterlidir. 2-18 aylık bebeklere uygulanabilir; 2 ay, 4 ay, 6

ayda ve 12 ayda yapılır. Daha evvel aşı olmamış 19-23 aylık çocuklarda 3 ay arayla 2 doz verilmelidir. Oyun ve okul çocuğu çağda da orak hücre anemili 2 yaştan büyük hiç aşılanmamış çocuklara 2 ay arayla 2 doz yeterlidir [23-24].

Hastaların tanı, periyodik izlem ve düzgün tedavileri ile komplikasyonlar önlenebilir [25-27.]

## KAYNAKÇA


1- Kılınç Y: Sicklecell anemide fizyopatoloji. I. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Kongresi Eğitim Kitabı , sayfa 20-23,107-109, 2014.

2- Kılınç Y, Gurgey A KUmi M, Altay Ç, -:Adana Bölgesi'nde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa talasemi, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve HbS sıklığının araştırılmması. DOĞA Bilim Dergisi 10:2, 162-167, 1986.

3- Kılınç Y: Orak Hücre Anemisi: Tanı, takip, tedavi ve transfüzyon. Talasemi ve Hamoglobinopatiler Tanı ve Tedavi Kitabı, Canatan D, Aydınok Y(Editörler), RetmaMatbbaLtdŞt, 2007, sayfa 255-262.

4- Kılınç Y: Anormal hemoglobinler. Türk Çocuk Hematolojisi Dergisi.2(3):1;6-19, 2008.

5- - Kılınç Y: Orak hücre Anemisi Tedavisinde Yenilikler. Kılınç Y, editör, Orak hücre Anemisi. 1. Baskı, Anakara, Türkiye klinikleri, 2021, p 73-76.

6- Alouch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yüreğir GT, Bakioğlu I, Kutlar A, Kutlar F, Huisman THJ. SicklecellanemiaamongEti-Türks:hematological, clinicalandgeneticobservations. British J Haematol 64:1, 45-49, 1986.

7- Gonzales-Redondo JM, Kutlar F, Kutlar A, Stoming TA, Pablos J Ma, Kılınç Y, HuismanTHJ:HbS (C)B+thalassemia:differentmutationsareassociated withdifferentlevels of normal HbA. Brit J Haematol70:85-89, 1988.

8- Kılınç Y, Kümi M, Yılmaz B, Tanyeli A. Zincandcoppervalues in serum anderythrocytes in sicklecellhomozygousandtraitchildren. ActaPaediatricaScandinavica 80:873- 874, 1991

9- Kılınç Y, Acartürk E, Kümi M. Echocardiographicfindings in mildand severe forms of sicklecellanemia. ActaPaediatricaJaponica 1993; 35: 243-246.

10- Karabay-Bayazıt A, Noyan A, Aldudak B, Özel A, Anarat A, Kılınç Y, Şaşmaz İ, Gali E, AnaratR, and Dikmen N: Renal functions in childrenwithsicklecellanemia. ClinicalNephrology2002;57:2, 127-130,

11- Kılınç Y: Orak hücre anemisi tedavisinde yeni gelişmeler. 6. Uluslararası TalasemiKongresi ve Yaz Okulu, 2013, sayfa 99-102.

12- Kılınç Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, AltunbaşakŞ:Stroke in sicklecellanemia. In"Focus on Sickle Cell Research" Plasmar RL(editor),New BiomedicalBooks, Nova Publishers, NewYork,2004, chapter 3, pp 59-68.

13- Kılınç Y Orak hücre anemisinde inme. 5. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu Kitapçığı, Thalassemi Federasyonu Yayınları, 167-180, 2009.

14- Antmen B: Orak Hücre anemisinde PediarikHemopoetik Kök Hücre Nakli,. Kılınç Y, editör, Orak Hücre Anemisi, 1. Baskı, Anakara. Türkiye klinikleri, 2021. . Kılınç Y, editör, Orak Hücre Anemisi, 1. Baskı, Ankara. Türkiye klinikleri, 2021, p 20-26.

15- Kılınç Y, Almacioğlu M: Orak hücre anemisinde izlem algoritması. Kılınç Y, editör, Orak Hücre Anemisi, 1. Baskı, Ankara. Türkiye klinikleri, 2021, p 20-26.

16- Yawn BP, John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendationsfromthe 2014 Expert Panel Report. AmFamPhysician. 2015 Dec 15;92(12):1069-76. PMID: 26760593.

17- Kassim, A. A., andDeBaun, M. R. Thecaseforandagainstinitiatingeitherhydroxyureatherapy, bloodtransfusiontherapyorhematopoieticstemcell transplant in asymptomaticchildrenwithsicklecelldisease. ExpertOpin. Pharmacother. 15, 325–336 (2014).

18- Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, Panepinto JA, Weatherall DJ, Costa FF, Vichinsky EP. Sicklecelldisease. NatRevDisPrimers. 2018..

19- Engel ER, Howard AL, Ankus EJ, Rico JF: Advances in sicklecelldisesasemanagement. Advances in Pediatrics, 67(2020), 57-71.

20- Kibar F, Köksal F, Serin MS, Kilinc Y, Akan E: Immunugenecity of pneumococcalcapsularpolysaccharidevaccine in patientswithsicklecellanemia. MicrobiolBulletin 1996;31, 29-37.

21- American Academy of Pediatrics. Active andpassiveimmunization. Immunization in specialclinicalcircumstances:aspleniaandfunctionalasplenia. In:Kimberlin DW, BradyMT,Jackson MA, et al , editorsRedBook 2018 report of thecommittee of infectiousdiseases. 31th edition. Itasca (IL): American Academy of Pediatri ,2018, pp 88-90.

22- Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, Szilagy P: AdvisoryCommittee on ImmunizationPracticesrecommendedimmunizationschedulesforchildrenandadolescentsaged 18 yearsoryounger-United States, 2019. MMVR Morb Mortal WklyRep 2019; 68(5):112-114.

23- Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. AmericanSociety of Hematology 2020 guidelinesforsicklecelldisease:

transfusionsupport. Blood Adv. 2020 Jan 28. 4 (2):327-355.
24- Yawn BP, John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendationsfromthe 2014 Expert Panel Report. AmFamPhysician. 2015 Dec 15;92(12):1069-76. PMID: 26760593. 18- Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J. Lanzkowsky's Manual of PediatricHematologyandOncology 6th Edition, chapter 11, 166-196, 2016.
25- Kilinç Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, AltunbaşakŞ:Stroke in sicklecellanemia. In "Focus on Sickle Cell Research" PlasmarRL(editor),New BiomedicalBooks, Nova Publishers, New York,2004, chapter 3, pp 59-68. 26- Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American-Society of Hematology 2020 guidelinesforsicklecelldisease: management of acuteandchronicpain. Blood Adv. 2020 Jun 23. 4 (12):2656-2701.
26- HouwingME, de Pagter PJ, vanBeers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, Schols EM, Philipsen JNJ, Tamminga RYJ, vanDraat KF, Nur E, Cnossen MH; SCORE Consortium. Sicklecelldisease: Clinicalpresentationandmanagement of a global healthchallenge. Blood Rev. 2019 Sep;37:100580. doi: 10.1016/j.blre.2019.05.004.
27- DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. AmericanSociety of Hematology 2020 guidelinesforsicklecelldisease: prevention, diagnosis, andtreatment of cerebrovascular-disease in childrenandadults. Blood Adv. 2020 Apr 28. 4 (8):1554-1588
28- Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J. Lanzkowsky's Manual of PediatricHematologyandOncology 6th Edition, chapter 11, 166-196, 2016.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Yurdanur Kılınç
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı2, Pediatrik Hematoloji Bilimdalı1, Gaziantep-Türkiye
Mail:kyurdnur@cu.edu.tr

***Tablo 2.*** *Orak hücre hastalığında olası komplikasyonlar* [18]

| **Akut Komplikasyonlar** | **Kronik Komplikasyonlar** |
|---|---|
| Akut ağrı | Gelişim-zihinsel gecikme |
| Akut göğüs sendromu | Nörobilişsel işlev bozukluğu |
| İnme | İndirekt hiperbilirubinemi |
| Akut anemi; | Albuminüri |
| - Spleniksekestrasyon krizi | İzostenüri |
| - Aplastik kriz | Kritik böbrek hasarı |
| - Hiperhemolitik kriz | Gecikmiş ergenlik |
| Kolelitiazis | Erektil disfonksiyon |
| Renal papiller nekroz | Avasküler nekroz |
| Priapizm | Retinopati |
| Kemik iliği enfarktüsü | Pulmoner hipertansiyon |
| Osteomyelit | Kardiyomegali |
| Hifema sonrası glokom | Diyastolik kalp yetmezliği |
| Retina enfarktüsü | Anemi |
| Menenjit | Lökositoz |
| Septisemi | Fonksiyonel aspleni |
| Dalak enfarktüsü | Hamilelik komplikasyonları |
| Dalak sekestrasyonu | Deri (bacak) ülserleri |
| | Kronik ağrı |
| | Psikososyal komplikasyonlar |

***Tablo 3.*** *Orak hücre hastalığında izlem* [28]

| Laboratuvar Çalışması | Başlangıç yaşı | Sıklık |
|---|---|---|
| **Tam kan sayımı/Retikulosit** | Tanı anında | 3 ayda 1, HU tedavisi alanlarda ayda 1 |
| **Hemoglobin düzeyi** | Tanı anında | Yılda 1 |
| **Eritrosit antijen tayini** | Tanı anında | |
| **Karaciğer ve böbrek fonksiyonları** | Tanı anında | Yılda 1 |
| **İdrar analizi** | 1 yaş | Yılda 1 |
| **HIV, Hepatit B,C** | | Transfüzyon yapılanlarda yılda 1 |
| **Pulse Oksimetre** | Tanı anında | 3 ayda 1 |
| **Akciğer fonksiyon testleri** | 5 yaş | 3 yılda 1 |
| **Uyku çalışmaları** | | Semptomatikse |
| **Göz muayenesi** | SCD-SC ise: 5 yaş<br>SCD-SS ise: 8 yaş | Yılda 1<br>Yılda 1 |
| **Transkranial Doppler** | 2 yaş | Yılda 1-2 |
| **Beyin MRI/A** | | Okul başarı zorlukları, Tekrarlayan anormal TKD bozuklukları veya nörolojik semptomların olması halinde |
| **Abdominal USG** | | Kolelitiazis semptomları var ise |
| **Kalça grafisi/MRI** | | AVN semptomları var ise |
| **Ekokardiyografi** | 10 yaş | 3 yılda 1 veya anormallik var ise daha sık |
| AVN: Avaskülernekroz, TKD: Transkranial Doppler, HU: Hidroksiüre | | |

# ORAK HÜCRE SENDROMLARINDA TRANSFÜZYON

*Prof. Dr. İlgen Şaşmaz*
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji BD Adana-Türkiye*

## ÖZET

Doğru kullanıldığında kan transfüzyonu orak hücreli anemide (OHA) organ hasarını önleyebilir ve hastaların hayatlarını kurtarabilir. Akılsızca kullanıldığında transfüzyon tedavisi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Transfüzyonlar, ya akut bir komplikasyonun tetiklediği epizodik olaylar ya da gerekli olan tıbbi girişimler için endikedir. Bu epizodik olayların aksine bazı klinik problemler dolaşımdaki orak hücrelerin uzun süreli baskılanmasını gerektirir. Strokun birincil ve strok tekrarının önlenmesi için kronik transfüzyon tedavisi gerekli olabilir. Aynı zamanda kronik ağrı, pulmoner hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili anemi tedavisinde de kullanılabilir.

Basit transfüzyon, kan değişimi ve eritrosit aferez gibi çeşitli yöntemlerin seçimi hastanın özel gereksinimlerine ve mevcut kaynaklara bağlıdır. Eritrosit aferez, yakın zamanda kronik olarak transfüzyon yapılan orak hücre hastalarında aşırı demir yükünün stabilize edilmesinde veya azaltılmasında etkili olduğu bildirilen otomatik eritrosit değişimi yöntemidir. Vücudun aşırı demiri aktif olarak atacak fizyolojik bir mekanizması olmadığından, tekrarlanan kan transfüzyonları, demirin karaciğer, kalp ve endokrin organlarda birikmesi de dâhil olmak üzere vücut demir yükünün artmasına neden olur.

Eritrosit transfüzyonu OHA yönetiminin kritik bir bölümüdür. OHA'lı herhangi bir hastaya transfüzyon yapmadan önce transfüzyon endikasyonlarını dikkatle tartmak hayati önem taşır. Strok, akut göğüs sendromu, gebelik durumlarında ve perioperatif ortamda karar vermede yardımcı olacak çeşitli kılavuzlar mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** Orak Hücreli Anemi, eritrosit transfüzyonu, HbS

## GİRİŞ

Orak hücreli anemili (OHA) hastalarda doğru olarak uygulanan transfüzyon tedavileri hastalığın komplikasyonlarından korumakta, organ hasarı gelişimini önlemekte ve yaşam süresini uzatmaktadır. Eritrosit transfüzyon tedavisi ile oraklaşmış hücrelerin yükü azaltılarak oksijen taşıma kapasitesi ve perfüzyonunu düzeltir. Ancak gereksiz transfüzyonların hafiften ağıra kadar çeşitli komplikasyonlara yol açacağı unutulmamalıdır. (1-6). Oraklaşmadan kaynaklanan komplikasyonlar, HbS içeren eritrositlerin oranıyla ilişkilidir. Bu riskler transfüzyon yoluyla HbS %'si azaltılarak en aza indirilebilir. Ancak tüm endikasyonları kapsayan tek bir % HbS hedefi yoktur. Randomize kontrollü çalışmalar, HbS ≤%30'luk bir transfüzyon hedefinin (transfüzyon yapılmaması ile karşılaştırıldığında) inme, vazo-oklüzif krizler, akut göğüs sendromu, priapizm ve yeni semptomatik avasküler nekroz insidans oranlarını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, diğer randomize çalışmalar, <%35 ve <%50 gibi daha yüksek hedefler profilaktik olarak transfüzyon yapılan gebelerde ağrı oranlarını ve ameliyat öncesi transfüzyon yapılan cerrahi hastalarda perioperatif komplikasyonları %35 ve%50 oranında azalttığını göstermiştir. Bazı gözlemsel çalışmalarda akut göğüs sendromunda %25-40'lık HbS hedefleri kullanılmıştır. (2,7,8)

Akut hastalık durumunda OHA hastaları hızla kötüleşebilir, bu nedenle yakın zamanda gerçekleşen transfüzyonlar, önceki hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve alloantikor oluşumu dâhil olmak üzere transfüzyon sorunları erkenden değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, retikülosit sayımı ve antikor taramasıyla birlikte kan grubu incelenmelidir. Özel transfüzyon gereksinimlerinin karşılanabilmesi için transfüzyon talep formunda hastanın OHA hastası olduğu açıkça belirtilmelidir (7,8).

Normalden farklı bir hastaneye başvuran hastalar için takip eden hastaneleriyle iletişime geçilmelidir. Hb, retikülosit sayısı, transfüzyon geçmişi, eritrosit fenotipi, alloantikorların genotipi ve tarihçesi öğrenilmelidir. Hasta fenotiplerinin ve/veya alloantikorlarının ayrıntılarını taşıyan bir karta sahip olmalıdır. Transfüzyonun gerekli olabileceği kritik organ komplikasyonlarının gelişmesini önlemeye yardımcı olmak için, özellikle yeterli analjezi ve hidrasyon olmak üzere OHA yönetiminin tüm yönlerine titizlikle dikkat edilmelidir. (6-9)

Transfüzyonlar komplikasyonların tedavisi veya stabilizasyonunu sağlayan akut epizodik transfüzyonlar ve gelecekteki komplikasyonlardan korunmayı sağlayan kronik proflaktik transfüzyonlar olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Tablo 1 de transfüzyon endikasyonları gösterilmiştir. OHA'lı hastalarda transfüzyon basit transfüzyon ve kan değişimi şeklinde yapılabilmektedir. Uygulanacak olan transfüzyon seçeneği hastanın klinik durumuna ve olanaklara göre seçilmektedir. (2,3,6,9)

Orak eritrositlerin viskozitesi normal eritrositlerden çok daha fazladır. Hiperviskozite riski HbS %'si ve hematokrit değerine bağlıdır. Artan viskozite oksijen dağıtımını tehlikeye atar ve oraklaşma sürecini şiddetlendirir. Normal eritrositlerin bulunması ile orak eritrositlerin viskozite etkisi azaltılsa da ortadan kaldırılmaz. Basit transfüzyon hematokritte artışa neden olur ve oksijen taşıma kapasitesindeki artış, artan kan viskozitesi ile dengelenir. Kan değişimi HbS içeren hücreleri uzaklaştırır ve kan viskozitesini azaltır. (6-9)

Transfüzyon öncesi Hb'nin kararlı duruma yakın olduğu veya başka nedenlerle yüksek olduğu durumlarda kan değişimi tercih edilir. Normal eritrositler Hb 14-16 g/dl'de maksimum oksijen taşınmasını destekler, ancak transfüzyon yapılmamış OHA hastalarında orak eritrositlerin daha yüksek viskozitesi nedeniyle 10-11 g/dl'de daha düşüktür. Bu hastalarda, HbS'de %30'un altına düşmeden, transfüzyon sonrası Hb hedefi olan 10-11 g/dl'yi aşmak akıllıca değildir (6-9)

Transfüzyon gerekiyorsa, OHA hastalarına ABO uyumlu, genişletilmiş Rh ve Kell uyumlu eritrositler verilmelidir. Klinik olarak anlamlı eritrosit antikorları varsa (mevcut veya geçmiş), seçilen eritrositler karşılık gelen antijenler açısından negatif olmalıdır. (6-9)

OHA'lı hastalara ayrıca, hemolitik reaksiyonlar ortaya çıkarsa veya karmaşık transfüzyon gereksinimleri varsa daha ileri serolojik testlere ve eritrositlerin seçimine yardımcı olabilecek genişletilmiş eritrosit antijen tiplemesi yapılmalıdır. (6-9)

OHA hastalarına sağlanan kan HbS içermemeli ve mümkün olduğu durumlarda basit transfüzyon için 10 günden eski ve kan değişimi için 7 günden eski olmamalıdır; ancak eritrosit antikorlarının varlığı kan teminini zorlaştırıyorsa daha eski eritrositler de verilebilir. Eritrositler lökosit filtrasyonu yapılmalı ve ışınlanmalıdır. Transfüzyon ile kanın oksijen taşıma kapasitesi artmakta ve oraklaşmış eritrositlerin oranı azalmakta ve klinik olarak dokularda mikrovasküler perfüzyon artmaktadır. ( 1,3,6-9)

Çoklu eritrosit alloantikorları veya nadir antijenlere karşı antikorları olan hastalar için elektif veya acil durumlarda kanın temin edilmesi zor olabileceğinden, net bir şekilde üzerinde anlaşılmış bir plana ihtiyaç duyarlar. Uygun kan sağlanmasını sağlamak için tüm klinik ekipler, hastane transfüzyon laboratuvarı ve Ulusal Kan Bankaları arasında yakın irtibat esastır. (6-9).

OHA'lı hastaları tedavi eden tüm klinisyenlerin, hızlı tanı ve yönetim sağlamak için hemolitik transfüzyon reaksiyonları riskinin farkında olması gerekir. İnceleme ve yönetim için hemoglobinopati uzmanları ve kan bankaları ile yakın irtibat gereklidir.

Transfüzyonla ilgili herhangi bir olumsuz olay veya reaksiyon uygun şekilde araştırılmalı ve yerel risk yönetimi sistemlerine ve Ulusal Hemovijilans Programlarına bildirilmelidir. (6-9)

Moleküler yöntemlerin yaygınlaşması ve uygulanmasıyla birlikte Rh tipinin belirlenmesiyle, sözde otoantikorların çoğunun aslında hemolitik reaksiyonlara neden olabilen değişken Rh alellerinden kaynaklanan Rh alloantikorları olduğu açıkça ortaya çıkmıştır.(7-10)

İster elektif ister acil olsun, transfüzyon gerektiren tüm OHA hastalarında transfüzyon öyküsü alınmalıdır. Bu, hastanın eritrosit fenotipinin ve tüm eritrosit antikorlarının (mevcut ve geçmiş) ayrıntılarını içerir. Hastaneler, transfüzyon laboratuvarlarının orak hücre hastalarına yönelik numuneleri net bir şekilde tanımlayabilmesini sağlayacak sağlam sistemlere sahip olmalıdır. Uygun kanın verilebilmesi

için klinik ve laboratuvar ekipleri arasında yakın iletişim önemlidir.(7-10)

Basit transfüzyonlar kan vizkositesini arttırır. Kan değişimi ise vizkozite artışına ve volüm yüklenmesine yol açmadan aneminin semptomlarını düzeltmektedir. Kan değişimi aynı zamanda transfüzyona bağlı demir yüklenmesi riskini de azaltmaktadır. Kan değişimi manuel olarak yapılabildiği gibi otomatize olarak aferez cihazı ile eritosit aferez şeklinde de yapılmaktadır. Ancak daha yüksek maliyete sahip olması, daha çok sayıda donör gereksinimi ve intravenöz kateter kullanımını gerektirmesi dezavantajlarıdır. Basit transfüzyon ve kan değişimi arasındaki farklar Tablo 2 de gösterilmiştir.(7-11)

## Akut Komplikasyonlarda Transfüzyon

OHA li hastalarda acil durumlarda oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ve vazookluziv komplikasyonları azaltmak için kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulabilir. Transfüzyonun birincil nedeni şiddetli aneminin (aplastik kriz gibi) etkilerini önlemek veya tersine çevirmek olduğunda basit transfüzyon tercih edilir. Kan değişimi ise kan viskozitesinde istenmeyen bir artış olmadan (ağır akut göğüs sendromu gibi) OHA komplikasyonlarında anında veya sürekli bir azalmanın gerekli olduğu durumlarda tercih edilen seçenektir. (6-9,11)

## OHA'da Ani Gelişen Ağır Komplikasyonlarda Transfüzyon

OHA'lı hastalar, doğrudan OHA'ları ile ilişkili olabilecek veya sepsis gibi başka bir faktörden kaynaklanabilecek çoklu organ yetmezliği ile akut olarak kötüleşebilir. Kan değişimi sonrasında iyileşme olduğu görülmüştür ancak bu genellikle yoğun bakım ünitesindeki destek tedaviler ile birlikte sağlanmıştır. Bu nedenle kan değişiminin tek başına etkisini açıklamak zordur. Çoklu organ yetmezliği olan hastalarda HbS <%30 ve Hb >10 g/dL hedeflenerek kan değişimi yapılmalıdır. Akut intrahepatik kolestaz karaciğer fonksiyon testlerinde hızlı bozulma ve hepatomegali ile karakterize yaşamı tehdit eden OHA komplikasyonudur. Gözlemsel veriler kan değişiminin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

OHA'de ölüm nedenleri akut göğüs sendromu, inme, sepsis ve çoklu organ yetmezliği olup bu durumlar sıklıkla hemoglobin düşüşü ile birliktedir. Transfüzyonlar doku oksijenasyonunu ve perfüzyonunu düzeltmekte ve vazo-oklüzyonu azaltmaktadır. Hayatı tehdit eden bu gibi durumlarda yapılmış kontrollü klinik çalışmalar olmamakla birlikte tıbbi yaklaşım klinik gözlemlere dayanır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda çoklu organ yetmezliği olan hastalarda agresif transfüzyon rejimlerinin organ fonksiyonlarını ve yaşam süresini düzelttiği gösterilmiştir. Yukardaki durumlarda amaç Hb S düzeyini %30'un altında tutmaktır. (1-6,)

## Akut Göğüs Sendromu

AGS, akciğer grafisinde yeni bir akciğer infiltrasyonunun eşlik ettiği ateş ve/veya solunum semptomlarıyla karakterize akut bir hastalık olarak tanımlanır. Şiddeti, kendi kendini sınırlayan hafif pnömonik hastalıktan solunum sıkıntısı sendromuna ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişebilir ve hızla ilerleyebilir. Prospektif çalışmalar, AGS'li hastaların %65 ile %72'sinin transfüze edildiğini, hem basit transfüzyonun hem de kan değişiminin klinik, radyolojik ve oksijenasyon sonuçlarındaki iyileşmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Hb değerinin 1,0 g/dL'nin başlangıç değerinin altında olduğu semptomatik AGS'de veya oda havasında oksijen satürasyonu %92'de korunamıyorsa veya oksijen gereksinimi artarsa, Hb'i 10 ila 11 g/dL düzeyine yükseltecek basit transfüzyon düşünülmelidir. Ağır hastalık belirtileri olan hastalarda (hipokside kötüleşme, solunum hızında artış, trombosit sayısında azalma, Hb konsantrasyonunda azalma, akciğer grafisinde multilober hastalık ve nörolojik komplikasyonlar gibi) veya hastalar başlangıçtaki basit transfüzyona rağmen durumu kötüleşiyorsa kan değişimi düşünülmelidir.

Yetişkin hastalarda, oda havasında yapılan arteriyel kan gazı, tedavi kararlarına rehberlik etmede yararlı olabilir ve transfüzyon endikasyonu olarak <9,0 kPa (65 mm Hg) kısmi oksijen basıncı önerilmiştir. Daha az hipoksisi olan ve hızla durumu kötüleşen hastalar için transfüzyon geciktirilmemelidir (6,11,25-28)

## Akut Strok

Uluslararası kılavuzlar, akut iskemik inme geçiren hastaların, Hb'nin 10 g/dL ve HbS'nin <%30 olmasını hedefleyerek kan değişimi ile tedavi edilmesi gerektiğini önermektedir.

Hasta iskemik strok ile gelip Hb değeri belirgin azalmış ise (6g/dL), başlangıçta basit bir transfüzyon gerekli olabilir, ardından HbS'yi <%30'a düşürmek için kan değişimi yapılabilir. Hemorajik felçte transfüzyonun etkinliğine dair çok az kanıt olmasına rağmen, kısmen beyin cerrahisi olasılığı nedeniyle bu durumda kan değişimi genellikle tavsiye edilir. (6,9-11)

## Cerrahi Öncesi Hazırlık

OHA Preoperatif Transfüzyon Grubunun yaptığı çok merkezli bir çalışmada Hb 10 gr/dL düzeyinde olacak şekilde yapılan basit transfüzyon ile Hb S'i %30'un altında tutacak kan değişimi arasında, operasyon sonrası görülen komplikasyonlar açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak kan değişimi yapılan grupta transfüzyon ile bağlantılı komplikasyonlar daha fazla görülmüştür. Genel anestezi gerektirmeyen küçük cerrahi girişimler için, girişimler öncesinde hastaların transfüzyon ihtiyacı yoktur. Komplike olmayan Hb SS'li çocuk hastalara düşük-orta riskli operasyon öncesinde hastaların hemoglobinini 10 gr/dL olacak şekilde basit transfüzyon önerilir. Uzun süre anestezi alması gereken kolesistektomi, açık kalp ameliyatı ve eklem replasmanı gibi yüksek riskli operasyon yapılması gereken ve başlangıç hemoglobin değeri yüksek olan ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise Hb S düzeyini %30'un altında tutacak şekilde kan değişimi önerilir (6,16).

Acil cerrahi durumunda transfüzyon kararı, cerrah, anestezist ve hematolog arasında dikkatli bir tartışma gerektirecektir. Pratikte klinisyenler Hb<9 g/dL olan hastalarda ameliyat öncesi basit transfüzyonu düşünmelidir. Hb değeri >9 g/dL ise, ameliyat sonrası komplikasyon ihtimaline karşı ameliyata kan hazır bulundurularak devam edilmelidir (6,16,17).

## Akut Priapism

Akut priapizmin ilk tedavisi analjezi, alfa-adrenerjik ajanlar, penis aspirasyonu veya irrigasyonudur. Akut priapizmde basit transfüzyon veya kan değişimine ilişkin randomize bir çalışma yoktur. Gözlemsel veriler, transfüzyona değişken yanıtları göstermektedir. Aspirasyon ve irrigasyona yanıt vermeyen hastalarda şant işlemleri gerekmesi ve bu işlemin genel anestezi altında yapılması nedeni ile transfüzyon endike olabilir. Şant prosedürlerinin priapizmi gidermede etkili olmadığı durumlarda Hb'nin 10 g/dL ve HbS'nin <%30 olmasını hedefleyen kan değişimi düşünülebilir. Tekrarlayan priapism atakları impotansa yol açabilir. Bu hastalara Hb S düzeyini %30 altında tutacak şekilde kronik transfüzyon koruyucu olarak yapılabilir. Bu programların süresi kısıtlı olup 6-12 ay sonunda hasta değerlendirilmelidir (6,18) .

## Gebelik

OHA'lı kadınlarda gebelik, ağrı krizleri, akciğer komplikasyonları ve enfeksiyon gibi OHA ilişkili komplikasyon riskleri anne ve perinatal ölümler, gebeliğe bağlı komplikasyonlar; fetal komplikasyonların artmasıyla ilişkilidir. (18-20).

OHA'lı gebelerde profilaktik transfüzyon rutin olarak gerekli değildir, ancak aşağıdaki durumlarda gebeler için düşünülmelidir:

OHA ile ilgili önceki veya mevcut tıbbi, obstetrik veya fetal problemler

Ağır OHA nedeni ile daha önce hidroksiüre kullanan kadınlar

Çoğul gebelik

Strokun önlenmesi veya ağır OHA komplikasyonlarının iyileştirilmesi için uzun süreli transfüzyon alan kadınlar, hamilelik boyunca düzenli transfüzyonlara devam etmelidir.

Anemisi ağırlaşan veya akut OHA komplikasyonları (akut göğüs sendromu, felç vb.) gelişen gebelerde transfüzyon düşünülmelidir.

Hedef Hb düzeyinin en az 7 g/dL ve HbS düzeyinin <%50 olması önerilir. (6-9,18)

## Kronik Transfüzyon Tedavisi

Kronik transfüzyon tedavisinde amaç, OHA'nde gelişen veya gelişebilecek olan aşağıdaki endikasyonlara göre Hb S düzeyini %30-50 arasında tutmaktır. Transfüzyonlar her 3-4 haftada bir tekrarlanır. Basit transfüzyon yapılabilmesine rağmen eritrosit aferez veya kan değişimi yapılarak demir yüklenmesi de azaltılabilir. Bu endikasyonlar;

a. İnmenin önlenmesi (Primer, tekrarlayan veya proflaktik)

b. Pulmoner hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı
c. Vital organ yetmezliği
d. Kronik, tedaviye yanıtsız dirençli ağrı
e. Kronik renal yetmezlik ile bağlantılı anemi
f. Tekrarlayan priapizm
g. Karaciğer veya böbrek transplantasyonu sonrası

Kronik anemi, komplike olmayan ağrılı kriz, enfeksiyonlar, genel anestezi gerektirmeyen minör cerrahi durumlarında transfüzyon önerilmemektedir (1-9).

## Eritrosit Transfüzyon Komplikasyonları

Eritrosit transfüzyonları ciddi sorunlara, morbiditeye ve hatta mortaliteye yol açabilir. Transfüzyonun alloimmünizasyon, aşırı demir yükü ve transfüzyonla bulaşan enfeksiyon riskleri vardır.(6-9,18)

Aynı anda çok sayıda eritrosit transfüzyonu yapılması nedeniyle OHA'lı hastalar, transfüzyon reaksiyonları açısından daha büyük risk altında olabilir. Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları ve alerjik transfüzyon reaksiyonları, eritrosit transfüzyonu alan herhangi bir hastanın yaşadığı en yaygın transfüzyon reaksiyonu türleridir. Prevalansları sırasıyla transfüze edilen 100.000 ünitede 1.000-3.000 ve transfüze edilen 100.000 ünitede 112,2'dir. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları (yaygınlık: 2,5-7,9/100.000 ünite transfüzyon), geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları (prevalans: 40/100.000 ünite transfüzyon), transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı gibi önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilecek daha az yaygın ancak daha ciddi transfüzyon reaksiyonları (yaygınlık:0,4-1/100.000 ünite transfüzyon), transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesi (prevalans 0,9/100.000 ünite transfüzyon) ve septik transfüzyon reaksiyonları (prevalans: 0,03-3,3/100.000 ünite transfüzyon) sıklıkla transfüzyon yapılan OHA hastalarında da ortaya çıkabilir. (18,21,22)

Eritrosit kan grubu antijenlerine karşı alloantikor oluşumu OHA hastalarında önemli bir komplikasyondur. OHA'li hastalarda alloantikor indüksiyonunu artıran faktörlerden biri, kan donörü popülasyonunda bulunan ancak kendi eritrostlerinde bulunmayan eritrosit antijenlerine maruz kalmalarıdır. Diğer faktörler, lökosit alt gruplarındaki immün regülasyon bozukluğu ve bunların hem, trombositler, eritrositler ve komplemana tepkisidir. Alıcının eritrosite maruziyeti sırasındaki inflamatuar durumu da hastanın alloimmünize olup olmayacağını etkileyebilir. Vazooklüzif kriz, AGS, viral hastalık veya başka bir inflamatuar bozukluk ortamında eritrosit transfüzyonu, alloimmünizasyon riskini artırabilir. (21-23)

Alloantikor oluşumunu azaltmak amacıyla, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Uzman Paneli, Amerikan Hematoloji Derneği ve İngiliz Derneğine uygun olarak eritrosit antijenlerini Rh D, C, E ve K için eşleştirmek yaygın bir uygulamadır. Hematoloji kılavuzları için (7-11) eritrosit alloimmünizasyon oranının herhangi bir profilaktik eşleşme olmadan %50 kadar yüksek olduğu ancak profilaktik eşleşmeyle önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir.(100-102). Sınırlı profilaktik eşleşmeyle (yani C, E, K), RBC alloimmünizasyon oranı %5-24 arasında değişir ve Duffy, Kidd ve S antijenlerinin eşleşmesini içeren genişletilmiş profilaktik eşleştirmeyle eritrosit alloimmünizasyon oranı %7 kadar düşük olabilir. (24,25).

OHA'li hastalarda otoantikorlar da gelişebilir. OHA hastalığına bağlı inflamasyon ve yeni antijenlere maruz kalma ile oluşan eritrosit membran değişiklikleri, otoantikor oluşumuna yatkınlığa katkıda bulunabilir. (18)

ASH kılavuz paneli diğer kılavuzlardan farklı olarak akut transfüzyon ihtiyacı olan ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu açısından yüksek risk altında olan veya çoklu veya yaşamı tehdit eden gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları öyküsü olan OHA'lı (tüm genotipler) hastalarda, immünosupresif tedavi uygulanmaması yerine immünosupresif tedaviyi önerir (şartlı etkilerle ilgili kanıtların çok düşük kesinliğine dayanan öneri). Bunlar, hastaların acil eritrosit transfüzyonu gerektiren yaşamı tehdit eden anemi yaşadığı ve uyumlu kanın bulunamadığı ve/veya hastalarda ) tekrarlayan şiddetli hemolitik transfüzyon reaksiyonları atakları öyküsünün olduğu nadir klinik durumlardır. Hematolog ve transfüzyon tıbbı uzmanı, transfüzyonla ilişkili potansiyel faydalar ve zararlar ile devam eden yaşamı tehdit eden aneminin etkisini tartmak ve tedavi seçimi için ilgili etki mekanizmalarını (IV Ig, steroidler veya rituksimab) dikkate almak için değerlendirmelidir.(9)

ASH kılavuz paneli, gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu ve devam eden hiperhemolizi olan

OHA hastalarında (tüm genotipler) immünsüpresif tedavi uygulanmaması yerine immünsüpresif tedaviyi önermektedir (etkilere ilişkin kanıtlardaki çok düşük kesinliğe dayanan koşullu öneri ). Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu transfüzyondan sonraki 21 gün içinde aşağıdaki bir veya daha fazla hastalıkla ilişkili olarak hemoglobinde önemli düşüş olarak tanımlanır. Yeni eritrosit alloantikoru, hemoglobinüri, HbS% artışının hızlanması, HbA'da transfüzyon sonrası düşüş, göreceli retikülositopeni veya başlangıca göre retikülositoz, başlangıçtan itibaren belirgin LDH artışı ve alternatif bir nedenin hariç tutulmasıdır.(9)

Hiperhemoliz hızlı hemoglobin düşüşü olarak tanımlanır, Hb transfüzyon öncesi seviyenin altına iner ve transfüzyon sonrası HbA düzeyi hızlı bir düşüş gösterir. Hayatı tehdit eden hemolizi olan hastalarda immünsüpresif tedaviye derhal başlanmalıdır. Hematolog ve transfüzyon tıbbı uzmanı immünosupresif tedavinin potansiyel fayda ve zararlarını tartışmalıdır.(9)

Birinci basamak immünosüpresif ajanlar IVIG ve yüksek doz steroidler; ikinci basamak ajan eculizumabtır. Rituximab öncelikle daha fazla transfüzyon gerektiren hastalarda ilave alloantikor oluşumunu potansiyel olarak önlemek için endikedir. Steroid tedavisinin uzunluğuna bağlı olarak, vazooklüzif olayların ortaya çıkmasını önlemek için tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Hastalarda devam eden hemoliz ile birlikte hayatı tehdit eden anemi görülmediği sürece transfüzyondan kaçınılması önerilir. İntravenöz demir ile birlikte veya tek başına eritropoietin de dâhil olmak üzere tüm hastalarda destekleyici bakım başlatılmalıdır.(9)

Kronik transfüzyon alan bireylerde aşırı demir yükü yaygın bir komplikasyondur. Sıklıkla kronik basit transfüzyon alan bireylerde görülür. Her 4 haftada bir 10 ila 15 mL/kg eritrosit alan OHA hastaları için yaklaşık net demir yükü 0,25 ila 0,42 mg/kg/gündür. Demir yükünü azaltmak için transfüzyon öncesi kısmi manuel değişimi veya flebotomi yapılabilir. Kısmi manuel kan değişimi basit transfüzyon ile karşılaştırıldığında net demir yükünü %15 ile %20 oranında azaltır. Kan değişimi ise basit transfüzyonla karşılaştırıldığında net demiri yaklaşık %85 oranında azaltabilir.(26)

Hastalar aşırı demir yükü açısından izlenir ve tedavi edilir. Kronik olarak transfüzyon yapılan OHA hastaları en az 3 ayda bir serum ferritini ile aşırı demir yükü açısından düzenli olarak izlenmelidir. Ancak ferritin, ağrılı bir krizden sonra haftalarca yüksek kaldığı için aşırı demir yükünün güvenilmez bir göstergesidir. (27) Ayrıca şelasyon tedavisiyle ferritindeki değişiklikler, hepatik demir seviyelerindeki değişiklikler önemli olduğunda bile mevcut olmayabilir.(28) Bu nedenle, şüpheli veya belgelenmiş transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için, karaciğerdeki demir konsantrasyonunun, onaylanmış, invaziv olmayan manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi ve 1-2 yılda bir testin yapılması önerilmiştir (9, 11).

Kan değişiminin net demir yükünü önemli ölçüde azaltmasına rağmen, serum ferritini ve/veya karaciğer demir içeriği (LIC) ile aşırı demir yükünün izlenmesi hayati önem taşımaktadır. Fasano ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, kan değişimi yapılan OHA'li hastalarda serum ferritin ve LIC düzeylerinin yükseldiği gözlemlendi.(26)

Tüm OHA hastaları hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır; eğer transfüzyon yapılıyorsa, transfüzyonla bulaşan virüsler için yıllık testler yapılmalıdır. Başvuru sırasında viroloji testleri [hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV)] yapılmalı ve önceki veya ileriye dönük planlanan transfüzyonlara bakılmaksızın tüm OHA hastalarına hepatit B aşısı yapılmalıdır. Düzenli transfüzyon alan OHA hastaları her yıl hepatit B, hepatit C ve HIV açısından taranmalıdır.(6-9)

Sonuç olarak eritrosit transfüzyonu OHA yönetiminin kritik bir bölümüdür. OHA'li herhangi bir hastaya transfüzyon yapmadan önce transfüzyon endikasyonlarını dikkatle tartmak hayati önem taşır. Strok, AGS, gebelik durumlarında ve perioperatif ortamda karar vermede yardımcı olacak çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Ancak bu kılavuzlar da kanıtların sınırlı kaldığını ve en iyi uygulamaları belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

***Tablo 1.*** *OHA'de transfüzyon endikasyonları (3)*

| Endikasyon | Transfüzyon tipi |
|---|---|
| **Akut transfüzyon endikasyonları** | |
| Semptomatik anemi:, aplastik kriz, akut splenik sekestrasyon | Basit transfüzyon |
| Akut klinik strok veya TIA | Kan değişimi |
| Acut hepatik sekestrasyon / intrahepatik kolestaz | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| AGS | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| Akut multiorgan yetmezliği | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| Preoperatif (1 saatten uzun ve genel anestezi gerektiren cerrahiler) | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| Gebelik* | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| **Kronik transfüzyon endikasyonları** | |
| Primer strok korunma | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| Sekonder strok korunma | Basit transfüzyon veya kan değişimi |
| Tekrarlayan VOC | Basit transfüzyon veya kan değişimi |

*Yüksek riskli gebelik, ağır veya sık OHA ilişkili komplikasyon geçiren gebeler

***Tablo 2.*** *Basit transfüzyon veya kan değişimi karşılaştırılması (3)*

| | Basit Transfüzyon | Kan değişimi |
|---|---|---|
| Tanım | • Hastadan kan alınmadan donör kanının infüzyonu | Donör kanının infüzyonu sırasında veya kısa bir süre öncesinde hasta kanının alınması<br>• Kısmi veya total olabilir<br>• Manuel olarak veya aferez yoluyla yapılabilir |
| Endikasyon /öneri | • Akut anemi | |
| | • Akut komplikasyonlar | • Basit transfüzyona yanıtsız ağır AGS<br>• Hb değeri ≥9 g/dlolan akut komplikasyonlar<br>• HbS yüzdesinin azaltılmasını gerektiren durumlar (strok/strokun önlenmesi) |
| Potansiyel riskler ve/veyakısıtlamalar | • Hipervizkozite<br>• Demir yüklenmesi | • Demir yüklenmesi (daha az sıklıkta)<br>• Özel ekipman ve eğitimli personel gerektirir<br>• Pahalı (basit transfüzyona göre) |

## KAYNAKÇA


1. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. The management of sickle cell disease. 4th ed. NIH Publication No.02-2117. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002.
2. Heeney MM, Ware RE. Sickle cell disease In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look TA eds. Hematology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2014;675-714.
3. Han H , Hensch L, Tubman N. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 Dec 10;2021(1):696-703. doi: 10.1182/hematology.2021000307.PMID: 34889416
4. Inati A, Mansour AG, Sabbouh T, et al.Transfusion therapy in children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39(2):126-132.
5. Rees DC, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2018;180(4):607-617.
6. Howard J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):625-631. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.625.

7. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. Br J Haematol 2017;176:179-191.
8. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. Br J Haematol 2017;176:192-209.
9. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv 2020;4:327-55.
10. Sippert E, Fujita, CR, Machado D et al. (2015) Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease. Blood Transfusion, 13, 72–77.
11. Management of Sickle Cell Disease: Recommendations from the 2014 Expert Panel Report Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. J.JAMA. 2014 Sep 10;312(10):1033-48. doi: 10.1001/jama.2014.10517.PMID: 25203083.
12. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, et al. BCSH Committee. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. Br J Haematol. 2015;169(4):492-505.
13. Emre U, Miller ST, Gutierez M, et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. J Pediatr. 1995;127(6):901-904.
14. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al; National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. N Engl J Med. 2000;342(25):1855-1865.
15. Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL,et al. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(6):1060-1063.
16. Vichinsky EP, Luban NLC, Wright E, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. N Engl J Med 1995 27;333(4):251-253.
17. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomized controlled multicenter clinical trial. Lancet. 2013;381:930-938.
18. Tanhehco YC, Shi PA, SchwartzJ. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Ann Blood. 2022;7:9 1-13.
19. Oteng-Ntim E, Ayensah B, Knight M, et al. Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK--a national cohort study comparing sickle cell anaemia (HbSS) with HbSC disease. Br J Haematol 2015;169:129-37.
20. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. Blood 2015;125:3316-3325.
21. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet 2016;388:2825-2836.
22. Zhang D, Xu C, Manwani D, et al. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. Blood 2016;127:801-809.
23. Yazdanbakhsh K, Shaz BH, Hillyer CD. Immune Regulation of sickle Cell Alloimmunization. ISBT Sci Ser 2017;12:248-253.
24. O'Suoji C, Liem RI, Mack AK, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia in the era of extended red cell typing. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1487-1491.
25. Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). Transfusion 2011;51:1732-1739.
26. Fasano RM, Leong T, Kaushal M, et al. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. Transfusion. 2016;56(7):1707-1715
27. Porter J. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload Am. J. Hematol.2007;82:1136–1139.
28. Vichinsky, E., Onyekwere, O., Porter, J., et al. Deferasirox in Sickle Cell Investigators. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. British Journal of Haematology, 2007;136, 501-508

**Yazışma Adresi**
Prof. Dr. H. İlgen Şaşmaz
Çukurova Universitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Turkiye
e-mail:ilgen@cu.edu.tr

# ORAK HÜCRE SENDROMUNUN KOMPLİKASYONLARI

*Prof. Dr.Joan-Lluis Vives Corrons MD*
*Emeritus Prof. University of Barcelona*
*Red Blood Cell and Hematopoietic Disorders Research*
*Institute for Leukaemia Research Josep Carreras*
*Rare Anaemias & Ektacytometry Unit*
*Clinical Centre for Ambulatory Medicine*
*Còrsega 209.08036-Barcelona-İspanya*

## ÖZET

Orak hücre anemisi (OHA) hemoglobin S (HbS) adı verilen anormal bir hemoglobinin neden olduğu karmaşık bir genetik hastalıktır. HbS, kan damarlarını tıkayabilen ve çeşitli organ ve dokulara zarar verebilen sert, şekilsiz kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna yol açarak çok yönlü ve kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı gerektiren çok çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Genetik danışmanlık ve psikososyal destek hastanın yaşamı boyunca önemlidir ve rutin klinik ziyaretler, izleme ve müdahale için esastır. OHA komplikasyonlarının yönetimi, ağrı yönetimi, kan nakilleri ve organa özgü müdahaleler ile devam eden araştırmalar ve daha iyi hasta sonuçları için umut sunan terapötik ilerlemeler dâhil olmak üzere kapsamlı bir yaklaşımı içerir. Kapsamlı bakımın sağlanması için multidisipliner ekipler gereklidir ancak bu tür ekipler her bölgede mevcut olmayabilir. Hastalar enfeksiyonun önlenmesi, ağrı yönetimi ve komplikasyonların erken tespiti konusunda eğitilmelidir. Folik asit alımı ve belirli tetikleyicilerden kaçınmak gibi önleyici tedbirler de çok önemlidir. Bu makale OHA ile ilişkili 13 ana komplikasyona genel bir bakış sunmaktadır: 1. Ağrılı vazo-tıkayıcı krizler (VOC) 2. Hemoliz ve anemi, 3. Enfeksiyonlar, 4. Akut göğüs sendromu (ACS), 5 İnme, 6. Dalak sekestrasyon krizi,7. Parvovirüs B-19 enfeksiyonuna bağlı aplastik kriz, 8. Çoklu organ yetmezliği ile birlikte organ hasarı, 9. Bacak ülserleri, 10. Priapizm, 11. Görme sorunları ve hatta körlükle birlikte retinopati.12. Pulmoner hipertansiyon ve 13. Kronik anemiye bağlı Büyüme ve Gelişmenin Gecikmesi.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre anemisi, komplikasyonlar

## GİRİŞ

Orak hücre anemisi (OHA) olarak da bilinen orak hücre sendromu, vücuttaki çeşitli organ ve sistemleri etkileyen çok çeşitli komplikasyonlara yol açabilen karmaşık ve çok yönlü bir hastalıktır. Bu komplikasyonlar, bu duruma sahip bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Bununla birlikte, klinik belirtiler yalnızca genetik duruma bağlı olmadığından, OHA'yı yönetmek, düzenli tıbbi bakım, ağrı yönetimi, enfeksiyonun önlenmesi ve bu bozuklukla ilişkili spesifik komplikasyonları ele alan destekleyici tedavileri içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Araştırmalar ve tıbbi gelişmeler, orak hücre sendromlu bireylerin prognozunu ve yaşam kalitesini iyileştirmeye devam ederek gelecek için umut sunuyor (1).

OHA, HbS adı verilen ve kromozom 11'de bulunan HBB genindeki bir mutasyondan kaynaklanan anormal bir hemoglobinin (Hb) varlığına bağlıdır. Gen defekti, β-globin geninin 6. pozisyonda glutamatla(Glu) valinin (Val) yer değiştirmesi ile sonuçlanan tek bir nükleotid mutasyonudur Hemoglobin (Hb) normalde oksijeni akciğerlerden tüm vücut dokularına taşır ve normal Hb'li (HbA) kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) diskoid şekillidir ve deforme olabilir. Yaklaşık 120 gün boyunca kan damarlarında kaymalarını sağlar. SCD'li hastalarda anormal HbS birbirine yapışır ve uzun, çubuk benzeri yapılar oluşturur. Bu yapılar, RBC'lerin orak şekline (orak hücreler) bürünerek sertleşmesine ve şekilsizleşmesine neden olarak tıkanmalara ve komplikasyonların kaynağı olan hayati organ ve dokulara zarar vermesine neden olur. Bu bölümde

orak hücre sendromuyla ilişkili sayısız komplikasyonu inceleyeceğiz.

Avrupa'da yenidoğan taramasının uygulanması, özellikle pnömokok aşısı ile aşılamadaki gelişmeler ve profilaktik ve tedavi edici antibiyotiklerin kullanılması nedeniyle erken çocukluk döneminde OHA den ölüm oranları %95 oranında azalmıştır (2)

Yetişkinliğe kadar hayatta kalma oranının artması kesinlikle bir ilerleme olsa da, OHA'li kişiler aynı ırktaki akranlarına göre çok daha genç yaşta ölmektedir ve genel ortalama hayatta kalma süresi 58 yıldır. Yaşamlarının ikinci ve üçüncü dekatındaki ergenler ve genç yetişkinler, daha yüksek oranda OHA ile ilişkili komplikasyon ve daha yüksek sağlık bakım maliyetleriyle birlikte önemli morbiditeye maruz kalmaktadır (3). Bu kısmen, bu genç yetişkin hastaların daha az transfüzyon aldığını ve pediatrik bakımdan yetişkin bakımına geçiş sırasında bu tür tedavilere uygun olduklarında hidroksiüre ve/veya şelasyon tedavisi alma olasılıklarının daha düşük olduğunu gösteren gözlemlerden kaynaklanmaktadır (4)

En yaygın ölüm nedeni, azalan sırayla kardiyak, solunum, böbrek, enfeksiyöz, nörolojik, gastrointestinal ve hepatobiliyer hastalıklardır ve 1 yaşından önce hemolize bağlı ciddi anemi, lökositoz, böbrek yetmezliği, tekrarlayan akut göğüs sendromu atakları, düşük Hb F konsantrasyonu ile daktilit birlikte kötü sonucun temel bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir (5). OHA'nin ilk belirtileri doğumdan birkaç ay sonra HbS düzeyi yükseldiğinde beklenebilir. Daha az şiddetli orak hücre bozukluklarında klinik problemler yaşamın ilerleyen dönemlerinde gelişebilirken, OHA anemi ve çoklu organ hasarı ile karakterize edilen ancak akut ağrılı ataklarla noktalanan kronik bir hastalıktır. Bu rastgele krizler değişken şiddettedir ve aşağıdakiler gibi farklı faktörler tarafından tetiklenir.

## OHA'NIN KLİNİK KOMPLİKASYONLARI

Daha önce de belirtildiği gibi OHA, ağrılı vazotıkayıcı krizlerle ilişkili kronik hemolitik anemi, damar hastalığına bağlı ilerleyici organik hasarlar, enfeksiyonlar ve göğüs, dalak ve böbreği etkileyen ciddi komplikasyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır (7). SCD'nin en önemli komplikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

### 1. Vazo Okluziv Kriz

Vazo okluziv krizler (VOC), OHA'nın ayırt edici özelliğidir ve küçük kan damarları boyunca ilerleyen orak hücrelerin sıkışıp kılcal damarları tıkayarak doku hasarına ve ağrıya yol açması sonucu ortaya çıkan ağrılı ataklardır (8).

Ağrı, OHA'nın en sık görülen komplikasyonudur ve OHA'lı kişilerin acil servise veya hastaneye gitmesinin en önemli nedenidir. Vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ancak genellikle ellerde, ayaklarda, göğüste ve sırtta görülür. Bebekler, Hb F düzeylerinin yüksek olması nedeniyle yaşamın ilk aylarında bu krizlerden korunur.

Ağrı krizi aniden başlayabilir, hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve uzun süre devam edebilir. Aniden gelen ve kısa süreli olan ağrıya akut ağrı denir. Kronik ağrı günlük, 6 aydan uzun süren ağrıdır. OHA'lı kişiler akut ağrı, kronik ağrı ve/veya her ikisini de yaşayabilir. Ağrının ilk atağı genellikle el ve ayaklardaki küçük kemiklerdeki daktilittir ve çocukların yaklaşık %50'sinde bu belirti 2 yaşında ortaya çıkar. Ağrının sıklığı ve şiddeti değişkendir; Hastaların 1/3'ü ağrı krizi yaşamazken, %1'i yılda 6'dan fazla atak geçirmektedir. Ağrı krizleri konsültasyonların %50 ila %60'ını ve hastaneye yatışların %60 ila %80'ini temsil eder. Opioidler bazen ağrıyı azaltmak için kullanılan bir ilaç sınıfıdır. OHA hastası ağrı yönetim planı için konu uzmanı ile görüşülmelidir.

### 2. Hemoliz

OHA, RBC'lerin yok olmasına neden olarak anemi ve sarılığa yol açabilir. Hemoliz hastalığın belirgin bir özelliğidir (9). OHA de hemolizin varlığı hem indirekt hem de direkt yöntemlerle belgelenmiştir. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi, retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi, plazma hemoglobin ve serum laktik asit dehidrojenaz (LDH) değerlerinde yükselme hemolitik hastalığı gösterir.

Hemolizin ilk sonucu anemidir; bu, orak hücrelerin vücudunuzun onları yenileyebileceğinden daha hızlı ölmesi (hemoliz) durumunda ortaya çıkan başka bir yaygın komplikasyondur. Bu, vücut organlarınızın oksijen almasını zorlaştırarak yorgunluğa, halsizliğe

ve baş dönmesine neden olur. Ayrıca hızlı bir kalp atışı olur ve nefes almada zorluk yaşayabilirsiniz. Anemi aynı zamanda çocukların büyümesini de zorlaştırır.

Anemi şiddetliyse kan nakli yardımcı olabilir. Ancak bunları sık sık alırsanız, kanınızda çok fazla demir bulunabilir ve bu da aşırı demir yüklenmesine ve beraberinde kalp, karaciğer ve pankreas hasarına neden olabilir. Çocuklar hemoliz ve anemi nedeni olarak dalak sekestrasyonuna özellikle eğilimlidir. Bu, orak hücrelerin dalaktaki kan akışını bloke etmesi ve dalağın ağrılı ve büyümesine yol açması durumunda meydana gelir. Bazı çocuklar çok fazla semptom göstermez, ancak diğerleri kendilerini zayıf, uykulu veya halsiz hisseder, cildi veya dudakları soluktur, , karnının sol tarafında ağrı vardır ve hızlı kalp atışı yaşar.

## 3. Enfeksiyonlar

OHA hastalarının, özellikle de bebek ve çocukların zararlı enfeksiyonlara, özellikle de kapsüllü bakteri pnömokok (pnömoni), hemofilus (grip) ve meningokok (menenjit) kaynaklı enfeksiyonlara yakalanma olasılıkları daha yüksektir. Pnömoni, OHA'li bebek ve küçük çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir ve tedavilerinin bir parçası olarak düzenli kan nakli gerektiren hastalar da viral hepatit açısından yüksek risk altındadır.

Bu artan enfeksiyon riski, fonksiyonel aspleni ve bozulmuş bağışıklık fonksiyonundan (plazma komplemanı ve/veya opsonizasyon bozukluklarının varlığı) kaynaklanmaktadır. HbSS ve HbSβ0'lı hastaların %80'inde yaşamın 1. yılından önce fonksiyonel aspleni ve 5. yılda dalak fonksiyonunun tamamen kaybı (otosplenektomi) vardır. Ölümcül invaziv pnömokok hastalığı riski yaşamın ilk 5 yılında çok yüksektir ve ayrıca staph aureus enfeksiyonları, viridian streptokok, E. Coli ve Salmonella riskinde artış vardır.

Semptomlar enfeksiyonun türüne göre değişebilir ancak ateş ilk işaret olabilir. Bir enfeksiyon, OHA'li kişiler için yaşamı tehdit edici olabilir ve enfeksiyona sahip olabileceklerini düşündükleri takdirde tedavi için derhal acil servise veya hastaneye gitmelidirler. OHA'li çocuklar ve yetişkinler, grip aşısı da dâhil olmak üzere önerilen tüm aşıları yaptırmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, OHA'li hastalar belirli enfeksiyonlar açısından "yüksek riskli" olarak kabul edilir ve özel bir aşılama programına uymaları gerekir. Ayrıca 5 yaş altı çocuklara her gün penisilin (ya da doktor tarafından reçete edilen başka bir antibiyotik) verilmesi tavsiye edilir.

## 4. Akut Göğüs Sendromu

Akut göğüs sendromu (ACS), OHA'li hastalarda akciğer hasarına, nefes alma zorluğuna ve vücudun organ ve dokularında düşük oksijene neden olabilen, sık görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu ciddi pulmoner komplikasyon, OHA de önde gelen mortalite nedenidir (10) ve göğüs röntgeninde kolaylıkla tespit edilebilen ateş, solunum sıkıntısı, ağrı, hipoksemi ve akciğer infiltrasyonları ile karakterizedir. ACS, orak hücreler kanın ve oksijenin akciğerlere ulaşmasını engellediğinde ortaya çıkabilir. Ya da atipik bakteriyel enfeksiyon (mikoplazma ve klamidya), virüsler ve uzun kemik enfarktüsünden kaynaklanan pulmoner yağ embolilerinden kaynaklanabilir. Çocuklarda ACS'ye genellikle bir enfeksiyon neden olur. En yüksek insidans ilk on yılda, 1 ila 7 yaş arasında görülür. Üstelik hastaların %30'undan fazlası en az 1 atak geçirmektedir ve çocuk ölümlerinin en önemli ikinci nedenidir. ACS, pnömoniye benzer belirti ve semptomları olan (ateş, göğüs ağrısı, öksürük ve nefes almada zorluk) tıbbi bir acil durumdur ve tedavisi multidisipliner bir ekip gerektirir.

## 5. İnme

İnme veya serebral vasküler atak (CVA), merkezi sinir sistemi hasarıdır ve önemli bir morbidite nedeni olarak kabul edilen ciddi bir OHA komplikasyonudur (8,11). OHA 'de felç normal popülasyona göre 300 kat daha sık görülür ve maksimum görülme sıklığı 2 ila 8 yaş arasında ve 50 yaşın üzerindedir. 2 ila 10 yaş arasındaki çocukların %10'unda klinik enfarktüs görülürken, %17'sinde internal karotid ve orta serebral arterlerin tıkanmasıyla ilişkili sessiz enfarktlar görülür. Orak hücreler bir kan damarına sıkışıp beyne giden kan akışını bloke ederse, beynin düzgün çalışması için ihtiyaç duyduğu oksijeni almasını zorlaştırırsa felç meydana gelebilir. OHA li çocukların yaklaşık %10'unda semptomatik felç olur. Orak hücre anemisi olan çocukların 2 yaşından başlayarak 16 yaşına kadar her yıl Transkraniyal Eco Doppler ultrason (TCED) adı verilen özel bir muayene türü yaptırmaları öne-

rilir. Bir TCD, yüksek felç riski taşıyan çocukları tanımlayabilir. Bu, felç riskini %0,5 ila %1'e düşürür. Ancak orta serebral arterdeki kan hızı 200 cm/sn'nin üzerindeyse risk %10-13'e çıkar. HbS'yi %30'un altında tutmak için her 3-4 haftada bir periyodik transfüzyonlarla beyin enfarktüsü önlenebilir. Bir hasta kalp krizi geçirdiğinde tekrarlama riski %50'dir.

İnmenin bazı belirtileri veya semptomları şunları içerir: Özellikle vücudun bir tarafında ani uyuşukluk veya güçsüzlük, ani kafa karışıklığı veya konuşmayı anlamada zorluk, bir veya her iki gözde ani görme güçlüğü, ani yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge kaybı veya bilinen bir nedeni olmayan koordinasyon kaybı ve ani şiddetli baş ağrıları. Sessiz felç, herhangi bir belirti veya semptom olmadan meydana gelen bir felçtir. Sessiz felç geçiren kişi felç olduğunun farkında olmayabilir ve bu durum ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) olarak bilinen bir görüntüleme testi kullanılarak tespit edilebilir. Sessiz bir felç beyin hasarına yol açabilir.

## 6. Dalak Sekestrasyon Krizi

Yaşamın 2. veya 3. ayında başlarlar ve yüksek mortalite gösterirler. Tekrarlama oranının ilk ataktan sonra %50 olduğu tahmin edilmektedir ve çocukların %30'unda 6 yaşından önce ortaya çıkabilmektedir. Dalakta ani bir büyüme (splenomegali) olduğunda hipovolemik şokla ilişkili hayati bir acil durum durumu yaratırlar. Bu nedenle hastanın ailesinin bu atakların önlenmesine yardımcı olacak şekilde eğitilmesi hayati önem taşımaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, HbSS ve HbSβ0'lı hastaların %80'inde 1 yaşından önce fonksiyonel aspleni vardır ve 5 yılda oto splenektomi tamamlanır, ancak HbSC ve HbS β+'lı hastalar yaşamları boyunca dalak sekestrasyon riski altındadır.

## 7. Aplastik Kriz

Aplastik kriz (AC), eritropoezi ve dolayısıyla kemik iliğinde RBC üretimini bloke eden parvovirüs B-19 enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Bu, çok düşük hemoglobin konsantrasyonu ve retikülosit değerleri ile ciddi, rejeneratif olmayan anemiye yol açar.

## 8. Organ Hasarı

OHA 'de lokal kan akışında azalma olduğu için kalp, akciğer, böbrek ve dokularla ilgili sorunlar, bu organlara yeterli oksijenin ulaşmaması nedeniyle ortaya çıkabilir. Buna göre bu durum yaşamı tehdit eden çoklu organ yetmezliğine ve uzun vadeli sağlık sorunlarına yol açabilir. Semptomlar etkilenen organ(lar)a bağlı olarak farklı olabilir ancak bazı semptomlar şunları içerebilir: Nefes almada zorluk, düzensiz kalp atışı, bulantı, ellerde ve ayaklarda şişlik ve sarılık (12)

## 9. Bacak Ülserleri

Bacağın alt kısmındaki kan dolaşımının zayıf olması nedeniyle OHA'li bireylerde kronik bacak ülserleri gelişebilir. Bu ülserler genellikle ağrılıdır ve iyileşmesi zordur, bu da yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Bacak ülserleri erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Travma, enfeksiyon, iltihaplanma (şişlik) gibi çeşitli faktörlerin birleşimi, bacaklardaki en küçük kan damarlarındaki lokal zayıf kan akışında ülserlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir.

## 10. Priapizm

Penisteki orak RBC'ler, priapizm olarak bilinen kalıcı ve sıklıkla ağrılı bir ereksiyona neden olabilir. Kekemelik priapizmi olarak da bilinen, kısa süreliğine tekrarlanan epizodlar birkaç dakikadan üç saate kadar sürebilir. Uzamış priapizm, 2 saatten fazla süren bir bölümdür. Priapizmin 2 saatten fazla sürmesi durumunda tıbbi tedaviye başvurmak önemlidir. Zaman içinde tekrarlanan ataklar ve gecikmiş tedavi kalıcı hasara ve erektil disfonksiyona neden olabilir (13)

## 11. Retinopati

Orak hücreli retinopati, kısmi görme kaybına ve ciddi vakalarda körlüğe yol açabilen bir göz rahatsızlığıdır. Bunun nedeni, göz retinasının ince damarlarındaki kan akışının engellenmesidir ve hasta aniden görme sorunları yaşayarak kalıcı körlüğe yol açar. Tıkanma gözün herhangi bir yerinde meydana gelebilir, ancak en yaygın olanı retinanın kan damarlarındaki tıkanıklıktır (retinopati).

## 12. Pulmoner Hipertansiyon

OHA'li hastalar, akciğerlerdeki yaşamı tehdit edebilen yüksek kan basıncı açısından genel popülasyona göre daha fazla risk altındadır. Pulmoner hipertansiyon, akciğerlerdeki kan damarlarının daralması ve sertleşmesiyle pulmoner arterlerde ortaya çıkan ve basıncın artmasına neden olan nadir bir OHA komplikasyonudur. Bu, kalbin sağ tarafını zorlayarak kalp yetmezliğine yol açabilir.

Akciğerlerde yüksek tansiyonun bazı belirti ve semptomları arasında nefes almada zorluk, yorgunluk, göğüste rahatsızlık veya ağrı, ayak bileklerinde, bacaklarda veya karında (göbek) ödem ve sersemlik veya baş dönmesi sayılabilir.

## 13. Gecikmiş Büyüme ve Gelişme

Orak hücre sendromlu çocuklar, kronik anemi ve sık görülen hastalıklar nedeniyle büyüme ve gelişmede gecikme yaşayabilir. Bu zorlukların üstesinden gelmeye yardımcı olmak için doğru beslenme desteği ve düzenli tıbbi bakım şarttır.

# KOMPLİKASYONLARIN KLİNİK YÖNETİMİ

Tüm bu komplikasyonlar karmaşıktır ve prevalansları oldukça değişkendir. Bu nedenle, OHA hastalarının en iyi tanı, takip ve tedavisi için gerekli tüm hizmetlerin yalnızca tek bir sağlık hizmeti sağlayıcısı (HCP) ve çok disiplinli bir sağlık ve sosyal hizmet ekibi tarafından sunulması pek mümkün değildir. Yerel merkezlerle ağ oluşturma, gerektiğinde uzman erişimi ve denetimi de dâhil olmak üzere eksiksiz bir hizmet yelpazesi sunmak için en uygun olanıdır. Ancak gerçekte böyle bir sağlık kuruluşu olan HCP, gelişmiş ülkelerde bile nadiren mevcuttur ve bakımın büyük bir kısmı danışma veya telefon/internet iletişimi yoluyla , OHA konusunda uzman olan ve bizzat yardıma hazır yerel bir ekip veya klinisyenler tarafından hastanın evine yakın bir yerde sağlanmalıdır. Her ne olursa olsun, sağlığın korunması ve akut hastalık olaylarının önlenmesi açısından faydalı genel önlemlerden başlayarak hastaların enfeksiyonun önlenmesi, ağrı yönetimi ve komplikasyonların erken tespiti konusunda eğitilmesi son derece önemlidir. Bu önlemler aşırı efordan, aşırı sıcaklıklardan, hipoksiden kaçınmayı ve yeterli su alımını sürdürmeyi içerir. Folik asit alımıyla megaloblastik eritropoezi önlemek her zaman uygundur (6, 12).

OHA komplikasyonlarının yönetimi, ağrı yönetimi, kan transfüzyonları ve olası organa özgü müdahaleleri içeren çok yönlü bir yaklaşımı içerir. Araştırmalardaki ilerlemeler, SCD hastaları için tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasına ve klinik sonuçların iyileşmesine yol açmıştır (14). Orak Hücre Hastalığının komplikasyonlarını anlamak, bu genetik bozukluktan etkilenen kişilerin yaşamlarını iyileştirmek için çalışan sağlık hizmeti sağlayıcıları ve araştırmacılar için önemlidir (15,16). Buna göre, SCD hastalarının yönetimi, çocukluktan yetişkinliğe kadar önleme programları, iyileştirici prosedürler ve semptomatik ve psikososyal müdahaleleri içeren 7 temel konuyu içermelidir (Tablo 2). Genetik danışmanlık ve psikososyal destek, gelişimin tüm aşamalarında ve yetişkinliğe geçişte çok önemlidir. Aynı zamanda rutin klinik ziyaretler, kriz olaylarını ayırt etmeye yardımcı olabilecek temel laboratuvar bulguları edinilmesine olanak sağlar. Bu, SCD'li hastaların yönetimine yönelik kilit noktalar Tablo 3 de özetlenmiştir.

# KAYNAKÇA


1. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. J Hematol Oncol 2022; 15: 20
2. European Network for Rare and Congenital Anemias (ENERCA) Recommendations for Centres. of Expertise in Rare Anemias. A White Book. Prodrug Multimedia, S.L. 2014. ISBN: 978-84-939018-8-2.
3. Azar S, Wong TE. Sickle Cell Disease. A brief update. Med Clin N Am. 2017; 101;375-393
4. Blinder MA, Vekeman F, Sasane M, et al. Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60:828-835
5. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, Rigano P, Perrotta S, Voi V, Palazzi G, Fidone C, Quota A, Graziadei G, Pietrangelo A, Pinto V, Ruffo GB, Sorrentino F, Venturelli D, Casale M, Ferrara F, Sainati L, Cappellini MD, Piga A, Maggio A, Forni GL. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience. Orphanet J Rare Dis. 2019 May 30;14(1):120. doi: 10.1186/s13023-019-1099-0. PMID: 31146777; PMCID: PMC6543611.
6. De Baun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of

cerebrovascular disease in children and adults. Blood Clinical Advances. 2020; 4:1554-1588.
7. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sickle cell disease: a review for the internist. Intern Emerg Med 2019; 14: 1051–64.
8. Amanda M. Brandow, C. Patrick Carroll, Susan Creary, Ronisha Edwards-Elliott, Jeffrey Glassberg, Robert W. Hurley, Abdullah Kutlar, Mohamed Seisa, Jennifer Stinson, John J. Strouse, Fouza Yusuf, William Zempsky, Eddy Lang; American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv* 2020; 4 (12): 2656–2701. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001851
9. Kato, G., & Gladwin, M. (2009). Mechanisms and Clinical Complications of Hemolysis in Sickle Cell Disease and Thalassemia. In M. Steinberg, B. Forget, D. Higgs, & D. Weatherall (Authors), *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management* (pp. 201-224). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511596582.016
10. Wynn, R., Bhat, R., & Monagle, P. (2017). Sickle Cell Disease. In *Pediatric Hematology: A Practical Guide* (pp. 95-102). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781139942430.018
11. J. Strouse, Chapter 18 - Sickle cell disease,Editor(s): Michael J. Aminoff, François Boller, Dick F. Swaab, Handbook of Clinical Neurology, Elsevier,Volume 138,2016, pp:311-324. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00018-5
12. Montalembert M, Fester A, Colombatti R, et al. On behalf of the European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. Am J Hematol. Letter to Editor. 30 August 2010
13. Birnbaum BF, Pinzone JJ. Sickle cell trait and priapism: a case report and review of the literature. Cases J. 2008 Dec 30;1:429. doi: 10.1186/1757-1626-1-429. PMID: 19116025; PMCID: PMC2628646
14. Mañú Pereira MDM, Colombatti R, Alvarez F, Bartolucci P, Bento C, Brunetta AL, Cela E, Christou S, Collado A, de Montalembert M, Dedeken L, Fenaux P, Galacteros F, Glenthøj A, Gutiérrez Valle V, Kattamis A, Kunz J, Lobitz S, McMahon C, Pellegrini M, Reidel S, Russo G, Santos Freire M, van Beers E, Kountouris P, Gulbis B. Sickle cell disease landscape and challenges in the EU: the ERN-EuroBloodNet perspective. Lancet Haematol. 2023 Aug;10(8):e687-e694.
15. Mark T. Gladwin, Gregory J. Kato, Enrico M. Novelli. Sickle-Cell Disease MacGraw Hill Medical. 2021. ISBN 978-1-260-45859-6
16. Sociedad Española de Hematologia Pediatrica (SEOP). Enfermedad de células falciformes. Guia de práctica clínica. SEHOP-2019

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr.Joan-Lluis Vives Corrons MD
Emeritus Prof. University of Barcelona
Red Blood Cell and Hematopoietic Disorders Research
Institute for Leukaemia Research Josep Carreras
Rare Anaemias & Ektacytometry Unit
Clinical Centre for Ambulatory Medicine
Còrsega 209.08036-Barcelon-İspanya
Email: jlvives@clinic.cat

***Tablo 1.*** *OHA nin en önemli komplikasyonları*

| |
|---|
| *1. Vazookluziv kriz* |
| *2. Hemoliz* |
| *3. İnfeksiyonlar* |
| *4. Akut Göğüs Sendromu* |
| *5. İnme* |
| *6.Splenik Sekestrasyon Krizi* |
| *7. Organ Harabiyeti* |
| *8. Bacak ülserleri* |
| *9.Priapizm* |
| *10.Retinopati* |
| *11.Pulmonar hipertasniyon* |
| *12.Gecikmiş büyüme ve gelişme* |
| *13. Aplastik krizler* |

***Tablo 2.*** *OHA nin genel tedavisinde 7 önemli nokta*

| |
|---|
| *1. Orak Hücre konusunda Eğitim, bilgi ve öneri (Sağlık çalışanlarına ailelere ve hastalara)* |
| *2. Enfeksiyonların önlenmesi ve aşıların yapılması* |
| *3. Hastaları takibi* |
| • *Transkranial Doppler Tarama iizlemi le inme takibi* |
| • *Yıllık ağrılı krizlerin izlemi ile hastalık ciddiyeti* |
| *4. Kan tranfüzyonu veya Hidroksiüre ile kronik durum tedavisi* |
| *5. Akut kriz tedavisi* |
| • *Akut inme veya akut göğüs sendromunda kan transfüzyonu* |
| • *İnfeksiyonlarda antibiyotik* |
| • *Ağrılı krizlerin analjeziklerle kontrolu* |
| • *Diğerleri* |
| *6. Demir yükü takibi ve tedavisi* |
| *7. Kesin tedavi için kök hücre nakli* |

***Tablo 3.*** *Orak hücreli hastalara genel klinik yaklaşım*

| |
|---|
| *1. Yeni doğan taraması* |
| *2. Penisilin ile erken proflaksi* |
| *3. Aşılama* |
| *4. Çocukl ve erişkinlere hidroskiüre tedavisi* |
| *6. Demir şelasyonu* |
| *7. Kök hücre nakli* |
| *8.Gelişen tedaviler* |

# BÖLÜM 9

# KOMPLİKASYONLAR

# TRANSFÜZYONA BAĞIMLI β-TALASEMİDE ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR HAKKINDA GÜNCELLEME

*Vincenzo De Sanctis[1], Ashraf T Soliman[2], Shahina Daar[3], Ploutarchos Tzoulis[4], Maria Concetta Galati[5], Giuseppe Raiola[6], Mohamed A. Yassin[7]*

*[1] Coordinator of ICET-A Network (International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine) and Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy*

*[2] Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha, Qatar*

*[3] Department of Haematology, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Muscat, Sultanate of Oman & Stellenbosch Institute for Advanced Study, Wallenberg Research Centre at Stellenbosch University, Stellenbosch 7600, South Africa*

*[4] Department of Diabetes and Endocrinology, Whittington Hospital, University College London, London, UK*

*[5] Department of Oncohematology, Pugliese-Ciaccio Hospital of Catanzaro, Italy,*

*[6] Department of Paediatrics, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy,*

*[7] Hematology-Oncology Department, National Centre for Cancer Care and Research, Doha, Qatar*

## ÖZET

Sık transfüzyon ve şelasyon rejimlerinin optimizasyonu ve birçok organdaki aşırı demir yükünün değerlendirilmesine olanak tanıyan yeni görüntüleme tekniklerinin mevcudiyeti ile, transfüzyona bağlı β- talasemi (TBT), yaşam beklentisi kısa olan pediatrik bir hastalıktan, prognozu açık olan kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Bununla birlikte hepatik, kardiyovasküler ve esas olarak endokrin komplikasyonlar hâlâ ortaya çıkmaktadır. Endokrin komplikasyonlarının etiyolojisi çok faktörlüdür ve kısmen bilinmemektedir, ancak talasemide aşırı demir yükü ana faktördür. Genel popülasyondan TBT'li hastalara kadar endokrin komplikasyonlara yönelik pek çok teşhis ve tedavi yaklaşımı benimsenmiştir; ancak TBT hastalarında büyüme bozukluklarının ve endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin bazı önemli yönlerinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu güncellemenin amacı TBT'li hastalarda endokrin komplikasyonlarının seçilmiş alanlarındaki son gelişmeleri bildirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Transfüzyona bağımlı talasemi, boy kısalığı, endokrin komplikasyonlar.

## GİRİŞ

Klinik olarak β-talasemiler, klinik ve hematolojik fenotiplerin ciddiyetine göre β-transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) veya talasemi majör ve transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) veya talasemi intermedia (TI) olarak sınıflandırılabilir. Bunlar, ilgili popülasyonda hakim olan geniş yelpazedeki varyantların iki β-talasemi gen varyantının homozigot veya bileşik heterozigot durumda kombinasyonundan oluşan genotip ile ilgilidir. Bir veya daha fazla α-globin gen delesyonunun (−α3.7) birlikte kalıtımı ve XmnI polimorfizmi ile diğer polimorfizmlerin varlığı, hastalığın daha az ciddiyeti ile ilişkilidir. TBT hastalarının mevcut tedavisi, ciddi demir yükünü ve organ toksisitesini önlemek ve tedavi etmek için ömür boyu düzenli kan transfüzyonlarından (2-3 yaşından önce başlayarak) ve etkili demir şelasyon rejimlerinden oluşur. Tek iyileştirici tedavi kemik iliği naklidir ve gen terapisi henüz deneysel aşamadadır (1).

20. yüzyılın son yarısında, TBT hastalarında aşırı demir yüklenmesine bağlı komplikasyonların zararlı etkileri iyice anlaşılmıştır; Günümüzde endokrin komplikasyonlar TDT'li hastaların, özellikle de ileri yaştakilerin büyük bir kısmı için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (2,3).

Bu güncellemenin amacı TBT'li hastalarda endokrin komplikasyonların seçilmiş alanlarındaki son gelişmeleri bildirmektir.

## Boy Kısalığı Ve Büyüme Hormonu Eksikliği / Yetersizliği

Kısa boy, yaşa ve cinsiyete göre ortalama boydan iki standart sapma veya 3. yüzdelik dilimin altında veya orta ebeveyn boyunun ikiden fazla standart sapma altında olan boy olarak tanımlanır. Büyüme yüzdelik diliminden bağımsız olarak, yıllık büyüme hızının (GV) ≤ 3. yüzdelik dilimde olması, acil klinik ve laboratuvar araştırmaları gerektiren bir tehlike işareti olarak değerlendirilmelidir.

Geçmişte boy kısalığı, kronik anemi, aşırı demir yükü, ilişkili endokrin komplikasyonları [ (hipogonadizm, büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (GH/IGF-1) ekseni bozuklukları, diyabet)] ve endokrin olmayan durumlar [kronik karaciğer hastalıkları, beslenme yetersizlikleri, sırt-lomber bölgede omur gövdelerinin düzleşmesiyle birlikte vücut orantısızlığı (platispondiloz), desferrioksamin ile yoğun demir şelasyon tedavisinin bir komplikasyonu] gibi çeşitli faktörlere atfedilmiştir. (4-7). Günümüzde modern transfüzyon ve demir şelasyon protokollerine bağlılık ve demir şelatör doz aşımından kaçınılması, boy kısalığı riskini açıkça azaltmıştır ve TBT'li çocuklarda potansiyel olarak endokrin komplikasyonlarını azaltmış olabilir. Bununla birlikte olumlu sonuçların geç ergenlerde ve genç yetişkinlerde devam edip etmeyeceğini doğrulamak için gözlemlemeye ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda, beş kıtadan 74 çalışmayı içeren sistematik bir derleme ve meta-analiz [%70,2 (Asya), %16,2 (Avrupa), %6,7 (Afrika), %2,7 (Amerika), %1,3 (Okyanusya) ve %2,7 ( Multicenter)] TBT'li hastaların büyüme durumu üzerine Arab-Zozani ve ark. tarafından rapor edilmiştir. (8).

Katılımcıların genel ortalama yaşı yaklaşık 14 idi. Hastanın boyu yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre ortalamanın iki standart sapmanın altında olduğunda SS (≤ 3. centile) tanımlandı; Deneğin boyu Orta Ebeveyn Boyu'ndan (MPH) düşük olduğunda GR ve provokatif bir test sırasında GH zirvesi ≤ 5 ng/mL olduğunda GHD eksikliği tanımlandı.

SS, büyüme geriliği (GR) ve büyüme hormonu eksikliği (GHD) prevalansı sırasıyla %48,9, %41,1 ve %26,6 idi. Hem SS hem de GR prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti: sırasıyla %61,9'a karşı %50,9 ve %51,6'ya karşı %33,1. Çeşitli popülasyonlardaki hastalarda anlamlı bir fark bulunamadı.

Benzer GHD yüzdeleri (%34) Campo ve ark. tarafından da rapor edilmiştir. (9) 31 TBT'de (27 yetişkin ve 4 çocuk) ve Gagliardi ve ark. (10) 81 yetişkin TBT hastasının 18'inde (%22,2) görüldü.

ICET-A tarafından desteklenen ve 2019'da yayınlanan bir araştırmada Malezya, Mısır ve Umman'da takip edilen 202 çocuk ve ergende (<18 yaş) düşük bir BHE prevalansı (%4,5) rapor edilmiştir (11). Bildirilen tüm GHD tanıları Malezya'daki kısa boylu talasemili çocuklarda konmuştur. Ultrasensitif kemilüminesans immünometrik tahlil kullanılarak GHD tanısı için kesme sınırı <10 ng/mL idi. Geniş değişkenlik, küçük numune boyutlarına, farklı tanı protokollerine, GH salgısının değerlendirilmesi için kullanılan testlere ve kesme değerlerine ve GHD tanısı için kullanılan kriterlere bağlı olabilir.

Başka bir çalışmada, 28 TBT'den 10'unda (%35) GHD vardı ve bunların 5'i kısmi GHD idi. Tam GHD'li yalnızca bir hastada insülin büyüme faktörü -1 (IGF-1) düzeyi normaldi (12).

Çocuklarda ve ergenlerde GH replasman tedavisine değişken bir yanıt rapor edilmiştir ve yetişkinlerde kullanımının tutarlı veya net bir fayda sağlayıp sağlamadığı açık değildir (13).

Temel olarak yetişkin TBT hastalarında GHD'den şüphelenilecek iyi tanımlanmış belirti veya semptomlar yoktur.

Esasen, yetişkin TBT hastalarında GHD'den şüphelenilecek iyi tanımlanmış hiçbir belirti veya semptom bildirilmemiştir. Bu nedenle GHD'nin klinik değerlendirmesi zordur; çünkü belirti ve bulgular farklı olabilir.

Yaklaşım zahmetli ve pahalı olduğundan, tüm hastalarda incelikli, spesifik olmayan ve evrensel provokatif testler zordur (9). ICET-A, literatürdeki mevcut kanıtlara dayanarak bazı öneriler önerdi ve revize etti (14,15). Özellikle yetişkin TBT hastalarında GH salgısının aşağıdaki durumların varlığında değerlendirilmesini tavsiye etmiştir:

- Ciddi ve/veya uzun süreli aşırı demir yükü öyküsü.

- Yaş ve cinsiyete göre serum IGF-1 düzeyi <-2 standart sapmaları.
- Hipofiz bezinde önemli düzeyde demir birikmesi ve/veya bezlerde küçülme.
- Belgelenmiş dilate kardiyomiyopati.
- Şiddetli osteoporoz.

## Hipotiroidizm, Hipokortizolizm ve Hipoparatiroidizm

TBT hastalarında hipotiroidizm, birincil bez yetmezliğinin bir sonucudur veya aşırı demir yüküne bağlı olarak hipotalamus veya hipofiz bezi hasarına ikincildir. Klinik belirtilerin şiddeti genellikle tiroid fonksiyon bozukluğunun derecesini yansıtır. 10 yaşından itibaren yıllık tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T4 (FT4) düzeyinin taranması önerilmektedir (16). Belirti göstermemiş

Hipotiroidizm (SCH), periferik tiroid hormon düzeyleri normal referans laboratuvar aralığında olduğunda ancak serum TSH düzeyleri hafif yüksek olduğunda teşhis edilen asemptomatik bir durumdur. Bu durum genel popülasyonun %3 ila %8'inde görülür. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Sekonder veya santral hipotiroidizm (CH) olan hastalarda FT4 düşük ve TSH düzeyleri düşük veya uygunsuz şekilde normaldir (17). Çoğu araştırmacı subklinik formların daha yaygın olduğunu bildirmiştir (17,18).

Çeşitli derecelerde tiroid disfonksiyonu, anemik (yetersiz transfüze edilen) ve/veya zayıf şelatlı (%17) hastalarda, etkin tedavi gören hastalara kıyasla, şelatörün etkisiz dozu veya demir şelasyon tedavisine (ICT) uyumsuzluk nedeniyle daha yaygındır. (17). ICT ye uyumsuzluk, uyumlu kişilere kıyasla tiroid bozuklukları riskini 6,38 kat (%95 CI: 2,4-16,95) artırdı; bu da yeterli bir şelasyon rejiminin tiroid bezindeki aşırı demir yükünü en aza indirebileceğini düşündürmektedir (17).

TSH >10 mIU/L olan primer hipotiroidili tüm hastalar L-T4 ile tedavi edilmelidir (16,17); SCH'li hastalar için yeterli kanıt yoktur. Bazı yazarlar yoğun ICT sonrasında SCH'nin geri döndüğünü gözlemlemiştir (17).

## Hipokortizolizm

Kronik transfüzyon, hipofiz bezi ve/veya adrenal bezlerin bozulması da dâhil olmak üzere çeşitli organlarda aşırı demir yüklenmesine neden olur. Glukokortikoid sekresyonu ileri derecede baskılandığında santral adrenal yetmezliğin tanısı nispeten basittir. Ancak kısmi santral adrenal yetmezlikte (CAI) bazal kortizol düzeyi normal olabilir ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin bütünlüğünü araştırmak ve tanıyı koymak için stimülasyon testleri gereklidir.

Adrenal yetmezlik/hipokortizolizm nadir/yaygın olmayan bir endokrin komplikasyonu olarak kabul edilirken (19-21), diğer araştırmalar %13 ile %46 arasında bildirirken, bu çalışmaTDT hastalarında %61'e varan bir prevalans bildirmiş olup, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bir sıklığa sahiptir (22). Aşırı değişkenlik, popülasyonların heterojenliğine ve tanı için kullanılan yöntemlere (insülin tolerans testi, 1 µg veya 250 µg ile ACTH testi, tükürük kortizolü) atfedilebilir.

Genel olarak, kosentropin (ACTH[1-24]) stimülasyon testinden (SST) 30 veya 60 dakika sonar kullanılan analize bağlı olarak geleneksel normal kortizol yanıtının ≥18 µg/dL (≥ 500 nmol/L) veya daha düşük (14 ila 15 µg /dL; 386-413 nmol/L ) olduğu kabul edilir (21). Özetle, hastaları AI açısından değerlendirirken klinisyenlerin kendi kurumlarında kullanılan yöntemin teste özgü eşik değerinin farkında olması önemlidir. Başarısızlığın getirdiği riskler göz önüne alındığında

AI tanısı koymak için, klinik olasılığın yüksek olduğu ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) testinin sonuçsuz kaldığı durumlarda, glukokortikoidlerle klinik deneysel bir tedavi çalışması gerekli olabilir (23).

## Hipoparatiroidizm (HPT)

HPT, yüksek serum fosfor seviyeleri ve hipokalsemiye bağlı olarak çok düşük veya uygunsuz şekilde normal-düşük paratiroid hormonu (PTH) seviyeleri ile ilişkili hipokalseminin önde gelen semptomlarına sahip TBT hastalarında nispeten nadir görülen bir endokrin komplikasyonudur. Eş zamanlı magnezyum eksikliği HPT'nin klinik belirtilerini ağırlaştırabilir (24). Hipokalseminin klinik belirtileri hipokalseminin şiddet derecesine, hastalığın başlangıç yaşına ve süresine bağlıdır. Her ne kadar HPT, TBT hastalarında esas olarak yaşamın ikinci on yılından sonra rapor edilmiş olsa da, yakın zamanda yapılan bir İtalyan çalışması, şiddetli demir yükü olan ergenlik

öncesi kişilerde (ortalama yaş 11,3 yıl, aralık: 2-12 yıl) oldukça yüksek bir prevalans (%6,6) bildirmiştir. (3.631 ± 1.636 ng/mL) (25).

HPT'nin nedeni muhtemelen demir birikimi ve paratiroid bezi dokusunun toksisitesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca HPT'li TBT hastalarında serum ferritini, 1,25-dihidroksivitamin D3 değerlerinin serum seviyelerini kontrol eden Fibroblast Büyüme Faktörü 23'ün uyarıcısı olarak görev yapabilir (25,26).

Kalsiyum ve D vitamini metabolitleri şu anda tedavinin temel taşıdır. Aşırı tedavi nefrolitiazise yol açabilir, bu nedenle renal kalsiyum atılımının izlenmesi gereklidir (27).

Özetle, şiddetli demir yükü olan TBT hastalarında erken teşhis ve uygun tedavi için kalsiyum metabolizmasının taranması düşünülmelidir. Majid ve ark. (28) gelişmekte olan ülkelerde paratiroid fonksiyon bozukluğu taramasının 9 yaşından itibaren başlaması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Aşırı demir yükünün FGF-23'ün sentezi, salgılanması ve metabolizması üzerindeki etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (29).

## Glikoz Disregülasyonu

Glukoz düzensizliği (GD), sinsice gelişen ve hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu kötüleştirebilen yaygın bir bulgudur. β-TM'deki glisemik anormalliklerin patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür. Bu durum ağırlıklı olarak azalmış insülin salgılama kapasitesi ve insülin direncinin (IR) kombinasyonuna atfedilmektedir. Bu hastalar oldukça heterojen bir gruptur; bazı bireyler esas olarak insülin eksikliği sergilerken diğerleri ağırlıklı olarak IR sergiler. Ancak pankreastaki demir birikiminin toksik etkilerinden kaynaklanan, glukoz intoleransı gelişmeden önce β hücreli insülin sekresyonunda bir bozukluğun mevcut olabileceği gösterilmiştir (30,31).

TBT hastalarında GD prevalansındaki geniş çeşitlilik, hastanın yaşı, toplam ve yıllık kan tüketimi, demir yükünün derecesi, şelatör tipine dayalı şelasyon tedavisinin etkinliği ve tedaviye uyum gibi bir dizi faktöre bağlanmıştır. Aşırı demir yüküne ek olarak tanımlanmış diğer önemli risk faktörleri şunlardır: Aktif hepatit C, besin eksiklikleri, genetik faktörler ve muhtemelen splenektomi (32).

Ön hipofiz gibi pankreas hücreleri de oksidatif hasara karşı oldukça hassastır.

Pepe ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma. (32) pankreatik demir içeriğini değerlendirmek için MRI T2*'yi kullanarak, 1.079 TBT hastasından oluşan bir kohortun %88,8'inde başlangıçta saptanabilir pankreatik demir bulunduğunu tespit etti. Pankreatik demir yüklemesi erken yaşlarda bile mevcuttu ve normal glukoz metabolizması olan hastaların %82,9'unda anormal pankreas MRI vardı.

Ayrıca Meloni ve ark. (33), başlangıç MRI çalışmasının 18 aylık takibinden sonra şelatlı hastaların yalnızca %5,2'sinde pankreatik demir bulunmadığını bulmuşlardır. Sonuçlar ayrıca hepatik demirin şelasyon yoluyla uzaklaştırılmasının, depolanmış pankreatik demirin uzaklaştırılmasından önce gerçekleştiğini gösterdi.

Noetzli ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışma. (34) pankreastaki demir yükünün kardiyak demir yükünden yaklaşık 10 yıl önce geldiğini ve yetersiz şelasyonun erken bir göstergesi olduğunu kuvvetle ileri sürmektedir.

Güncel uluslararası kılavuzlar, TBT'li tüm hastaların ergenlik döneminden itibaren veya ailede diyabet (DM) öyküsü varsa 10 yaşından itibaren yıllık olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile taranmasını önermektedir. TBT popülasyonunda duyarlılığın düşük olması nedeniyle hemoglobin A1c (HbA1c) gibi diğer tarama parametreleri kullanılmamalıdır (35).

Rutin OGTT'ler en az 4 zaman noktasını (OGTT'den 0, 30, 60 ve 120 dakika sonra) dikkate almalıdır; çünkü retrospektif bir çalışmada yüklemeden sonraki 1 saatlik izole yüksek glukoz düzeyi (≥155 mg/dL; H- OGTT sırasında NGT), GD riski taşıyan TBT hastalarını tespit etmek için basit bir biyobelirteç görevi gördü (36). Ayrıca birkaç gün boyunca gerçek zamanlı sürekli glikoz izlemenin kullanılması, bu hastalarda glisemik anormalliklerin erken tanı aracı olarak ortaya çıkabilir (37).

ADA ve WHO, bozulmuş açlık glukozunun (IFG) tanısı için farklı kesme noktaları önermektedir. Ancak deneyimlerimize göre, yalnızca WHO sınıflandırmasını kullandığımızda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) vakalarının yarısından fazlasını gözden kaçırabiliyoruz. Bu tür bulgular ADA önerilerindeki daha düşük APG kesme noktasının daha iyi bir tanısal indeks görevi görebileceğini düşün-

dürmektedir (38). Aşırı demir yükü olan β-TM hastalarında IFG/IGT kombinasyonu, diyabet gelişimi için yüksek riskli bir durum oluşturur (39). Bu hastaların tedavisi yoğun şelasyon tedavisinin yanı sıra yaşam tarzı değişikliği ve oral antidiyabetik ajanları da içermelidir.

β-TM hastalarında GD'nin tanınması, bu hastaların bakımının önemli bir yönüdür; çünkü erken tanı ve yoğun şelasyon rejimi (monoterapi veya kombine) ile tedavi, insülin sekresyonunu ve glukoz metabolizmasını iyileştirebilir (40,41). Daha az şiddetli demir yükü olan hastalarda, daha sağlıklı beslenmenin benimsenmesine ve artan fiziksel aktivite düzeylerine dayanan yaşam tarzı değişiklik programlarıyla ilişkili düzenli demir şelasyon tedavisinin uygulanması prediyabeti tersine çevilebilir.

## Hipogonadizm ve Seks Steroidi Tedavisinin Potansiyel Yararları ve Riskleri

Genel olarak, hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin herhangi bir seviyesinde edinilmiş bozukluklar, klinik bir hipogonadizm sendromuna ve üreme fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir. Sekonder hipogonadizm (merkezi hipogonadizm veya HH olarak da bilinir), TBT'li hastalarda en sık görülen endokrin komplikasyondur. Bu esas olarak hipofiz bezinin demir toksisitesi nedeniyle hasar görmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum biyokimyasal olarak düşük veya uygun olmayan şekilde normal gonadotropin düzeylerinin yanı sıra düşük seks steroid düzeyleriyle karakterize edilir (42).

Ön hipofiz aşırı demir yüküne karşı özellikle hassastır ve hipofiz hücrelerine yönelik toksisite, hormon salgısının eksikliğine yol açarak HH, kısa boy, sekonder hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmle sonuçlanır. Noetzli ve ark. (43), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanarak, kronik olarak transfüzyon alan 57 hastanın 37'sinde (%66) 4 yaşındaki çocuklarda bile hipofiz demirinin saptanabilir düzeyde olduğunu gösterdi. Özellikle, çalışma HH'li hastaların hipofiz demir yükünün HH olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek ve hipofiz hacminin daha küçük olduğunu buldu. Hipofizdeki hacim kaybı da daha çok HH'ye özgüydü. Kısaca çalışma, hipofiz demirinin yaşamın ilk on yılında birikmeye başladığını ve ergenlik döneminde hızlandığını, bunun da muhtemelen ergenlerde büyümenin hızlanması nedeniyle artan transfüzyon talepleri ile ilişkili olduğunu buldu.

2017 ile 2022 arasındaki 22 çalışmanın incelendiği yakın tarihli bir incelemede hipogonadizm prevalansı %22,2 ile %82 arasında değişmektedir ve 14 Akdeniz ve Orta Doğu ülkesinden (n = 4.477, ortalama yaş: 16,5 yıl) yapılan başka bir incelemede hipogonadizm/hipogonadizmin havuzlanmış yaygınlığı/ gecikmiş ergenlik oranı %45,6 idi (44). Hipogonadizmden etkilenen hastaların oranındaki yüksek değişkenlik, etnik faktörler, tedaviye farklı erişilebilirlik ve uyum, ekonomik durum ve genetik yatkınlık ile açıklanabilir. HH gelişimine duyarlılık, genotipin ciddiyeti ile ilişkilidir; çünkü altta yatan ciddi moleküler kusurları olan hastaların yıllık kan tüketimi daha yüksek, demir yükleme oranı daha yüksek ve muhtemelen serbest radikal hasarına karşı farklı bir hassasiyete sahiptirler (45).

Hipogonadizm, hipogonadizmin tipine (birincil, ikincil veya karma) ve klinik belirtilerin yaşam dönemine (ergenlik veya genç erişkinlik) göre farklı klinik sonuçlara yol açar. Hipogonadal hastalarda hormon replasman tedavisinin (HRT) genel hedefleri esas itibariyle şunlardır (39):

1. İkincil cinsel özelliklerin ve normal cinsel işlevin gelişimini ve korunmasını teşvik etmek.
2. Ergenlik dönemindeki büyüme atılımını desteklemek.
3. Normal kemik oluşumunu ve kas kütlesini oluşturmak ve sürdürmek.
4. Hipogonadizm semptomlarını hafifletmek.
5. Hipogonadizmli ergenlerin uygun psikososyal uyumlarına yardımcı olmak.
6. Yaşam kalitesini artırmak.

Bu hedeflere ulaşmak için, yetişkin testosteron veya östrojen dozuna ulaşılıncaya kadar 2-3 yıllık bir süre içinde kademeli bir artış önerilir. Bu rejim aynı zamanda epifizlerin erken füzyonunu da önleyecektir. Progesteron, ergenlik indüksiyonundan sonra veya en az 2 yıllık tedaviden sonra kızlarda ani kanama sonrasında ergenliği sürdürmek için seks hormonu replasmanı sırasında eklenir. Geç tanı alan hastalarda puberte indüksiyonu bireyselleştirilmelidir (39, 43-45). Bu gibi durumlarda östrojen dozlarının normalden daha hızlı arttırılması düşünülebilir. Tedavi hasta memnuniyeti ve büyüme ve gelişme ölçümleri ile takip edilmektedir. Doğurganlığın

indüksiyonu ekzojen gonadotropinlerle tedaviyi gerektirir (46,47).

Araştırmacılar deneyimlerine, tercih edilen uygulama yoluna, hastanın yaşına, hormon farmakodinamiği/farmakokinetiğine ve yerel mevcudiyete bağlı olarak farklı rejimler kullandılar. Ayrıca, mevcut seks steroidleri formülasyonlarının gücü, maliyeti, tolere edilebilirliği ve yan etkileri değişkendir ve seks steroidi preparatlarının kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar esas olarak talasemili olmayan hastalardaki deneyimlere dayanarak çizilmiştir (46,47).

TBT hastalarında HRT, aşırı demir yükü, trombofilik durum (özellikle splenektomi sonrası), kronik karaciğer hastalığı, safra kesesi hastalığı, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ve kardiyomiyopati gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle son derece karmaşıktır (46,47).

Hastalara esas olarak kas içi (i.m.) depo testosteron verilir. Transdermal ve oral formülasyonlar veya i.m testosteron undekanoat . ile ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hipogonadizmli TDT kadın hastalarının çoğunluğu genellikle oral konjuge östrojen (CE), transdermal östrojen (TE) veya oral kontraseptif hap (CO) alır ve çok azı vajinal halkayı kullanır (47,48). Genç hastalara yönelik östrojen formülasyonlarının bulunmaması nedeniyle kullanımları karmaşıktır. Oral E2 ile karşılaştırıldığında, TD kullanımının teorik faydaları arasında daha fizyolojik dağıtım yolu, oral yoldan sonra gözlenen fizyolojik olmayan östrojenlerin birikimini içeren karaciğerdeki ilk geçiş etkilerinden kaçınılması ve prokoagülasyon durumuyla ilişkili etkilerden kaçınılması yer almaktadır.( 47,48).

Bu nedenle, bir rejimin başlatılması ve seçimi dikkatli bir şekilde tartılmalı ve uyumu sağlamak amacıyla toleransla belirlenmelidir. HRT'nin optimal süresi hâlâ çözülmemiş bir sorundur ve ilk endikasyon ve her hastaya özel olan fayda-risk dengesi dikkate alındıktan sonra karar verilmelidir.

Tam pubertal olgunlaşmanın indüksiyonu üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair kanıtlara rağmen, seks steroidi tedavisinin nihai boy, kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerindeki yararlı etkileri TBT'li konular çok sınırlıdır, literatürde bildirilen göreceli bilgiler ise birkaç yıl önce yayınlanan çalışmalardan alınmıştır.

Erkeklerde HRT'nin yan etkileri ve dezavantajları arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik, kemik olgunlaşmasının hızlanması, jinekomasti, eritem, inflamatuar reaksiyon, cilt tahrişi, akne, sinirlilik ve/veya çabuk öfkelenme sayılabilir (46). Ayrıca testosteron jeli kullanan hastalarda ilacın bulaşmasını önlemek için uygulama sonrasında başka kişiyle yakın cilt temasından kaçınılmalıdır.

TBT'li 424 erkekten, DM'li bir hastada (19 yaşında) testosteron tedavisi ırasında atriyal tromboz gelişti. Tedavinin 95 genç TBT hastasında bildirilen diğer yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde kalıcı ağrı ve hafif ila orta şiddette jinekomasti (%43,1) yer aldı. Depo testosteron tedavisi gören hastaların 1/3'ünde transdermal testosteron bandına lokal reaksiyonlar ve 2 hastada priapizm meydana geldi. Bir vaka raporunda TBT'li bir erkekte testosteron dozajının arttırılmasıyla eş zamanlı olarak görülen kalp yetmezliğinin ortaya çıkışı anlatılmıştır (49).

Uzun süreli HRT almakta olan splenektomili TBT'li 42 kadın hastanın 2/42'sinde ciddi yan etkiler (sağ hemiparezi ile birlikte felç ve geçici monoküler görme kaybı epizodu) görüldü. Üç hastada normal OGTT'den IGT'ye ve 1 hastada IGT'den diyabete kadar glukoz homeostazisinde bozulma görüldü. HRT kullanan kadın hastaların 3/42'sinde (%7,1) karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde hafif yükselme meydana geldi (47).

Kısaca hipogonadizm, ergenliğin başlaması ve ilerlemesi için uygun östrojen veya testosteron replasmanını gerektirir. Tedavi, hastanın beklentilerini ve tedavi hedeflerini karşılamak için doz, süre ve uygulama yoluna uygun rejimin kullanılmasıyla bireyselleştirilmelidir. TBT'de seks steroidleri tedavisinin fayda ve risklerinin etkisine ilişkin çeşitli klinik sorular hâlâ cevaplanmamıştır. Bununla birlikte, klinik deneyimimiz, HRT'ye fizyolojik yaşta başlamanın büyümeyi, kemik mineral yoğunluğunu ve hastaların refahını artırabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Tablo 1, hipogonadizmli TBT hastalarında gözlemlenen sonuçları ve Katar'da seks steroidi replasmanının kullanılmasının potansiyel yararlarını ve yan etkilerini özetlemektedir.

***Tablo 1.*** *TBT hastalarında hipogonadizmin sonuçları ve hormon replasman tedavisinin (HRT) potansiyel faydaları*

| | **TBT hastalarında hipogonadizme bağlı bulgular** | **HRT sırasında ortaya çıkan bulgular** |
|---|---|---|
| Ergenlik | Gecikmiş/olmayan ergenlik | İkincil cinsel özelliklerin gelişimi |
| Büyüme | Azalmış veya yok ergenlik büyüme atağı | İyileşmiş büyüme ve ergenlik büyüme atağı |
| Adet döngüsü | Rahim büyümesinde artış ve menstruasyonun tetiklenmesi | Rahim büyümesinde artış ve menstruasyonun tetiklenmesi |
| Kemik mineral yoğunluğu | Osteopeni ve osteoporoz | Artmış kemik mineral yoğunluğu |
| Kas kütlesi/gücü | Azalmış yağsız vücut kütlesi | Kas kütlesi/gücü azalmış yağsız vücut kütlesi Artmış LBM |
| **Refah duygusu**<br>**İyileşmiş Ruh Hali**<br>**yaşam kalitesi** | Mutluluk duygusunun azalması<br>± Ruh halinin azalması.<br>Azalan QoL | Geliştirilmiş refah duygusu<br>Ruh halinizi iyileştirin.<br>İyileştirilmiş QoL |
| **Cinsel iç güdü** | Azalmış cinsel içgüdü | Düzelmiş cinsel içgüdü |

**Kısaltma**= QoL: Yaşam Kalitesi

## SONUÇ

Transfüzyon ve şelasyon rejimlerinin optimizasyonu ile β-TBT, yaşam beklentisi kısa olan pediatrik bir hastalıktan kronik bir hastalığa dönüştü. Yaşam süresinin uzamasına paralel olarak hastalığa eşlik eden yandaş hastalıklar da daha yaygın hale geldi. Aşırı demir yükünün tedavisinde şelasyon tedavisinin rolüne rağmen, sekonder endokrin ve metabolik komplikasyon riski hâlâ önemli düzeydedir (50,51). Dahası, endokrin komplikasyonların geri döndürülebilirliğine ilişkin veriler hâlen yetersizdir ve daha büyük, çok merkezli çalışmalardan daha fazla netlik gerektirmektedir.

Genel popülasyondan TBT'li hastalara kadar endokrin komplikasyonlara yönelik pek çok teşhis ve tedavi yaklaşımı benimsenmiştir; ancak TBT hastalarında büyüme bozukluklarının ve endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin bazı önemli yönlerinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu nedenle, endokrinopatili tüm hastalar, hemoglobinopatili hastaların endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinde uzman bir endokrinologun kilit rolünü de içeren multidisipliner ekipler tarafından yönetilmelidir.

## KAYNAKÇA


1. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassemia.Lancet.2022;399(10343):2310-24.
2. Carsote M, Vasiliu C, Trandafir AI, et al. New Entity-Thalassemic Endocrine Disease: Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement. Diagnostics (Basel). 2022;12(8):1921.
3. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere. 2022;6(8):e732.
4. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian working group on endocrine complications in non-endocrine diseases. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42(6):581-6.
5. Soliman AT, De Sanctis V, Kalra S. Anemia and growth. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18 (Suppl 1):S1-5.
6. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):8-18.
7. Kyriakou A, Skordis N. Thalassaemia and aberrations of growth and puberty. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009;1(1):e2009003.
8. Arab-Zozani M, Kheyrandish S, Rastgar A, Miri-Moghaddam E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β-thalassemia Major Patients. Ann Glob Health. 2021;87(1):48.
9. Campo MR, Farese A, Correale M, et al. Retrospective Analysis of Endocrine Dysfunctions in a Popula-

tion of Adult Polytransfused Patients: Correlation of GH-IGF1 Axis Alteration with Cardiac Performance. Biomed Res Int. 2018;2018:6047801.
10. Gagliardi I, Mungari R, Gamberini MR, et al. GH/IGF-1 axis in a large cohort of ß-thalassemia major adult patients: a cross-sectional study. J Endocrinol Invest.2022; 45:1439–45.
11. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β-thalassemia major: Conclusions and recommendations. Acta Biomed. 2019; 89(4):481-9.
12. Dhouib NG, Khaled MB, Ouederni M, et al. Growth and endocrine function in Tunisian thalassemia major patients. Mediterr J Hematol Infect Dis.2018;10(1):e2018031.
13. Ngim CF, Lai NM, Hong JY, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev.2020;5(5):CD012284.
14. Soliman A, De Sanctis V, Elsedfy H, et al. Growth hormone deficiency in adults with thalassemia: an overview and the I-CET recommendations.Georgian Med News. 2013;222:79–88.
15. De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, et al. Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1): Demographic, Clinical and Laboratory Data in 120 Consecutive Adult Patients with Thalassaemia Major. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014074.
16. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. How to screen, evaluate and treat hypothyroidism in homozygous β-thalassemia (β-thal) patients. Endo.Thal. Riv It Med Adolesc.2019;17(1);104-10.
17. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. Thyroid Disorders in Homozygous β-Thalassemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019; 11(1):e2019029.
18. Yassouf MY, Alquobaili F, Kabalan Y, Mukhalalaty Y. Compliance with Deferoxamine Therapy and Thyroid Dysfunction of Patients with β-Thalassemia Major in Syria. Hemoglobin. 2019; 43:218–21.
19. Miri-Aliabad G, Moghadam MN, Naderi M, et al. Adrenal Insufficiency in Patients with Beta Thalassemia Major in the Southeast of Iran. IJHOSCR.2022; 16 (3): 173-6.
20. Ambrogio AG, Danesi L, Baldini M, et al. Low-dose Synachten test with measurement of salivary cortisol in adult patients with β-thalassemia major. Endocrine. 2018;60(2):348-54.
21. Poggi M, Samperi I, Mattia L, et al. New Insights and Methods in the Approach to Thalassemia Major: The Lesson From the Case of Adrenal Insufficiency. Front Mol Biosci. 2020;6:162.
22. Karen E. Huang KE, Mittelman SD, Coates TD, Geffner ME, Wood JC. A significant proportion of thalassemia major patients have adrenal insufficiency detectable on provocative testing. J Pediatr Hematol Oncol. 2015; 37(1): 54–9.
23. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, et al. New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays. J Endocr Soc.2021;5(4):bvab022.
24. Majumder A, Basu S. Hypoparathyroidism in a Case of Transfusion Dependent Thalassemia. ASEAN. 2020,35(1):129-32.
25. Mahmoud RA, Khodeary A, Farhan MS. Detection of endocrine disorders in young children with multi-transfused thalassemia major. Ital J Pediatr. 2021;47(1):165.
26. Majumder A, Basu S. Hypoparathyroidism in a Case of Transfusion Dependent Thalassemia. ASEAN.2020,35(1):129-32..
27. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET- A survey on hypoparathyroidism in patients with thalassaemia major and intermedia: a preliminary report. Acta Biomed. 2017; 88(4): 435–44.
28. Majid H, Jafri L, Ahmed S,Talati J, Moiz B, Khan AH. Unique classification of parathyroid dysfunction in patients with transfusion dependent thalassemia major using Nomogram-A cross sectional study.Ann Med Surg.2019;45:22-6.
29. Tangngam H, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P, et al. Under-recognized Hypoparathyroidism in Thalassemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018;10(4):324-30..
30. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, et al. Complications of β -thalassemia major in North America. Blood 2004;104:34-9.
31. Angelopoulos NG, Zervas A, Livadas S, et al. Reduced insulin secretion in normoglycaemic patients with β -thalassaemia major. Diab Med. 2006; 23:1327-31.
32. Pepe A, Pistoia L,Gamberini MR, et al. The Close Link of Pancreatic Iron with Glucose Metabolism and With Cardiac Complications in Thalassemia Major: A Large, Multicenter Observational Study. Diabetes Care. 2020;43(11):2830-9.
33. Meloni A, Pistoia L, Ricchi P, et al. Prospective changes of pancreatic iron in patients with thalassemia major and association with chelation therapy. Blood Adv.2022:bloodadvances.2022008805.
34. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. Blood. 2009;114(19):4021-6.
35. De Sanctis V, Soliman A, Tzoulis P, et al. The prevalence of glucose dysregulations (GDs) in patients with β-thalassemias in different countries: A preliminary ICET-A survey. Acta Biomed. 2021; 92(3): e2021240.
36. De Sanctis V, Soliman A, Tzoulis P, Daar S, Pozzobon GC, Kattamis C. A study of isolated hy-

perglycemia (blood glucose ≥155 mg/dL) at 1-hour of oral glucose tolerance test (OGTT) in patients with β -transfusion dependent thalassemia (β-TDT) followed for 12 years. Acta Biomed. 2021; 92(4): e2021322.
37. Soliman AT, Yassin M, El-Awwa A, De Sanctis V. Detection of glycemic abnormalities in adolescents with beta thalassemia using continuous glucose monitoring and oral glucose tolerance in adolescents and young adults with β-thalassemia major: Pilot study. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:490-495.
38. De Sanctis V, Daar S, Soliman AT, et al. Screening for glucose dysregulation in β-thalassemia major (β-TM): An update of current evidences and personal experience. Acta Biomed 2022; 93(1): e2022158.
39. De Sanctis V, Daar S, Soliman AT, Tzoulis P, Karimi M, Kattamis C. Evolution of glucose-insulin homeostasis in children with β-thalassemia major (β-TM): A twenty-year retrospective ICET- A observational analysis from early childhood to young adulthood. Acta Biomed. 2022; 93(3): e2022243.
40. Platis O, Anagnostopoulos G, Farmaki K, Posantzis M, Gotsis E, Tolis G. Glucose metabolism disorders improvement in patients with thalassaemia major after 24-36 months of intensive chelation therapy. Pediatr Endocrinol Rev 2004;2 (Suppl 2):279-81.
41. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, Gotsis E, Rombopoulos G, Tolis G. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. Br J Haematol 2006;134:438-44.
42. De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, Elsedfy H. The recommendation of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine for the assessment of growth hormone secretion in thalassemia. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(2): 306–7.
43. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. Am J Hematol. 2012;87(2):167-71.doi: 10.1002/ajh.22247.
44. Soliman AT, Elalaily R, Soliman N. Prevalence of Short Stature and Endocrinopathy in β-thalassemia Major Patients on Conventional Therapy in the Mediterranean and the Middle East countries. 60th Annual Meeting of the ESPE. Horm Res Paediatr. 2022;95 (suppl 2):1–616.
45. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Yassin KS, Abdulla MAJ. Final Height and Endocrine Complications in Patients with β-Thalassemia Intermedia: Our Experience in Non-Transfused Versus Infrequently Transfused Patients and Correlations with Liver Iron Content. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019; 11(1): e2019026.
46. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. Acta Biomed. 2018; 89 (Suppl 2): 6–15.
47. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Review and Recommendations on Management of Adult Female Thalassemia Patients with Hypogonadism based on Literature Review and Experience of ICET-A Network Specialists Mediterr J Hematol Infect Dis.2017;9(1): e2017001.
48. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, et al. The experience of a tertiary unit on the clinical phenotype and management of hypogonadism in female adolescents and young adults with transfusion dependent thalassemia. Acta Biomed. 2019;90 (1):158-67.
49. De Sanctis V, Daar S, Soliman AT, Elsedfy H, Khater D, Di Maio S. Does Testosterone Replacement Therapy Promote an Augmented Risk of Thrombotic Events in Thalassemia Major Male Patients with Hypogonadism? Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21(4): 636–7.
50. Shah FT. Endocrine complications in thalassaemia syndromes. Haematologica 2017;102(s1):35-8.
51. Habbash F, Al-Bati W, Al-HashimH. Endocrine Complications and the Effect of Compliance with Chelation Therapy in Patients with Beta Thalassemia Major in Eastern Province of Saudi Arabia . J Blood Med. 2022:13: 763-73.

**Çıkar çatışması beyanı:** Her yazar, gönderilen makaleyle bağlantılı olarak çıkar çatışması yaratabilecek herhangi bir ticari ilişkisinin (örn. danışmanlık, hisse senedi sahipliği, öz sermaye payı, patent/lisans anlaşması vb.) bulunmadığını beyan eder.

**Yazışma Adresi**
Vincenzo De Sanctis, MD
Coordinator of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescence Medicine (ICET-A) and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital
Ferrara, Italy
44121 Ferrara, Italy
E-mail: vdesanctis@libero.it

# TALASEMİDE KARDİYAK SORUNLAR VE YÖNETİMİ

*Uzman Dr. Zehra Diyar Tamburacı*
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği Antalya-Türkiye*

## ÖZET

Transfüzyon bağımlı talasemi majorlu (TM) ve talasemi intermedialı (TI) hastalarda hayat kalitesi ve yaşam süresi son yıllarda giderek yükselmektedir. Bu dikkate değer düzelme temel olarak kardiyak nedenli mortalitenin azalmasına bağlıdır. Ancak demir birikimi ilişkili kardiyak komplikasyonlar hâlen ölümlerin ve morbiditenin ana sebebidir. Kronik transfüzyon alan ve demir yükü taşıyan, aynı zamanda kronik anemi nedeniyle hiperdinamik dolaşımları olan talasemik hastaların kardiyak sorunlar açısından, erken dönemde değerlendirilmesi, bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle önemlidir. Kardiyak demir birikimi ve kardiyak fonksiyonlar tek başına ferritin düzeyine bağımlı değildir. Demir kalpte homojen bir birikim göstermez. Kardiyak yapı ve fonksiyonlar talasemi majorlu hastalarda heterojendir. Bu nedenle disritmiye yatkınlığı belirlemek amaçlı elektrokardiografi (EKG) de ventrikül repolarizasyonu gösteren artmış QT dispersiyonu kardiyak aritmiler ve demir kardiyomiyopatisi için önemli bir göstergedir. Konvansiyonel ekokardiyografik (EKO) incelemeler ile global sol ventrikül fonksiyonlarının ve egzersiz kapasitelerinin hastalığın son döneme kadar düşmemesi nedeniyle, kalp yetmezliği riski olan, kronik transfüzyon alan ve demir yükü olan hastaların erken dönemde tanınması zordur. Doku Doppler oldukça yaygın ve pek çok merkezde uygulanabilir bir tekniktir. Bu nedenle T2* MR ile değerlendirilemeyen olgular doku Doppler ile erken dönemde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilebilir. Çoklu transfüzyonlar sonrasında transferrine bağlı olmayan demir birikiminin olduğu erken dönemde kardiyak T2* MR değerlendirme dışında kalan diğer tanısal testler tamamen normal olabilir. T2* sinyal değerinin düşmesiyle beraber tedavi rejiminde değişiklik ve şelasyon tedavisinin düzenlenmesi demir birikimini azaltabilir ve ilerlemeyi engelleyebilir. Bu nedenle talasemi hastalarının periyodik olarak kardiyak incelemeleri (Muayene, EKG, Holter EKG, EKO) mutlaka yapılmalı, imkan var ise T2* MR ile de değerlendirilmelidir.

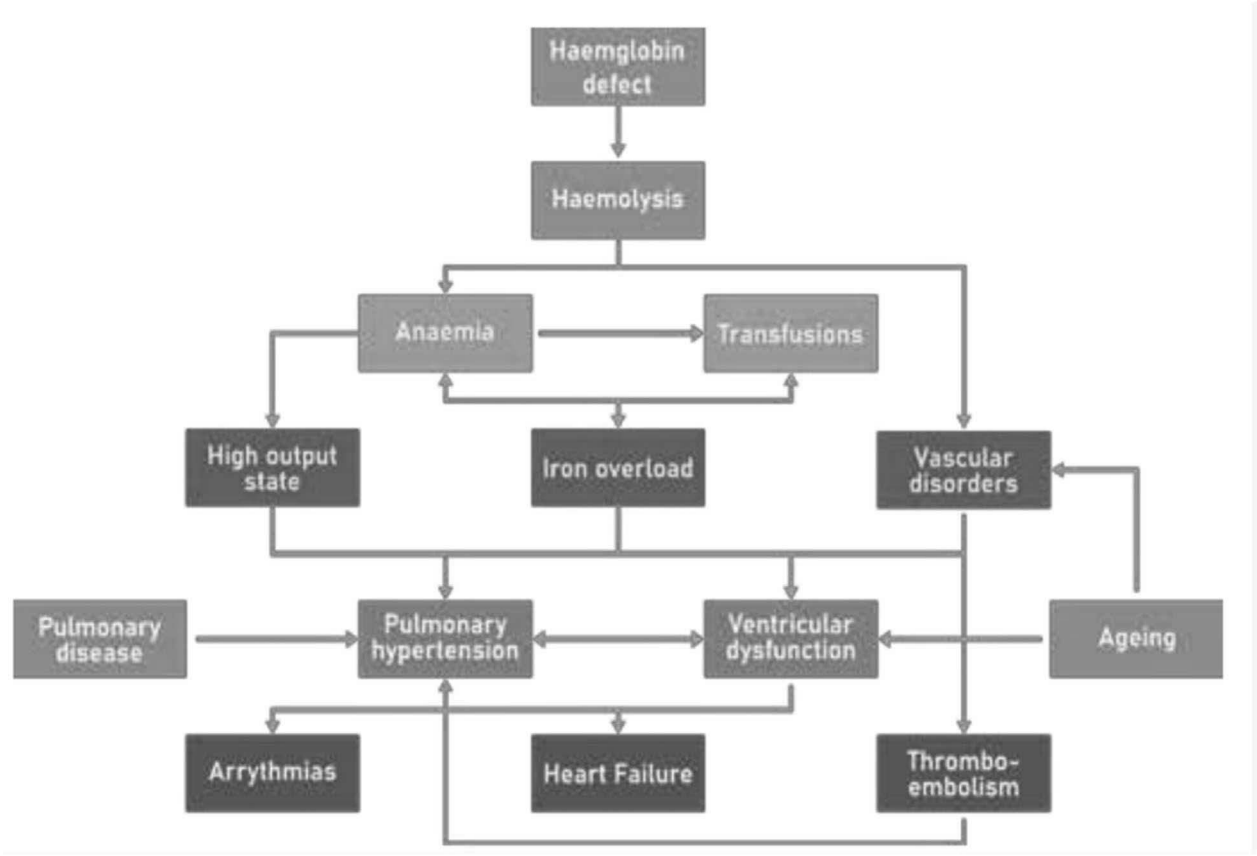
**Anahtar Kelimeler**: Talasemi major, kardiyak demir yükü, ferritin, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, T2* MR

## GİRİŞ

Talasemi majör (TM) ve talasemi intermedia (TI) dâhil olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlar talasemili hastalarda önde gelen ölüm nedenidir. Günümüzde kardiyovasküler mortalite önemli ölçüde azalmıştır. Bu gelişme, modern teşhis ve tedavi yöntemlerinin etkili bir şekilde uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Diğer ilerlemelerin yanı sıra, T2*MR tekniğinin kullanıldığı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kılavuzluğunda şelasyon tedavisinin, 2000 yılından bu yana aşırı demir yüklenmesine bağlı ölümlerde %71 azalma ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %62 azalma sağladığı tahmin edilmektedir(1).

### Patofizyoloji

Patofizyoloji iki ana faktör tarafından belirlenir; genetik aktarılan hematolojik kusurun ciddiyeti ve doktorların terapötik seçimlerinin yanı sıra hastaların öngörülen rejimlere erişimi ve uyumu ile belirlenen kan transfüzyonları ve demir şelasyon dâhil olmak üzere uygulanan tedavidir. Talasemide kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi üzerinde artan etkiye sahip üçüncü bir faktör yaşlanma olup, klinik gidişe yansımaktadır.




***Şekil 1.*** *Talasemide kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi (Farmakis vd) (2)*

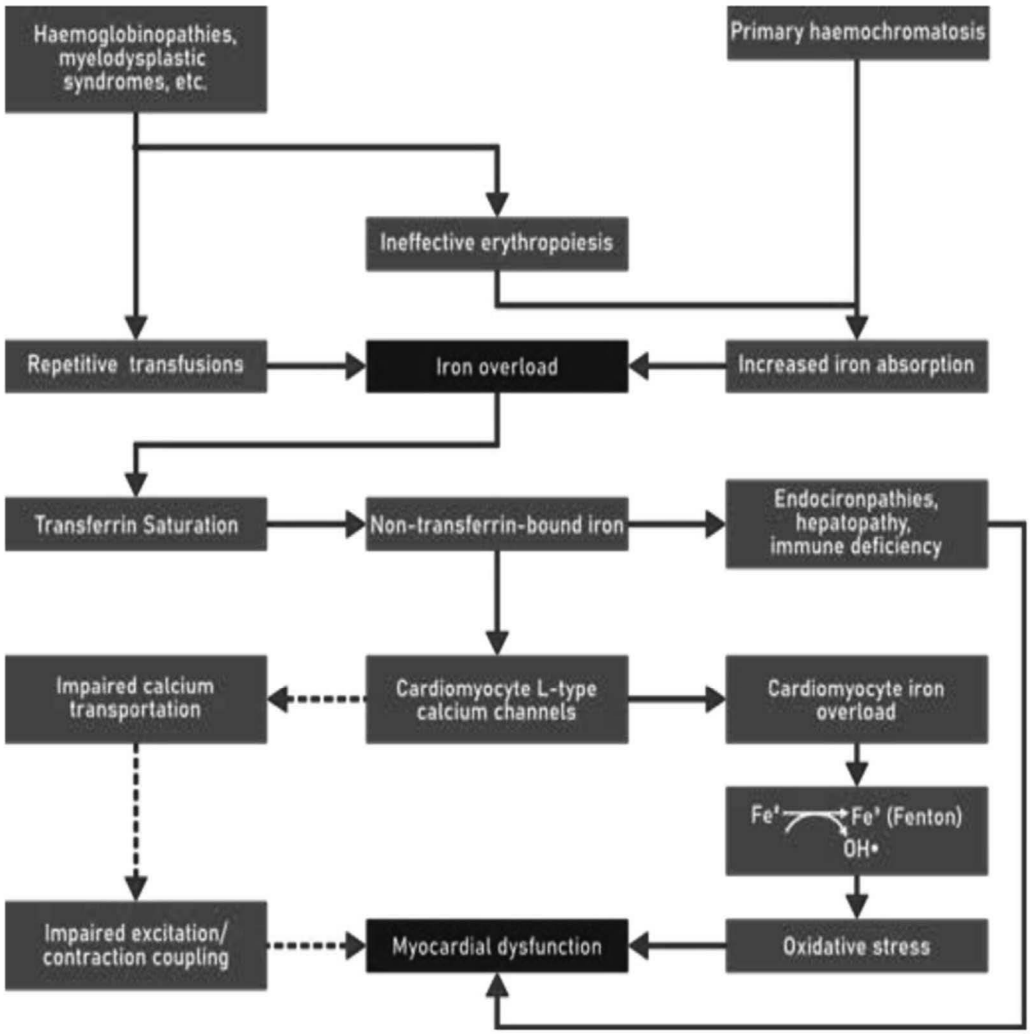
## KARDİYAK YAN ETKİLER

Hastalığın her iki formunda transfüzyon bağımlı(TBT) ve transfüzyon bağımlı olmayan (TBOT) talasemide altta yatan patolojik mekanizma ortak olup, kalpte artmış iş yükü nedeniyle kardiyak disfonksiyona yol açmasıdır. TBT de çoklu kan transfüzyonlardan dolayı kalpte demir depolanması nedeniyle oluşan kalp yetmezliği ölümün majör sebebidir. Kardiyak demir depolanması başlıca ventrikülde, en fazla da epikardiyumda meydana gelir. Dahası serbest demir, kalsiyum kanalları ile etkileşir ve myokard kontraktilitesinin bozulmasına yol açar.TBOT de ise intestinal demir emiliminin öncelikle karaciğerde demir depolanmasına yol açması nedeniyle kalbe daha düşük derecede etki etmektedir. TBOT lerde, kalp tutulumu, aşırı demir birikiminden ziyade pulmoner hipertansiyon ve tromboz gibi diğer kardiyak nedenlerden olabilmektedir. TBOT de kronik anemi, artmış kardiyak output, kardiyak tutulumdaki temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir. TBT de iyi transfüze edilmişse bile, artmış kardiyak outputun bir derece etkisi olabilir.

Kalp hastalığı spektrumu, kalp yetmezliği olan veya olmayan sol ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonunu, pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon gibi taşiaritmileri, atriyoventriküler blok gibi bradiaritmileri, kapak hastalığı, perikardit ve miyokarditi içerir. Diğer kardiyovasküler bozukluklar arasında, venöz veya arteriyel trombozdan kaynaklanan tromboembolik olaylar iskemik veya hemorajik inme olarak ortaya çıkan serebrovasküler hastalıkve endotel disfonksiyonu ve artan arter sertliği dâhil olmak üzere vasküler anormallikler yer alır.

### Talasemik Kardiyomyopati (Demir Yükü Kardiyomyopatisi)

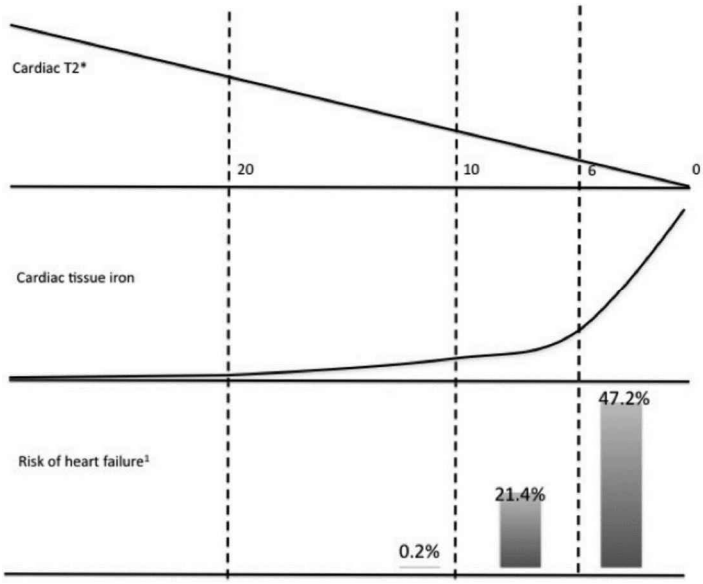
Demir şelasyon rejimlerine uyum veya erişim eksikliği nedeniyle düzenli kan transfüzyonu alan ancak yeterince şelasyon yapılamayan talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesi kardiyomiyopatisi, kalp hastalığının ana formunu oluşturur(3).




***Şekil 2.*** *Aşırı demir yükü kardiyomiyopatisinin patofizyolojisi (3)*

Olguların %80'den fazlasında sağ ventrikül yetmezliğinden daha fazla sol ventrikül yetmezliği görülmektedir. Kardiyomiyopatinin bu formu iki farklı fenotip olarak kendini gösterebilir; sol ventrikül dilatasyonu olsun ya da olmasın, ya azalmış sol ventrikül kontraktilitesine sahip hipokinetik kardiyomiyopati ile kalp yetmezliğine yol açar,ya da ciddi şekilde bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve korunmuş kontraktilite ile restriktif kardiyomiyopati olarak kalp yetmezliğine yol açar. Zamanla diyastolik fonksiyon bozukluğu ile başlayan bozulma, sistolik fonksiyonların da bozulması ile beraber belirgin hale gelir.

Şiddetli demir yükü olan birçok hasta, bazen uzun süreler boyunca normal veya normale yakın sistolik sol ventrikül işleviyle devam eder, ancak sıklıkla araya giren hastalıklar nedeniyle akut dekompansasyon riski altındadırlar. Hastalar çoğunlukla pulmoner venöz basınç artışı semptomları ile başvurur (dispne, ortopne ve egzersiz dispnesi).Önemli miyokardiyal aşırı demir yükü (T2%60) varlığında sistolik fonksiyonda azalma, kalp yetmezliği, iletim anormallikleri ve ventriküler aritmiler dâhil olmak üzere ritm bozuklukları görülmektedir ve kötü prognoz habercisidir(3).




***Şekil 3.*** *T2*, manyetik rezonans görüntülemeyle, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve talasemili hastalarda kalp yetmezliği riski ile kardiyak aşırı demir yükü arasındaki ilişkinin şematik gösterimi(3).*

Genetik faktörler talasemik hastalarda kalp yetmezliğine yatkınlığı belirleyebilir. Yine yapılan çalışmalarda apolipoprotein e4 alleli taşıyan insanlarda sol ventrikül yetmezliğinin daha fazla görülebileceği bildirilmiştir(4).Kremastinos ve ark.yaptığı çalışmada HLA-DRB1*1401 ve HLA-DQA1*0501 allel frekansı sol kalp yetmezliği görülen olgularda kalp yetmezliği görülmeyen ve sağlıklı olgulara göre daha yüksek bulunmuştur(5).

## Yüksek Debili Kalp Yetmezliği

Yeterli hemoglobin konsantrasyonunu sürdürebilen düzenli transfüzyonlar yapılmadığında, kronik anemi kardiyak debide kompansatuvar bir artışa yol açar. Ek olarak, yüksek debi durumu, TI veya yetersiz transfüze edilmiş TM hastaları da dâhil olmak üzere çağdaş talasemi popülasyonlarında, rezidüel kronik aneminin ciddiyeti ile doğrudan ilişkili bir ölçüde kalp hastalığına katkıda bulunur.

## Kalp Kapak Hastalığı

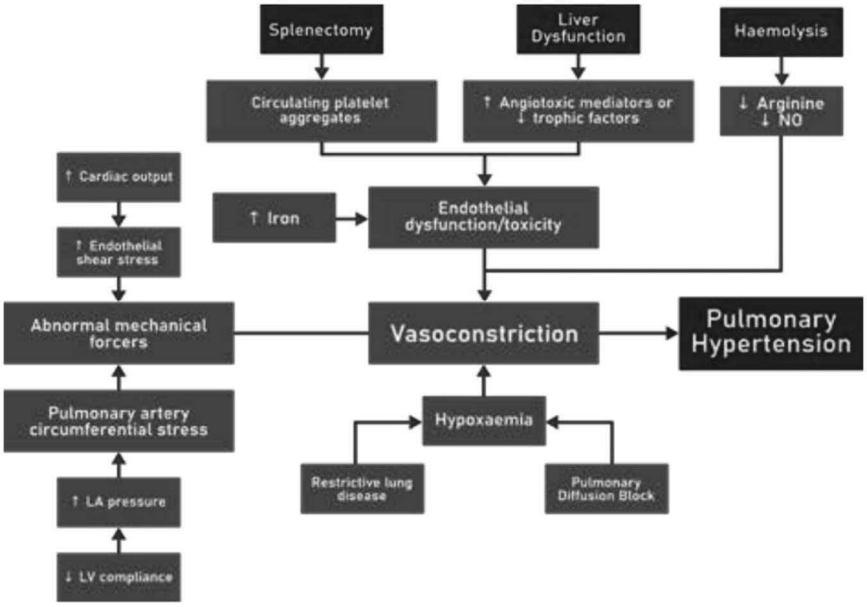
Kalp kapak hastalığı, mitral kapak prolapsusu, mitral ve aort kapak yetersizliği ve bazı sporadik ciddi aort darlığı vakaları dâhil olmak üzere ağırlıklı olarak hafif ila orta dereceli bozuklukların artan prevalansı ile ilgilidir. Bu lezyonlar kısmen, yüksek debi durumuyla kardiyak remodelling ve ilginç bir şekilde, kalıtsal psödoksantomelastikuma (PXE) benzeyen, birlikte var olan bir elastik doku bozukluğu ile ilişkilidir(6).Bu bozukluk öncelikle orta yaşlı veya yaşlı hastalarda, genellikle düzenli tedavi edilmeyen TI ile görülür ve bunu kutanöz, oküler, vasküler ve kapak lezyonları izler.

## Miyokardit / Perikardit

Konjestif kalp yetmezliği ölümlerin ana sebebi olmakla beraber talasemi majorlu olguların hemen hemen yarısı yaşamı boyunca bir akut perikardit/ miyokardit atağı yaşamaktadır. En sık görülen EKG anomalileri ise T dalga negatifliği, ST segment elevasyonu, patolojik Q dalgası ve azalmış R dalga amplitüdüdür. Akut perikardit regüler şelasyon tedavisi öncesi oldukça sık iken, günümüzde efektif talasemi yönetimi ile bu komplikasyon önemli derecede azalmıştır. Akut perikardit vakaları gibi akut myokardit vakaları da demir aşırı depolanmasının ve aneminin daha iyi yönetimi, transfüze edilecek kan kalitesinin artırılması ile azaltılmıştır.

## Pulmoner Hipertansiyon

Pek çok çalışmada kronik hipoksi ve demir depolanmasının neden olduğu hasarın bu hastalarda pulmoner hipertansiyona yol açabileceği belirtilmiştir. İlişkili olduğu düşünülen başka bir faktörde hiperkoagülabilitenin oluşturduğu trombotik lezyonlardır. Bunun yanında splenektomi, yaş ve kronik hemolizle de ilişkili olduğu gösterilmiştir(7).




***Şekil 4.*** *Talasemidepulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi. LA, sol atriyum (7)*

Transfüzyon yapılmamış TI hastalarında, özellikle önceden splenektomi geçirmiş olanlarda, derin ven trombozu, pulmoner emboli, inme, portal ven trombozu ve diğerleri dâhil olmak üzere yüksek oranda tromboembolik komplikasyonlar da gözlenir. Düzenli olarak tedavi edilen TM hastalarında tromboembolik hastalık prevalansının (%5), splenektomi öyküsü olan TI hastalarına (%29) göre oldukça düşük olduğu bildirilmektedir(8).

## İleti Bozuklukları ve Disritmiler

Demir kalpte homojen bir birikim göstermez. Bu nedenle disritmiye yatkınlığı belirlemek amaçlı değerlendirilen ve ventrikül repolarizasyonu gösteren QT dispersiyonu artmış ise kardiyak aritmiler ve demir kardiyomiyopatisi için önemli bir göstergedir. Ritim tamamen normal olabileceği gibi, özellikle egzersizle ortaya çıkan ST çökmesi ve T dalga negatifliği, sık olmayan atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, sık olan atriyal ve ventriküler extrasitoller olarak da görülebilmektedir. Major aritmiler daha çok transfüzyon alan (200 ünite üzerinde) ve iyi şelasyon almayan grupta görülmektedir.Kardiyak aritmi (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, tekrarlayıcı ventriküler aritmiler) ve erken kardiyak fonksiyon bozukluğu birlikteliğinde ilerleyici kardiyak hasarın başladığı düşünülmelidir. Talasemi hastalarında kardiyak demir birikimi, kalp ileti sistemini etkileyebilir,bu nedenle ileti gecikmeleri ve kalp blokları görülebilmektedir. 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu ile atriyal ve özellikle ventriküler ekstrasistoller'in (erken vuru) anlamlı olarak arttığı ve aralıklı olarak ventriküler taşikardi atakları olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar şelasyon tedavisine adolesan yaşta başlayanlarda daha kötüdür. Dirençli aritmilerle birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma varsa bu bir yıl içinde kardiyak yetersizliğin belirgin artacağının işareti olarak kabul edilir. AF en sık karşılaşılan aritmidir ve artmış demir yükü ve sol atriyumun genişlemesi, aritmi olasılığını arttırır. Atriyal veya multifokal atriyal taşikardiler de gelişebilir. Aşırı demir yükü varlığında AF meydana geldiyse, şelasyon tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. MRI T2* aritmi tahmininde iyi bir araç olmakla birlikte, normal T2* değerlerinde de aritmi görülebilmektedir.

## Nörohumoral Aktivasyonda Bozulma

Otonomik imbalans, artmış sempatik aktivite ve azalmış vagal tonus nedeniyle aritmogenez patofizyolojisinden, özellikle ventriküler aritmilerden ve ani kardiyak ölümden önemli oranda sorumlu tutulmaktadır. Kalp yetmezliği, periferik ve otonomik nöropati olmadan kardiyak otonomik değişiklikler görülebilmektedir.

## Serebrovasküler Hastalıklar

Talasemili hastalarda iskemik veya hemorajik inme şeklinde serebrovasküler hastalıklar bildirilmiştir. İskemik inmeler, TM'li hastalarda altta yatan atriyal fibrilasyon ile ilişkilendirilmiş, kalsifikasyon içeren PXE ile ilişkili vasküler lezyonları olan ve yırtılma

ve kanama riskini artıran TI hastalarında yukarıda belirtilen PXE benzeri elastik doku bozukluğu ile hemorajik felçler ilişkilendirilmiştir(9).

## KARDİYAK YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEMİ

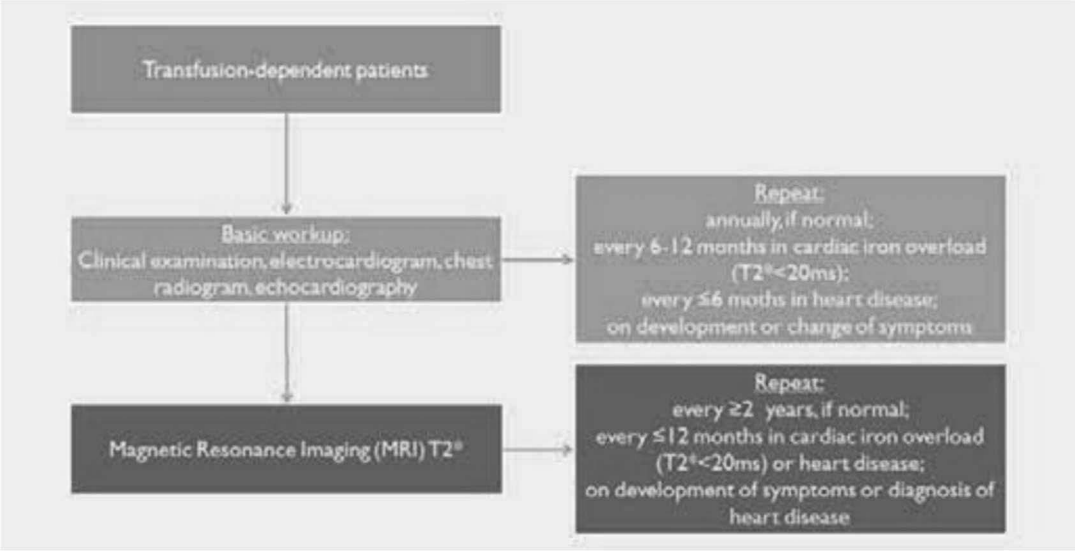
Talasemili hastalarda kardiyak durumun düzenli değerlendirilmesi, ekg, holter, ekokardiyografi, imkan var ise kardiyak MR larının düzenli değerlendirilmesi ile olur.Demir birikimi EKG'de iletimde gecikme ve belli belirsiz repolarizasyon anomalilerine neden olabilir. Ekokardiyografi ise metrik olarak sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları için duyarlı olmakla beraber demir birikimi için relatif olarak özgüldür. Triküspit regürjitasyon jet akımı ise pulmoner hipertansiyonun tanınması açısından anlamlıdır. Kardiyak durumun monitörizasyonunda kardiyak MR altın standarttır; çünkü hem kardiyak demir yükünün önceden tahmini hem de sağ ve sol ventrikül volümünün değerlendirilmesini sağlar. Çoklu transfüzyonlar sonrasında transferrine bağlı olmayan demir birikiminin olduğu erken dönemde kardiyak T2* MR değerlendirme dışında kalan diğer tanısal testler tamamen normal olabilir.

Tüm talasemi hastalarında yıllık düzenli kardiyak sistem takibi yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalık varlığında sıklık ve kalp değerlendirmesinin içeriği, her hastanın ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde uyarlanmalı ve hastalık şiddetine göre daha kısa aralıklarla (örn. 3 veya 6 aylık) uygulanmalıdır. Ek olarak, dispne, göğüs rahatsızlığı, sık çarpıntı, senkop veya bayılma, alt ekstremite ödemi, yorgunluk veya egzersiz intoleransı gibi potansiyel olarak kardiyovasküler hastalığı düşündüren yeni semptomların gelişiminde derhal harekete geçilmeli ve talasemi merkezine sevk edilmelidir.

### Nasıl Değerlendirilir?

Düzenli yıllık temel kardiyovasküler sistem değerlendirmesi şunlardan oluşur; Öykü alma, fiziksel muayene, elektrokardiyogramı (EKG), Transtorasik ekokardiyografi

DFO, deferoksamin; DFP, deferipron; HfrEF, azalmış sol kalp yetmezliği ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; MRA, mineralokortikoid reseptör inhibitörü; RAASi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörü

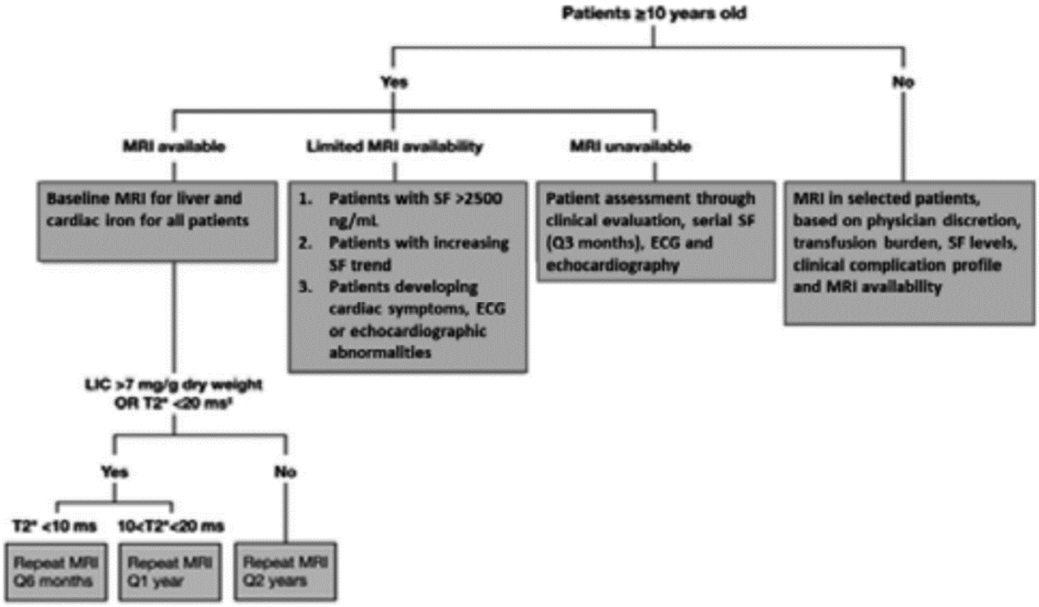



***Şekil 5.****Talasemili hastaların kardiyak değerlendirmesi için temel algoritma (2).*

Tipik bir ekokardiyografi incelemesi kalp boşluğu boyutlarını, sol ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon indeksleri, sağ ventrikül sistolik fonksiyon indeksleri, triküspit yetersizliği akış hızı,kalp kapağı morfolojisi ve işlevi ve perikardiyal sıvı varlığı veya şantlar veya boşluk içi kitleler gibi diğer anormallikleri rapor etmelidir.

Artan Doppler hızlarının gerçek kalp hastalığından değil kronik anemi nedeniyle yüksek çıkabileceğini akılda tutmak gerekir. Hastanın demir yükü ve yerel protokollere göre kardiyak MRG T2* ile kardiyak demir içeriği değerlendirmesi ,hepatik MRG T2* ile eş zamanlı yapılmalıdır. Tipik olarak, ilk MRI T2* taraması kan transfüzyonlarının başlamasından 7-10 yıl sonra yapılır ve her 2 yılda bir tekrar edilir. MRG T2*'ye erişim yokluğunda, seri ekokardiyografi ile tespit edilen sol ventrikül diyastolik veya sistolik kötüleşmesi kardiyak aşırı demir yükü için uyarıcıdır.

- Sık çarpıntıların veya bilinen aritmilerin değerlendirilmesi veya sistolik sol ventrikül işlev bozukluğu veya kalp yetmezliği olan hastaların aritmojenik riskinin değerlendirilmesi için ambulatuvar EKG izleme;
- Kardiyak troponinler (örn. şüpheli miyokarditte) veya natriüretikpeptidler (örn. bilinen veya şüphelenilen kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi için) dâhil olmak üzere kardiyak biyobelirteçler;



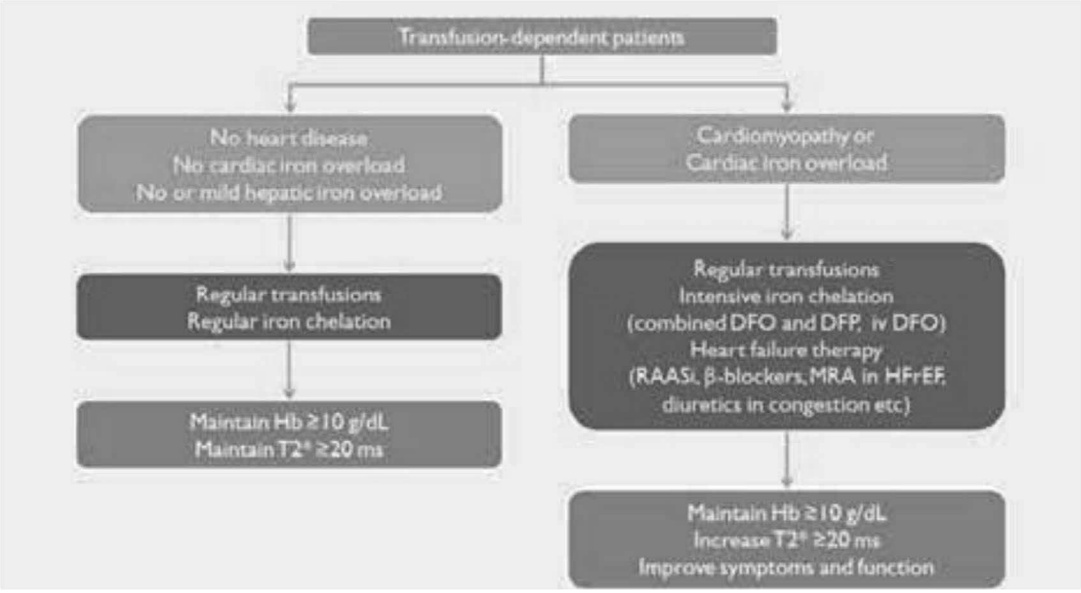

***Şekil 6.*** *Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) T2* kullanımına rehberlik etmek için önerilen bir algoritma yerel mevcudiyete göre (LIC, karaciğer demir konsantrasyonu; MRI, manyetik rezonans görüntüleme; SF, serum ferritini; Viprakasit ve diğerleri, Am J Hematol 2018 ;93: E135-E137)*

- Kardiyak boşlukların, sistolik LV fonksiyonunun ve miyokardiyal doku karakterizasyonunun daha doğru değerlendirilmesi için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme;
- Fonksiyonel kapasite veya aritmilerin değerlendirilmesi için egzersiz EKG'si veya ergospirometri gibi egzersiz testi;
- Triküspit kapak regürjitasyonu yüksek olan hastalarda pulmoner arter basıncının değerlendirilmesi için sağ kardiyak kateterizasyon (örn., optimal transfüzyon tedavisine ve transfüzyon öncesi hemoglobin seviyesi 100 g/l'ye yakın olmasına rağmen >3 m/s).
- Doğrulanmış pulmoner hipertansiyonun kapsamlı tanısal değerlendirmesi için akciğer fonksiyon testleri, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı göğüs tomografisi (BT), BT pulmoner anjiyografi veya akciğer taraması ile birlikte dikkatli sol ventriküler fonksiyon değerlendirmesi gereklidir.
- Değerlendirme her zaman kan transfüzyonu ve demir şelasyon programı, transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi ve serum ferritin konsantrasyonu gibi ana hastalığın parametrelerinin yanı sıra karaciğer veya endokrin hastalığı gibi diğer sistemlerle ilgili parametreleri de dikkate almalıdır. Ek olarak, kardiyovasküler değerlendirme her zaman hastanın tüm değerlerinin izlenmesini ve tedavisini denetleyen talasemi doktoruyla yakın iş birliği ve iletişim içinde yapılmalıdır.

## HASTALIĞA ÖZGÜ TEDAVİ

Talasemi hastalarında kardiyovasküler anormalliklerin yönetimi, altta yatan ana hastalığın patofizyolojisi ve özelliklerini dikkate almalıdır. Transfüzyon öncesi 100 g/l hemoglobin seviyesini hedefleyen düzenli kan transfüzyonları ve 20 ms'den büyük bir kardiyak T2* değerini hedefleyen demir şelasyon rejimleri dâhil olmak üzere hastalığa özgü tedavi, önleme ve kardiyovasküler hastalığının yönetimi (Şekil 7)de özetlenmiştir.Yüksek düzeyde serum ferritini veya kardiyak aşırı demir yükü olan veya olmayan hepatik demir yükü olan hastalar, kombine şelasyon tedavisi (örn., deferoksamin ve deferipron) ile tedavi edilmelidir. Akut veya ileri derecede aşırı demir yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği olanlar ise sürekli intravenöz deferoksamin infüzyonu gerektirebilir.

Ayrıca, genellikle kardiyak demir birikimini birkaç yıl sonrasında kardiyak disfonksiyonun gelişebileceği gibi kardiyak demir temizliğinin de tamamlanması birkaç yıl gerektiren çok yavaş bir süreç olabilir. Önemli kardiyak aşırı demir yüklenmesi (T2*<20 ms) varlığında hastalar, normal veya normale yakın sistolik sol ventrikül fonksiyonu varlığında bile hızlı kötüleşme riski taşırken, sol ventrikül EF'de bir düşüş sıklıkla kötü bir prognoz işareti olabilir. Sonuç olarak, şelasyon rejimleri kardiyak demir içeriğinde hızlı bir düşüş sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.




***Şekil 7.****Talasemi hastalarının yönetimi için temel bir algoritma düzenli kan nakli (2). (DFO:deferoksamin; DFP: deferipron; DFX: deferasiroks; Hb:hemoglobin konsantrasyonu; ACEi: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB:anjiyotensin II reseptör blokerleri; AFib: atriyal fibrilasyon)*

### Kardiyoaktif Terapi

Diyet, düzenli egzersiz, vücut ağırlığı kontrolü ve sigarayı bırakma, kardiyovasküler korunmaya yönelik genel kılavuzlara uygun olarak sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek, hastalığa uygun özel tedavi ile kombinasyon kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için çok önemlidir.Ayrıca, kardiyovasküler risk faktörlerinin ve diyabet, tiroid hastalığı veya karaciğer hastalığı gibi diğer sistem veya organlardan kaynaklanan komplikasyonların yönetimi de kilit öneme sahiptir. Yaşlanan talasemi hastalarında yaşa bağlı komplikasyon riskinin artması nedeniyle kardiyovasküler yan etkileri önleme günümüzde daha da önemli hale gelmektedir.

### Kardiyovasküler Tedavi

Hastaların kardiyovasküler yönetimi aşağıdaki ipuçlarını dikkate almalıdır:

- Kardiyovasküler hastalık, öncelikle endokrin veya metabolik hastalık gibi komorbid durumların araştırılması ve tedavisinin yanı

sıra kan transfüzyonları ve demir şelasyonu dâhil olmak üzere hastalığa özgü tedavinin optimizasyonunu sağlamalıdır.

- Aşırı demir yüklenmesine bağlı kardiyak disfonksiyon ve kalp yetmezliği, yoğunlaştırılmış demir şelasyon tedavisi ile tersine çevrilebilir. Bu olasılık, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu, aritmilerin kateter ablasyonu, kalıcı ventriküler destek cihazı implantasyonu veya kalp nakli gibi daha kalıcı kardiyovasküler müdahalelere ilişkin karar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır.
- Genellikle aşırı demir yüklenmesiyle ilişkili olan atriyoventriküler bloğun yönetimi için kalp pili gerekebilir; bu durumda lead'ler, aşırı demir yükünün T2* tekniğiyle periyodik olarak değerlendirilmesine izin verecek şekilde MRG koşullu olmalıdır.
- Talasemi hastalarının kan basıncı genellikle düşüktür ve bu nedenle renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri gibi tansiyon düşürücü ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Ayrıca hipotansif kalp yetmezliği olan hastalarda vazopresör ve diğer kan destek tedavilerinin kullanımı kan basıncı değerleri yerine renal perfüzyon ve diğer organlara yönelik olmalıdır.

Talasemi hastalarında, genellikle aşırı demir yüklenmesi ve artan vasküler sertliğe bağlı olarak kısıtlayıcı kardiyak fizyoloji vardır, bu da onları diürez sırasında hipovolemiye duyarlı hale getirebilir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda antikoagülasyon zor olabilir; Daha önce splenektomi geçirmiş düzenli tedavi görmeyen hastalarda tromboembolizm riski artarken, psödoksantomelastikum benzeri lezyonları olan hastalarda kanama riski artabilir(6). CHA2DS2-VASc gibi genel risk tahmin skorlarının kullanılması talasemi hastaları için uygun olmayabilir; çünkü potansiyel risklerini hafife alabilir.

## KAYNAKÇA


1. Modell, B., Khan, M., Darlison, M., Westwood, M.A., et al. (2008) Improved survival of thalassaemia major in the UK andrelationto T2* cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular MagneticResonance. [Online] 10, 42. Availablefrom: doi:10.1186/1532-429X-10-42
2. Farmakis, D., Triposkiadis, F., Lekakis, J. &Parissis, J. (2017) Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinicalphenotypes, andmanagement. EuropeanJournal of HeartFailure. [Online] 19 (4), 479–489. Availablefrom: doi:10.1002/ejhf.708.
3. Kremastinos, D.T. &Farmakis, D. (2011) Ironoverload cardiomyopathy in clinical practice. Circulation. [Online] 124 (20), 2253–2263. Availablefrom: doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.111.050773.
4. Bazrgar M, Karimi M, Peiravian F, Fathzadeh M, Fattah MJ. Apolipo protein E4 allele and the risk of leftventricular dysfunction in thalassemia major. IranianCardiovascularResearchJournal 2007; 1(1): 13-9
5. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H. Association of heart failure in homozygous beta thalassemia witht hemajorhistocompatibilitycomplex. Circulation 1999; 100: 2074-8
6. Aessopos, A., Farmakis, D. &Loukopoulos, D. (2002) Elastictissue abnormalities resembling pseudoxanthomaelasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. Blood. [Online] 99 (1), 30–35. Availablefrom: doi:10.1182/blood. v99.1.30
7. 2021 Guidelines ForThe Management of TransfusionDependentThalassaemia(TDT) PublishersThalassaemia International Federation Editors: Cappellini, M.D. Farmakis, D. Porter, J. Taher, A
8. Cappellini, M.D., Robbiolo, L., Bottasso, B.M., Coppola, R., et al. (2000) Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. British Journal of Haematology. [Online] 111 (2), 467–473. Availablefrom: doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02376.x.



**Yazışma adresi:**
Uzman Dr. Zehra Diyar Tamburacı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği Antalya
Mail: tamburacizehra@gmail.com

# TALASEMİDE KARACİĞER KOMPLİKASYONLARI

*Uzman Dr.Vedat Aslan*
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Antalya-Türkiye*

## ÖZET

Karaciğer, demir metabolizmasındaki en önemli organdır. Besinlerle alınan demir miktarının kontrolünü, yaşlanmış eritrositlerden makrofajla yıkıldıktan sonra çıkan serbest demirin güvenli şekilde tekrar kullanımını ve güvenli şekilde depolanmasını kontrol eden mekanizmalara sahiptir. Hepsidin, ferritin, transferrin gibi önemli proteinleri sentez eder. Bu nedenle aşırı demir birikimi ile giden hastalıklarda da erken zamanda hasar görebilir. Ayrıca sık transfüzyon gerektiren talasemi hastalarında transfüzyon ile geçen hastalıkların bir çoğu da karaciğer hasarı yapabilen virüslerle gerçekleşmektedir. Transfüzyon bağımlı olsun veya olmasın tüm talasemi major ve intermedia hastaları karaciğer demir birikimi ve viral hepatitler açısından sıkı takip edilmelidir.

**AnahtarKelimeler**: Talasemi, karaciğer, komplikasyon

## GİRİŞ

**Fizik muayene:** Karaciğer demir birikimin ilk evrelerinde fizik muayene bulguları,talasemi hastalığı nedenli bulgulardır;bu nedenle ilk evrelerde hepatomegali izlenebilir. İleri evrelerde sirozun derecesine göre fizik muayene bulgularında palmar eritem, asit, spider nevüsler, hepatik ensefalopati bulguları görülebilir. Karaciğer ileri evre sirozda küçülebilir.

**Laboratuar:** Karaciğer hasarının ciddiyetine gore değerler ve görüntüleme yöntemi değişmektedir. Erken evrelerde hafif derecede AST, ALT ve ALP, GGT yüksekliği izlenebilirken, ileri evrede uzamış protrombin zamanı, direk bilürübin yüksekliği ve albumin düşüklüğü ön plandadır.

**Ferritin:** ferritin depo demir miktarının dolaylı bir göstergesidir. Pozitif akut faz reaktanı olduğundan inflamasyon durumunda beklenenden çok fazla yükselebilir. Bu artış ayrıca karaciğer hasarı geliştiğinde hasarlı hücrelerden de fazla miktarda salınması nedeniyle olabilir. Tekrar uygulanabilirliği ve erişilebilirliği çok kolay olduğundan iyi kullanıldığında demir birikiminde çok yardımcı olabilir. Talasemi hastalarında hedeflenen ferritin düzeyi 500ng/mL altıdır.

**Patofizyoloji:** Karaciğer demir metabolizmasındaki en önemli organdır. Hepatositler sadece demirin taşınmasında görev alan transferrin ve ferritinin üretimini değil ayrıca diğer organlardaki demir kullanımını belirleyen hepsidinin de üretimini sağlar. Hücre içi fazla serbest demirin atılmasını sağlayan ferroportinin düzenlenmesini sağlar. Talasemi hastalarında sık transfüzyonlar nedeniyle demir öncelikle makrofajlar tarafından alınır ve karaciğerde hepatositlerde biriktirilir. Talasemi hastalarındaki eritrosit üretimi defektif olduğundan gelişen hipoksi eritropoetini arttırır ve bu durumda hepsi dinaz alır. Hepsi dinaz alması serbest demirin (transferine bağlı olmayan demir) artmasına neden olur. Tranferrin dolduktan sonra serbest kalan demir arttıkça toksik demir türleri artmaya başlar. Bu durumda DMT1 (divalent metal transporter 1) bu demiri alarak ferritin üretimini arttırır. Ferritin transferrinden çok da fazla demir taşır ancak serbest demir miktarı arttıkça ferritin yükselse de taşıma kapasitesini aşabilir. Bu durumda demir öncelikle hepatositlerde birikir ve oksijen radikalleri ile hücre hasarı ortaya çıkar.

Hepsidin tranfüzyon bağımlı hastalarda fazla demirin emilimini azaltırken,transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında demir emilimini arttırmaktadır.

Vücuttaki toplam demir miktarı, eritrosit üretimi, kaslardaki myoglobin ve enzimler için gereken demir miktarını aştığı zaman transferrin doygunluğa

erişmektedir. Transferrin bağlama kapasitesinin %35 den %70 üzerine çıktığında serbest demir diğer proteinlere ve moleküllere bağlanır (albümin, sitrat, asetat gibi). Tranferrin dışındaki maddelere bağlanan demire non-transferin bağlı demir (NTBI) denir.

NTBI, L tipi kalsiyum kanalları ile hücre içine taşınır. Karaciğer, kalp ve endokrin parankim hücrelerine giren bu fazla demir hidrojen peroksitle etkileşime girerek fenton ajanı olarak Haber-Weiss reaksiyonu başlatır. Bu reaksiyonla ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (ROS) hücre lipit membranında oksidasyona neden olur. Hücre ve mitokondri zarı bütünlüğü kaybolan hücrede hücre ölümü gerçekleşir.

## TANI VE EVRELEME

İleri evre siroz gelişmişse ultrason görüntüleme yeterli olabilir ancak erken evre demir birikimi için uygun değildir. Erken evre karaciğer demir birikimini belirlemede altın standart karaciğer biyopsisi ile elde edilen örnekten kuru demir ölçümüdür. Biyopsi ayrıca varsa karaciğer fibrozisini ve diğer karaciğer hasarına neden olan nedenleri de ayırt edebilir. Karaciğer biyopsisi ile biriken demir miktarı ve fibrozis derecesi ölçülebilir ancak bu invazif bir yöntemdir tekrarlanması zordur.

## NON İNVASİF YÖNTEMLER

**1. Karaciğer Demir Ölçümü:** MR R2 veya R2* ile karaciğer demir ölçümü, talasemi hastalarında standart yöntem olarak tercih edilir. Bu yöntemle magnetic alanla oluşturulan spin pozisyonundan relaksasyon hızı T2 ve T2* olarak ölçülür. Demir birikimi arttıkça bu süre kısalır. 1/T2 ve 1/T2* değerleri R2 ve R2* sonuçlarını verir. Ölçüm sonuçları hesaplanarak Fe mg/g kuru ağırlık olarak verilir. [1] Hepatik Karaciğer demir oranı (LIC) ferritin ile doğrudan ilişkili olarak saptanmıştır. [2]Şelasyon tedavisinin etkinliğini takip edebilmek için yıllık olarak yapılması önerilir. Transfüzyon bağımsız 5 mg/g kuru ağırlık üzerindeki hastalara tedavi başlanması önerilmektedir. Düzey 3 mg/g kuru ağırlığın altına düştüğünde tedavinin kesilmesi önerilir. [3] Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında 7 mg/kg kuru ağırlığa kadar düzeyler ılımlı demir yüklenmesi olarak değerlendirilirken, 15 mg/g kuru ağırlığa kadar olanlar ise ciddi demir yüklenmesi olarak değerlendirilir. [4] 16mg/g kuru ağırlık üzeri değerlerde fibrozis riski çok artmıştır.

**2. Karaciğer Fibrosis Değerlendirmesi:** Yeni geliştirilen transient electrography (TE) fibrozis değerlendirmesi için gereken biyopsinin yerini alabilir. Pulse-eko tekniğini kullanan bu yöntem ile karaciğer fibrozisi non invazif şekilde ölçülebilir. [5]Ultrason probundaki mekanik titreşim karaciğer dokusundan geçerken fibrozis miktarı ile değişkenlik gösteren miktarda farklı ultrasonik eko oluşturur. Orak hücreli anemilerde TE yöntemi ile karaciğer sertlik derecesinin karaciğer demir miktarı (LIC) ve serum ferritin ile korele olduğu görülmüştür. [6]Bazı çalışmalarda ise bu korelasyon saptanamamış olduğundan standardizasyon için başka çalışmalar gerekmektedir. [7]Hastanın vücut kitle indeksi ve eşlik eden karaciğer steatozundan etkilenebilir. Bunun için büyük problar kullanılması önerilir.[8]

## KARACİĞER DEMİR YÜKÜ TEDAVİSİ

Talasemi demir yükünün tedavisinde kullanılan üç şelatör de karaciğer demir miktarını azaltmakta başarılı olarak kullanılmaktadır. Desferrioksamin (DFO), Deferipron (DFP) ve Deferasiroks (DFX) tedavisi demir birikiminin miktarına göre tekli veya çoklu ajan olarak kullanılabilir. Aşırı demir birikiminde DFO'nun fibrozis gelişimi önlemek açısından daha başarılı olduğu bildirilmiştir. [9]

Talasemi intermedialarda ferritin düzeyi çok yüksek olmadan karaciğer demir miktarı artmaya başlamaktadır. Transfüzyon olmadan demir birikimi, hepsidinin azalması ile demir emiliminin artışı nedeniyle olmaktadır. Bağırsaktan emilen demir makrofajlarda değil karaciğerde birikmektedir. Bu nedenle düzenli transfüzyon yapılmasa da ferritin 800 ng/mL üzerindeyken demir şelatörü başlamak gerekmektedir. [3]

## HEPATİT C

Talasemi hastalarında hepatit C prevalansı her ülke ve coğrafyada değişiklik göstermektedir. Talasemi hastalarında en sık saptanan HCV genotipi GT 1b dir. Son 20 yıldır donor taramalarının sıklığının artması ve moleküler tekniklerin gelişmesi ile yeni olgu sayısı belirgin olarak azalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde maalesef çoğunlukla sağlanamamıştır.

Hepatit C tanı ve tedavisi

Tüm talasemi hastaları HCV enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır.

1: anti HCV antikorları
2: anti HCV pozitif olanlardan HCV-RNA
3: Pozitif saptananlardan karaciğer fibrozis derecelendirmesi için TE
4: HCV genotipinin belirlenmesi
5: Genotip'e göre tedavi planlanması(yeni nesil tedavilere imkan yok ise diğer seçenekler)

HCV tedavisinde interferonun yerini direkt etkili antiviral ajanlar almıştır ve çok başarılı olmuştur. %95 üzerinde kalıcı viral yanıt almıştır ve tam kür olarak değerlendirilebilir. 8-12 haftalık tedavi süresi mevcuttur. Tedavi süresince şelatör tedavileri kontrendike değildir ancak antiaritmik ilaçlar gibi bazı ilaçlar etkileşimde bulunabilir.

Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda oto immun hemolitik anemi ve oto immun hepatit görülebilmektedir. Son yayınlarda Hepatit C tedavisi almış ve HCV RNA negatif saptanan bazı olgularda oto immun hepatit nedenli karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanmaktadır. Bu nedenle hastalarda oto immun patolojiler açısından da takip gereklidir. Ayrıca interferonsuz ve genotipe göre antiviral tedavi alan hastaların tedavisi sırasında da oto immun hepatit görülebilir. [10]

## HEPATİT B

Hepatit B sıklığı bazı coğrafyalarda artmıştır. Donör testlerinin artması ve hepatit B aşılanması arttıkça sıklık azalmaktadır.

1: HBsAg (hepatit B yüzey antijeni)
2: HBV DNA PCR yöntemi ile ölçümü, HBeAg
3: Fibrozis evresi ve karaciğer fonksiyon testleri takibi

Tedavi de antiviral ajanlar ile interferon tedavisidir. İnterferonların myelo supresyon riski mevcuttur. Tüm talasemi hastalarının aşılanarak korunması asıl hedef olmalıdır. Aşı etkinliğinin devamının antiHBs düzeyi ile düzenli ölçümü gereklidir.

Hepatit E virüsü kontamine ürün tüketen kan donörlerinden bulaşabilir. Akut hepatit tablosuna veya daha önce kronik hepatit tanılı hastalarda alevlenme ile kendini gösterebilir. IgM anti-HEV bakılması ve gerekirse viral yük bakılması önerilir. Ribavirin ve interferon ile tedavi edilebilir.

## HEPATOSELLÜLER KARSİNOM (HCC)

Hastaların yaşam süreleri uzadıkça ve kardiyak erken ölümler azaldıkça ileri yaşlarda HCC görülme sıklığı artmıştır. HCC, hepatit B veya C enfeksiyonu olan ve karaciğer demir birikimi saptanmış olan hastalarda erken yaşlarda da görülmesine neden olmaktadır. HCV enfeksiyonu olan hastalarda hepsidin sentezinin azalması demir birikimini arttırmaktave HCC gelişimini hızlandırmaktadır. Kronik hepatit B hastalarında siroz gelişmeden de HCC gelişim riski mevcuttur. Ayrıca inflamasyon ile gelişen serbest oksijen radikalleri karsinogenezi arttırmaktadır.

1: Abdomen ultrason(sirotik hastalarda en geç 6 ayda bir)
2: AFP (güvenilir bir belirteç değildir.)

Sirotik hastalarda

HCV ve Hepatit B enfeksiyonu olanlarda

LIC düzeyi transfüzyon bağımlı olmayanlarda 5mgFe/g üzerinde olanlar

Transfüzyon bağımlı olanlarda 7 mgFe/g üzerinde olanlar

Serum ferritin 1000 üzerinde olanlarda 6 ayda bir tarama yapılmalıdır.

Yıllık MRI R2veya R2* ile karaciğer demir birikimi değerlendirilmesi gereklidir.

## KOLESTAZİS

Talasemi hastalarında artmış inefektif eritropoez nedeniyle safra kesesi taşları sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle kolestatik hepatit gelişme riski yüksektir. Çoğu hastalarak olan kolanjit , kolestaz ve pankreatit riski nedeniyle kolesistektomi yapılmaktadır. Orak hücreli anemi hastalarında ise okluzif krizler nedeniyle intravasküler kolestaz görülebilmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Garbowski, M.W., et al., *Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver*

*iron concentration and comparison with R2 Ferriscan.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2014. **16**(1): p. 40.
2. Shehata, S.M., M.I. Amin, and E.S.H. Zidan, *MRI evaluation of hepatic and cardiac iron burden in pediatric thalassemia major patients: spectrum of findings by T2*.* Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2019. **50**(1): p. 68.
3. Taher, A.T. and A.N. Saliba, *Iron overload in thalassemia: different organs at different rates.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017. **2017**(1): p. 265-271.
4. Allali, S., et al., *Management of iron overload in hemoglobinopathies.* Transfus Clin Biol, 2017. **24**(3): p. 223-226.
5. Di Marco, V., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE) - lack of interference by iron deposition.* Br J Haematol, 2010. **148**(3): p. 476-9.
6. Pipaliya, N., et al., *Comparison of Tissue Elastography With Magnetic Resonance Imaging T2* and Serum Ferritin Quantification in Detecting Liver Iron Overload in Patients With Thalassemia Major.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(2): p. 292-298.e1.
7. Ou, G., et al., *Utility of Transient Elastography in Estimating Hepatic Iron Concentration in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Patients Who are Transfusion-Dependent: A Canadian Center Experience.* Hemoglobin, 2017. **41**(1): p. 21-25.
8. Xia, B., et al., *Feasibility and Efficacy of Transient Elastography using the XL probe to diagnose liver fibrosis and cirrhosis: A meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2018. **97**(39): p. e11816.
9. Brittenham, G.M., *Iron-chelating therapy for transfusional iron overload.* N Engl J Med, 2011. **364**(2): p. 146-56.
10. Fleischer-Stępniewska, K., et al., *Risk of autoimmune hepatitis reactivation in patients with chronic hepatitis C and autoimmune hepatitis treated with direct-acting antivirals.* Pol Arch Intern Med, 2019. **129**(3): p. 215-218.

**YazışmaAdresi:**
Uzman Dr. Vedat Aslan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Antalya-Türkiye
Mail : vedataslan21@yahoo.com

# TALASEMİDE GEBELİK, FERTİLİTE VE ÜREME SORUNLARI

[1]Doç. Dr. Ziynet Alphan Üç/ [2]Prof. Dr. Süheyla Görar
[1]Uşak Üniversitesi, Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Uşak-Türkiye
[2]Saglık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Antalya-Türkiye

## ÖZET

Talasemi dünyada en yaygın görülen kalıtımsal kan hastalığıdır. Ağır klinik genotipik yapı nedeniyle ciddi anemi ile seyreden ve düzenli kan transfüzyonları gerektiren Transfüzyon Bağımlı Talasemi (TBT) hastalarının, kronik anemi ve transfüzyonlara bağlı aşırı demir yükü nedeniyle sistemik komorbiditeler açısından multidisipliner takibi ve yönetimi gerekir. Hipogonadotropik hipogonadizm ve reprodüktif organların etkilenmesine bağlı fertilizasyon problemleri en sık görülen endokrin sistem komorbiditeleridir.

Talasemi hastalarında üreme fonksiyonlarının korunabilmesinde temel yaklaşım; kronik aneminin transfüzyonlarla kontrolü ve transfüzyonlara bağlı gelişen demir yükünün uygun ve yeterli şelasyon tedavileri ile optimum düzeyde tutulmasıdır. Bu sayede, sağlıklı puberte süreci, gonadal fonksiyonların korunması, fertilite problemlerinin en aza indirilebilmesi, hipogonadizmin uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesi, fiziksel ve sosyal iyiliğin temini sağlanabilir. Talasemili hastanın puberte sürecinin takibi, uygun hormon replasman tedavilerinin düzenlenmesi, gebelik talebinde eşlerin genetik danışmanlık alması, gebeliğe uygunluğunun değerlendirilmesi, sistemik komorbiditelerinin varlığı ve yönetimi, gebeliğin sağlanması durumunda peripartum/postpartum dönemler mümkünse ilgili uzman ekipler tarafından multidisipliner izlenmeli ve yönetim bireyselleştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Fertilite, Gebelik, Üreme sorunları

## GİRİŞ

Talasemi dünyada en yaygın görülen kalıtımsal kan hastalığıdır. Akdeniz ülkeleri, Arabistan Yarımadası ve Asya'da daha yüksek prevalansa sahip olmakla birlikte uluslararası göç hareketleri ile tüm dünyaya yayılım göstermektedir. Talasemi kalıtım özelliğine göre farklı klinik ve hematolojik bulgularla seyretmektedir. Ağır klinik genotipik yapı nedeniyle ciddi anemi ile seyreden ve düzenli kan transfüzyonları gerektiren Transfüzyon Bağımlı Talasemi (TBT), multidisipliner takip ve yönetim gerektirmektedir.TBT hastalarının düzenli kan transfüzyonları alması, transfüzyonlara bağlı demir yükünün artmasına neden olmaktadır. Hastalarda artan demir yükünün kontrolü,uygun ve yeterli şelasyon tedavileriyle mümkündür. Diğer taraftan hastaların kronik anemileri ve dolaşımdaki artmış demir düzeyleri multi sistemik problemlere yol açabilmektedir (1).

TBT hastalarında tüm endokrin sistemin ve olası disfonksiyonların takibi önemli bir yer tutmaktadır. En sık görülen endokrin bozukluk hipogonadotropik hipogonadizm (HH) ve reprodüktif organların etkilenmesine bağlı fertilizasyon problemleridir. Erişkinde hem kadın hem erkek cinsiyetin fertil olabilmesi, hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın (HPG) hormonal kontrol mekanizmalarının uyumlu çalışması ile mümkündür (1) (Şekil 1).

Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofizdeki gonadotrop hormonları (folikül stimülan hormon-FSH, luteinizan hormon-LH) uyarır. FSH overin granüloza hücrelerinden östrojen sentezlemesini sağlar. FSH ve östrojen, LH reseptörlerini uyarır ve hücrelerin LH'ya duyarlılığı-

nı arttırarak androjen üretimini sağlar. Artan östrojen oosit olgunlaşması ve ovulasyonda rol alır. Olgunlaşmış oositin erkek üreme hücresi (sperm) ile birleşmesi sonucu gebelik oluşur.Eğer gebelik olmazsa östrojen düzeyi azalır, progesteron düzeyi artar, endometriyal hiperplazi gelişir, bunu sonucunda endometrial duvar kalınlaşır. Kanlanmış endometriumun,östrojen-progesteron çekilmesi ile ilişkili vazomotor değişiklikleri takiben dökülmesiyle menstrüasyon gerçekleşir. Bu sürecin devamlılığına engel olan herhangi bir etkenin varlığı (genetik, anatomik, kronik hastalıklar vb.), üreme fonksiyonlarının kaybına/azalmasına neden olmaktadır (2).

Erkeklerde üreme organları testisler, epididim, vasdeferens, ejakülasyon kanalları ve üretradan oluşmaktadır. Testislerde seminifer tübüller (sertoli ve germ hücrelerinden oluşur) ve leydig hücreleri bulunmaktadır. Kadın cinsiyete benzer şekilde, hipotalamusun GnRH uyarıları FSH ve LH hormonlarının salınımını sağlar. FSH seminifer tübüllerden sperm üretimini, LH ise leydig hücrelerinden testosteron salınımını uyarır. LH sekresyonu testosteron düzeyleriyle,FSH sekresyonu ise sertoli hücrelerinden üretilen inhibin hormonu düzeyleriyle kontrol edilir.Seminifer tübüller tarafından yapılan sperm miktarı,inhibin sekresyon hızını düzenler (3).

HPG aksı puberteye kadar uyur haldedir. Puberteninin başlamasıyla GnRH pulsatil salınımı aktive olur, reprodüktif aks canlanır ve puberte sürecini başlatır. Gecikmiş puberte kızlarda 13, erkeklerde ise 14 yaşına kadar puberte sürecinin başlamaması olarak tanımlanmıştır(4). Puberte gelişiminin bir yıl ve daha uzun süre duraklaması olarak tanımlanan puberte duraklaması, orta ve ağır demir yükü olan TM olgularında sıklıkla görülebilmektedir. Bu hastalarda yıllık büyüme hızı da azalır ya da durabilir(1).Talasemili bireylerde aşırı demirin gonadlarda oluşturduğu hasar primer hipogonadizme, hipofizer gonadotropinleri salgılayan hücrelerde yarattığı hasar sekonder hipogonadizme neden olur.Hipogonadizm 16 yaşında erkeklerde testis büyümesinin olmayışı (4 ml'den küçük) ve kızlarda meme gelişimi olmaması olarak tanımlanmıştır. Gecikmiş puberte ve hipogonadizm artmış demir yükünün en önemli klinik bulgularındandır. Primer hipogonadizm nadiren reversibldir, HH ise talasemili hastalarda en sık gözlenen endokrinopatidir(5).

Primer hipogonadizmde gonadal yetmezlik nedeniyle gonadotropinler yükselir. Sekonder hipogonadizmde ise hipotalamus veya hipofizin etkilenmesi nedeniyle hem gonadotropin hormonlar hem de testosteron/östradiol düzeyleri düşüktür.Her iki cinste, ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar göstermekle birlikte,hipogonadizmTBT hastalarının %40-90'ını etkilemektedir (6).TBT hastalarında erişkin başlangıçlı hipogonadizm%8,3-12 arasında değişmektedir (7).

## FERTİLİTE PROBLEMLERİNDE PATOFİZYOLOJİ

Spontan puberte gelişimi gösteren ve menstrüel fonksiyonları korunan, düzenli kan transfüzyonları ve uygun şelasyon tedavisi alan hastalarda kendiliğinden fertilite oluşabilmektedir.Fakat hastaların çoğunluğu transfüzyonel hemosiderozise bağlı HH nedeniyle subfertildirler(6-7).Hipofizer gonadotrop hormonları(LH ve FSH) üreten hücrelerde demir birikimi, bu hormonların sentez ve salınımında bozulmaya yol açabilmektedir. Benzer şekilde, optimal takip ve tedavi uygulanan hastaların çoğunda, gonadların (overler ve testisler) işlevi normaldir; ancak nadiren gonadal hücrelerde de demir birikimine bağlı olarak gonadal disfonksiyon gelişebilmektedir (5).

Adenohipofizdeki gonadotrof hücreler, dolaşımda artan demir konsantrasyonuna özellikle duyarlıdır. Etkilenen hücrelerden LH ve FSH'nın pulsatil sekresyonu bozulmakta, bu durum gonadların az veya hiç uyarılmamasına yol açmakta, seks hormonlarının sentezini azaltmaktadır(8). Puberte sürecinde,adenohipofiz hücrelerindeki transferrin reseptör ekspresyonunun ve hipofiz bez kanlanmasının artması, dolaşımdaki yüksek miktarda bulunan demirin bu hücrelerde birikimini kolaylaştırabilmektedir (9). Standart demir yükü ölçümleri ve şelasyon yoğunluğu, gonadal disfonksiyon ile ilişkilendirmek için kullanılmıştır,ancak hipofiz hormonu salgılama kapasitesini ve üreme potansiyelini güvenilir bir şekilde değerlendirmek için yeterli değildir(10).

Hipofizdeki demir yükünü belirlemede, hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi(MRG) önemli bir tanı aracıdır. MRG ile 10 yasından küçük TBT'li hastalarda hipofizer demir depoları görüntülenebilmekle birlikte,bezdeki volüm kaybı ve anlamlı klinik belirtiler yaşamın 2. dekadı sırasında tanınabilmektedir. Hipofizer demir yükünün derecesi ve hipofiz bezinin küçülmesi, hipogonadizmin bağımsız prediktiv faktörleridir (11,12).

TBT'li kadınlarda overyan folliküler yaşlanma ve fertilitedeki fizyolojik düşmenin temelinde oksidatif stres yatmaktadır. Patogenez multifaktöryeldir;reaktif oksijen radikalleri üretiminde artma, enzimatik antioksidan savunma mekanizmalarında azalma, mitokondriyal mekanizmalarda fonksiyonel hatalar, mikro-çevrenin bozulması ve östradiolün granüloza hücrelerinden üretiminin azalması sorumlu tutulmaktadır (13). Overyan demir birikiminin oosit sayısını etkilediğine ve fonksiyonlarını bozduğuna dair veriler de mevcuttur. Aşırı demir yükü olan TM'li kadınlarda; folliküler sıvıda redoks aktivitesi artışı ve endometrial gland epitellerinde hemosiderin birikimi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). Aşırı demir birikimi oosit fonksiyonlarını bozmakla kalmayıp, prematür overyan yetmezliğe neden olabilmekte ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gebelik sağlanmasında başarısızlığa da yol açabilmektedir (1,15, 16). Ayrıca, TM'li kadınlarda ortalama 30 yaşında over hacminin, postmenopozal kadınlardaki seviyeye düştüğü bildirilmektedir. Bu etkinin, gonadotropin stimülasyonunun eksikliğine ve over dokusunda olası demir birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Over rezervi, anti mülleryen hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFC) ile değerlendirilebilmektedir ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında TM'li kadınlarda daha düşük bulunmuştur(17,18).AMH düzeyi, transferine bağlı olmayan demir (NTBI) ile koreledir ve bu durum labil demirin oosit kalitesini düşürmede rolü olduğunu ön gördürür(19).Bu olumsuzluklara rağmen, primer veya sekonder amenoresi olan TBT'li kadınlarda hormonal stimülasyonla gebelik sağlanabilmesi,over fonksiyonlarının bir kısmının tipik olarak korunabildiğini de göstermektedir. Literatürde, AMH ve AFC ölçümlerinde over rezervi belirgin rağmen in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan TM'li kadınlarda oosit kalitesinin etkilenmediği ve yüksek fertilizasyon oranlarının bildirildiği yayınlar da bulunmaktadır(6,15, 19, 20).

Talasemili kadınlarda puberte sürecindeki aksaklıklar ve yetersiz gonadal fonksiyonlar menstrüel problemlere, sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişiminde yetersizliğe, fertilizasyonda azalmaya, uzun dönemde kemik metabolizmasını etkileyerek osteopeni-osteoporoza neden olmakta, aynı zamanda psikososyal açıdan da olumsuz etkilenmeye yol açmaktadır. Belirtilen noktalar dikkate alındığında,bu hastalarda sağlıklı bir seksüel gelişimin sağlanması ve hayat kalitesinin artması için hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanması ve düzenlenen tedavinin takibi önerilmektedir.

## HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Hipogonadizmi olan yetişkin kadın hastalarda HRT'nin amaçları, östrojen eksikliği semptomlarını hafifletmek, sekonder seks karakterlerini korumak, kemik kaybını engellemek, fiziksel ve sosyal iyiliği arttırmaktır. Ancak bu tedavide bazı riskler ve dikkat edilmesi gereken durumlar olduğu bilinmelidir. Takip sırasında başlıca olası riskler arasında trombo embolik olaylar, inme, hipertansiyon,kardiyo vasküler olaylar, safra kese hastalıkları, meme kanseri ve endometriyal hiperplazi/kanser,siroz ve hepatosellüler adenom/karsinom yer almaktadır. Bu açılardan hastanın tedaviye uygunluğu değerlendirilmeli ve tedavi bireyselleştirilmelidir.Talasemide HRT kullanımı ve takibine yönelik çalışma sayısının yetersizliği nedeniyle, bu hasta grubuna standardize edilmiş tedavi protokolleri bulunmamaktadır. HRTiçin öneriler, sağlıklı kadınlara verilen kontraseptif tedaviler, diğer nedenlere bağlı hipogonad veya postmenopozal kadınlar için uygulanan hormon replasman tedavilerinin etkileri ve komplikasyonları üzerine yapılan çalışma verilerine dayandırılmaktadır (6,7).

Menstrüel siklusun devamlılığını sağlamak için östrojen-progesteron hormonlarının siklik tedaviler veya kombine oral kontraseptifler (KOK) kullanılarak replasmanı,hipogonadizmli kadınlarda tedavinin temelini oluşturur.

Siklik hormon replasmanı, östrojen ve progesteron preperatlarının eş zamanlı kombine verilmesi veya östrojen replasmanı devamı sırasında 12-14 gün süre ile progesteron preparatının eklenmesi şeklinde uygulanır. Östrojen replasmanında, östradiol, (sentetik form) ve konjuge at östrojenleri olmak üzere kullanılan üç tip östrojen mevcuttur. Siklik replasmanda, oral mikronize estradiol 1-2mg/gün veya oral konjuge ekin östrojen 0,625–1,25 mg veya transdermal estradiol 100mcg/gün tercih edilir. Oral preparatlara kıyasla transdermal östrojen preparatları kullanımının, daha fizyolojik östrojen konsantrasyonları sağladığı gösterilmiştir. Progesteron replasmanında, medroksi progesteron asetat 10mg (12-14 gün/ay) veya mikronize progesteron 200 mg/gün (sürekli)verilmesi önerilmektedir. Siklik östrojen-progesteron hormon replasmanı daha fizyolojik replasman dozları içermekte, ovulasyon ve gebeliğe engel oluşturmamaktadır (21).

Hipogonad kadın hastalarda ideal hormon replasman protokolü hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak birçok merkez östrojen ve progesteronun tek preparatta birleştiği kombine oral kontraseptifleri (KOK),HRT'nin ilk basamağı olarak tercih etmektedirler (22). KOK'lar daha potentdirler ve suprafizyolojik dozlar içerirler. KOK'larda sıklıkla etinil östradiol veya östradiol valerat bulunmaktadır. Geçmiş yıllara göre günümüzdeki KOK'ların içerdiği östrojen dozları tromboembolik olay riskini azaltmak için düşürülmüştür. Progesteronlardan medroksiprogesteron asetat ve noretisteronenantat ilk geliştirilenlerdir. Daha sonra norgestrel, levonorgestrel (2. kuşak), gestoden, desogesterel (3.kuşak), drospirenon, dienogest (4. kuşak) gibi sentetik progestinler gruba eklenmiştir.Üçüncü kuşak progestinlerin kan şekeri, plazma insülin konsantrasyonları ve lipid profili üzerine minimum etkisi vardır. Bu nedenle, lipid bozuklukları veya diyabeti olan hastalarda kullanım için uygundurlar (22, 23).

Sağlıklı menopoz dönemindeki kadınların aksine, TM hastalarındaki HRT tedavisi komorbiditeler nedeniyle karmaşık ve olası risklere daha açıktır (aşırı demir yükü, trombofilik durum varlığı, kronik karaciğer hastalığı, bozulmuş glukoz toleransı/diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi).Yapılan çalışmalarda tromboembolik olaylar talasemi intermedia'da(TI), TM hastalarına göre 4,38 kat daha sık saptanmıştır (24). Dokuz İtalyan talasemi merkezinin katıldığı bir araştırmada, toplam 735 hastanın 32'sinde (TM'li 683 ve 52 TI), sırasıyla %3,95 ve %9,61 venöz tromboemboli (VTE) atakları tespit edilmiştir.VTE olay geçirenlerde organ disfonksiyonu insidansı daha yüksek bulunmuştur (25).Oral östrojenin (etinilöstradiol) ilk geçişte eliminasyon etkisi nedeniyle çeşitli hormon bağlayıcı globülinler, pıhtılaşma faktörleri ve lipoproteinlerin hepatik üretimi artmaktadır.Bu da VTE riskini artırmaktadır. VTE riskindeki artış, tedavinin ilk yılında en yüksektir. Ayrıca KOK'lardaki farklı östrojen molekülü ve dozu,progestin tipi gibi özelliklere göre risk değişebilmektedir (22, 23, 26).

Hastanın öyküsünde VTE varsa HRT'den kaçınılmalıdır. Transdermal östrojen kullanımının daha az VTE ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hâlen transdermalöstrojen ve mikronize progesteron en güvenli ve fizyolojik tedavi seçenekleri gibi görünmektedir. KOK'lar endometrial korumada etkin olmalarına karşın, doğal progesteron preperatları-kardiyovasküler olay riski ve olası meme kanseri riskini azaltmak için daha uygun olabilir(27).

Talasemi hastalarında endokrin bez disfonksiyonlarının, büyüme ve gelişim bozukluklarının izlem ve yönetimine rehber olabilmek amacıyla, bu alanda çalışan uzman doktorlar ekibi 'The International Network on Endocrine Complicationsin Thalassemia (ICET)' programı adı altında toplanmışlardır. Bu grubun 2017 yılında yayınlanan ICET-A raporunda; talasemili hipogonad kadınlarda HRT ve izlemine yönelik önerileri yol göstericidir (22):

- Hastanın tedavi öncesi dönemde karaciğer(KC) ve kardiyak demir yükü düzeyinin bilinmesi, aşırı demir yükü olanlara yoğun şelasyon tedavisi uygulanması önerilmektedir. Bu hastalarda KC disfonksiyonu temelde KC siderozuna ve kronik hepatitlere (hepatit C) bağlıdır.Ayrıca TM'deki kronik hemoliz, bilirubin safra taşlarının gelişimine neden olabilir. Akut KC hastalığı durumunda HRT kontrendikedir.
- KC enzimlerinin 3-6 kat yüksekliği kontrendikasyonlardandır. Antiviral ajanlarla kronik hepatit C tedavisi alanlarda ve ciddi KC siderozisi (kuru demir ağırlığı>7 mg/g) olanlarda HRT öncesi yoğun şelasyon tedavisi önerilir.
- HRT başlandıktan 1 ay sonra KC enzimleri %100'den fazla artıyorsa veya bazal bilirubinler yüksekse en az 3 ay, ayda bir kere KC fonksiyon testlerine bakılmalı ve tedaviye devam edilip edilmeyeceği değerlendirilmelidir. Üçüncü jenerasyon kontraseptiflerin kronik kullanımı veya HRT'lerin serum lipid profilini etkileyerek safra taşı oluşumuna neden olabildiği göz ardı edilmemelidir.
- KOK başlamadan önce, her hasta için risk ve yararların değerlendirilmesi, artan trombofili riskinin belirlenmesi,eğer bilinen trombofilik nedenler varsa bu konuda özelleşmiş bir uzmana danışılması önerilmektedir.
- Hastalardan VTE için risk faktörleri olanlarda transdermalöstrojen ve mikronize progesteron en güvenli ve fizyolojik tedavi seçenekleridir. Transdermal uygulanan östrojenler lokal irritasyon yapabilir. Rotasyon yapılarak uygulanması önerilmektedir.

- Splenektomili hastalarda HRT tedavisi verilecekse düşük doz aspirin veya antikoagülan tedavi tedaviye eklenmelidir.
- Diyabetli kadınların (insülin bağımlı/bağımsız) klinik izlemi yapılmalıdır. KOK kullanımının günlük insülin gereksinimleri, diyabet kontrolü veya retinopatinin ilerlemesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Kardiyovasküler hastalık veya ciddi mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati veya aktif proliferatif retinopati)varsa KOK kullanımından kaçınılmalıdır.
- Hipogonadizmi olan genç ve yetişkin kadınlara alkol ve tütünden uzak durmaları, obeziteyi önlemek için günlük egzersiz yapmaları tavsiye edilmelidir.

Sonuç olarak; hipogonadal TM'li bir kadını HRT ile tedavi etmeye karar verirken, hastanın genel durumu, mevcut şelasyon tedavisi ve komplikasyonların varlığı dikkate alınmalıdır. Olası riskleri en aza indirmek içinyüksek dozlarda seks hormonlarından kaçınılmalıdır.Amaç, düzenli menstrüasyon gören kadınlarda yaklaşık 100 pg/ml (400 pmol/L) olan ortalama serum östradiol düzeylerine ulaşmaktır.Progesteron genellikle menstrüel kanamayı başlatmak için her ay 12-14 gün verilir. Kardiyovasküler ve meme açısından daha güvenli olduğu için mikronize progesteron önerilmektedir. Ancak endometrial korumada en güçlü kanıt KOK içindir (22).

Kontraseptif yöntemlerin kullanımında tıbbi uygunluk kriterlerini belirlemeye yönelik 'US-MEC: The United StatesMedicalEligilibilityCriteria' raporu 2016 yılında yayınlanmıştır (28). Buna göre; Kategori 1. Kontraseptif kullanımı için herhangi bir kısıtlama yok, Kategori 2. Kontraseptif kullanımının avantajı teorik veya kanıtlanmış riskten genellikle daha fazla, Kategori3. Kontraseptif kullanımının riski teorik veya kanıtlanmış avantajdan genellikle daha fazla, Kategori4.Kontraseptif kullanımı risklidir.

Talasemili kadınlarda kontraseptif yöntem kullanımında kısıtlama olmayan durumlar: Östrojen/progesteron tablet, patch, vajinal ring kullanımında kısıtlama yoktur (kategori 1). Kronik hepatitte KOK kullanımı hepatosellüler kanser riskini, KC fibrozis şiddetinive ilerlemesini arttırmaz (kategori 1). İnsülin bağımlı/bağımsız diyabet olanlarda KOK kullanımının günlük insülin ihtiyacı artışı üzerine etkisi sınırlıdır, uzun dönem diyabet kontrolüne veya retinopati progresyonuna etkisi yoktur (kategori 1).

**Talasemili kadınlarda kontraseptif yöntem kullanımında riskli olan durumlar:**Birinci derece akrabalarında venöz tromboz öyküsü olması(kategori 2). Asemptomatik safra kesesi hastalıklarında minimal risk artışı vardır (kategori 2). Safra kese hastalığı mevcut olup tedavi alanlarda risk daha yüksektir (kategori 3).Aurasız veya auralı migrende risk yüksektir (sırasıyla kategori 2-4).Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda risk yüksektir (kategori 3/4). Bilinen trombojenik mutasyonu ve geçirilmiş tromboemboli öyküsü (kategori 4). Nefropati, nöropati ve retinopati varlığında risk yüksektir(kategori 4).

HRT başlanan kadınların takibi önemli ve gereklidir. Tedaviye başlamadan önce hastanın sistemik fizik muayenesi yapılmalı ve her vizitte tekrarlanmalıdır. Puberte gelişimi açısından Tanner evrelemesi tedavi başlangıcından itibaren her 3-6 ayda bir pediatrik endokrinolog tarafından değerlendirilmelidir.Erişkin seksüel aktif bireylerde pelvik değerlendirme 3-6 ayda bir yapılmalıdır. Ayrıca yılda bir tiroid hormonlarına, gonadotropinler ve östradiole,lipidler, böbrek ve KC fonksiyonlarına bakılmalıdır. Glukoz metabolizması 3-6 ayda bir değerlendirilip, seçilmiş vakalarda diyabet taraması için oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Kemik sağlığının değerlendirilmesi için lomber ve femur boynu kemik dansitometrisi risk durumuna göre 1-2 yılda bir yapılabilir.Ayrıca, hastanın demir yükü 3-6 ayda bir ölçülmeli, uygun şelasyon tedavisi hematolog tarafından düzenlenmelidir. Tromboemboli için aile ve kişisel öyküsü sorgulanmalı, trombofili taraması yıllık yapılmalıdır (22).

## GEBELİK İSTEĞİNDE PRENATAL DEĞERLENDİRME VE DANIŞMANLIK

Talasemide hipogonadizmi tanımlayabilmek için puberteden itibaren FSH/LH ve östradiol düzeylerine bakılsa da fertilite potansiyelini değerlendirmede bu hormonların izlemi yetersiz kalabilmektedir.AMH ölçümü ve AFC'nin takibi, fertilizasyonu değerlendirmede önerilen yöntemlerdir. AMH preantral ve antral folliküllerin granüloza hücrelerinden üretilir, variabilitesi düşüktür, talasemili hasta grubu için ideal bir belirteçtir. Hormon stimülasyon tedavisi düşünülenlerde overyan rezervi belirlemede önemlidir. AFC ilerleyen yaşla azalır. Düşük over rezervi;spontan gebelik şansının düşüklüğünün ve hormonal stimülasyona yanıtsızlığın habercisi olarak kabul

edilir (18). Fertilite planlanan kadında demir yükünün şiddeti ve süresi dışında,gebeliğin istendiği yaş da önemlidir. İleri yaş olumsuz bir faktördür.Bu açıdan gebelik beklentisi olanların erken danışmanlık alması,uygun yönetim planlamasına ve gerekli işlemlerin yapılabilmesine fırsat tanıyacaktır (6).

Fertilite yönetimi, gebelik öncesi eş/partnerlere danışmanlık verilmesini de kapsayan, dikkatli bir planlama ve hazırlığı gerektirir. Sürecin hematolog, üreme uzmanı, kadın doğum uzmanı, kardiyolog, endokrinolog ve psikologdan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesi ideal yaklaşımdır (6).Potansiyel eş/partner talasemi gen mutasyonları için test edilmelidir ve sonuca göre uygun genetik danışmanlık verilmesi zorunludur. Donör gametlerinin kullanımında; eğer talasemili çiftlerin her ikisi de homozigot ise daha kolay elde edilebileceği için sperm bankalarından donör sperm temini ideal seçenektir. Donör yumurta kullanımı ise teknik olarak daha komplikedir ve başarı oranları belirsizdir. Eğer talasemilieş heterozigot ise gebelik öncesi 'preimplantasyon genetik tanı (PDG)' ile mutasyon varlığı belirlenebilir. Bu seçenek etkilenmiş gebelik riskini ortadan kaldırmak için en kabul edilebilir yaklaşım olabilir.Son olarak, ciddi organ hasarı bulunan hastalarda ya da çiftin her ikisinin de TM'li olması durumunda, evlat edinme alternatif seçenektir (29).

Gebelik bazı kadınlarda spontan, bazılarında YÜT ile olabilir.Gebelik planlanma döneminde, her iki eşin talasemik olması, primer ya da sekonder amenore varlığı veya normal menstrüel fonksiyonu olup gebe kalınamayan bir durum mevcutsa ovülasyon indüksiyonu yapılabilir. İndüksiyondaki başarının, yüksek demir hasarından korunmuş fonksiyonel over rezervi derecesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Önerilen çeşitli overyan indüksiyon rejimleri mevcuttur ancak bu hasta grubuna özelleştirilmiş protokoller yoktur, tedavi bireyselleştirilmelidir. Gonadotropin enjeksiyonlarının dozu ve sıklığı, foliküllerin sayısı/boyutu ve östradiol seviyeleri ile belirlenir(6,29,30). Overyan indüksiyon rejimleri, çoğul gebelik ve overyan hiperstimülasyon sendromu riskinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle ovulasyon-indüksiyon prosedürleri deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Ovulasyon indüksiyonu sırasında demir şelasyon tedavisinin zararlı olduğuna dair veri yoktur.Ancak oral şelatör (deferasiroks veya deferipron) alan hastalarda, gebelik istendiğinde ve/veya ovulasyon/spermatogenez indüksiyonundan önce tedaviyi deferoksamin (DFO) ile değiştirmeleri önerilmelidir(29).

Fertilite tedavisine başlamadan önce çiftlerin gebelik öncesi danışmanlık hizmeti sürecinde gebeliğe uygunluk, kullanılan ilaçlar, sistemik hastalıkları ve komplikasyonları değerlendirilmelidir. Eş/partnerler tedavive gebeliğin riskleri hakkında bilgilendirilmelidir.Talasemi hastasının gebelik öncesi değerlendirme önerileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Kardiyak komplikasyonlar, TBT'de birincil ölüm nedeni olmaya devam etmektedir ve gebelik boyunca yakın kardiyak izlemi zorunlu kılmaktadır. Gebelik sırasında kalp hızı artışı ve artan atım hacmine bağlı olarak kalp yükü en az %25-30 oranında artar. Benign aritmiler görülebilir. Kronik anemi ve artmış sistemik vasküler direnç sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca, TBT'li hastalarda, özellikle NTBI olmak üzere, demir birikimine bağlı miyosit hasarı nedeniyle kalp rezervi azalmış olabilir (31). Bu durum, demir birikimi yanı sıra, kardiyak yetmezlik nedeniyle erken ölüme neden olması bakımından risk oluşturur. Hamilelik sırasında şelasyon tedavileri kesildiği için, kardiyak fonksiyonlar özellikle sınırda miyokard fonksiyonu veya siderozu olan hastalarda kötüleşebilir. TBT'li tüm kadınlar, gebelik öncesinde kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirilmelidir. Hem istirahatte hem de egzersiz sırasında ekokardiyografi ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmeli, ritim bozukluklarını kontrol etmek için 24 saatlik holter monitörizasyonu yapılmalıdır. Gradient T2* ölçümleri modifiye MRG ile demir birikimi ölçülebilmekte ve aynı teknik kullanılarak değerlendirilen sol ventrikül boyutlarıyla ilişkilendirilmektedir. Kardiyak MR ile risk altındaki (T2*<20ms) hastalar saptanmalıdır. Kardiyak demir yükü ve özellikle komplikasyonlar saptanırsa, gebeliğe başlamadan önce kardiyak T2*>20ms olacak şekilde demir şelasyon tedavisi yoğunlaştırılmalıdır (6, 29).

Kadın hastalarda gebelik öncesi KC demir yükü değerlendirilmelidir.Karaciğer demir konsantrasyonu (liverironconcentration-LIC), MRG ile ölçülür. Demir yükü fazla ise, gebe kalmadan önce yoğunlaştırılmış şelasyon uygulanmalıdır. Gebelik öncesi dönem KC demiri<7mg/g (kuru ağırlık) olmalıdır.Özellikle TI'da safra taşı riskinin artması nedeniyle ultrasonografiyle kontrol edilmelidir.Çamur veya taş bulgusu olan hastalarda gebelikten önce

kolesistektomi düşünülebilir. Hepatit C virüsü (HCV) veya hepatit B virüsü (HBV), talasemi hastalarında karaciğer fibrozunu daha da hızlandırabilir.Bu riski en aza indirmek için yeterli kan donörü kontrolü, HBV için yaygın aşılama ve antiviral tedaviler önemlidir. Hepatit C pozitif kadınlarda, Hepatit C RNA negatifliği sağlanması için antiviral ajanlar uygulanmalıdır. Yeni nesil tedaviler şu anda HCV tedavisinde interferon bazlı protokollerin yerini almış ve kronik HCV enfeksiyonu olan talasemi hastalarda da kullanılmaktadır (7,32).

Gebelik öncesi, vertebral grafiler ve dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) taraması ile kemik mineral yoğunluğu ölçülmeli, osteoporoz/osteopeni mevcut ise uygun tedavi düzenlenmelidir.Kemik sağlığını optimize etmek için gebelik öncesinde ve sırasında düzenli olarak D vitamini ve kalsiyum replasmanı yapılmalıdır. D vitamini sadece kemik sağlığı için değil aynı zamanda gestasyonel diyabet riskini en aza indirmek için de önerilir (6, 29,33).

Talasemili gebelerde, yüksek östrojen seviyeleri, aşırı demir yükü ve yapılmış ise splenektomi nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamaktadır. Transfüzyonla ilişkili viral enfeksiyonlara karşı oluşan antikorlar gebeliği etkileyebileceği için kontrol edilmelidir. Tüm hastalar insan immün yetmezlik virüsü (human immuno deficiency virus-HIV), HBV, HCV ve kızamıkçık için taranmalıdır.Hasta HIV pozitifse ve fertilite istiyorsa, dikey bulaşma riskini azaltmak için uygun antiviral ajanlar verilmelidir. Ayrıca sezaryen ile doğum ve emzirmeden kaçınmalıdır (34).

Hastalar diyabet, hipotiroidi ve edinilmiş kırmızı hücre antikorları açısından taranmalıdır. Hemoglobin A1C yerine fruktozamin düzeyi kullanılmalı ve gebe kalmadan en az 3 ay önce 300 nmol/L'nin altında olması hedeflenmelidir(34, 35).

Hafif adrenal hipofonksiyon belirtileri (asteni, kas zayıflığı, artralji ve kilo kaybı gibi)talasemi hastalarının sıklıkla şikâyet ettiği semptomlarla maskelenebilir. Şüpheli durumlarda endokrinoloji uzmanı görüşü alınmalıdır. Adrenal fonksiyonun değerlendirmesi için sabah 08.00-09.00 arası bazal kortizol- ve gerekirse ACTH veya insülin stimülasyon testlerine kortizol yanıtı ölçülmeli, sonuçlar endokrinoloji uzmanı tarafından yorumlanmalıdır(36).

Gebelik öncesinde hastanın ilaçları gözden geçirilmeli, diyet alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimleri değerlendirilmeli, folik asit, kalsiyum ve D vitamini destekleri başlatılmalıdır. Kemik deformiteleri, özellikle sefalopelvik uyumsuzluk, hamileliği ve doğum yönetimini etkileyebilir. Uygun transfüzyon yönetimine rağmen TM'de osteoporoz ve skolyoz sık görülür. Bu nedenle osteoporoz varlığında prenatal dönemde östrojen hormon replasmanı ve gerektiğinde bisfosfonatlar verilmelidir. Spinal anestezinin mümkün olabilmesi için kemik yoğunluğunun arttırılması önemlidir. Bisfosfonatlar gebelik ve emzirme sırasında kontrendikedir. Uzun yarı ömrü nedeniyle ideal olarak konsepsiyondan en az 6 ay önce bırakılmalıdır. İnterferon, ribovarin ve hidroksiüre dâhil olmak üzere diğer ilaçların, fertilite tedavisinden en az 6 ay öncebırakılması gerekir.Levotiroksin (LT4) tedavisi alan hipotiroidili hastalarda, gebelikleri süresince ötiroid durumu devam ettirmek için doz artırılmalıdır.Talasemi hastalarında hipertiroidi nadirdir. Eğer hastanın hipertiroidi öyküsü ve başka bir antitiroid ilaç kullanımı varsa propiltiyourasile geçiş yapılmalıdır (29).

Gebelik, hastalığın doğal seyrini değiştirmez. Gebeliğe özgü komplikasyon riski normal popülasyonuyla benzerdir. Fetal malformasyon riskinde artış yoktur.Fetal büyüme geriliği ve erken doğum riski iki kat artmıştır. Trombotik risk artabilir. 2000 ve 2017 yılları 417 gebeliği tanımlayan 17 yayın değerlendirilmiş ve anne ölüm oranı %0,48 bulunmuştur.İntrauterin büyüme geriliği tekil gebeliklerde normal popülasyona benzer oranda (%8,9) saptanırken çoğul gebeliklerde daha fazla oranda bulunmuştur. Gebelik kaybı, düşük doğum ağırlığı, prematürite ve YÜT bağlı çoğul gebelikler (%1,6-18,9)diğer komplikasyonlardır (6,37).

Gebelikte amaç, transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) konsantrasyonunu 100 g/L'nin üzerinde tutmaktır.Talasemi intermedialı gebelerde, hemoglobindeki dilüsyonel düşüş nedeniyle gebelik sırasında transfüzyon ihtiyacı doğabilir.Fetüste aneminin derinleşmesine yol açan potansiyel alloimmünizasyon ve hemoliz riski göz önüne alınmalı, eğer transfüzyon verilecekse fenotipik eşleştirmeleri uyumlu olmalıdır. Diğer taraftan, aşırı demir yükü olmayan ve yeterli kardiyak fonksiyona sahip hastalarda gebelik sırasında DFO'nun gerekli olmadığı gösterilmiştir. Hasta, gebeliğin riskli olabilmesine karşın, genellikle olumlu sonuçlandığı konusunda bilgilendirilmelidir. (6, 29).

## GEBELİK YÖNETİMİ

Her trimesterde, ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonun, karaciğer ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Gebelik optimum demir yükü sağlanarak başladı ise ciddi kardiyak komplikasyonlarla karşılaşılmadığı bildirilmektedir. Tüm hastalar 16. haftada gestasyonel diyabet açısından taranmalı ve eğer normalse 24-28. haftalarda tarama tekrarlanmalıdır. Diyabet tanısı alanlar, diyabetik gebe kliniklerinde aylık olarak serum fruktozamin düzeyleri ile değerlendirilmelidir. Fetal büyümeyi izlemek için 24-26 haftadan itibaren düzenli ultrasonografi taramaları tercihen perinatalog tarafından yapılmalıdır. Kronik anemi fetal büyümeyi etkileyeceğinden transfüzyon öncesi Hb'nin en az 100g/L olması gereklidir. Bu değer özellikle transfüzyon bağımlı olmayan talasemililerde geçerli olmakla birlikte transfüzyon bağımlılar için de önerilmektedir (38).

Gebelikte, fibrin ve pıhtılaşma faktörlerinde artma ve fibrinolitik aktivitede azalma nedeniyle koagülabilite artmaktadır. Ayrıca, gebelikte venöz kan akış hızında azalma olur. Daha önce transfüzyon yapılmamışve splenektomili hastalarda bu durum daha da risklidir. Bu nedenle splenektomili, transfüzyon yapılmamış TI'lı ve tekrarlayan düşükleri olan yüksek risk altındaki kadınların, gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde tromboz için profilaksi almaları sağlanmalıdır. Bu hastalarda, 2. trimesterden itibaren düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboprofilaksisi gereklidir. Trombosit sayısı>600.000/cm3 ise splenektomili birçok kadın zaten düşük doz aspirin (75 mg) kullanıyor olabilir; bu hastalara ayrıca düşük moleküler ağırlıklı heparin verilmelidir(32,39).TM'li annelere kronik anemilerinin kontrolünü sağlamanın yanı sıra megaloblastik anemiyi de önlemek için düzenli folik asit takviyesi önerilir. Normal gebeliklerde olduğu gibi spina bifida insidansını azaltmak için gebe kalmadan önce folik asit başlanmalıdır. Folik asit desteği 5 mg/gün şeklinde verilmelidir (6,7).

Kemik sağlığını optimize etmek için hamilelik öncesinde olduğu gibi gebelik sırasında da düzenli olarak D vitamini ve kalsiyum takviyesi yapılması önerilir. LT4 tedavisi alan hipotiroidili hastalarda, gebelikleri süresince ötiroid durumu devam ettirmek için gebelik öncesi serum TSH değerlendirilmeli ve LT4 dozu, TSH alt referans limiti ile 2,5mU/L arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Gebelik doğrulandığında LT4 dozlarını %20-30 artırmalıdır (7,40). Hamilelik sırasında şelasyon tedavisinin kullanımı ve en iyi şelasyon ajanının seçimi tartışmalıdır. Mevcut durumda şelasyon tedavisini gebelik oluşur oluşmaz kesilir ve gebelik boyunca da verilmez. Eğer gebelik sırasında kardiyak fonksiyon bozulursa, DFO ilk trimesterden sonra dikkatle kullanılabilir. Bu ajanın teratojenite yapıp yapmadığı konusu belirsizdir(7). DFO bu nedenle bazı yüksek riskli gebeliklerde, özellikle son trimesterde kullanılmıştır. DFO'nun gebelik sırasında tercih edilmesinin sebebi büyük moleküler boyutu nedeniyle, plasentayı geçmemesidir. Gebelik sırasında yeni başlayan kardiyak disfonksiyon olursa yarar/zarar oranı değerlendirilerek daha erken dönemde DFO verilebilir (6,7,34).Daha yeni oral şelatör ajanlarla ilgili olarak, fetotoksisiteye ilişkin veriler yetersizdir (41).

## DOĞUM YÖNETİMİ

Doğum şekli ve zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur. Gebelik komplike değilse, kendiliğinden doğumun başlaması beklenebilir. Multidisipliner ekip tarafından ve kişinin istekleri de göz önüne alınarak bireysel değerlendirilmelidir. Ancak, talasemili kadınlarda, normal fetal gelişime eşlik eden, kısa boy ve iskelet deformitelerive daha yüksek sıklıkta karşılaşılan sefalo pelvik uyumsuzluk nedeniyle çoğu vakada sezaryenle doğum tercih edilmektedir. BazıTM hastalarında ağır maksillo fasiyal deformite nedeniyle genel anestezi sırasında güç entübasyon ve travma riski nedeniyle epidural anestezi tercih edilir (6,29).

Bilinen aşırı kardiyak demir yüklemesi veya işlev bozukluğu olan gebelerde, doğum sırasında kardiyak dekompansasyon veya aritmi riskini en aza indirmek için DFO infüzyonu(24 saat boyunca 2 g intravenöz)düşünülebilir (34).

## DOĞUM SONRASI BAKIM

Deferoksamin'in, anne sütündeki konsantrasyonları çok düşük olduğundan ve oral yolla absorbe edilmediğinden doğumdan sonra yeniden başlanabilir. Bununla birlikte, DFO alan hastalarda emzirme deneyimi yetersizdir. Anne sütü yoluyla vertikal bulaşma riski nedeniyle HIV ve/veya hepatit C RNA pozitif ve/veya HBV yüzey antijeni (HbsAg) pozitif olanlar dışında tüm vakalarda emzirme teşvik edilmelidir. Özellikle splenektomili hastalarda daha yüksek enfeksiyon riski nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi önerilir (6).

Doğum sonrası tromboprofilaksi ile ilgili klinik çalışmalar sınırlıdır. Ancak kılavuzlar hastanede yatarken, vajinal doğum sonrası 7 gün süreyle ve sezaryen sonrası 6 hafta boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisini önermektedir (7,34). Abortus veya gebeliğin sonlandırılması durumunda tromboembolizm riski devam etmektedir ve abort sırasında ve sonrasında en az 7 gün boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi sağlanmalıdır(34).

Tüm hastalara kontrasepsiyon konusunda danışmanlık verilmelidir.Talasemili HH olan erkek hastanın spontan fertil olması beklenmediği için kadın partnere kontrasepsiyon gerekli değildir.Enfeksiyon riski nedeniyle rahim içi cihazlardan kaçınılmalıdır.Emzirme döneminde kalsiyum ve D vitamini takviyesine devam edilmelidir, ancak osteoporoz için bisfosfonat tedavisi ancak emzirme kesildikten sonra verilebilir (6,29).

## ERKEKLERDE FERTİLİTE VE SPERMATOGENEZ İNDÜKSİYONU

Talasemili erkeklerde de kadınlara benzer şekilde, HPG aksının aynı patogenetik mekanizmalarla etkilenmesi sonucu puberte gecikmesi/kesilmesi, erkek cinsiyet karakterlerinin gelişmemesi ve gonadal yetersizlik nedeniyle infertilite görülebilmektedir.Talasemili erkeklerde aşırı demirin gonadlarda birikimi primer hipogonadizme, hipofizer gonadotropin hormon salgılayan hücrelerde birikimi HH'ne neden olur. Primer hipogonadizm nadiren reversibldir, HH ise talasemili hastalarda en sık gözlenen endokrin bozuklukdur (5,42).

Bu hastalarda hipogonadizmin değerlendirmesinde boy-kilo ölçümü, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, penis boyu, vücut kıl dağılımı, sakal, aksiller ve pubik kıllanma, jinekomasti varlığı, testis boyutları fizik muayene ile belirlenmelidir.Eğer varsa puberte takip kartları incelenmeli, gonadların fonksiyonlarını etkileyebilecek geçirilmiş hasar, travma veya kabakulak öyküsü, kullandığı ilaçlar, ereksiyon ve libido durumu, bilinen genetik hastalıklar sorgulanmalı, tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyleri, KC fonksiyon testleri, gonadotropin ve testosteron düzeyleri ölçülmeli, hipofizer görüntüleme ve sperm analizi yapılmalıdır. Sperm analizinin 6-8 hafta ara ile 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası en az 3 kere yapılması önerilir (42).

Serum testosteron düzeyi ölçümü, en yüksek olduğu sabah saatlerinde 07.00-11.00 arasında yapılmalıdır. Sağlıklı obez olmayan erkeklerde sabah total testosteron düzeyinin alt sınırı 264 ng/dL olarak bildirilmektedir (43).

Talasemili hipogonad erkek hastalarda hormonal tedavinin 2 temel amacı;androjenizasyonun sağlanması ve fertilitenin uyarılmasıdır. Tedavi planı bireysel olmalıdır. Erişkin dönemde hipogonad hastada virilizasyonun sağlanması ve devamlılığı, uzun dönemde kemik sağlığının korunması, kardiyovasküler risklerin azaltılması, libidonun iyileştirilmesi ve iyilik halinin temini için testosteron hormon replasmanı verilmelidir. Testosteron replasmanında enjektabl, transdermal jel veya patch, oral tablet, pellet formlarında preperatlar kullanılabilir(42,43).

Talasemide hipogonadizm gelişiminde en önemli dönem puberte sürecidir. Puberte gelişiminin yakın takibi, uygun şelasyon ve testosteron hormon replasman tedavisinin iyi yönetimi hipogonadizm gelişimini engelleyecek ve fertil özelliklerin korunmasını sağlayacaktır.Puberte gelişimi tamamlanmadan önce HH başlangıcı olan erkek hastaların testisleri genellikle 5 ml'den daha küçüktür. Bu hastalarda spermatogenezi indüklemek için genellikle hem Human ChorionicGonadotropin (HCG) hem de Human MenopauseGonadotrophin (HMG) veya rekombinant FSH ile tedavi gerekmektedir.

Başlangıç HCG rejimi genellikle haftada iki kez intramüsküler olarak uygulanan 2.000 – 3.000 IU'dur. Testosteron seviyeleri her 2-3 ayda bir ölçülür ve klinik yanıt izlenir. Hasta tamamen virilize ise ve 8-12 aylık HCG tedavisi sperm üretimi ile sonuçlanmadıysa FSH tedavisi eklenmelidir. Sperm sayısı ve hareketliliği azalmış kişilerde dahi sperm bankacılığı işlemleri tavsiye edilir. Gebelik meydana geldiğinde FSH tedavisi durdurulabilir ve spermatogenez sadece HCG ile korunabilir. Sperm üretimi bu tedavi rejimi ile en fazla 2 yıl içerisinde sağlanamazsa devam etmek için endikasyon yoktur (29, 44).

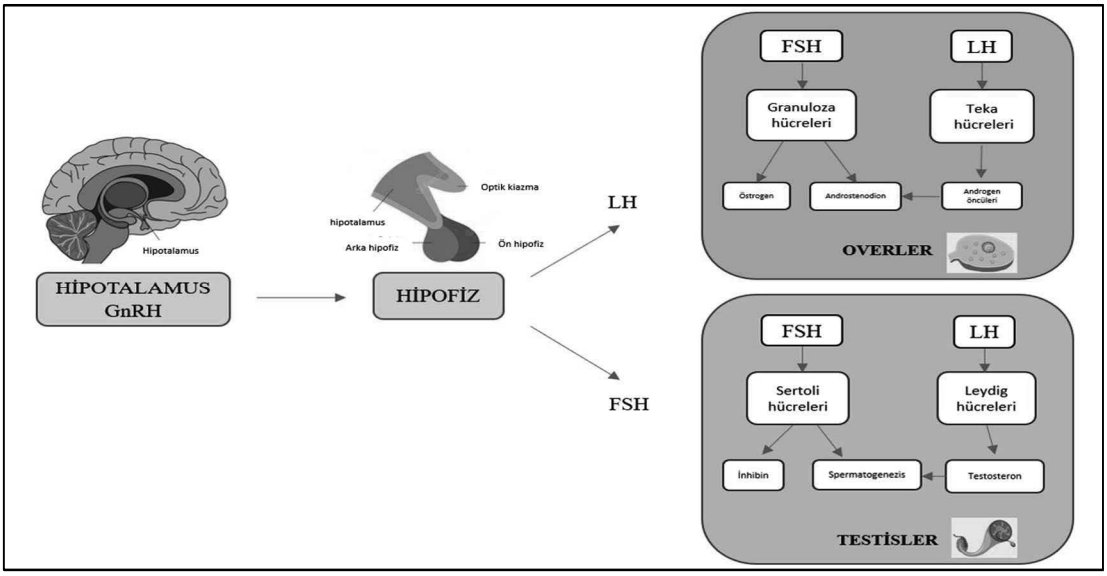
İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi tekniklerin geliştirilmesi, oligo-astenospermik hastalarda bile gebe kalma oranlarını iyileştirmiştir. Bu nedenle azospermik olmadıkça, fertiliteyi korumak için, gelecekte çocuk sahibi olma isteği belirtilen tüm hastalarda, sperm kriyoprezervasyonu düşünülmelidir (44).

## KAYNAKÇA


1. Castaldi MA, Cobellis L. Thalassemiaandinfertility. Hum Fertil (Camb). 2016 Jun;19(2):90-6. doi: 10.1080/14647273.2016.1190869. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27.335.221.
2. Corrine K Welt, MD. Normal menstrualcycle. Post TW, ed. UpToDate.Waltham, MA: UpToDateInc. http://www.uptodate.com.Accessed on Apr 17, 2023.
3. Gardner D, Shoback D. Testes. Greenspan's Basic andClinicalEndocrinology 9th(eds) / 2011. 395-400.
4. Pozo J, Argente J. Delayedpuberty in chronicillness. Best PractResClinEndocrinolMetab. 2002 Mar;16(1):73-90. doi: 10,1053/beem.2002.0182. PMID: 11987900.
5. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growthandendocrinedisorders in thalassemia: Theinternational network on endocrinecomplications in thalassemia (I-CET) positionstatementandguidelines. Indian J EndocrinolMetab. 2013 Jan;17(1):8-18. doi: 10.4103/2230-8210.107808
6. Sayani FA, Singer ST, Carlberg KT, et al. FertilityandPregnancy in WomenwithTransfusion-DependentThalassemia. HematolOncolClin North Am. 2023 Apr;37(2):393-411. doi: 10.1016/j.hoc.2022.12.008.
7. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International FederationGuidelinesforthe Management of Transfusion-dependentThalassemia. Hemasphere. 2022 Jul 29;6(8):e732. doi: 10.1097/HS9.0000000000000732.
8. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, et al. Endocrinecomplications in patientswithThalassaemiaMajor. PediatricEndocrinologyReviews: PER. 2007 Dec;5(2):642-648. PMID: 18084158. 2007.
9. Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Menzilcioğlu S, et al. MRI-basedevaluation of thefactorsleadingtopituitaryironoverload in patientswiththalassemiamajor. J Neuroradiol. 2016 Jul;43(4):297-302. doi: 10.1016/j.neurad.2016.03.001.
10. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body ironloadwithveryintensivecombinedchelationreversescardiacandendocrinecomplications of thalassaemiamajor. Br J Haematol. 2010 Feb;148(3):466-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07970.x.
11. Lam WW, Au WY, Chu WC, et al. One-stop measurement of irondeposition in the anterior pituitary, liver, andheart in thalassemiapatients. J MagnResonImaging. 2008 Jul;28(1):29-33. doi: 10.1002/jmri.21433.
12. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitaryironandvolumepredicthypogonadism in transfusionalironoverload. Am J Hematol. 2012 Feb;87(2):167-71. doi: 10.1002/ajh.22247. Epub 2011 Dec 27.
13. Pafumi C, Leanza V, Coco L, et al. Thereproduction in womenaffectedbycooleydisease. HematolRep. 2011 Jan 13;3(1):e4. doi: 10.4081/hr.2011.e4. Epub 2011 Mar 23.
14. Birkenfeld A, Goldfarb AW, Rachmilewitz EA, et al. Endometrial glandularhaemosiderosis in homozygous beta-thalassaemia. Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 1989 May;31(2):173-8. doi: 10.1016/0028-2243(89)90178-0.
15. Roussou P, Tsagarakis NJ, Kountouras D, et al. Beta-thalassemiamajorandfemalefertility: the role of ironandiron-inducedoxidativestress. Anemia. 2013;2013:617204. doi: 10.1155/2013/617204. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24396593.
16. Reubinoff BE, Simon A, Friedler S, et al. Defectiveoocytes as a possiblecause of infertility in a beta-thalassaemiamajorpatient. Hum Reprod. 1994 Jun;9(6):1143-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138647.
17. Uysal A, Alkan G, Kurtoğlu A, et al. Diminishedovarianreserve in womenwithtransfusion-dependent beta-thalassemiamajor: Is irongonadotoxic? Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 2017 Sep;216:69-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.038.
18. Chang HH, Chen MJ, Lu MY, et al. Ironoverload is associatedwithlow anti-müllerianhormone in womenwithtransfusion-dependent β-thalassaemia. BJOG. 2011 Jun;118(7):825-31. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02927.x.
19. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, et al. Reproductivecapacity in ironoverloadedwomenwiththalassemiamajor. Blood. 2011 Sep 8;118(10):2878-81. doi: 10.1182/blood-2011-06-360271. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21757620; PMCID: PMC3172803.
20. Mensi L, Borroni R, Reschini M, et al. Oocytequality in womenwiththalassaemiamajor: insightsfrom IVF cycles. Eur J ObstetGynecolReprodBiol X. 2019 May 13; 3:100048. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100048. PMID: 31404374
21. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. PrematureOvarianInsufficiency: Past, Present, andFuture. Front Cell Dev Biol. 2021 May 10;9:672890. doi: 10.3389/fcell.2021.672890.
22. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. ReviewandRecommendations on Management of AdultFemaleThalassemiaPatientswithHypogonadismbased on LiteratureReviewandExperience of ICET-A Network Specialists. Mediterr J HematolInfectDis. 2017 Jan 1;9(1):e2017001. doi: 10.4084/MJHID.2017.001.
23. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; WritingGroupfortheWomen'sHealthInitiativeInvestigators. Risksandbenefits of estrogenplusprogestin in

healthypostmenopausalwomen: principalresultsFromtheWomen'sHealthInitiativerandomizedcontrolledtrial. JAMA. 2002 Jul 17; 288 (3):321-33. doi: 10.1001/jama. 288.3.321.
24. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolicevents among 8,860 patientswiththalassaemia majör andintermedia in the-Mediterraneanareaand Iran. ThrombHaemost. 2006 Oct;96(4):488-91.
25. BorgnaPignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolicevents in beta thalassemiamajor: an Italianmulticenterstudy. ActaHaematol. 1998;99(2):76-9. doi: 10.1159/000040814.
26. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonalcontraceptives-relatedvenousthromboembolism. Eur J Endocrinol. 2014;171:R221-230
27. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of theMenopause: An EndocrineSocietyClinicalPracticeGuideline. J ClinEndocrinolMetab. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
28. CDC. U.S. medicaleligibilitycriteriaforcontraceptiveuse, 2016. MMWR RecommRep 2016; 65 (No. RR-3):55-80.
29. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, et al. Guidelinesforthemanagement of transfusiondependentthalassemia (TDT). 4th edition. n.d: Thalassaemia International Federation; 2021.
30. Cassinerio E, Baldini IM, Alameddine RS, et al. Pregnancy in patientswiththalassemiamajor: a cohortstudyandconclusionsfor an adequatecaremanagementapproach. Ann Hematol. 2017 Jun;96(6): 1015-1021. doi: 10.1007/s00277-017-2979-9.
31. Tsironi M, Karagiorga M, Aessopos A. Ironoverload, cardiacandotherfactorsaffectingpregnancy in thalassemiamajor. Hemoglobin. 2010 Jun;34(3):240-50. doi: 10.3109/03630269.2010.485004.
32. Ambroggio S, Peris C, Picardo E, et al. β-thalassemiapatientsandgynecologicalapproach: reviewandclinicalexperience. GynecolEndocrinol. 2016;32(3):171-6. doi: 10.3109/09513590.2015.1109617.
33. Triunfo S, Lanzone A, Lindqvist PG. Lowmaternalcirculatinglevels of vitamin D as potential determinant in thedevelopment of gestationaldiabetesmellitus. J EndocrinolInvest. 2017 Oct;40(10):1049-1059. doi: 10.1007/s40618-017-0696-9.
34. Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in womenwiththalassemia: challengesandsolutions. Int J WomensHealth. 2016 Sep8;8:441-51. doi: 10.2147/IJWH.S89308.
35. Spencer DH, Grossman BJ, Scott MG. Redcelltransfusiondecreases hemoglobin A1c in patientswithdiabetes. ClinChem. 2011 Feb;57(2):344-6. doi: 10.1373/clinchem.2010.157321.
36. De Sanctis, V, Soliman A.T, Elsedfy H, et al. (2016b) The ICET-A Survey on CurrentCriteriaUsedbyCliniciansfortheAssessment of Central Adrenal Insufficiency in Thalassemia:Analysis of ResultsandRecommendations. MediterraneanJournal of HematologyandInfectiousDiseases. [Online] 8 (1). Availablefrom: doi:10.4084/MJHID.2016.034 [Accessed: 12February 2021].
37. Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancyand beta-thalassemia: an Italianmulticenterexperience. Haematologica. 2010 Mar;95(3):376-81. doi: 10.3324 /haematol.2009. 012393.
38. Bajoria, R. &Chatterjee, R. (2009) Currentperspectives of fertilityandpregnancy in thalassemia.Hemoglobin. [Online] 33 Suppl 1, S131-135. Availablefrom: doi:10.3109/03630260903365023.
39. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. Best PractResClinObstetGynaecol. 2012 Feb;26(1):37-51. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.009.
40. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of theAmericanThyroidAssociationfortheDiagnosisand Management of ThyroidDiseaseDuringPregnancyandthePostpartum. Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
41. Diamantidis MD, Neokleous N, Agapidou A, et al. Ironchelationtherapy of transfusion-dependent β-thalassemiaduringpregnancy in theera of noveldrugs: is deferasiroxtoxic? Int J Hematol. 2016 May;103(5):537-44. doi: 10.1007/s12185-016-1945-y.
42. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in malethalassemia majör patients: pathophysiology, diagnosisandtreatment. ActaBiomed. 2018 Feb 16;89(2-S):6-15. doi: 10.23750/abm. v89i2-S.7082.
43. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. TestosteroneTherapy in Men WithHypogonadism: An EndocrineSocietyClinicalPracticeGuideline. J ClinEndocrinolMetab. 2018 May 1;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
44. De Sanctis V, Soliman A, Mohamed Y. Reproductivehealth in youngmaleadultswithchronicdiseases in childhood. Pediatr EndocrinolRev. 2013 Mar-Apr;10(3):284-96.

**Yazışma Adresi:**
Doç. Dr. Ziynet Alphan Üç
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi64200, Uşak, Türkiye
Tel +90 (274) 2212121
Cep +90 (505) 502 52 13
Mail: ziynetalp@yahoo.com
ziynet.uc@usak.edu.tr




***Şekil 1.*** *Kadın ve erkekte gonadal fonksiyonların hormonal düzenlenmesi*

***Tablo 1.*** *Gebelik öncesi değerlendirme*

| | |
|---|---|
| **Eş/Partner değerlendirmesi** | Talasemi ve hemoglobinopatiler açısından genetik test yapılması,<br>sonucun değerlendirilmesi ve uygun genetik danışmanlık |
| **Fertilite değerlendirmesi** | Hipotalamus-hipofiz-gonad aksın değerlendirilmesi<br>Menstrüel hikâye (primer veya sekonder amenore)<br>Uterus ve overlerin ultrasonografik değerlendirilmesi<br>AMH düzeyi, antral folikül sayısı |
| **Demir yükünün değerlendirilmesi** | Ferritin düzeyinin <l.000 ng/mL olacak şekilde uygun şelasyon tedavisi<br>Kardiyak: EKO, EKG, 24 saatlik holter monitörizasyonu, T2-MRG, hedef $T2^*$ >20 ms<br>Karaciğer: Karaciğer fonksiyon testleri, MRG görüntüleme.<br>Gebelik öncesi karaciğer demir konsantrasyonu<7 mg/g kuru ağırlıkta olmalı |
| **Endokrinolojik değerlendirme** | Tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T4)<br>Glukoz tolerans testi /fruktozamin<br>Vitamin D seviyeleri<br>DEXA taraması<br>Adrenal bez değerlendirilmesi |
| **Enfeksiyon tara-ması** | HIV, HCV, HBV, CMV<br>Kızamıkçık, toksoplazmoz, sifiliz |
| **Medikal tedavi değerlendirilmesi** | Kesilmesi gerekenler: Şelatörler, bifosfonatlar, ACE inhibitörü, interferon, ribavirin, hidroksiü-re, C vitamini, oral hipoglisemik ajanlar<br>Başlanacak ilaçlar: Folik asit, kalsiyum, D vitamini, daha önce oral anti diyabetik kullanılıyorsa insülin tedavisi |
| **Trombotik risk değerlendirmesi** | Splenektomi öyküsü<br>Venöz tromboembolik olay öyküsü<br>Ailede trombofili öyküsü<br>Varsa daha önceki gebeliklerde abortus öyküsü |

AMH: Antimüllerian hormon, EKO: Ekokardiyografi, EKG: Elektrokardiyografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, HIV: Human immmunodeficiencyvirus, HCV: Hepatit C virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, CMV: Cytomegalovirus, DEXA: Dual enerjili X-ray absorpsiyometri, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

# TALASEMİDE İSKELET VE KEMİK KOMPLİKASYONLARI

*Prof. Dr. Doğa Türkkahraman[1], Uz. Dr. Merve Güllü[1]*
*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Antalya, Türkiye*

## ÖZET

Talasemide kemik problemleri oldukça sık görülmektedir. Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma, osteoporoz, spinal kord kompresyonu, bel ağrısı ve kırık riskinde artış olarak görülebilir. Kemik iliğinde genişleme, inefektif eritropoez, hipogonadizm, D vitamin eksikliği, genetik faktörler, endokrin disfonksiyon, demir yükü, demir şelasyonu ve azalmış fiziksel aktivite patogenezde rol alan faktörlerdendir. Düzenli transfüzyon ve demir şelasyonu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca pediatrik endokrinoloji kontrolleri 10 yaşından sonra tüm talasemili çocuklara önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler**: Talasemi, çocuk, iskelet ve kemik komplikasyonlar

## GİRİŞ

Beta talasemi major (β-TM) ve beta talasemi intermedia'da (β-TI) kemik problemleri oldukça sıktır ve kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma, osteoporoz, spinal kord kompresyonu, bel ağrısı ve kırık riskinde artış olarak görülebilir. Kemik kaybına neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamakla birlikte;artmış demir yükü, demir şelasyonu, kemik iliğinde genişleme, inefektif eritropoez, hipogonadizm, D vitamin eksikliği, genetik faktörler ve azalmış fiziksel aktivite patogenezde rol alan önemli faktörlerdendir (1-5). Talasemili hastalarda görülen iskelet problemleri osteoporoz, kemik ağrısı ve kırıkları, kemik yaşı geriliği ve spondilometafizyel anomalilerdir (6).

## OSTEOPOROZ

Osteoporoz KMY'de azalma ve kemik kırık riskinde artışa neden olan kemik yapısında bozulma olarak tanımlanmaktadır.Dual-energy X-ray (DEXA) skorları iskelet gelişiminden ve çocuğun boyundan etkilenmektedir.Bu nedenle çocuklarda osteoporoz, sadece DEXA kriteri baz alınarak değerlendirilmemelidir. International Society of Clinical Densitometry (ISCD) 2019'a göre, pediatrik osteoporoz tanımı herhangi bir lokal hastalık veya yüksek enerjili travma olmadan bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığı olması veya yaşa göre düşük kemik yoğunluğuna sahip (KMY z-skor ≤ -2) bireyde belirgin kemik kırık öyküsünün olması (10 yaşına kadar ≥ 2 uzun kemik kırığı, 19 yaşına kadar ≥ 3 uzun kemik kırığı olması) şeklinde tanımlanmaktadır. Ayrıca KMYz-skor> −2 olması artmış kemik kırık ve iskelet frajilite riskini dışlamaz (7).

Kemik yoğunluğunda azalma, artmış kemik rezorbsiyonu veya azalmış kemik formasyonundan kaynaklanabilir.Talasemili hastalarda osteoporoz etiyolojisinde inefektif hematopoez, demirin osteoblastlara direk toksik etkisi ve demir şelasyon tedavileri yer almaktadır. Ayrıca, hipogonadizm, hipotiroidi, büyüme hormon (GH) eksikliği veya insulin benzeri büyüme hormon eksikliği, hipoparatiroidi ve diyabet gibi endokrin faktörler kıkırdak doku üzerine etki ederek osteopeni veya osteoporoza neden olabilmektedir (8, 9,10). Hipogonadizm ve GH eksikliği talasemi hastalarında pik kemik kütlesine ulaşımı engellemektedir (11).

β-TI'lı hastaların çoğunda, osteoklast ve osteoblastların farklılaşmasını ve çoğalmasını uyaran, kemiğin yeniden şekillenme döngüsünde önemli bir rol oynayan IGF-1 seviyeleri azalmıştır.Nükleer faktör kappa B (RANK) / RANK ligandı (RANKL) / osteoprotegerin (OPG) yolunun reseptör aktivatörü, osteoklast çoğalması ve aktivasyonunun önemli son mediatörü olarak kabul edilmektedir (9). Artan RANKL seviyesi kemik kalınlığında azalmaya ve

ardından kemik deformitelerine, osteopeni ve sonuçta kırıklara yol açar, (1,11).

Ayrıca Bsml Vitamin-D reseptör (VDR) gen polimorfizminin talasemide görülen osteopeni ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (12).Talasemi hastalarında idrarla NTX atılımının kalça KMYz-skorunun hassas ve güvenilir bir indeksi olduğu gösterilmiştir (12). β-TM'de osteoporoz patogenezinde WNT yolunun rol oynadığı ileri sürülmüş ve bu sinyal sisteminin DKK-1 ve sklerostin gibi negatif modülatörleri de KMY ile ilişkilendirilmiştir (13).

Hem β -TM hem de β -TI'li hastaların 2/3'ünden fazlasında omurga, femur boynu ve distal radiusta KMY'de azalma mevcuttur (15).Hipertransfüzyon ve şelasyon tedavisi alan β-TM'li 18 çocukta yapılan bir çalışmada z-skoru çocukların % 22,2'sinde < -2.5, %38,8'inde -1 ile-2,5 arasında ve %38,8'inde >1 bulunmuştur (16). KMY'si suboptimal olan adolesan transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının %61,3'ünün z-skoru < -2 ve %22,6'sının z-skoru -1 ile -2 arasında saptanmıştır (17). Buna karşı, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alan β-TM çocuk ve ergenlerde (5-20 yaş arası) yapılan bir çalışmada, KMYz-skorları normal aralıkta iken kadınlar için ortalama z-skoru 0,42 ve erkeklerde -0,41saptanmıştır(18). DEXA, KMY' i tahmin etmek için kullanılırken periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) KMY'deki bölgesel değişiklikleri değerlendirmek için kullanılır (19). Adolesan ve çocuklarda KMY ölçümü için sıklıkla lomber bölge kullanılır. β-TM'deki kemik kaybı büyük ölçüde trabeküler kemikte görülür ve kemik iliği ile kemik remodelling arasındaki yakın etkileşimden kaynaklanmaktadır. Çoğunlukla trabeküler kemikten oluşması nedeniyle lomber omurga en sık etkilenmektedir (20).Ayrıca omurgada osteofit, osteokondroz, vasküler kalsifikasyon gibi dejeneratif değişikliklerin olması DEXA' nın doğruluğunu etkilemektedir.

## TALASEMİDE OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Demir toksisitesinin zararlı etkisi nedeniyle aşırı demir yükünün azaltılması tedavinin önceliği olmalıdır.Hipogonadizm ve GH eksikliğini önlemek için demir şelasyonuna mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Kılavuzların çoğu 10 ila 20 transfüzyondan sonra veya serum ferritini 1000 ng/ml'nin üzerinde olduğunda demir şelasyonuna başlanmasını önermektedir (14). Transfüzyon Bağımlı Talasemi (TDT) kılavuzu (2021) 10 yaşından sonra talasemi hastalarına yıllık serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, D vitamini, paratiroid hormonu (PTH) ve idrar kalsiyum/ fosfor taraması ile iki yılda bir osteoporoz açısından DEXA taraması önermektedir (21). Transfüzyonla hemoglobin düzeylerinin normale getirilmesi, demir şelasyonu ve yeterli hormonal replasman tedavisine rağmen talasemi hastalarında zamanla KMY'de azalma devam edebilir ve ilerleyici kemik hastalığı gelişebilir (22,23).

Talasemi hastalarında hipokalsemi, hiperfosfatemi ve D vitamini eksikliği gibi kemikle ilgili anormallikler çok yaygın görülür. Talasemili çocuk ve ergenlerde hastalığın ilerlemesi veya yetersiz besin alımı nedeniyle KMY düşüklüğü sık görülür. Etkinliği ve kesin tedavi rejimi henüz tanımlanmamakla birlikte, talasemi hastalarına oral D vitamini (1000-1500 IU/gün) ve kalsiyum (200-1000 mg/gün) takviyesi önerilmektedir (11).

Demir şelatörlerinin etkisiyle talasemide hemoliz ve oksidatif hasara neden olan düşük serum çinko düzeyleri sıklıkla görülmektedir (24).Fakat çinkonun büyüme hızı ve osteoporoz üzerine olan faydaları kontrolsüz çalışmalara dayanmaktadır (25). Diğer taraftan, kronik demir toksisitesinde aşırı tüketime bağlı olarak C vitamini eksikliği de görülebilir. Aşırı demir yükü olan ve şelasyonu zayıf veya hiç olmayan talasemi hastalarında askorbat eksikliği uzun kemiklerin büyümesini, kondrosit ve osteoblast fonksiyonunu bozabilir ve subperiosteal kanama ile kırıklara neden olabilir (26). Ayrıca,kalsitriol ile birlikte kullanılan K2 vitamininin lomber omurga KMY'sini iyileştirdiği gösterilmiştir (27). Erken kemik kaybını önlemek için sigara kullanımı önerilmemektedir.

Bifosfonatlar, talasemi ile ilişkili osteoporozda tercih edilen güçlü osteoklast inhibitörleridir. Hem β-TM hem de β-TI' de KMY' i iyileştirmede ve kemik komplikasyonları ile ağrıyı azaltmada güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (28). Diğer taraftan bifosfonatların kırık sayısını azalttığına dair bir veri yoktur (29). Pediatrik β-talasemi hastalarında pamidronatın osteoporoz üzerine etkisi net şekilde değerlendirilmemiştir (30). Pamidronat ve zoledronat en sık kullanılan bifosfonatlardandır. TDT kılavuzuna (2021) göre pamidronat 30 mg/ay iv, zoledronat 4 mg/3 ay iv önerilmektedir.Bifosfonatlar 24-36 aydan daha uzun süre kullanılmamalıdır (21).

RANKL'a karşı insan monoklonal antikoru olan Denosumab, osteoklastların gelişimini azaltarak kemik rezorpsiyon belirteçlerini ve ağrı skorlarını azaltır ve lomber BMD'de plaseboya kıyasla önemli bir artışa neden olur, ancak femoral KMY'i değiştirmez (31). Diğer bir ajan, paratiroid hormonunun rekombinant peptit fragmanı olan teriparatidin vertebral KMY üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır (32).

## KIRIK

Kırık β-TM'de β-TI' den daha sık görülür. KMY' de azalma, kırık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. β-TM hastalarında kırık prevalansı çalışma popülasyonuna ve veri toplama yöntemine bağlı olarak farklılık gösterir. ABD'deki iki büyükçalışmada, aşırı demir yükü olan β-TM' li hastalarda, kırık prevalansı %38-41 arasında değişmekle birlikte en sık bildirilen kırık bölgesi üst ekstremitedir (33,34). 10 -32 yaşları arasındaki 62 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise her beş hastadan birinde birden fazla veya tekrarlayan kırık saptanmıştır (35). Vertebral kırıklar genellikle asemptomatiktir ve prevalansı %2,6-13 arasında değişmektedir (36). Kırık için risk faktörleri artan yaş, erkek cinsiyet, seks hormonu replasman öyküsü ve düşük KMY' dir. Erkeklerin hipogonad olma olasılığı daha yüksek olduğundan, kırıklara kadınlara göre daha yatkındır (34). Kemik kırıkları 30'lu yaşların ortalarında ve sonlarında daha sık görülür.

## AĞRI

Talasemi hastalarında kemik ve eklem ağrıları sık görülür. Hastaların %30' unun artraljiden, %25'inin ise bel ağrısından şikâyetçi olduğu belirtilmiştir (37). Sırt ağrısı büyük olasılıkla osteoporoz, kompresyon kırıkları ve intervertebral disk dejenerasyonundan kaynaklanmaktadır.35 yaşın üzerindeki yetişkinler daha fazla ağrı yaşamaktadır. Ağrı ile düşük D vitamini düzeyleri arasında ilişki vardır ve kemik yoğunluğunun azalmasıyla ağrı artmaktadır. En önemli ağrı tetikleyicisi düşük hemoglobin düzeyi olmakla birlikte yoğun fiziksel aktivite, uzun süreli ayakta durma ve ağır kaldırma ağrıyı tetiklemektedir(38). Transfüzyon ağrıyı hafifletmek için önemlidir ancak demir toksisitesini engellemek için kullanılan şelatörler de ağrıya neden olabilmektedir. İlk oral aktif demir şelatörü olan deferipronun artropati yan etkisi de vardır ve semptomlar non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla kontrol altına alınabilen hafif, ilerleyici olmayan artropatiden, nadiren tedavi durdurulduktan sonra bile ilerleyebilen şiddetli eroziv artropatiye kadar değişmektedir (39).

## INTERVERTEBRAL DİSK DEĞİŞİKLİKLERİ

β-TM hastalarında platispondili, uç plak düzensizliği, intranükleer gaz bulguları ve disklerde kalsifikasyon sık görülmektedir. Demir şelatörü olarak kullanılan deferoksamin, diğer eser elementleri veya mineralleri de bağlayarak enkondral ossifikasyon bozar.Şelasyona erken başlangıç, yüksek doz ve doğrudan toksisite yoluyla, annulus fibrosus liflerinin bütünlüğünü ve gücünü olumsuz bir şekilde etkiler (38) Bu değişiklikler oral şelatörlerde gözlenmemiştir, aksine deferasiroks KMY'de artışla ilişkilendirilmiştir.

### Skolyoz

β-TM hastalarında skolyoz insidansında artış tanımlanmıştır. Çoğunlukla S şeklinde(sağ torakal, sol lomber) skolyoz eğri paterni görülmektedir. Yaş ve eğriliğin büyüklüğünden bağımsız olarak skolyoz prevalansı cinsiyetle ilişkili değildir. İlerleme esas olarak anemi, hemosideroz, demir şelasyon tedavisi ve daha önce β-TM hastalarında tanımlanan hormonal bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (40).

## EKSTRA MEDÜLLER HEMATOPOEZ

Ekstra medüller hematopoez (EMH), kemik iliği boşluğu dışında eritropoietik dokunun gelişimi ile kemik iliğinin dolaşıma kırmızı kan hücreleri sağlamadaki azalan etkinliğini telafi eder (41). Dalak, lenf düğümleri, karaciğer, meme, spinal kanal, prostat, kalp, timus, böbrek ve adrenal bezler EMH' ye dâhil olabilir ve bu da osteoporozun gelişmesine, yüz kemiklerinde deformitelere, maksiller sinüslerin obliterasyonuna, üst çene kemiklerinin protrüzyonuna ve uzun kemiklerin kırılma riski ile spinal kompresyon riskinin artmasına neden olabilir. EMH insidansı, transfüzyon tedavisi alan β-TM hastalarında %1'den az görülürken β -TI hastalarında %20'ye kadar ulaşabilir. Ancak vakaların %80'den fazlası asemptomatik kalabilir ve lezyonlar genellikle radyolojik tekniklerle tesadüfen keşfedilir (41). β-TI' nin erken tanısı ve altta yatan aneminin ve

ilişkili semptomların optimal yönetimi, EMH' i ve komplikasyonlarını önlemek için önemli adımlardır.

EMH'ye bağlı önemli bir komplikasyonda omurilik basısıdır (42).Omurilik basısının tedavisi kan transfüzyonu, cerrahi dekompresyon veya radyoterapidir (41). Cerrahi dekompresyon semptomların iyileşmesini sağlayan etkili bir yöntem olsa da hematopoietik aktiviteyi engelleyerek kitlenin boyutunun küçülmesini ve ilişkili semptomların iyileşmesini tetikleyen radyoterapi tek başına tercih edilen tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir (43).

Sonuç olarak, hipogonadizm, hipotiroidizm, GH eksikliği, hipoparatiroidizm ve diyabet, talasemili bireylerde osteopeni ve osteoporoza neden olabilir. Osteoporoz ilerleyici bir hastalık olduğundan korunma ve erken tanı çok önemlidir. Zamanında hormon replasmanı, etkili kan transfüzyonu, demir şelasyonu, kalsiyum ve D vitamini desteği ve fiziksel aktivite önemli koruyucu uygulamalardır.Talasemide osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar kullanılabilmektedir. Pamidronat ve zoledronat'ın KMY' i arttırmada ve kemik ağrısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

## KAYNAKÇA


1. Voskaridou E, Terpos E. New insightsintothepathophysiologyandmanagement of osteoporosis in patientswith beta thalassaemia. Br J Haematol. 2004;127(2):127–39
2. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemiaintermediamanagementaimingforloweringcomplicationratesacross a region of endemicity: the Optimal CareStudy. Blood. 2010;115(10):1886-1892.
3. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, et al. Osteoporosis in beta-thalassaemiamajorpatients: analysis of thegenetic background. Br J Haematol. 2000;111(2):461-466.
4. Fung EB, Vichinsky EP, Kwiatkowski JL et al. Characterization of low bone mass in youngpatientswiththalassemiaby DXA, pQCTandmarkers of bone turnover. Bone. 2011;48(6):1305–12.
5. Filosa A, DiMaio S, Vocca S et al. Longitudinalmonitoring of bone mineral density in thalassaemicpatients. Geneticstructureandosteoporosis. Acta Pediatr. 1997; 86:342–6.
6. Skordis N, Toumba M. Bone disease in thalassaemiamajor: recentadvances in pathogenesisandclinicalaspects. Pediatr EndocrinolRev. 2011; 8:300–6.
7. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. ExecutiveSummary of the 2019 ISCD Position Development Conference on MonitoringTreatment, DXA Cross-calibrationandLeastSignificantChange, Spinal CordInjury, Peri-prostheticandOrthopedic Bone Health, Transgender Medicine, andPediatrics. J ClinDensitom. 2019;22(4):453-471.
8. Toumba M, Skordis N. Osteoporosissyndrome in thalassaemiamajor: an overview. J Osteoporos. 2010; 2010:537673.
9. Salah H, Atfy M, Fathy A, et al. Theclinicalsignifcance of OPG/sRANKLratio in thalassemiapatientssuferingfromosteopeniaorosteoporosis in Egyptianpatients. ImmunolInvestig. 2010;39(8):820–32.
10. Piga A. Impact of bone diseaseandpain in thalassemia. HematologyAmSocHematolEduc Program. 2017;2017(1):272-277.
11. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT et al. Bone Disease in Thalassemia: A MolecularandClinicalOverview. EndocrRev. 2016;37(4):320-346.
12. DresnerPollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, et al. Bone mineral metabolism in adultswith betathalassaemiamajorandintermedia. Br J Haematol. 2000;111(3):902-907.
13. Voskaridou E, Christoulas D, Plata E.et al. High circulatingsclerostin is present in patientswiththalassemia-associatedosteoporosisandcorrelateswith bone mineral density. Horm. Metab. Res. 2012, 44, 909–913.
14. Angastiniotis M, Eleftheriou A. Thalassaemic bone disease: an overview. Pediatr EndocrinolRev. 2008;6(suppl 1):73-80.
15. Voskaridou E, Kyrtsonis MC, Terpos E, et al. Bone resorption is increased in youngadultswiththalassaemiamajor. Br J Haematol. 2001;112(1):36-41.
16. Vogiatzi MG, Autio KA, Schneider R, Giardina PJ. Low bone mass in prepubertalchildrenwiththalassemiamajor: insightsintothepathogenesis of low bone mass in thalassemia. J Pediatr EndocrinolMetab. 2004;17(10):1415-1421.
17. Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE, et al. Low bone mineral density in adolescentswith$\beta$ -thalassemia. Ann NY AcadSci. 2005; 1054:462– 466.
18. Christoforidis A, Kazantzidou E, Tsatra I, et al. Normal lumbar bone mineral density in optimallytreatedchildrenandyoungadolescentswith betathalassaemiamajor. Hormones (Athens). 2007;6(4):334-340.
19. Angastiniotis M, Pavlides N, Aristidou K, et al. Bone pain in thalassaemia: assessment of DEXA and MRI findings. J Pediatr EndocrinolMetab. 1998;11 Suppl 3:779-784.
20. Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco A. Pathogenesis of ThalassemiaMajor-associatedOsteoporosis: A ReviewwithInsightsfromClinicalExperience. J ClinRes Pediatr Endocrinol. 2019;11(2):110-117.

21. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International FederationGuidelinesforthe Management of Transfusion-dependentThalassemia. Hemasphere. 2022;6(8): e732. Published 2022 Jul 29.
22. Ladis V, Raptou P, Rigatou E, et al. Study of bone densitybypQCTanalysis in healthyadultsandpatientswith B-thalassemiamajorandintermedia. Pediatr EndocrinolRev. 2008;6 Suppl 1:127-131.
23. Carmina E, DiFede G, Napoli N, et al. Hypogonadismandhormonereplacementtherapy on bone mass of adultwomenwiththalassemiamajor. CalcifTissueInt. 2004;74(1):68-71.
24. Ozturk Z, Genc GE, Gumuslu S. Minerals in thalassaemiamajorpatients: an overview. J Trace Elem MedBiol. 2017; 41:1-9
25. Swe KM, Abas AB, Bhardwaj A, Barua A, Nair NS. Zincsupplementsfortreatingthalassaemia-andsicklecelldisease. Cochrane Database SystRev. 2013;(6): CD009415.
26. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, et al.Therolesandmechanisms of actions of vitamin C in bone: newdevelopments. J Bone MinerRes. 2015;30(11):1945-1955
27. Ozdemir MA, Yilmaz K, Abdulrezzak U et al. Theefficacy of vitamin K2 andcalcitriolcombination on thalassemicosteopathy. J Pediatr HematolOncol. 2013;35(8):623-627.
28. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effectivetreatmentforosteoporosis in patientswith beta-thalassaemia. Br J Haematol. 2003;123(4):730-737.
29. Tsartsalis AN, Lambrou GI, Tsartsalis D, et al. The role of biphosphonates in themanagement of thalassemia-inducedosteoporosis: a systematicreviewand meta-analysis. Hormones (Athens). 2018;17(2): 153-166.
30. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, et al. Bisphosphonates in thetreatment of thalassemia-inducedosteoporosis. OsteoporosInt. 2002;13(8): 644-649.
31. Voskaridou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Papaefstathiou A, et al. Denosumab in transfusion-dependentthalassemiaosteoporosis: a randomized, placebo-controlled, double-blindphase 2b clinicaltrial. Blood Adv. 2018;2(21):2837-2847.
32. Tournis S, Dede AD, Savvidis C, et al. Effects of teriparatideretreatment in a patientwith β-thalassemiamajor. Transfusion. 2015;55(12):2905-2910.
33. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Prevalence of fracturesamongthethalassemiasyndromes in North America. Bone 2006; 38(4):571–5.
34. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, et al. Fractureprevalenceandrelationshiptoendocrinopathy in ironoverloadedpatientswithsicklecelldiseaseandthalassemia. Bone. 2008;43(1):162-168.
35. Exarchou E, Politou C, Vretou E, Pasparakis D, Madessis G, Caramerou A. Fracturesandepiphyseraldeformities in beta-thalassemia. ClinOrthopRelatRes. 1984;(189):229-233.
36. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Jaovisidha S, et al. Unrecognized vertebral fractures in adolescentsandyoungadultswiththalassemiasyndromes. J Pediatr HematolOncol. 2013;35(3):212-217.
37. Onur O, Sivri A, Gumruk F, Altay C. Beta thalassaemia: a report of 20 children. ClinRheumatol 1999; 18:42–4.
38. Desigan S, Hall-Craggs MA, Ho CP, et al. Degenerativediscdisease as a cause of backpain in thethalassaemicpopulation: a case–controlstudyusing MRI andplainradiographs. Skeletal Radiol 2006; 35(2):95–102
39. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone diseaseand skeletal complications in patientswith β thalassemiamajor. Bone. 2011;48(3):425-432
40. Papanastasiou DA, Baikousis A, Sdougos G, et al. Correlativeanalysis of thesagittal profile of the spine in patientswith beta-thalassemiaand in healthypersons. J Spinal Disord 2000; 13(2):113–7.
41. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia-intermedia: revisited. Blood Cells Mol Dis. 2006;37(1):12-20.
42. Coşkun E, Keskin A, Süzer T, Sermez Y, Kildaci T, Tahta K. Spinal cordcompressionsecondarytoextramedullaryhematopoiesis in thalassemia-intermedia. Eur Spine J. 1998;7(6):501-504.
43. Khandelwal N, Malik N, Khosla VK, Suri S. Spinal cordcompressiondueto epidural extramedullaryhaematopoiesis in thalassemia. Pediatr Radiol. 1992;22(1):70-71.

**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. DoğaTürkkahraman
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
Mail: drdoga@hotmail.com

# TALASEMİDE AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI SORUNLARI

*Uz. Dr. Dt. Simge Canatan Keskin[1], Prof. Dr. Şükran Bolay[2]*
*[1]Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Ağız ve Diş Kliniği- Ankara-Türkiye*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı Ankara -Türkiye*

## ÖZET

Talasemi sendromları, hemoglobin tetramer yapısını oluşturan alfa veya beta globin zincirlerinden birinin düşük oranda sentezlenmesi sonucunda ortaya çıkan, dünyada en sık gözlenen tek gen hastalıklarıdır. Moleküler olarak Beta Talasemi'nin üç yüz elliden fazla, Alfa Talasemi'nin ise iki yüzden fazla tipi tanımlanmıştır.

Hastalığın fizyopatolojisinde birinci neden inefektif eritropoezis ve hemolitik anemi sonucu gelişen anemidir. Bu nedenle hastalara yaşam boyu düzenli kan transfüzyonu gerekebilir. Talaseminin şiddetine göre klinik belirtilerin ciddiyeti ve ağırlığı değişkenlik gösterir. Hastalar transfüzyon durumuna göre Transfüzyona Bağımlı Talasemi (TBT) veya majör, Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi (TBOT) veya intermedia olarak sınıflandırılmaktadır. TBT ve TBOT hastalarında yüz, ağız ve diş sorunlarının temelinde dört neden vardır. Bunlar anemi, inefektif eritropoezis, demir yükü ve serbest radikallerin artması, şelasyon ajanların yan etkileridir. Bunların sonucu tüm hastalarda maksillofasiyal deformitelere yol açabilecek hiperplazi ve maksillofasiyal genişleme gelişir. Maxillofasiyal deformitelerin yanında, diş çürüğü ve diş eti hastalıkları gibi ağız ve diş sağlığı sorunları Talasemi hastalarında görülen başlıca sorunlardır. Talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak koyu ten rengi, diş renklenmesi ve diş eti hiperpigmentasyonu dikkat çekmektedir.

Talasemi hastalarında ağız ve diş sağlığı sorunları genellikle zamanında diş hekimi kontrolleri ve erken teşhis yapılmaması nedeniyle kritik düzeylere gelmektedir. Diş çürüklerinin ilerlemesi ve restoratif diş tedavilerinin zamanında yapılmaması apse oluşmasına ve enfeksiyonun boyun ve yüz dokularına yayılma riskine yol açar. Talasemi hastalarının tanı, tedavi ve takibinde düzenli diş hekimi kontrolleri ile oro-dento-fasiyal sorunlar ortaya çıkmadan önlenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Ağız ve diş sağlığı

## GİRİŞ

Talasemi sendromları, hemoglobin tetramer yapısını oluşturan alfa veya beta globin zincirlerinden birinin düşük oranda sentezlenmesi sonucunda ortaya çıkan dünyada en sık gözlenen tek gen hastalıklarıdır. Talasemiler hasarlı globin zincirinin adına ve hastalığın klinikteki şiddetine bağlı olarak farklı isimlerle adlandırılırlar. Moleküler olarak Beta Talasemi'nin üç yüz elliden fazla, Alfa Talasemi'nin ise iki yüzden fazla tipi tanımlanmıştır. Alfa/Beta Talasemi klinik olarak, sessiz taşıyıcı (ST), taşıyıcı (TT), intermedia (TI) ve/veya major (TM) Talasemi formları olarak tanımlanmaktadır. Transfüzyon durumuna göre de Transfüzyona Bağımlı Talasemi (TBT) veya majör, Transfüzyona Bağımlı olmayan Talasemi (TBOT) veya intermedia olarak sınıflandırılmaktadır (1-4). Özellikle TBT ve TBOT hastaları, hastalığın fizyopatolojisi nedeniyle yüz, ağız ve diş sorunları yaşamaktadır (5).

## AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI SORUNLARININ NEDENLERİ

TBT ve TBOT hastalarında yüz, ağız ve diş sorunlarının temelinde dört neden vardır. Bunlar anemi, inefektif eritropoez, demir yükü ve serbest radikallerin artması, şelasyon ajanlarının yan etkileridir.

Hastalığın fizyopatolojisinde birinci neden, inefektif eritropoezis ve hemolitik anemidir. Yeteri kadar yapılamayan beta zincirleri sonucu, hemoglobin üretimi yapılamaz ve anemi ile sonlanır. Kemik iliğine giden sinyaller sonucu kemik iliği çok çalışır

ve yeterli üretim yapamaz yani inefektif eritropoezis durumu oluşur. Diğer taraftan üretilen eritrositlerin de yaşam süresi kısa olduğu için hemoliz durumu vardır. Hemoliz ve inefektif eritropoezis sonucu gelişen anemiye bağlı kırmızı kan hücrelerinin üretimini artırmak için kemik iliğine sinyaller gönderir, ancak kırmızı kan hücrelerinin üretimi anormaldir. Zamanla kemik iliği boşlukları örneğin, kafatası kemikleri, yüz kemikleri, kaburgalar genişler ve "sincap" yüz veya "kemirgen surat" olarak adlandırılan karakteristik yüz özelliklerine ve radyografik bulgulara yol açar (1-4).

İkinci neden transfüzyona ve gastrointestinal demir emilimine bağlı vücutta artan demir yüküdür. Demir yükü sonrası, tükürükte ve diş etinde demir birikimi artar. Bir çalışmada, demir yükü olan 96 hastada (71 Talasemi major, 10 Talasemi intermedia ve 15 Talasemi taşıyıcılığı), 30 demir eksikliği anemisi hastasında ve kontrol grubu olarak 35 sağlıklı bireyde tükürük ve serum demir seviyeleri, demir-bağlama ve ferritin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Talasemi hastalarında kontrol grubuna göre tükürükteki demir ve ferritin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Ancak demir eksikliği olan hastalarda anlamlı derecede tükürükteki demir ve ferritin seviyesi düşük bulunmuştur (6).

Hastaların demir yükünü ölçmede altın standart olan karaciğer demir yükü ile diş eti biyopsisini değerlendirilen bir çalışma yapılmıştır. Hastaların diş etlerinde demir yükü çok yüksek bulunmasına karşın, karaciğer demir yükünde anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Bu çalışma, 22 TBT hastası ve 20 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan plak indeksi, diş eti indeksi, sondlamada cep derinliği ölçülmüş ve diş eti biyopsileri alınmıştır. Diş eti ve karaciğer doku örnekleri inflamasyon, demir birikimi ve fibrozis açısından histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tamamında hafif diş eti iltihabı ve diş eti demir birikimi görülmüştür. Ancak, diş eti demir birikimi ile hepatik demir birikimleri arasında korelasyon bulunmamıştır, bu nedenle hastaların demir yükü ölçümü için daha ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir (7).

Üçüncü neden, demir yükü sonrası serbest radikallerin artmasıdır. Serbest radikaller tüm vücudu etkilediği gibi, ağız hijyenin bozulmasına ve diş çürüklerinin gelişmesine neden olur. Yapılan bir çalışmada diş çürüğü yönünden sağlıklı bireylerde ve 68 TBT'li hastalarda tükürük oksidatif stres indikatörleri, protein, demir ve pH karşılaştırılmıştır. TBT'li hastalarda diş çürüklerinde oksidatif stresin önemli olduğu buna göre doğal antioksidanların kullanılması gerektiği önerilmiştir (8).

TBT'li hastalarda biriken demir yükünü azaltmak için desferrioxamine,(DFX) deferiprone (DFP ve deferasiroks (DFX) şelatörleri hasta bireyin durumuna göre tek veya kombine olarak kullanılmaktadır. Şelasyon ajanlarının direkt ağız yapısı ve tükürük yapısına etkisi olmamakla beraber, şelatörlerin çinko eksikliğine yol açarak bağışıklık sistemini etkilediği ve ağızda aftöz lezyonlara yol açtığı belirlenmiştir (9). Ayrıca oral şelatörlerden DFP'nin nötropeni yaparak bağışıklık sistemini etkileyerek ağızda aftöz lezyonlara yol açtığı vurgulanmıştır (5).

## AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI SORUNLARI

TBT'li hastalarda hemoglobin beta zincir sentezinde eksiklik nedeni ile hemoglobin yapımının azalması, ferritin düzeyinde artışa, aşırı hemolize ve aşırı demir yüklenmesine yol açan bir defektir (10, 11). Bu nedenle maksillofasiyal deformitelere yol açabilecek hiperplazi ve maksillofasiyal genişleme gelişir (12, 13). Talasemi hastalarında yüz bölgesinde görülen başlıca değişiklikler arasında elmacık kemiklerinin belirginleşmesi ve burun köprüsünün çökmesinin eşlik ettiği eritroid hiperplaziye bağlı üst çene genişlemesi sayılabilir. Tüm bu değişiklikler "sincap veya kemirgen yüz görünümü" olarak adlandırılan karakteristik yüz görünümüne neden olabilir (14). Diğer orofasiyal anormallikler ise maksillanın protrüzyonu ile değişen derecelerde maloklüzyonlar (15), Maksiller kesici dişlerin protrüzyonu (overjet) ve aralıklarında artış (diastema), anormal anterior açık kapanış (openbite), oklüzyondaki anormallikler ve semer burun deformitesi ve maksiller antrumun gecikmiş pnömatizasyonu yer alır (16). Sekonder etkileri arasında diş çürükleri, soluk renkli diş etleri, dilde yanma hissi, tükürük bezlerinde ağrılı şişlik ve ağız kuruluğu ve tükürük korumasının azalmasıyla sonuçlanan azalmış IgA seviyeleri yer alır (17). Bunun dışında Talasemi hastalarının dişleri renk değiştirebilir, kronları ve kökleri kısa olabilir (18). Tablo 1 Talasemi hastalarının yüz özelliklerini ve oral belirtilerini göstermektedir (12).

***Tablo 1:*** *Talasemi hastalarının yüz özellikleri ve oral belirtileri (12)*

| Özellikleri | | Neden |
|---|---|---|
| Yüz özellikleri | Sınıf II malokluzyon | Maksiller protrüzyon, mandibular atrofi |
| | Maksiller protrüzyon (19, 20) | Oksipital sutürlerin erken füzyonu, anterior maksillofasiyal yapıların hiperplazisi |
| | Orbitanın laterale kayması (21) | Maksiller kemik iliğin aşırı büyümesi |
| | Sincap yüz görünümü (22, 23) | Malar çıkıntı, eyer burnu, frontal çıkıntı |
| | Brodie sendromu (24) | Mandibular ark maksiller arkın içinde iç içe geçmiştir |
| | Paranazal sinüslerin pnömatizasyonu | Frontal, temporal ve yüz kemiklerinde ilik hiperplazisi (20, 21) |
| Oral belirtileri | Malokluzyon | Maksiller protrüzyon, artan overjet, anterior açık kapanış |
| | Yüksek çürük indeksi (20) | Kötü ağız hijyeni, tükürükte daha az fosfor ve IgA |
| | Mukozal solgunluk, atrofik dil iltihabı | Azalmış hemoglobin seviyeleri |
| | İleri gingivitis | Splenektomi yapılmışsa (22) |
| | Tükürük bezlerinin iltihabı | Demir birikmesi |
| | Dişetinin koyu renklenmesi | Kanda yüksek ferritin seviyesi |
| | İnce mandibular korteks (20) | İlik proliferasyonu, medullanın genişlemesi |
| | Multiple diastema | |
| | Sivri uçlu ve kısa kökler, taurodontizm (20) | |

Talasemi hastalarının çene ve kafatası radyografilerinde, kemik iliğinin aşırı büyümesine bağlı olarak genel kemik yoğunluğunun azalması, alt alveolar kanalın yokluğu, maksiller sinüslerin küçük olması, ince lamina dura, alt mandibular korteksin kalınlığının azalması ve belirgin antegonial çentik görülebilir (25, 26) .

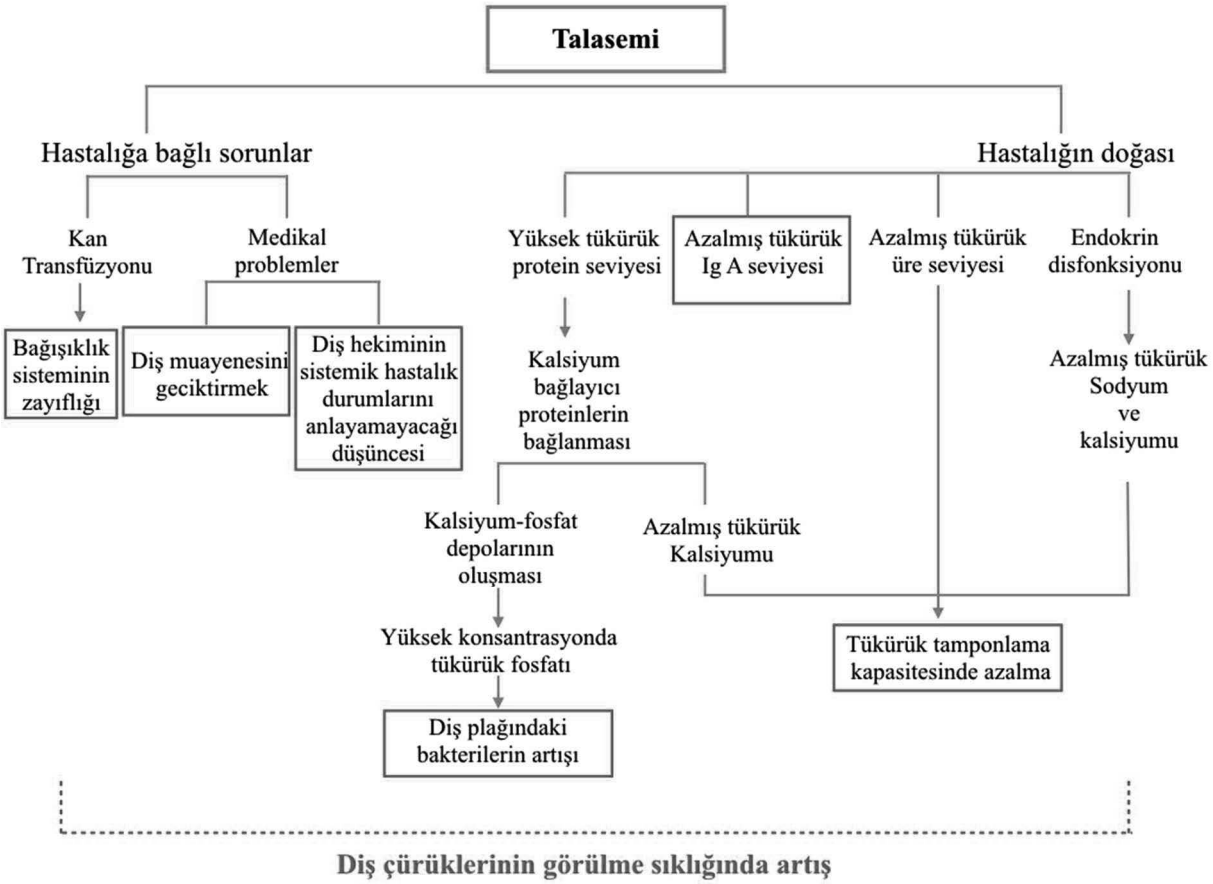
Maxillofasiyal deformitelerin yanında, diş çürüğü ve diş eti hastalıkları gibi ağız ve diş sağlığı sorunları Talasemi hastalarında görülen başlıca sorunlardır. Yapılan araştırmalarda Talasemili hastalarda diş çürüğü ve periodontal hastalık prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (18, 27). Bu artan prevalans, hastaların yaşamı tehdit eden hastalıkla meşgul olmaları ve bunun sonucunda temel ve koruyucu diş sağlığı bakımlarını ihmal etmeleri nedeniyle hastalığın kronikleşmesiyle açıklanabilir. Ayrıca ağız sağlığı konusunda yetersiz bilgi, uygunsuz beslenme ve maloklüzyon Talasemi hastalarında diş çürüğünün artışının nedenleri olarak sayılabilir (28). Bir diğer neden ise Talasemi hastalarının dişlerinin morfolojik değişikliklere uğramasıdır. En önemlisi, dişlerin mezio-distal genişliğinin azalması gibi diş boyutlarında azalma ve dişlerde bulunan pit ve fissür sayılarındaki artıştır. Bunlara ek olarak endokrin disfonksiyonu ve kötü ağız hijyenine bağlı olarak pit ve fissürlerde diş çürüğü riskinin artmış olmasıdır (29, 30).

Talasemi hastalarında sık kan transfüzyonu nedeniyle aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak oksidatif stres en sık görülen sorundur (31). Tükürükteki total protein artışı, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi üzerindeki etkisi nedeniyle diş çürüğü için bir risk faktörü olarak düşünülebilir (32). Bu sistemin ana bileşenleri sırasıyla tükürük bezleri ve polimorfonükleer nötrofiller tarafından salgılanan çeşitli laktoperoksidaz ve miyeloperoksidaz bileşikleridir. Tükürük peroksidazlarının ana rollerinden

biri çürüğe neden olan ağız bakterilerini kontrol etmektir (33). Bunun yanı sıra tükürüğün protein içeriğinin arttırılması tükürüğün viskozitesi üzerinde doğrudan etkiye sahiptir ve bu da diş çürüğü üzerinde rol oynayabilir (34).

Demir ayrıca mikroorganizmaların büyümesi için gerekli olan ve çeşitli bakteri türlerinde biyofilm oluşumuyla ilişkili önemli bir besin maddesidir. Bunlar, tekrarlanan kan transfüzyonlarından kaynaklanan demir birikiminden kaynaklanan oksidatif stres tarafından uyarılır (35). Sonuç olarak Streptococcus Mutans sayısının artması riski vardır. Ayrıca ağız boşluğunda büyüme ve gelişme sırasında artan oksidatif stresin diş yapısı üzerinde de etkisi vardır (36). Bu sayılan sebepler de Talasemi hastalarında diş çürüğü riskini artırabilir.

Bazı makaleler, talasemi hastalarının tükürüğündeki düşük IgA düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre daha fazla çürük oluşmasına neden olabileceğini ileri sürmektedir (37, 38). Siamopoulou ve ark. (37) yaptıkları çalışmada talasemi hastaların tükürüğündeki IgA azalmasının ve buna bağlı olarak oral bakterilerin çoğalmasıyla daimi dişlenme dönemindeki diş ve yüzey seviyesi indeksini (DMFT= çürük(D), eksik (M) veya dolgulu (F) diş veya yüzeylerin toplam sayısı) arttırdığını belirtmiştir. Diğer bazı çalışmalar ise, talasemi hastalarında endokrin fonksiyon bozukluğunun, bu hastalarda diş çürüme olasılığının yüksek olmasının ana nedeni olduğu düşünülmektedir (29). Luglie ve ark. (39). yaptıkları bir çalışmada Talasemi hastalarında tükürük üresinin azalmasının çürük prevalansını arttırmada etkili olduğunu göstermiştir. Kalman ve ark. (38) yaptıkları bir çalışmada ise Talasemi majör hastalarında tükürükteki sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerinin sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde azaldığını iddia etmiştir. Şekil 1'de talasemi hastalarında diş çürüğünün görülme sıklığının nedenleri anlatılmıştır.




***Şekil 1.*** *Talasemi hastalarında diş çürüğünün görülme sıklığının nedenleri (40)*

Serbest radikaller, tükürük bezlerine zarar vererek tükürük miktarının azalmasına neden olabilir; bu, tükürükteki lizozim ve IgA dâhil antimikrobiyal bileşenleri değiştirebilir. Talasemi major hastalarında lizozim bileşeni normal insanlara göre daha düşüktür. Tükürük lizoziminin rolü, kaotropik iyonlar (tiyosiyanat, perklorat, iyodür, bromür, nitrat, klorür ve florür) ve bikarbonat ile etkileşime girerek bakteri hücrelerini parçalamaktır (41). Tükürük bileşenlerindeki değişiklikler nedeniyle, otomatik olarak diş eti iltihabına neden olan bakteriler de dâhil olmak üzere ağız florasının dengesini korumada tükürüğün işlevi üzerinde etkiye sahiptir. Subgingival bölgedeki ana bakterilerden biri olan Porphyromonas Gingivalis'in artan virülansı periodontal hastalığın seyrinde önemli rol oynar. Porphyromonas Gingivalis'in periodontal dokularda hayatta kalabilmesi için besinlerden biri olan demire ihtiyacı vardır, bu patojen tarafından kullanılan demir, Porphyromonas Gingivalis'in büyümesinde ve virülansında önemli bir role sahiptir (42).

Literatür çalışmalarında, talasemi majör hastalarında gingivitis olarak adlandırılan dişeti iltihabı görülme sıklığının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır ve bunun sebebinin lokal faktörlerden veya hastalığın oral-maksillo-fasiyal özelliklerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (27, 37, 39). Ay ve ark. (43) yaptıkları bir çalışmada Talasemi majör hastalarının kan lipid düzeylerini ve periodontal parametrelerini (gingival indeksi, plak indeksi, sondlamada kanama, sondlama derinliği) kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve tüm periodontal parametrelerin talasemi majör hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Talasemi hastalarında tükürük bezlerinde ağrılı şişlik ve ağız kuruluğu görülebilir, bu da tükürük korunmasının azalmasına neden olur (39). Altmış beş talasemi hastasının dâhil olduğu bir çalışmada ağız kuruluğu %74, oral mukozada yanma %79, oral mukozada uyuşma %34,6, atrofik glossit %37, rekürrent aftöz ülser %18,5 ve tat almada bozukluk %24,7 oranında bulunmuştur. Ayrıca yine aynı çalışmada dilde oral liken planus ve varisler tespit edilmiştir (44).

Talasemi hastalarının dermatolojik belirtileri, aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak koyu ten rengi ve diş eti hiperpigmentasyonudur (2). Talasemi hastalarında cilt rengi ile vücut demir düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu görülmektedir (45). Epitelin bazal ve suprabazal tabakalarında aşırı melanin birikmesi diş eti hiperpigmentasyonuna neden olur (46). Yapılan araştırmalar diş eti renginin koyulaşmasının nedeninin kandaki yüksek ferritin seviyesi olduğunu göstermiştir (47). Bir başka çalışmada Talasemi hastalarında serum ferritin seviyesi, diş eti hiperpigmentasyonu ve cilt rengi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu doğrulamıştır (48). Ayrıca talasemi hastalarının kansızlık nedeniyle diş etleri ve ağız içleri solgunlaşır, folat eksikliği nedeniyle dillerinde ağrı ve yanma görülebilir (39).

## TEDAVİ VE ÖNERİLER

Talasemi hastalarında, ağız ve diş sağlığı sorunları genellikle zamanında diş hekimi kontrolleri ve erken teşhis yapılmaması nedeniyle kritik düzeylere gelmektedir (12). Talasemi, sadece hastalığa sahip çocuğu etkilemekle kalmaz, aile için de psikososyal açıdan tahrip edici ve destek gerektiren bir tablo ortaya çıkarır. Bu durum, Talasemi hastalarının ağız bakımı ve tedavi işlemlerinin geri plana itilmesi ve ihmaline neden olabilmektedir. Talasemi hastalarında daha fazla diş kaybı görülmesi bu nedenledir (39).

Diş çürüklerinin ilerlemesi ve restoratif diş tedavilerinin zamanında yapılmaması apse oluşmasına ve enfeksiyonun boyun ve yüz dokularına yayılma riskine yol açar. Hasta bu aşamaya geldiğinde restorasyon yerine hastanın dişinin çekilme olasılığı daha yüksektir. Bu hastaların ağız problemlerinin erken aşamada tespit edilmesi daha basit ve daha ekonomik tedaviler gerçekleştirilmesini sağlar. Ayrıca sık sık hastane ziyareti yapan bu hastalar için diş hekimi ziyaretleri de sıklaştırılmalıdır (40).

Talasemi hastalarına daha konservatif bir tedavi yaklaşımı tercih edilir; çeşitli ortodontik dentofasiyal deformitelerin ve malokluzyonların düzeltilmesi için farklı ortodontik apareylerin (sabit, hareketli, fonksiyonel, ekstraoral apareyler) kullanımı önerilir (49). Bu hastalarda travma olasılığını azaltmak, stomatognatik fonksiyonu ve yüz görünümünü iyileştirmek için koruyucu ve önleyici ortodontik tedavi yaklaşımı gereklidir (50). Etkili ortodontik tedavi müdahaleleri genellikle maksiller sagittal ve vertikal büyümeyi kısıtlamak ve aynı zamanda mandibular büyümeyi arttırmak için yüksek çekmeli headger ve fonksiyonel apareylerden oluşur. Bu hastalara genellikle düzenli kan

tranfüzyonu yapıldığı için ortognatik ameliyatlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (49). Bu nedenle erken müdahale, önleyici tedavi ve büyüme değişiklikleri bu hastalarda genellikle tercih edilen tedavilerdir (49, 50).

Talasemi hastalarında her türlü invaziv işlem antibiyotik tedavisi altında ve kan transfüzyonundan hemen sonra yapılmalıdır. Diş tedavileri yapılmadan önce hastanın karaciğer fonksiyon ve pıhtılaşma testleri yapılarak hastayı takip eden hematoloğuna danışılmalıdır. Daha az ciddi Talasemi tiplerinde orofasiyal defektler ve maloklüzyonlar cerrahi olarak tedavi edilebilir ve ardından dişlerin hizalanması için ortodontik tedavi yapılabilir. Daha hafif tipteki maloklüzyonlar erken yaşta ortodontik tedavi ile düzeltilebilir. Hepatotoksik ilaçların reçetesi dikkatli bir şekilde verilmelidir. Tetrasiklin, metronidazol ve eritromisin estolattan kaçınılmalıdır. Parasetamol, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve aspirin güvenli bir alternatiftir. Talasemi hastalarının diş tedavileri sırasında daha iyi kontrol ve iş birliği sağlamak amacıyla sedasyon veya anestezi kullanılabilir. Genel anestezi gerektiğinde anestezi ve hematoloji bölümlerine danışılmalıdır. Sürekli kan transfüzyonu yapılan Talasemi hastalarında hepatit B veya C veya HIV taşıyıcılığından şüphelenilmelidir. Bağışıklığın bozulması, karaciğer fonksiyonu, splenektomi ve kardiyovasküler sorunlarla ilgili komplikasyonlar nedeniyle Talasemi hastalarında dikkatli olunmalıdır. Splenektomi geçirmiş hastaların proflaktik antibiyotik kullanması gerekmektedir. Diş hekimi, hematolog ve ortodontistin dâhil olduğu multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır (12).

Sonuç olarak, çocukluk çağından itibaren talasemi hastalarının tanı, tedavi ve takibinde diş hekimi kontrolü altında olmaları ile oro-dento-fasiyal sorunlar ortaya çıkmadan önlenebilir. Dental hastalıklarda ilk amaç, koruyucu önlemler olduğu için diş hekimlerinin bu hastalıkla ilgili gerekli bilgi birikimi ve donanıma sahip olmaları ve tıp hekimlerinin de talasemili hastaların ağız ve diş sağlığı ile ilgili sorunlarını göz ardı etmemeleri önem kazanmaktadır. Diş hekimleri tarafından Talasemi hastaları ve aileleri için çözüm önerileri ve dikkat edilmesi gereken konuları ele alan bilgilendirici ve eğitici programlar sunulmalıdır.

## KAYNAKÇA


1. Weatherall DJ. The Thalassemia syndromes (4th edition). BlackwellScientific Publications Oxford. 2001;597-629.
2. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med. 2010;12(2):61-76.
3. Origa R. Beta-Thalassemia. Genet Med. 2017;19(6):609-19.
4. Piel FB, Weatherall DJ. The Alpha-Thalassemias. N Engl J Med. 2014;371(20):1908-16.
5. Bozkurt Y. Talasemide ağız ve diş sağlığı. Talasemi ve hemoglobinopatiler Antalya Retma Matbaası. 2007:223-6.
6. Canatan D, Akdeniz SK. Iron and ferritin levels in saliva of patients with Thalassemia and iron deficiency anemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):e2012051.
7. Caliskan U, Tonguc MO, Ciris M. et al. The investigation of gingival iron accumulation in Thalassemia major patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2011;33(2):98-102.
8. Akbarnejad AA, Mahjoub S, Tamaddoni A. et al. Salivary Oxidative Stress, Total Protein, Iron and pH in Children with Beta-Thalassemia Major and their Correlation with Dental Caries. J Dent (Shiraz). 2022;23(3):266-71.
9. Erdogan E, Canatan D, Ormeci AR. et al.The effects of chelators on zinc levels in patients with Thalassemia major. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(2):109-11.
10. Rechavi G, Rivella S. Regulation of iron absorption in hemoglobinopathies. Curr Mol Med. 2008;8(7): 646-62.
11. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the beta-Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(12): a011726.
12. Helmi N, Bashir M, Shireen A. et al. Thalassemia review: features, dental considerations and management. Electron Physician. 2017;9(3):4003-8.
13. Amirabadi F, Saravani S, Miri-Aliabad G. et al. The Association between Dental Health Status and Oral Health-Related Quality of Life of Children Diagnosed with Beta-Thalassemia Major in Zahedan City, Iran. Int J Pediatr. 2019;7(2):8985-91.
14. Elangovan A, Mungara J, Joseph E. et al. Prevalence of dentofacial abnormalities in children and adolescents with Beta-Thalassaemia major. Indian J Dent Res. 2013;24(4):406-10.
15. Hattab FN. Patterns of physical growth and dental development in Jordanian children and adolescents with Thalassemia major. J Oral Sci. 2013;55(1):71-7.
16. Pirinccioglu AG, Akpolat V, Koksal O. et al. Bone mineral density in children with Beta-Thalassemia major in Diyarbakir. Bone. 2011;49(4):819-23.

17. Aldallal S, Alkathemi M. Orodental Considerations in Thalassemia Patients. J of Haematol and Blood Disord 2016;2(2):205.
18. Hattab FN. Mesiodistal crown diameters and tooth size discrepancy of permanent dentition in Thalassemic patients. J Clin Exp Dent. 2013;5(5):e239-44.
19. Cutando Soriano A, Gil Montoya JA, Lopez-Gonzalez Garrido Jde D. Thalassemias and their dental implications. Med Oral. 2002;7(1):36-40, 1-5.
20. Madhok S, Madhok S. Dental considerations in Thalassemic patients. IOSR-JDMS. 2014;13:57-62.
21. Trent RJ. Diagnosis of the haemoglobinopathies. Clin Biochem Rev. 2006;27(1):27-38.
22. Tunaci M, Tunaci A, Engin G. et al. Imaging features of Thalassemia. Eur Radiol. 1999;9(9):1804-9.
23. Kharsa MA. Orthodontic Characteristics of Thalassemia Patients. Orthod Cyber Journal. 2008.
24. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A. et al. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. Indian J Dent Res. 2011;22(3):454-61.
25. Hazza'a AM, Al-Jamal G. Radiographic features of the jaws and teeth in thalassaemia major. Dentomaxillofac Radiol. 2006;35(4):283-8.
26. Bayati S, Keikhaei B, Bahadoram M. et al.Radiographic Features of the Maxillofacial Anomalies in Beta-Thalassemia Major: With New View. World J Plast Surg. 2021;10(3):78-83.
27. Hattab FN, Hazza'a AM, Yassin OM, et al. Caries risk in patients with Thalassaemia major. Int Dent J. 2001;51(1):35-8.
28. Olivieri NF. The Beta-Thalassemias. N Engl J Med. 1999;341(2):99-109.
29. Al-Wahadni AM, Taani DQ, Al-Omari MO. Dental diseases in subjects with Beta-Thalassemia major. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30(6):418-22.
30. Hattab FN. Thalassemia major and related maxillofacial complications: clinical and radiographic overview with reference to dental care. Int J Exp Dent Sci. 2017;6:1-10.
31. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y. et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol. 2008;88(1):7-15.
32. Dewi SR, Septhimoranie S, Muchzal S. Correlation of saliva characteristics and caries in Beta-Thalassemia major patients.Majalah Kedokteran Gigi Indones. 2020;6:100-5.
33. Preethi BP, Reshma D, Anand P. Evaluation of Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Calcium, Total Proteins and Total Antioxidant Capacity Levels of Saliva in Caries Free and Caries Active Children: An In Vivo Study. Indian J Clin Biochem. 2010;25(4):425-8.
34. Zussman E, Yarin AL, Nagler RM. Age- and flow-dependency of salivary viscoelasticity. J Dent Res. 2007;86(3):281-5.
35. Oh E, Andrews KJ, Jeon B. Enhanced Biofilm Formation by Ferrous and Ferric Iron Through Oxidative Stress in Campylobacter jejuni. Front Microbiol. 2018;9:1204.
36. Kasai S, Mimura J, Ozaki T. et al. Emerging Regulatory Role of Nrf2 in Iron, Heme, and Hemoglobin Metabolism in Physiology and Disease. Front Vet Sci. 2018;5:242.
37. Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis A, Galanakis E. et al. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with Thalassaemia major. Int J Paediatr Dent. 1992;2(2):93-7.
38. Kalman S, Atay AA, Sakallioglu O, et al. Renal tubular function in children with Beta-Thalassemia minor. Nephrology (Carlton). 2005;10(5):427-9.
39. Luglie PF, Campus G, Deiola C et al. Oral condition, chemistry of saliva, and salivary levels of Streptococcus mutans in Thalassemic patients. Clin Oral Investig. 2002;6(4):223-6.
40. Moosazadeh M, Gorji NE, Nasiri P. et al. Comparison of decayed, missing, filled teeth index between Thalassemia major patients and control group in Iran: a systematic review and meta-analysis. BDJ Open. 2020;6(1):23.
41. Nuraini P, Wahluyo S, Pradopo S. et al. Effects of Iron Accumulation on Dental Caries, Gingivitis, and Candida albicans Infection in Children with Beta Thalassemia Major: A Narrative Review. Acta Med Philipp [Internet]. 2023;57(3).
42. Lewis JP. Metal uptake in host-pathogen interactions: role of iron in Porphyromonas gingivalis interactions with host organisms. Periodontol 2000. 2010;52(1):94-116.
43. Ay ZY, Orucoglu A, Kilinc G, et al. Does the periodontal health of Thalassemia major patients have an impact on the blood lipid profiles? A preliminary report. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(10):694-9.
44. Hamid RN, Hamid S, jabber W. Oral Manifestations for Thalassemia Patients at Thalassemia Center Located at Ramadi Women and Children Hospital. Systematic Reviews in Pharmacy. 2020;11(3).
45. Bucak IH, Almis H, Benli S. et al. The Assessment of Skin Color and Iron Levels in Pediatric Patients with Beta-Thalassemia Major Using a Visual Skin Color Chart. Hemoglobin. 2017;41(2):120-3.
46. Patil KP, Joshi V, Waghmode V. et al. Gingival depigmentation: A split mouth comparative study between scalpel and cryosurgery. Contemp Clin Dent. 2015;6(Suppl 1):S97-S101.

47. Gimenez Garcia RM, Carrasco Molina S. Drug-Induced Hyperpigmentation: Review and Case Series. J Am Board Fam Med. 2019;32(4):628-38.
48. Gajjar S, Kaur H, Girdhar G, et al. Identifying Gingival Pigmentation Patterns and Skin Color and Its Co-relation With Serum Ferritin Levels in Thalassemic Patients. Cureus. 2022;14(8):e28015.
49. Einy S, Hazan-Molina H, Ben-Barak A, et al. Orthodontic Consideration in Patients with Beta-Thalassemia Major: Case Report and Literature Review. J Clin Pediatr Dent. 2016;40(3):241-6.
50. Cappellini MD, Cohen A, Porter J. et al. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia (CY)2014.

**Yazışma Adresi:**
Uz. Dr. Dt. Simge Canatan Keskin
Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Diş Kliniği, Ankara, Türkiye
Mail: smgcntn@gmail.com
Tel: +905384232972

# TALASEMİ HASTALARINDA SPLENEKTOMİ

*Op. Dr. Yiğithan Yasin Keskin[1], Doç.Dr. Mehmet Ali Koç[2]*
*[1] T.C.Sağlık Bakanlığı Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği-Kahramanmaraş-Türkiye*
*[2] Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı-Ankara-Türkiye*

## ÖZET

β-Talasemideki temel defekt, β-globin zincirlerinin üretiminin azalması veya hiç olmaması ve α-globin zincirlerinin görece fazlalığının globin zinciri dengesizliğine neden olmasıdır. Bu, başta dalak olmak üzere kemik iliği ve ekstramedüller bölgelerdeki kırmızı hücre öncüllerinin yaygın prematür yıkımı sonucunda etkisiz eritropoez görülmesine ve splenomegaliye yol açar.

Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında splenektomi ihtiyacının ana göstergesi hipersplenizmdir. Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında splenektominin amacı, kan tüketimini ve transfüzyon ihtiyacını azaltarak asıl hedef olan demir aşırı yüklemesini azaltmaktır. Splenektomi, talasemi hastalarında transfüzyon ihtiyacını azaltabilir ancak aynı zamanda yararının gözardı edebileceği ciddi olumsuz sonuçlarla da ilişkilendirilebilir.

Splenektomi komplikasyonları olarak kanama, atelektazi ve subfrenik apse/hematom ve pulmoner hipertansiyon gibi perioperatif komplikasyonlar ve tromboemboli, sepsis, gibi postoperatif komplikasyonlar ve mortalite görülebilir. Ayrıca Splenektomi uzun vadede bağışıklık fonksiyonunu azaltabilir ve Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis gibi kapsüllü mikroorganizmalar, Escherichia coli, Klebsiella ve Pseudomonas aeruginosa gibi gram negatif basiller veya malarya gibi parazitler ile enfeksiyon riskini artırabilir.

Mevcut çalışmalar hedefe yönelik demir şelasyonuyla birlikte düzenli transfüzyon tedavisinin, Talasemi komplikasyonlarının yanı sıra splenektomi ihtiyacını da azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen yeterli ve kaliteli kanıtların bulunmaması nedeniyle, splenektominin talasemi hastalarında kâr-zarar dengesi açısından net sonuçları bulunmamaktadır. Diğer taraftan splenektominin seçilmiş hastalarda hâlâ iyi bir tedavi seçeneği olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, splenektomi, komplikasyon

## GİRİŞ

β-Talasemideki temel defekt, β-globin zincirlerinin üretiminin azalması veya hiç olmaması ve α-globin zincirlerinin görece fazlalığının globin zinciri dengesizliğine neden olmasıdır. Bu, başta dalak olmak üzere kemik iliği ve ekstramedüller bölgelerdeki kırmızı hücre öncüllerinin yaygın prematür yıkımı sonucunda etkisiz eritropoez görülmesine ve splenomegaliye yol açar (1).

Büyümüş bir dalak, kan dolaşımındaki kırmızı kan hücrelerinin yanı sıra, trombositlerin ve beyaz kan hücrelerinin sayısını da azaltabilir. Aynı zamanda karın ağrısına veya çeşitli rahatsızlıklara neden olabilir. Özellikle Transfüzyon Bağımlı Talasemi (TBT) hastalarının tedavisinde splenektomi faydalı olabilir (2, 3).

TBT hastalarında splenektomi ihtiyacının ana göstergesi hipersplenizmdir. Kırmızı kan hücreleri için transfüzyon gereksiniminde yılda 200-220 mL/kg'nin üzerinde artış, semptomatik splenomegali ve şiddetli pansitopeni hipersplenizm göstergesidir (1, 4). TBT hastalarında splenektominin amacı, kan tüketimini ve transfüzyon ihtiyacını azaltarak asıl hedef olan demir aşırı yüklemesini azaltmaktır (5). Bununla birlikte, transfüzyon öncesi makul hemoglobin seviyeleri ve transfüzyonlar arasında yeterli aralıkların korunmasıyla, Talasemi hastalarının yaşamlarının ilk 10 yılı içinde splenektomi ameliyatı olma olasılığı 1960'larda %57'den 1990'larda %7'ye kadar gerilemiştir (6). Özellikle 5

yaş altı çocuklarda postsplenektomi sepsis ihtimalinden dolayı splenektomiden kaçınılmalıdır (7).

Splenektomi, genel anlamıyla dalağın tamamen çıkarılmasını gerektiren cerrahi bir işlemdir (8). Ayrıca, hipersplenizmi azaltırken dalağın bağışıklık fonksiyonunu koruyabilmek amacıyla bazı merkezlerde kısmi splenektomi de uygulanmıştır (9-11). Fakat kısmi splenektominin uzun vadeli sonuçları bilinmemektedir. Tüm abdominal operasyonlarda olduğu gibi, splenektomide de laparoskopinin açık cerrahiye göre daha düşük intraoperatif kan kaybı, perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastanede kalış süresinin daha kısa olması ve daha iyi kozmetik sonuçlar da laparoskopik splenektominin diğer avantajları arasında sayılabilir (12-14).

## SPLENEKTOMİ ENDİKASYONLARI

Talasemi hastalarında, hastalık kan tranfüzyonu ile yeterince kontrol altına alınamadığında splenektomi gerekir (15). Splenektomi yapmanın tek amacı transfüzyon ihtiyacını azaltmak değil aynı zamanda semptomatik sitopeni veya semptomatik splenomegaliyi (sol üst kadranda ağrı veya rüptür riski) de hafifletmek ve ayrıca transfüzyon nedenli demir aşırı yüklenmesini engellemektir (1, 5). Fakat diğer taraftan dalağın demir için bir rezervuar görevi gördüğü ve kandaki serbest demiri azaltıcı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (16).

Çalışmalar, splenektomi sonrası transfüzyon ihtiyacının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (17), ayrıca splenektomi sonrası aşırı demir yükünün ve serum ferritin düzeylerinin de azaldığını göstermiştir (18). Bununla birlikte splenektomi sonrasında postoperatif 24. saat itibariyle platelet sayılarında anlamlı artış tespit edilmiştir (17).

Talasemi hastalarında splenektomi yapma eğilimi, son yıllarda etkinliği ve olası uzun vadeli yan etkileri konusundaki endişeler nedeniyle azalmıştır. Gözlemsel çalışmalar, splenektomi yapılmış Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi bireylerinde venöz tromboembolizm, pulmoner hipertansiyon, bacak ülserleri ve sessiz beyin enfarktı riskinin, splenektomi yapılmamış bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu doğrulamaktadır (19-22). Splenektomi yapılan talasemi hastalarında pulmoner hipertansiyon prevalansının %59-75 arasına kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (23, 24). Splenektomi sonrası trombositoz ve çekirdekli kırmızı kan hücrelerinde artış gibi bazı hematolojik parametrelerde değişikliklerin bu komplikasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2, 3). Splenektomi öncesi dönemde aktive edilmiş trombositlerin ve anormal kırmızı kan hücrelerinin varlığı nedeniyle Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi hastalarında hiperkoagülabilite durumu zaten tanımlanmıştır (25). Splenektomi sonrasında dalağın bu prokoagülan trombositleri ve kırmızı kan hücrelerini temizlemedeki yararlı rolünün ortadan kalkması nedeniyle bu anormallikler daha belirgin hale gelmektedir (25).

Splenektomi, ayrıca Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Neisseria meningitidis gibi kapsüllü mikroorganizmalar ve malarya gibi diğer enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili ciddi postsplenektomi enfeksiyonları için de risk faktörüdür (15, 26).

Sonuç olarak splenektomi, Talasemi hastalarında transfüzyon ihtiyacını azaltabilmekte ancak aynı zamanda ciddi olumsuz sonuçlara da yol açabilmektedir. Talasemi hastalarında diğer mevcut tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında splenektominin göreceli etkinliğini, güvenliğini ve risklerini güçlü kanıtlarla destekleyen bir kılavuz bulunmamaktadır (18).

## SPELENEKTOMİ İŞLEMİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE SONRASI TAKİP

Splenektomi kararı alınan hastada minimum 2 hafta öncesinde yukarıda bahsedilen kapsüllü mikroorganizmalara karşı aşılama yapılmalıdır. Öncesinde yapılamadıysa ameliyattan en az 2 hafta sonra aşılama yapılabilir. Ayrıca influenza aşısı da önerilmelidir (7).

Elektif cerrahi öncesi kan parametrelerine (biyokimya, tam kan sayımı, kanama profili) bakılır ve gerekli ise ameliyat öncesi replasmanlar yapılabilir. Trombositopeni durumunda intravenöz steroid veya IVIG uygulaması da gerekebilir (27).

Radyolojik görüntülemenin preoperatif hazırlıkta yeri şüphelidir (27). Ancak non-invaziv olması açısından ultrason öncelikle yapılabilecek tetkik olmakla birlikte bilgisayarlı tomografi özellikle aksesuar dalak şüphesi olan veya ciddi splenomegalisi olan hastalarda önerilmektedir (28). Bu görüntü-

lemeler sonrasında kolelitiazis var ise eş zamanlı kolesistektomi de planlanabilir.

Yapılacak ameliyat hastanın genel durumu, dalağın boyutu ve ameliyatı yapacak cerrahi ekibin tercihine göre değişebilmektedir. Uzun ekseni >25 cm olan veya orta hattı geçen veya pelvise giren dalak laparoskopik yaklaşım için uygun değildir (29). Açık splenektomi genellikle supin pozisyonda yatan hastada supraumblikal orta hat veya sol subkostal kesi ile yapılmaktadır. Laparoskopik splenektomide ise hasta ameliyathane masası ile 45 derecelik bir açı oluşturacak şekilde sırtından yastık ile desteklenerek sağ semilateral pozisyona getirilir (28). Genellikle bir kamera portu ve iki çalışma portu kullanılmaktadır. Ameliyat süresi ve cerrahi teknik kolaylığı açısından açık splenektomi daha avantajlı olmakla birlikte, hastane yatış süresi, postoperatif ağrı, gastrointestinal sistem motilitesinin erken başlaması, kozmetik görüntü açısından laparoskopik splenektomi daha avantajlıdır.

Talasemi hastaları splenektomi öncesi ve sonrasında tromboza yatkın olduklarından dolayı venöz tromboemboli profilaksisi yapılmalıdır (27).

Postoperatif dönemde yakın vital, fizik muayene ve var ise dren takibinin yanı sıra uygun ağrı palyasyonu yapılır. Hastanın oral alımı postoperatif mümkün olan en erken dönemde açılmalıdır ancak özellikle açık splenektomi sonrası çoğu açık abdomen cerrahisinden sonra karşılaşılabilinen gastrointestinal sistemi paralizisini göz ardı etmemek gerekir.

Alternatif yaklaşımlar kısmi cerrahi splenektomi (30) ve embolizasyon yoluyla splenektomidir (31). Laparoskopik splenektomi, işlemin teknik zorluğu nedeniyle daha fazla komplikasyonla ilişkili gibi görünmektedir. Laparoskopik teknikleri kullanırken cerrahın deneyimi ve kolesistit gibi eşlik eden hastalıklar bireysel sonuçları etkileyebilir (14, 32, 33).

## SPLENEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

Splenektomi yapılan hastalarda kanama, atelektazi, subfrenik apse/hematom ve pulmoner hipertansiyon gibi perioperatif komplikasyonlar, tromboemboli, sepsis gibi postoperatif komplikasyonlar ve mortalite görülebilmektedir.

Daha öncede bahsedildiği gibi splenektomi bağışıklık fonksiyonunu azaltabilir ve özellikle Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis gibi kapsüllü mikroorganizmalar, Escherichia coli, Klebsiella ve Pseudomonas aeruginosa gibi gram negatif basiller veya malarya gibi parazitler ile enfeksiyon riskini artırabilir. Bu da aşılarla immünprofilaksiyi ve/veya antibiyotiklerle uzun süreli kemoprofilaksiyi gerektirmektedir (34). Preoperatif aşılamanın splenektomi sonrası enfeksiyonlarda azalmayı sağladığı bilinmektedir (35).

Tromboemboli de enfeksiyon gibi splenektomi sonrası en önemli komplikasyonlardan biridir ve hızlı tanı, etkili tedavi ve iyi takip gerektirir. Bir çalışmada splenektomi sonrası trombositoz ve doğal inhibitörlerin tromboz üzerine etkilerini araştırmış ve splenektomi yapılan 30 hastanın 7'sinde (%23,3) doppler ultrasonografi ile portal ven sisteminde tromboz tespit edilmiştir (36). Bu çalışmada olduğu gibi splenektomi sonrası portal ven trombozu yine çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (37, 38). Ayrıca yaklaşık 8000 hastanın splenektomi sonrası 25 yıldan fazla takip edildiği başka bir çalışmada da derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli riskinin 2 kattan fazla arttığı gösterilmiştir (39).

Pulmoner hipertansiyon ve kalp fonksiyon bozukluğu gibi Talasemi ile ilişkili komplikasyonların splenektomiden sonra bile tersine dönmediğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (30, 40).

Etkili bir şelasyon rejimiyle birlikte düzenli transfüzyon tedavisinin hastalık sürecini değiştirebileceği ve daha önce splenektomi gerektiren Talasemi hastalığının çeşitli komplikasyonlarının gelişmesinin önlenebileceği argümanı giderek güçlenmektedir. Yıllar geçtikçe, splenektominin olumsuz etkilerine ilişkin giderek artan farkındalık ve bilgi, Talasemi hastalarında bu işlemi gerçekleştirme eğiliminde kademeli bir düşüşe yol açmıştır. İtalyan kayıtlarından elde edilen veriler de bu durumu desteklemektedir. Bu verilere göre yaşamın ilk dekadında splenektomi geçirme olasılığının son 40 yılda önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (6).

## SONUÇ

Gözlemsel çalışmalara dayanan mevcut kanıtlar, hedefe yönelik demir şelasyonuyla birlikte düzenli transfüzyon tedavisinin, Talasemi komplikasyonlarının yanı sıra splenektomi ihtiyacını da azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Demir şe-

lasyon tedavisinin bireyselleştirilmesi ve yoğunlaştırılması, aşırı demir yükünü ve transfüzyonla ilişkili komplikasyonları önlemek amacıyla splenektomiye alternatif yaklaşımlar olarak karşımıza çıkarmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen yeterli ve kaliteli kanıtların bulunmaması nedeniyle, splenektominin Talasemi hastalarında kâr-zarar dengesi açısından net sonuçları bulunmamaktadır. Diğer taraftan splenektominin seçilmiş hastalarda hâlâ iyi bir tedavi seçeneği olabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKÇA


1. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd Edition. Nicosia, Cyprus. Thalassaemia International Federation. 2014.
2. Taher AT, Musallam, K, Karimi M, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. J Thromb Haemost. 2010;8(10):2152-8.
3. Casale M, Cinque P, Ricchi P, et al. Effect of splenectomy on iron balance in patients with beta-thalassemia major: a long-term follow-up. Eur J Haematol. 2013;91(1):69-73.
4. Machado NO, Grant CS, Alkindi S, et al. Splenectomy for haematological disorders: a single center study in 150 patients from Oman. Int J Surg. 2009;7(5):476-81.
5. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood. 2011;118(13):3479-88.
6. Piga A, Serra M, Longo F, et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. Am J Hematol. 2011;86(9):808-10.
7. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere. 2022;6(8):e732.
8. Townsend JCM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston Textbook of Surgery New Delhi, India: Elsevier. 2004;2:17th Edition.
9. Sheikha AK, Salih ZT, Kasnazan KH, et al. Prevention of overwhelming postsplenectomy infection in thalassemia patients by partial rather than total splenectomy. Can J Surg. 2007;50(5):382-6.
10. Al-Salem AH. Splenectomy for Children With Thalassemia: Total or Partial Splenectomy, Open or Laparoscopic Splenectomy. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(1):1-4.
11. De Montalembert M, Girot R, Revillon Y, et al. Partial splenectomy in homozygous beta thalassaemia. Arch Dis Child. 1990;65(3):304-7.
12. Canda AE, Sucullu I, Ozsoy Y, et al. Hospital experience, body image, and cosmesis after laparoscopic or open splenectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2009;19(6):479-83.
13. Winslow ER, Brunt LM. Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a meta-analysis with an emphasis on complications. Surgery. 2003;134(4):647-53; discussion 54-5.
14. Konstadoulakis MM, Lagoudianakis E, Antonakis PT, et al. Laparoscopic versus open splenectomy in patients with beta thalassemia major. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2006;16(1):5-8.
15. Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. BMJ. 1995;311(7015):1273.
16. Taher A, Musallam KM, El Rassi F, et al. Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2009;146(5):569-72.
17. Merchant RH, Shah AR, Ahmad J, et al. Post Splenectomy Outcome in beta-Thalassemia. Indian J Pediatr. 2015;82(12):1097-100.
18. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2011;152(5):512-23.
19. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. Blood Rev. 2012;26 Suppl 1:S31-4.
20. Musallam KM, Taher AT. Thrombosis in thalassemia: why are we so concerned? Hemoglobin. 2011;35(5-6):503-10.
21. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. Blood. 2009;114(14):2861-8.
22. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, et al. Covert brain ischaemia in splenectomised adults with thalassemia intermedia: An emerging entity. Thromb Haemost. 2010;104(3):652-3.
23. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, et al. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. Heart. 2006;92(10):1467-72.
24. Du ZD, Roguin N, Milgram E, et al. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. Am Heart J. 1997;134(3):532-7.
25. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, et al. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. Am J Hematol. 2013;88(5):409-15.
26. Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. Am J Med. 2008;121(5):371-5.
27. Bona R. Elective (diagnostic or therapeutic) splenectomy. medi media. Sep 2022.
28. Fisichella PM, Wong YM, Pappas SG, et al. Laparoscopic splenectomy: perioperative management, surgical technique, and results. J Gastrointest Surg. 2014;18(2):404-10.
29. Rosen M, Brody F, Walsh RM, et al. Hand-assisted laparoscopic splenectomy vs conventional laparos-

copic splenectomy in cases of splenomegaly. Arch Surg. 2002;137(12):1348-52.
30. Morsy MF, Alnajjar AA, Almuzainy IS, et al. Splenectomized versus non-splenectomized patients with thalassemia major. Echocardiographic comparison. Saudi Med J. 2008;29(9):1310-4.
31. Pringle KC, Spigos DG, Tan WS, et al. Partial splenic embolization in the management of thalassemia major. J Pediatr Surg. 1982;17(6):884-91.
32. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. Haematologica. 2017;102(8):1304-13.
33. Laopodis V, Kritikos E, Rizzoti L, et al. Laparoscopic splenectomy in beta-thalassemia major patients. Advantages and disadvantages. Surg Endosc. 1998;12(7):944-7.
34. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Chapter 10: Splenectomy in β-thalassaemia. In: Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia, 2nd Revised edition. Thalassaemia International Federation, (accessed 10 January 2019). 2008.
35. Akhtar IK, Ashraf M, Khalid IU, et al. Surgical outcome of spelenectomy in Thalassemia major in children. Pak J Med Sci. 2016;32(2):305-8.
36. Canatan D, Zorlu M, Bayir N, et al. Thrombosis After Splenectomy in Patients with Thalassemia. Turk J Haematol. 2001;18(4):259-63.
37. Wang M, Zhang M, Li J, et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with beta thalassemia major after splenectomy: laparoscopic versus open procedure. Hepatogastroenterology. 2014;61(129):48-54.
38. Hassan MN, Tahereb GM, Ahmad T, et al. Correlation of splenectomy with portal vein thrombosis in beta-thalassemia major. J Pak Med Assoc. 2011;61(8):760-2.
39. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. Haematologica. 2014;99(2):392-8.
40. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. Ann Hematol. 2005;84(6):353-7.

**Yazışma Adresi:**
Yiğithan Yasin Keskin
T.C.Sağlık Bakanlığı Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği-Kahramanmaraş
Mail: yigithan_keskin@hotmail.com
Tel: +905367655787

# TALASEMİDE TROMBOEMBOLİK SORUNLAR VE TEDAVİSİ

*Prof. Dr. Melike Sezgin Evim*
*Prof. Dr. Adalet Meral Güneş*
*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Çocuk Hematoloji Bilim Dalı BURSA/TÜRKİYE*

## ÖZET

Talasemili hastalarda yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte tromboemboli gibi komplikasyonlar görülmeye başlamıştır. Sıklığı değişik serilerde %1,65-3,27 arasında bildirilmektedir. Patogenezinde hastalığa bağlı anormal eritrositler, splenektomi,endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, konjenital trombofili gibi bir çok neden bulunmaktadır. Talasemi intermedialı ve splenektomili olgularda sıklığı, talasemi majorlü hastalara göre daha fazladır. Venöz tromboemboli arterial olanlara göre daha sık görülür. Her yerde tromboz görülmekle birlikte sekel bırakma ve hayati önemi açısından serebrovasküler trombozların önemi büyüktür. İnme yanı sıra geçici iskemik ataklar görülebilir. Asemptomatik veya geçici iskemik ataklara, genellikle kognitif fonksiyonlarda bozukluk saptanır ve tekrarlayan sessiz infarktlar kalıcı nörolojik hasara neden olabilirler. Riskli gruplara profilaktik olarak asetil salisilik asit verilmekle birlikte, asetil salisilik alan hastalarda da trombozlar görülmektedir. Düzenli transfüzyon programı tromboemboli sıklığını azaltır, tromboemboli sonrası başlanan transfüzyonlar da tromboz tekrarlama riskini azalır. Karaciğer toksisitesi nedenli direkt oral antikoagülanların kullanımına dikkat edilmeli.

**Anahtar Kelimeler**: Talasemi, Tromboembolik sorunlar, tedavi

## GİRİŞ

Beta-talasemi (β-talasemi) konjenital bir hemolitik anemi olup, beta globin zincir sentezinde azalma ($\beta^+$) veya hiç sentez edilememesi ile ($\beta^0$) karakterize bir hastalıktır. Hastalık talasemi majör veya talasemi intermedia kliniği ile seyreder. Son yıllarda talasemili hastaların etkin kan transfüzyonu, iyi şelasyon ile yaşam süreleri belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle değişik komplikasyonların da görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonlardan biri de β-talasemili hastalarda gelişen tromboembolik olaylardır (1). Özellikle talasemi intermedialı ve splenektomili olgularda insidansı daha yüksektir (2,3,4). Taher ve ark. (5) 8.860 talasemili hasta ile yaptıkları çalışmada insidans %1.65 olarak saptanmıştır. Venöz tromboemboli sıklığı (%57) arteriyal tromboemboli (%40) sıklığından daha fazla bulunmuştur. Her ikisinin de birlikte görülme sıklığı ise %3'tür. Ayrıca 11.791 hastanın sistemik taramasında ise serebral tromboembolik olayların insidansı da %1,13 olarak bulunmuştur (3). Türk Talasemi Çalışma grubu ise; 11 merkezden 519 β-talasemi hastasında toromboembolik olay sıklığını %3,27 olarak saptamıştır (6).

## PATOFİZYOLOJİ

Talasemili hastalarda hiperkoagulabilitenin birçok nedeni vardır ve bunlar aşağıdaki başlıklar altında verilmiştir (7,8).

a) Eritrositlerdeki patolojik değişiklikler: Alfa globulin zincirlerinin oksidayonu hemikromları oluştururlar ve hemikromlar da eritrosit membran proteinlerine bağlanarak çökerler. Çöken hemikromlardan hem molekülü ayrılır ve transferrine bağlı olmayan serbest demir ortaya çıkarak toksik etki gösterir. Serbest demir molekülleri oksijen radikallari oluşturarak eritrosit membran proteinlerini de okside eder ve fofatidilserin denilen antijenler oluşur. Bu antijenler erit-

rositlerin rijid hale gelmesine ve şekil bozukluğuna uğrayarak agrege olmalarına neden olur. Oksidasyona uğrayan eritrositler trombin jenerasyonunu da artırarak prokoagulan etki gösterirler (9,10).

Düzenli eritrosit transfüzyonu alan β-talasemili olgularda şekil bozukluğu olan eritrositlerin düzeyi düşer ve tromboemeboli insidansı azalır. Bu durum da düzenli transfüze olmayan talasemi intermedialı olgularda tromboemboli insidansının neden yüksek bulunduğunu açıklamaktadır (11).

b) Trombosit Aktivasyonu: Talasemili hastalarda kronik trombosit aktivasyonu vardır; artmış trombosit agregasyonu, trombosit yaşam süresinin kısalması ve CD62P (P-selectin) ve CD63 eksprese eden trombositlerin sayısında artış aktivasyonun sürekli olmasına neden olur (1,12). Bu artışın kanıtı; idrardaki metabolitlerin, prostasiklin ve tromboksan A2 düzeylerindeki artıştır. İdrardaki artış talasemi majorlu ve intermedialı olgularda sağlıklı olgulara göre daha yüksek bulunurken, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (12).

Çelik Kurt ve ark (13)'nın yaptığı bir çalışmada ise, talasemili hastalarda transfüzyon öncesi ve sonrası trombin jenerasyon testi ve trombosit fonksiyon testleri (PFA-200) açısından fark olmadığı ve kontrol grubu ile sonuçların benzer olduğu bulunmuştur. Bu iki testin tromboz riskini önceden saptamada anlamlı olmadığı kanısına varılmıştır. Ayrıca, kronik aktivasyona bağlı oluşan trombositlerdeki morfolojik değişiklikler, splenektomili ve beta talasemi/hemoglobin E hastalarda elektron mikroskopisinde saptanmış ve bu sonuç hastalardaki artmış pulmoner emboli riskini de açıklamıştır (14).

c) Endotel Hücreleri, monosit ve periferik kan hücrelerinin aktivasyonu: Talasemide eritrositlerin endotel hücrelerine adezyonunun arttığı ve endotel hasarına neden olduğu hücre kültürlerinde gösterilmiştir (15). Buna bağlı olarak endotel hasarını ve aktive olduğunu gösteren belirteçler; endotel adezyon proteinleri (E-selectin-ELAM1 ve intersellüler adezyon molekül1-ICAM-1, vasküler adezyon molekül1-VCAM-1) ve von Willebrand faktör düzeyleri talasemili olgularda yüksek bulunmuştur (16). Endoteldeki hasar doku faktörünü aktive ederek vasküler inflamasyonun olduğu yerlerde tromboz oluşumuna yol açar. Ayrıca hemoliz sırasında nitrik oksid düzeyi de azalarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır (17).

Talasemili olgularda hücre düzeyindeki yaygın inflamasyon ve apoptozis sonucunda; endotel hücreleri, monosit, eritrosit ve trombositlerden kopan parçacıklar 01-2µm çapında yeni mikropartiküller oluştururlar. Bu mikropartiküllerin yüzeyinde fosfotidilserin ekspresyonu yüksektir ve vaskuler hasara yol açarak tromboembolik olayların insidansını artırırlar (18,19,20). Mısır'da yapılan bir çalışmada, özellikle splenektomili hastalarda mikropartikül düzeyi daha da yüksek bulunmuştur (21). Bu durum splenektomili beta-talasemilerde tromboemboli sıklığının neden yüksek bulunduğunun da bir kanıtıdır. Ayrıca bu çalışmada tromboemboli risk faktörleri araştırılmış ve en anlamlı faktörler; splenektomi, total ve direkt bilirubin yüksekliği ve dolaşan artmış mikropartikül düzeyi bulunmuştur.

d) Splenektomi: Talasemili hastaların birçoğunda zamanla splenektomi yapılmaktadır. Ancak, splenektomi sonrasında gelişen trombositoz, dolaşan mikropartikül ve özellikle artmış fosfatidilserin eksprese eden eritrosit-mikropartikül sayısındaki artış tromboembolik olaylara neden olmaktadır (22). Özellikle splenektomili talasemi-intermedialı hastalarda bu sıklık daha fazla saptanmıştır (2,5). Splenektomili hastalarda trombosit fonksiyonları araştırıldığında; plazma β2-tromboglobulin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, bununda hiperkoagulobiliteye yol açtığı gösterilmiştir (23). Tüm bu nedenlerle özellikle düzenli eritrosit transfüzyonu alan splenektomili hastalarda tromboemboli riski azalmaktadır.

e) Diğer Nedenler: Edinsel ve kalıtsal tromboembolik faktörler araştırıldığında; edinsel faktörlerden lupus antikoagulan pozitifliği talasemi majorlü hastaların %16'sında bulunmuştur. Ayrıca, anti-kardiolipin IgM ve IgG antikorları da %6-30 arasında pozitif saptanmıştır. Hepatit C'li olgularda anti-

kardiyolipin antikorlarının pozitiflik oranı diğer hastalara göre daha yüksek bulunsa da, bu olguların hiçbirinde artmış tromboembolik olay sıklığı bildirilmemiştir (24,25,26).

f) Kalıtsal tromboembolik faktörler: Faktör V Leiden,(FVL), protombin 20210 ve metilen tetrahidrofolat reduktaz mutasyonlarının talasemik hastalarda tromboemboli riskini belirgin artırmadığı bildirilmektedir (27,28). Ancak, Akar ve ark. splenektomili FVL mutasyonu pozitif bir beta-talasemili hastada intrahepatik tromboz raporlamışlardır (12). Ayrıca doğal antikoagulanlar olan protein C ve protein S ve anti-trombin III düzeyleri de bu hastalarda düşük bulunmuştur (29,30). Doğal antikoagulan düzeylerindeki düşüklük de tromboz riskinin artmasına katkı verebilir.

## KLİNİK BULGULAR

Talasemili olgularda derin ven trombozu, pulmoner emboli, portal ven trombozu veya arteriyel trombozlar gelişebilir. Ancak, nörolojik sekel bırakma ve hayati önemi açısından serebrovasküler trombozların önemi büyüktür. Serebrovasküler olaylar başlıca iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkar; İnme ve sessiz serebral infarktlar.

İnme olgularında klinik bulgular belirgin olmasına karşın, serebral infarktlar genellikle asemptomatik veya geçici iskemik atak şeklinde seyreder. Genellikle kognitif fonksiyonlarda bozukluk saptanır ve özellikle tekrarlayan sessiz infarktlar kalıcı nörolojik hasara neden olabilirler. Hem inme hem de sessiz infarktlar özellikle talasemi intermedialı olgularda majörlülere göre daha sık bildirilmiştir (3,31,32). Sessiz infarktlar genellikle paryetel ve frontal bölgede gelişir ve subkortikal beyaz cevher etkilenir. Beyaz cevherdeki bu lezyonlar, perivaskuler küçük değişiklikler olabileceği gibi kavitasyon, fibrosis ve sklerozis şeklinde de olabilirler.

Tanısal değerlendirme; kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile yapılabilir. Özellikle splenektomili ve trombositozlu olgularda ve talasemi intermedialı olup düzenli transfüzyon almayanlarda, sessiz infarktlar olabileceğinden, asemptomatik vaskuler hasarı saptamak için, kraniyal MRI ile tromboz açısından en az 3 yılda bir taranmaları önerilmektedir (33). Asemptomatik olgularda vaskuler hasarı gösteren en iyi tetkik difüzyon ağırlıklı-kraniyal MRI'dır. Talasemi intermedialı hastalarda ise PET-CT ve MRI birlikte kullanılarak fonksiyonel nörolojik hasar daha iyi değerlendirilebilir (34). Ayrıca gene bu hastalarda asemptomatik büyük damar hastalıkları manyetik rezonans anjiografi (MRA) ve MRI'ın birlikte yapılması ile daha iyi saptanabilir. Transkraniyal Doppler ultrason da talasemi intemedialı hastalarda MRA gibi büyük damar etkilenmelerini gösterebilir.

Beyin damarlarının hasarının gösterilmesinde; serum nöron spesifik enolaz ve S100 kalsiyum bağlayıcı protein düzeylerinin belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Talasemi intermedialı beyin iskemisi olan 30 hastada yüksek düzeyler saptanmıştır (35).

## TEDAVİ

**Asetil Salisilik Asit:** Asetil Salisilik Asit (ASA) hem tromboxane A2 sentezini bloke ederek hem de trombosit agregasyonunun azaltarak antikoagulan etki gösterir. Splenektomili hastalarda rutin başlanması tartışmalıdır. Taher ve ark (5)'nın 8860 hasta ile yaptıkları çalışmada talasemi intermedialı hastalarda tromboemboli sıklığı %21,3 bulunmuş ve bu olguların %52'nin ASA aldığı bildirilmiştir. Ancak, tromboemboli açısından yüksek risk faktörü olan hastalarda profilaktik kullanılabilir (36).

Bu risk faktörleri;

a. Düzenli transfüzyon almayan splenektomili talasemi intemedialı olgular,
b. Trombositoz: Aspirin başlamak için sınır değerin (>500x10)/L veya >800-1000 x109/L) ne olması gerektiği konusunda ortak bir görüş yoktur.
c. Ağır demir yükü olanlar,
d. Yaşı büyük olanlar (>20y ) olarak tanımlanmıştır.

Bu olgularda düşük doz 80mg/gün aspirin kullanılabileceği önerilmektedir.

**Düzenli Kan Transfüzyonu:** Patofizyolojisi değerlendirildiğinde; talasemik hastalardaki yapısı bozulmuş eritrositlerin agregasyona eğilimli olması ve trombin jenerasyonunun yüksek olması etkendir. Ayrıca transferrine bağlı olmayan yüksek serbest demir düzeyleri de oksidatif toksik etki ile endotel

hasarına yol açmaktadır. Düzenli transfüzyon alan hastalarda hasarlı eritrosit oranı azalacağından tromboembolik olay riski daha azdır (37,38). Özellikle semptomatik serebrovaskuler trombozu olan olgularda önerilmektedir (39).

**Direkt Oral Antikoagulanlar (DOAK):** Direkt oral antikoagulanlar Faktör IIa veya

FXa ya direkt inhibe ederek antikoagulan etki gösterirler. Warfarin ile kıyaslandığında, ilaç ve yiyeceklerle etkileşimleri yoktur ve hızlı etki gösterirler. Özellikle atrial fibrilasyonlu koroner arter hastalarında ve venöz tromboembolide profilaktik kullanılmakla birlikte, talasemili hastalarda kullanımı sınırlıdır (40). DOAK'ların talasemide kullanımını sınırlayan en önemli neden hepatotoksik olmalarıdır. Bu nedenle DOAK kullanan hastalarda aralıklı karaciğer fonksiyon testleri monitorize edilmelidir. Bu konuda daha çok hasta serisi içeren çalışmalara gereksinim vardır (41).

## KAYNAKÇA


1. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. Acta Haematol 1998;99:76–9.
2. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassemia intermedia. Haematologica 1995;80:58–68.
3. Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with beta-thalassemia: a systematic review. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012;23:212-7
4. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, et al.Hypercoagulability in β-thalassemia: a status quo. Expert Rev Hematol. 2012;5:505-11.
5. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost 2006;96:488–91
6. Akar N. Turkish Thalassemia Study Group: TurkishThalassemia Registry – 1997. Proceedings of the 25th National Hematology Congress, Istanbul, 1997, pp 123–126.
7. Taher AT, Otrock ZK, Uthman I,et al. Thalassemia and hypercoagulability. Blood Rev. 2008;22:283-92.
8. Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state.Thromb Res. 2013;132:637-41.
9. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D, Rachmilewitz EA. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. Acta Haematol 1992;87:71–4.
10. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M,et al. Pseudoxanthoma elasticum lesions and cardiac complications as contributing factors for strokes in beta thalassemia patients. Stroke 1997;28:2421–4.
11. Moratelli S, De Sanctis V, Gemmati D, et al. Thrombotic risk in thalassemic patients. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11: 915–21.
12. Akar N, Kemahli S, Uysal Z, et al. Thromboembolism in beta-thalassemia major. Acta Haematol 1998;100:166.
13. Kurt ZDÇ, Sönmez Ç, Kaçar D, et al. Evaluation of coagulation parameters and impact of transfusion on coagulation in patients with beta thalassemia major.Blood Coagul Fibrinolysis. 2022 ;33:266-271.
14. Senanayake MP, Lamabadusuriya SP. Cerebral thrombosis in beta-thalassaemia major. Indian J Pediatr 2001;68:1081–2.
15. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, et al.Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol 2000;111:467–73.
16. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, et al. Alterations in vascular endothelial cellrelated plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. Thromb Haemost 1995;74:1045–9
17. Musallam KM, Taher AT. Thrombosis in Thalassemia: Why are we so Concerned? Hemoglobin,2011;35:503-10
18. Hugel B, Martinez MC, Kunzelmann C, Freyssinet JM. Membrane microparticles: two sides of the coin. Physiology (Bethesda) 2005;20:22–7.
19. Pattanapanyasat K, Noulsri E, Fucharoen S, et al. Flow cytometric quantitation of red blood cell vesicles in thalassemia. Cytometry B Clin Cytom 2004;57:23–31.
20. Habib A, Kunzelmann C, Shamseddeen W, et al. Circulating microparticles in lebanese patients with beta-thalassemia intermedia. In: ASH; 2006: Blood; 2006. p. 1589.
21. Youssry I, Soliman N, Ghamrawy M, et al. Circulating microparticles and the risk of thromboembolic events in Egyptian beta thalassemia patients. Ann Hematol. 2017;96:597-603.
22. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E et al. Coagulation and splenectomy: an overview Ann N Y Acad Sci, 2005;1054:317-324.
23. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, et al.In vivo platelet activation and hyperaggregation in hemoglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy. Int J Hematol 2003;77:299–303.
24. Giordano P, Galli M, Del Vecchio GC, et al. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. Br J Haematol 1998;102:903–6.

25. Sharma S, Raina V, Chandra J, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in polytransfused beta thalassemia major. Hematology 2006;11:287–90.
26. Winichagoon P, Fucharoen S, Wasi P. Increased circulating platelet aggregates in thalassaemia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1981;12:556–60.
27. Zalloua PA, Shbaklo H, Mourad YA, et al. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients. Thromb Haemost 2003;89:767–8
28. Iolascon A, Giordano P, Storelli S, et al. Thrombophilia in thalassemia major patients: analysis of genetic predisposing factors. Haematologica 2001;86:1112–3.
29. Mustafa NY, Marouf R, Al-Humood S, et al. Hypercoagulable state and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with beta-thalassemia major in Kuwait Acta Haematol, 2010;123:37-42.
30. Musumeci S, Leonardi S, Di Dio R, et al. Protein C and antithrombin III in polytransfused thalassemic patients. Acta Haematol 1987;77:30–3.
31. Nemtsas P, Arnaoutoglou M, Perifanis V, et al. Neurological complications of beta-thalassemia. Ann Hematol. 2015;94:1261-5.
32. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, et al. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. J Thromb Haemost. 2010;8:54-9.
33. Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, et al. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia. Thromb Haemost. 2010;103:989-93.
34. Musallam KM, Nasreddine W, Beydoun A, et al. Brain positron emission tomography in splenectomized adults with β-thalassemia intermedia: uncovering yet another covert abnormality. Ann Hematol. 2012;91:235-41.
35. Kanavaki A, Spengos K, Moraki M, et al. Serum Levels of S100b and NSE Proteins in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia as Biomarkers of Brain Ischemia and Cerebral Vasculopathy. Int J Mol Sci. 2017;18:2724.
36. Karimi M, Haghpanah S, Pishdad Pet al. Frequency of silent brain lesions and aspirin protection evaluation over 3 years' follow-up in beta thalassemia patients. Ann Hematol. 2019;98:2267-71.
37. Pazgal I, Inbar E, Cohen M, et al. C0431: High incidence of thrombotic cerebral lesions in adult patients with beta-thalassemia major. Thrombosis Research. 2014;133: S116.
38. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, et al. Cerebral infarction in β-thalassemia intermedia: breaking the silence. Thromb Res. 2012;130:695-702.
39. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, et al. Guidelines for diagnosis and management of Beta thalassemia intermedia. Pediatr Hematol Oncol. 2014;31:583-96.
40. Apostolou C, Klonizakis P, Mainou M, et al. Rivaroxaban Use in Patients with Hemoglobinopathies. Hemoglobin. 2017;41:223-4.
41. Bahrani S, Teimouri-Jervekani Z, Sadeghi M. Thrombotic Events and Anticoagulants in Beta-thalassemia Patients with Focus on Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Brief Review. Curr Probl Cardiol. 2022;47:100912.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Melike Sezgin Evim
Prof. Dr. Adalet Meral Güneş
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı BURSA/TÜRKİYE
Mail: melikevim@yahoo.com
Mail:adaletm@uludag.edu.tr

# BÖLÜM 10

# TALASEMİDE YAŞAM

# TRANSFÜZYONA BAĞIMLI β-TALASEMİDE GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE YAŞAM

*Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu*
*Acıbadem Fulya ve International Hastaneleri İstanbul-Türkiye*

## ÖZET

En sık görülen kalıtsal tek gen hastalıklarından birisi de β-talasemidir. Pek çok hasta ömür boyu eritrosit transfüzyonuna bağımlıdır. Düzenli eritrosit transfüzyonları ve beraberinde etkin demir şelasyon tedavisi uygulamasından önce transfüzyona bağımlı β-talasemi (TBT) kısa sürede ölümle sonuçlanan bir hastalıktı. Son kırk yıl içinde TBT'de yaşam süresinin giderek artış gösterdiği farklı ülkelerdeki farklı çalışma grupları tarafından bildirilmektedir. Bu artış daha çok gelişmiş ülkelerde ve başta deferoksamin, daha sonra da oral şelatörlerin düzenli kullanımı olmak üzere, birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Talasemide yaşamın düzenli deferoksamin tedavisiyle uzadığı tartışmasız kabul edilmektedir. Deferoksamin öncesi dönemde hastalar, genellikle yirmili veya otuzlu yaşlarının başında, kardiyak komplikasyonlarla kaybedilmekteydi. Ancak deferoksamin ile şelasyon tedavisi subkutan veya intravenöz infüzyonlar gerektirir. Bu da talasemili hastada morbidite ve mortalite artışına götüren tedaviye uyumsuzluk ve yaşam kalitesi bozulmasına yol açar. Kullanımı çok daha kolay ve kardiyak demir üzerine etkinlikleri daha fazla olan oral şelatörler bu soruna çözüm bulmak amacıyla geliştirilmiş, böylece özellikle sosyoekonomik koşulların yüksek düzeyde olduğu ülkelerde güvenli eritrosit transfüzyonuyla birlikte pek çok hastada etkin demir şelasyonu yapılması mümkün olmuştur. Yapılan çalışmalar bu uygulama sonucunda hastaların yaşam kalitesinin iyileştiğini ve beklenen yaşam süresinin uzadığını göstermiştir. Ancak bütün bu olumlu gelişmelere rağmen hastaların yaşam kaliteleri yine de istenilen ölçüde yükseltilememiş, ayrıca zaman içinde ineffektif eritropoez, anemi ve demir yüklenmesine bağlı komplikasyonların çocukluk ve ergenlik dönemlerinden erişkin yaşlara kaydığı dikkati çekmiştir. Son yıllarda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması bazı yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Yakın gelecekte bu yeni tedavilerin de uygulamaya girmesiyle, hiç şüphesiz, geçmişin çaresiz hastalığı TBT'de yaşam kalitesi çok daha yüksek ve beklenen yaşam süresi çok daha uzun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Transfüzyona bağımlı β-talasemi, eritrosit transfüzyonu, demir şelasyonu, yeni tedaviler, yaşam kalitesi, yaşam süresi

Tek gen mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif hastalık Talasemi, ilk kez Akdeniz çevresinde yaşayan veya kökeni bu bölgeden olan hastalarda tanımlandığı için, eski Yunancada deniz anlamına gelen "Talassa" kelimesinden isim almıştır (1). Bu hastalıkta 300'den fazla β-talasemi mutasyonu çalışılmış ve şiddet derecesine göre sınıflandırılmıştır: β+ hafif mutasyonları, β0 ise ağır mutasyonları gösterir. Birincide β-globin zinciri sentezinde nispeten hafif azalma olurken ikincide β-globin zincir sentezi hiç yoktur. Bu durum ineffektif eritropoez ve eritrositlerin erken hemoliziyle sonuçlanır. İneffektif eritropoez karaciğerde hepsidin yapımının azalmasına, bu da barsaktan demir emiliminin artışına yol açar (2). Bu hastaların tanısı hayatın daha ilk yaşlarında konur ve ömür boyu eritrosit transfüzyonları almaları gerekir. Böylece transfüzyona bağımlı β-talasemi (TBT) hastalığın en ağır şekli olarak karşımıza çıkar.

Tıp dünyası, son 40 yıl içinde, TBT'nin kaçınılmaz olarak fatal seyirli genetik bir bozukluktan, uzun bir yaşam süresine olanak veren, kronik bir hastalığa dönüşümüne tanık olmuştur. Bu dönüşüm tedaviyle gerçekleşmiştir.

TBT tedavisinin ana basamakları on yıllarla özetlenebilir: 1960'lar—transfüzyon tedavisi ile hipoksi-

nin düzeltilmesi; 1970'ler—sc ve/veya IV şelasyon tedavisiyle demir yükünün azaltılması; 1980'ler—kemik iliği transplantasyonuyla tam şifa sağlanması; 2000'ler-oral demir şelatörlerinin geliştirilmesi ve tedavide yerini alması. Bütün bu tedavi yöntemleri içinde bugün hastaların yaşam sürelerinde görülen dramatik uzamanın özellikle düzenli deferoksamin kullanımına bağlı olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Deferoksaminin etkili biçimde kullanımına ilave faktörler ise gönüllü donörlerden alınmış yeterli eritrosit süspansiyonu bulunuşu, bunların en sık rastlanılan viral etkenler açısından güvenilir yöntemlerle taranması, enfeksiyonların agressif tedavisi, deferoksamin ve oral şelatörlerin elde edilebilir oluşu, kardiyak komplikasyonların etkin tedavisidir. Bu nedenlerle TBT hastalarının yaşam kalitelerinde ve beklenen yaşam sürelerinde görülen iyileşme dünyanın özellikle gelişmiş ülkelerinden bildirilmektedir (3).

İlk kez 1925 yılında Cooley'in hastalığı tarif etmesinin ardından çok uzun yıllar tedavi yalnızca minimal paliyatif uygulamalarla sınırlı kalmıştır: hemoglobin düzeyleri 3-4g/dL gibi çok düşük değerlere inen çocuklara, esirgenerek ve hemoglobinlerini yalnızca 6-7 g/dL'ye yükseltecek kadar, kan transfüzyonu yapılmıştır (4). Bunun sonucunda bütün hastalar, hayatın ilk on yılında, çoğu kez kronik inaktivite veya patolojik kırıkların komplikasyonları nedeniyle ortaya çıkan ağır enfeksiyonlarla kaybedilmiştir.

Irving Wolman 1964 yılında hemoglobin değerlerinin 8g/dL üzerinde tutulmasının sağladığı yararlara dikkat çekmiştir (5). Bu ve benzer bulguların elde edildiği diğer çalışmalar sonucunda rutin "hipertransfüzyon" rejimi TBT'nin standart tedavisi olmuştur (6). Kısa sürede bu yöntemin yeterli olmadığı anlaşılmış, hayatın ilk on yılında büyüme ve gelişme daha normal olmakla birlikte bundan sonra hemen duraklama, boy kısalığı, diyabet, gecikmiş puberte, sideroz ve karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati gibi demir yüklenmesi belirtileri ortaya çıkmıştır. Hastaların pek çoğu onlu yaşlarının sonlarına doğru ağır yetmezlik veya fatal aritmi gibi kalp siderozuna bağlı komplikasyonlarla kaybedilmiştir (7).

1970'li yılların başlarında, Elizabeth Letsky ve arkadaşlarının Londra'da, vücuttan demir fazlasını uzaklaştırmak üzere şelasyon tedavisi uygulamasıyla, sideroz sorununa doğrudan yaklaşılmıştır (8,9). İngiliz araştırmacılar spesifitesi yüksek bir demir şelatörü olan deferoksamin kullanmış ve Kıbrıs'tan yeni göç etmiş bir grup talasemi hastasında haftada 5 gün intramusküler (IM) 750mg deferoksamin (DFO) vererek, yaşıtlarına göre, komplikasyonların daha az ve daha geç ortaya çıktığını göstermişlerdir (10).

DFO tedavisinin yararlı etkilerinin ilk kanıtı ise 1980'li yılların başında, Modell ve arkadaşlarının haftada 4g üzerinde DFO alan çocukların aynı yaştaki daha az veya hiç DFO alan hastalara göre, fazla demir yükünden kaybedilme olasılıklarının çok daha düşük olduğunu göstermesiyle elde edilmiştir (11). Bununla beraber, bu çalışmada DFO verilişi hastadan hastaya değişiyordu ve o zamanlar yeni bir uygulama olan subkutan enfüzyonun yaşam süresine etkisini değerlendirebilmek için izlem süresi yeterli değildi.

Bundan sonraki on yılda devam eden çalışmalar uzun süreli subkutan DFO enfüzyonunun hastaların yaşam süresine yararlı etkilerini doğrulamıştır (12,13). Yine de DFO tedavisinin hastaların yaşamlarını, hiçbir kuşkuya yer bırakmaksızın, olumlu etkilediği 1990'lı yılların ortalarında kanıtlanmıştır. Takip süreleri 10 yılın üzerinde olan iki ayrı çalışma, TBT'de etkili subkutan DFO uygulamasının demir yüklenmesi komplikasyonlarını azaltarak uzun yaşam süresi sağladığını kesin olarak göstermiştir (14,15). Vücut demir yükü, her iki çalışmada da, klinik seyri etkileyen en önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır. Olivieri ve arkadaşlarının çalışmasında DFO tedavisinin etkinliği serum ferritin değerleriyle izlenmiştir. Ferritin ölçümlerinin %33'ünden azı 2500 ng/mL üzerinde olanların kardiyak hastalıksız olası yaşam süresi 10 yıl DFO tedavisinden sonra %100 ve 15 yıldan sonra %91 bulunurken, ferritin ölçümlerinin %67'sinden fazlası 2500 ng/mL üzerinde olanların kardiyak hastalıksız olası yaşam süreleri 10 yıldan sonra %38, 15 yıldan sonra da %18'dir. Yetersiz şelasyon sonucunda kalp yetmezliği gelişen hastalarda ise mortalite %50 bulunmuştur (15).

Brittenham ve arkadaşlarının çalışmalarında, karaciğer demir depolarının magnetik ölçümüyle değerlendirilen vücut demir yükünün, kümülatif transfüzyonel demir yükü (mmol/kg) ve kümülatif DFO kullanımı (g/kg) oranıyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyak hastalık oluşan veya ölen hastalarda transfüzyonel demir yükünün kullanılan DFO'ya oranı 0.6 mmol/g üzerinde bulunmaktaydı ve bu da 15mg/g kuru ağırlık üzerinde karaciğer demir konsantrasyonu ile eşdeğerdi. Oranı < 0.6 bulunan veya

şelasyon öncesi demir yükü < 14 mmol/kg olan hastalarda yaşam %100 bulunurken bu grupların dışında kalanlarda 25 yılda yaşam yalnızca %25 idi. Böylece bu çalışma şelasyon tedavisi başlangıcından önceki vücut demir yükü, total transfüzyonel demir ve kullanılan total DFO miktarının yaşamı etkileyen faktörler olduğunu, transfüzyonel demir yüküne orantılı miktarda DFO kullanımına erken olarak başlanmasının vücut demir yükünü azaltarak TBT'de diyabeti, kalp hastalığını ve erken ölümü önlediğini ortaya koymuştur (14).

Yaşam süresinin uzamasında DFO tedavisine uyumun kritik önem taşıdığını gösteren Brittenham ve arkadaşlarının bulguları başka çalışmalarla da desteklenmiştir. TBT'li 257 hastada 250 enfüzyon/yıl (yaklaşık 5gün/hafta) DFO tedavisi alanların %95'inin 30 yaşına ulaştığı, tedavide bu hedefi tutturamayanlardan ise yalnızca %12'sinin 30 yaşına gelebildiği gösterilmiştir (16). Bir başka çalışmada Borgna-Pignatti ve arkadaşları 1 Ocak 1960-31 Aralık 1987 tarihleri arasında doğmuş, İtalya'da yedi merkezde izlenen, düzenli transfüzyon alan 1146 talasemi hastasını, doğum yıllarına göre gruplayarak araştırmış, bu gruplar arasında yaşam eğrisinin belirgin yükseliş trendi gösterdiğini ve bu yükselişin şelasyon tedavisinin erken başlamasıyla kardiyak mortalitenin azalmasına bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır. 1970-74 yılları arasında doğanların 20 yaşına kadar yaşam olasılığı %89, 25 yaşına kadar %82 bulunmuş, ayrıca yakın yıllarda doğanlarda kalp hastalığı, diyabet ve hipogonadizm gelişme riskinin eski yıllarda doğanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (17).

Borgna-Pignatti ve arkadaşları, yukarıda sözü geçen İtalyan merkezlerinde izlenen ve 1960-1997 yılları arasında doğmuş 1073 hastayı, daha uzun bir zaman dilimi içinde inceleyerek, 2005 yılında tekrar yayımlamışlardır (18), Bu çalışmada bir kez daha etkili demir şelasyonuyla yaşam süresinin giderek uzadığı saptanmış ancak hâlâ komplikasyonların sıklıkla görüldüğü ve hastaların yaşam kalitesini etkilediği dikkat çekmiştir. Hastaların ölüm nedenlerinin ilk sırasında kalp yetmezliğini, aritmileri ve miyokard enfarktüsünü içeren kalp hastalığı yer almakta (>%50), ölümlerin %7'si enfeksiyona, %4'ü karaciğer hastalığına bağlanmaktadır. Komplikasyonlar ise 1970 yılından sonra doğan hastaların %12'sinde ve özellikle erkeklerde kalp hastalığı, %6'sında diyabet, %11'inde, hipotiroidizm, %55'inde hipogonadizm, %52-96'sında osteoporoz ve osteopeni şeklindedir. Ayrıca Borgna Pignatti ve arkadaşları hepatit C virusu antikorlarının kronik transfüzyon alan İtalyan hastaların %85'inde pozitif bulunurken aynı oranın İngiltere, ABD, Fransa ve Hindistan'dan sırasıyla %23, 35, 34 ve 21 olarak bildirildiğini, bu hastalarda hepatotropik virus ve aşırı demir yüküne bağlı hepatosellüler karsinom gelişebileceğini, 23 hastada karaciğer kanseri saptadıklarını belirtmektedir. Bu çalışmada ferritin düzeylerinin prognostik önem taşıdığı, düşük ferritin değerlerinin düşük kalp yetmezliği ve düşük hipogonadizm riskiyle birlikte gittiği, hastaların da daha uzun yaşadığı dikkat çekmiştir. Böylece talasemide ölümlerin ve komplikasyonların esas sorumlusunun aşırı demir yükü olduğu bir kez daha kanıtlanmış, şelasyon tedavisine uyum yaşam süresini uzatmada en etkili faktör olarak bulunmuş, bu nedenle de subkutan DFO enfüzyonlarına uyum göstermeyen hastalar için oral şelatörler gibi alternatif tedavilerin gerektiği görüşüne varılmıştır (18).

Modell ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları ve 1945 yılında doğanlardan itibaren 796 TBT hastasının araştırıldığı çalışmada ise yaşam eğrilerinde beklenilen yükselme trendi görülmemiş, hastaların %50'sinin demir yüklenmesi komplikasyonlarıyla 35 yaşından önce öldüğü ve 1965-1974 yılları arasında doğanlarla 1975-1984 yılları arasında doğanlar arasında fark olmadığı dikkat çekmiştir. İngiltere'deki bu yüksek mortalite özellikle hastaların adolesans döneminde subkutan DFO tedavisine uyum göstermemesine bağlanmıştır. Ayrıca ölüm nedenleri yaşa ve yıllara göre üç grupta toplanmıştır:12 yaşından küçüklerde ölüm, 1965 yılından önce sık görülmüş ve enfeksiyon ve/veya hipersplenizmle komplike olmuş anemiyle ortaya çıkmıştır. Son yıllardaki erken ölümler kemik iliği transplantasyonuna bağlıdır.12-24 yaş arası ölümlerin büyük çoğunluğu tedavi edilmemiş veya minimal tedavi görmüş aşırı demir yükü sonucudur. Uzun süreli (>24 yıl) yaşam ise demir şelasyon tedavisiyle gerçekleşmiştir (19).

Modell ve arkadaşlarının İngiltere genelinde yaptıkları çalışmanın aksine aynı ülkede tek bir merkezde izlenmiş TBT hastalarında yaşam olasılığı çok daha yüksek bulunmuştur. Davis ve arkadaşlarının çalışmalarında, hastaların DFO ile şelasyon tedavisine en üst düzeyde uyum göstermesini sağlamak amacıyla, klinik psikoloji dahil, multidisipliner bir yaklaşım uygulanan bir merkezde izlenmiş ve 1957-

1987 yılları arasında doğmuş 103 hastanın 40 yaşında yaşam olasılığı %78 bulunmuş, doğum yılı yaklaştıkça bu olasılığın arttığı saptanmış ve 1974'den sonra doğanlar arasında mortalite görülmemiştir. Böylece bir önceki çalışma sonuçlarıyla farkın "uzmanlaşmış merkez"de tedavi edilmekten kaynaklandığı görüşüne varılmıştır (20).

Ladis ve arkadaşları Yunanistan'da tek bir merkezde izlenmiş ve 1958-2004 tarihleri arasında doğmuş 647 talasemi major hastasında yaşam ve ölüm nedenlerini araştırarak diğer çalışmaların paralelinde bulgular elde etmişlerdir. Hastalar 1975 tarihinden önce (grup A) ve sonra (grup B) doğuşlarına göre iki grupta toplanmış, 29 yaşında yaşam olasılığı grup B'de %89,4, grup A'da %73,5 olmak üzere iki grup arasında anlamlı fark göstermiştir. Bu oran tüm grup için 46 yaşında %59 olmuştur. Ayrıca hastalar son 5 yıldaki ortalama serum ferritin değerlerine göre, hafif (<2000 μg/L), orta (2000-4000 μg/L) ve ağır (>4000 μg/L) olmak üzere, üç hemosideroz grubuna ayrılmıştır. Bu üç grup arasında 40 yaşında yaşam olasılığı anlamlı farklı bulunmuştur (sırasıyla %85,6, %68,2 ve %28,9). Ladis ve arkadaşlarının serisinde 115 ölüm vakası görülmüş ve en önde gelen mortalite nedeni %71,3'ü kardiyak hastalık olmak üzere hemosideroz olmuş (%76,5), bunu sepsis (%7,8) ve AIDS (%6,1) takip etmiştir. Son 20 yılda, TBT tedavisinde yegane küratif yöntem olan hemopoetik hücre transplantasyonu da ölüm sebepleri arasında dikkat çekmiştir (%3,5). Böylece yaşamı etkileyen en önemli faktörün şelasyon tedavisine uyum ve bu tedavinin etkinliği olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır (21).

TBT'de ölüm nedenlerinin başında kardiyak hastalığın görülmeye devam etmesi araştırmacıları subkutan DFO tedavisine alternatif çözümler arayışına yönlendirmiştir. Bu alternatifler arasında en önemlisi oral şelatörler olmuştur. Deferipron 1990 yıllarının ortalarından itibaren Asya ve Avrupa'daki hastalar için kullanıma sunulan ilk oral şelatördür. İngiltere, İtalya gibi çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar deferipronun, kardiyak demiri uzaklaştırarak kalp fonksiyonlarını düzeltmede, subkutan DFO tedavisine üstün olduğunu göstermiştir (22-24). Piga ve arkadaşları en az 4 yıl deferipron veya DFO ile tedavi edilen hastalarını retrospektif olarak değerlendirerek deferipron grubunda kardiyak disfonksiyonun DFO grubuna göre anlamlı şekilde daha az olduğunu bildirmişlerdir (23). Borgna-Pignatti ve arkadaşları, kardiyak olaylar ve yaşam olasılığı açısından deferoksamine karşı deferipronun etkilerini, İtalya'daki yedi merkezde izlenen talasemi majorlu hastaların verilerini inceleyerek, araştırmışlardır. Tedavi gerektiren kalp yetmezliği veya aritmileri içeren kardiyak olaylar DFO grubundaki 359 hastanın %14,5'inde, kardiyak nedenlerle ölüm % 4'ünde görülürken 157 hastayı içeren deferipron grubunda her iki durum da %0 olmuştur ve fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur (24).

Modell ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan çalışmaları 2000'li yılların başından itibaren her yaştaki TBT hastalarında aşırı demir birikimine bağlı ölümlerin ortalama 2,3/1000/yıl oranında anlamlı bir düşüş gösterdiğini ortaya koymuş ve bu bulgunun deferipronun tek başına veya DFO ile kombinasyon şeklinde kullanılarak kardiyak demirde etkin atılım sağlamasının sonucu olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu bağlamda kardiyak demir yükünü hassas bir şekilde ölçen T2* kardiyak magnetik resonans tekniğinin büyük önemi olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada beklenen yaşam süresi 1970'de 17 yıl, 1980'de 27 yıl ve 1990'da 37 yıl olarak hesaplanmış, 2000 yılından bu yana ise TBT hastalarının %80'den fazlasının 40 yıl ve üzeri beklenen yaşam süresi olduğu bildirilmiştir (25).

ABD ve Avrupa Birliği başta olmak üzere dünyada 70'den fazla ülkede ruhsat alan üçüncü şelatör deferasiroks olmuştur. Deferasiroks günde tek doz uygulanan, etkili bir oral demir şelatörüdür. Türkiye'nin de içinde olduğu çok uluslu, çok merkezli, randomize karşılaştırmalı faz III klinik çalışma sonucunda, 30 mg/kg/gün dozunda, serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonu değerlerini düşürmede en az DFO kadar etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (26). Araştırmalar deferasiroksun kardiyak demir üzerine etkinliğinin de iyi olduğunu göstermiştir (27-29). Ayrıca faz III klinik araştırmalar deferasiroksun çok önemli bir üstünlüğünü de ortaya koymuştur: hastalar deferasiroks tedavisini DFO tedavisinden çok daha kolay uygulanır bulmakta ve bu şelatörden memnun kalmaktadırlar. Cappellini ve arkadaşlarının çalışmalarında DFO tedavisi almış 282 ve deferasiroks tedavisine randomize olmuş 289 transfüzyona bağlı hemosiderozu olan beta-talasemi hastasının kullandıkları şelatörden memnuniyetleri ve bu şelatörün kullanılım uygunluğu değerlendirilmiştir. DFO grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda Deferasiroks grubu hasta, 4., 24. haftalar ve çalışma sonunda tedaviden

"çok memnun" veya "memnun" olduğunu bildirmiştir (sırasıyla %50,4'e karşı %92, %44'e karşı %89,6 ve %38,7'ye karşı %95,1; *P*<0.0001). Deferasiroks hastalarının büyük çoğunluğu tedaviyi "çok kullanışlı" veya "kullanışlı" (sırasıyla %95,5, 91,7 ve 92,7) bulurken DFO hastaların çoğunluğu tedaviyi "kullanışsız" (>%60) bulmuştur. Hastaların toplam %96,9'u deferasiroks tedavisini deferoksamine tercih ettiğini bildirmiştir. Çalışma sonunda anlamlı olarak çok daha fazla hasta tedaviye deferasiroks ile devam etmek istemiştir (30). Bu sonuçlara göre TBT hastalarının deferasiroks tedavisine çok daha iyi uyum göstererek demir şelasyonlarını aksatmayacakları, bunun da hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini olumlu etkileyeceği kuşkusuzdur. Gerçekten de son yıllarda TBT hastalarının evlilik, fertilite ve hamilelik durumlarını inceleyen çalışmalar dikkati çekmektedir (31,32). Bir zamanlar hayal bile edilemeyen anne ve baba olmak artık bu hastalar için hiç de nadir bir durum değildir.

Ancak TBT tedavisindeki bütün bu gelişmelere rağmen yapılan çalışmalar, gelişmiş ülkelerde bile, hastaların yaşam kalitelerinin hâlâ genel popülasyondan daha düşük olduğunu göstermektedir. Çeşitli ölçümler transfüzyonlar, tedavi ve komplikasyonların takibi için harcanan zamanın günlük hayat üzerine olumsuz etkisini ortaya koymuştur. Tedone ve arkadaşlarının çalışmalarında 105 TBT hastasında Psikolojik Genel İyi Olma İndeks "Psychogical General-Well-Being Index" (PGWBI) skoru, özellikle genel sağlık ve vitalite alanları ile total PGWBI'de olmak üzere, genel populasyondan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.0001) (33).

Çözüm gerektiren bir başka durum da zaman içinde ineffektif eritropoez, anemi ve demir yüklenmesine bağlı komplikasyonların çocukluk ve ergenlik dönemlerinden erişkin yaşlara kaymasıdır. Düzenli eritrosit transfüzyonları ve etkin demir şelasyonu TBT'de yaşam süresini uzatırken olumsuz etkenlere maruziyet süresi de uzamış ve erişkin hastalarda endokrinopati, hepatit, tromboz gibi yaşam kalitesini bozan komplikasyonlar daha çok dikkati çeker olmuştur (34).

Son yıllarda β-talasemi patolojisinin daha iyi anlaşılması ile TBT'de eritrosit transfüzyon yükünü azaltarak yaşam kalitesini yükseltebilecek yeni ilaç ve yöntemler geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Bunlar altta yatan patofizyolojide etkili oldukları bölgeye göre üç gruba ayrılabilirler: α/β- globin zincirleri dengesizliğini düzeltenler (gen tedavisi, gen yazılımı), ineffektif eritropoezin geç dönemini hedef alanlar ( luspatercept, JAK2 inhibitörleri) ve demir birikimini azaltanlar (hepsidin benzeri moleküller, transmembran protease serin 6 inhibitörleri) (35, 36). TBT tedavisinde çığır açabilecek bu yeni ilaçların etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek üzere araştırmalar hızla devam etmektedir. Ayrıca maliyet-fayda analizlerinin de yapılması gerekmektedir (36).

Talasemi kader değil, taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı ile önlenebilen bir hastalıktır. Önlenememiş TBT vakaları ise artık çaresiz hasta değil uzun ve verimli hayat beklentisi olan bireylerdir. Günümüzde etkili DFO tedavisi, kemik iliği transplantasyonu, tedaviye uyumun artışını ve kardiyak demirin daha etkin uzaklaştırılmasını sağlayan oral şelatörler hastaların yaşam kalitelerini yükseltmiş, yaşam sürelerini anlamlı şekilde uzatmıştır. Ayrıca devam etmekte olan çalışmalarla, hiç şüphesiz yakın bir gelecekte bu hastalar için en uygun tedavi yöntemi ve ilacı bulunacaktır.

## KAYNAKÇA


1. Greer JP, Arber DA, Glader B et al. Wintrobe's Clinical Hematology: thirteenth edition. Philadelphia, PA, USA. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2013; 2312.
2. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. N. Engl. J. Med. 2021; 384: 273-282.
3. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y et al. Changing patterns in the epidemiology of β-thalassemia. Eur. J. Haematol. 2020; 105: 692-703.
4. Cooley T, Lee P. Series of cases of splenomegaly and peculiar changes in the bones. Trans Am Pediat Soc 1925; 37: 29.
5. Wolman LJ. Transfusion therapy in Cooley's anemia: Growth and health as related to long range hemoglobin levels. A progress report. Ann NY Acad Sci 1964; 119:736.
6. Schorr JB, Radel E. Transfusion therapy and its complications in patients with Cooley's anemia. Ann NY Acad Sci 1964; 119:703.
7. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. Circulation 1964; 30: 698-705.
8. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassaemia. Ann NY Acad Sci 1974; 232:201-210.
9. Barry M, Flynn MD et al. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: Effect on liver iron con-

centration, liver histology and clinical progress. BMJ 1974; 2:16.
10. Modell CB. Total management of thalassaemia major. Arch Dis Child 1977; 52: 489-500.
11. Modell B, Letsky E, Flynn D et al. Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. BMJ 1982; 284:1081-1084.
12. Zurlo MG, Stefano P, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet 1989; 2: 27-30.
13. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser M et al. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. J Pediatr 1991; 118:540-545.
14. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med 1994; 331:567-573.
15. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med 1994; 331:574-578.
16. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. Acta Haematol 1996; 95: 26-36.
17. Borgna-Pignatti C,Rugolotto S, De Stefano P et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann NY Acad Sci 1998; 850:227-231.
18. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. Survival and complications in thalassemia. Ann NY Acad Sci 2005; 1054: 40-47.
19. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000; 355:2051-2052.
20. Davis BA, Porter JB. Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. In: Iron Chelation Therapy. Ed. Chaim Hershko, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 91- 125, 2002.
21. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with talassemia major in Greece. Ann NY Acad Sci 2005; 1054:445-450.
22. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. Lancet 2002; 360:516-520.
23. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E et al. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. Haematologica 2003; 88:489-496.
24. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine -or deferiprone- treated patients with thalassemia major. Blood 2006; 107:3733-3737.
25. Modell B, Khan M, Darlison M. Improved survival of thalassaemia majör in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2008; 10: 42.
26. Cappellini MD, Cohen A, Piga A et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood 2006; 107:3455-3462.
27. Cabantchik ZI, Link G, Glicktein H et al. Deferasirox (Exjade, ICL670): a journey into labile iron centers of living cardiomyocytes. Blood 2005; 106(11):abst 824.
28. Wood JC, Otto-Dues sel M, Gonzales I et al. ICL670 removes cardiac iron in a gerbil model of iron overload. Blood 2005; 106(11):abst 2695.
29. Porter JB, Taner MA, Pennell DJ et al. Improved myocardial T2* in transfusion dependent anemias receiving ICL670 (deferasirox). Blood 2005; 106(11):abst 3600.
30. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with β-thalassemia. Clinical Therapeutics 2007; 29:909-917.
31. De Sanctis V, Soliman AT, Hakim IE et al. Marital status et paternity in patients with Transfusion Dependent Thalassemia (TDT) and Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT): an ICET – A survey in different countries. Acta Biomed. 2019; 3: 225-237.
32. Cassinerio E, Baldini IM, Alameddine RS et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. Ann Hematol. 2017; 6: 1015-1021.
33. Tedone F, Lamendola P, Lopatriello S et al. Quality of life and burden of disease in Italian patients with transfusion- dependent beta-thalassemia. J. Clin. Med. 2022;11; 15.
34. Taher AT, Cappellini MA. How I manage medical complications of β-thalassemia in adults. Blood 2018; 132: 1781-1791.
35. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A et al. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusion-dependent β-thalassemia: recommendations for best clinical practice and the use of novel treatment strategies. Expert Rev. Hematol. 2021; 14; 897-909.
36. Bou-Fakhredin R, Motta I, Cappellini MA. Advancing the care of β-thalassemia patients with novel therapies. Blood Transfus. 2022; 20: 78-88.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu
Acıbadem Fulya ve International Hastaneleri İstanbul-Türkiye
Mail:leyla.agaoglu@gmail.com

# TALASEMİDE BAĞIŞIKLIK VE AŞILAR

*Prof. Dr. Şefik Alkan*
*Bağışıklık Bilimcisi, Basel, İsviçre*

## ÖZET

Bu kısa derlemede, öncelikle talasemi hastalarında gözlenen bağışıksal değişiklikleri ele almak istiyorum. İkinci olarak, bu hastalarda aşılama konularını tartışacağım. Talasemide bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılık, talaseminin bağışıklık durumunun incelenmesine doğal bir ilgi uyandırmıştır. Talasemideki bağışıksal olumsuz belirtiler ya hastalıktan ya da sağaltım (tedavi) yöntemlerinden kaynaklanmaktadır. Talasemide bağışıksal yetmezliğin temeli aşırı demir yüklenmesi ve çoklu kan aktarımlarının neden olduğu türdeş antijen uyarımıdır *(allogeneic stimulation)*. Talasemide bağışıksal yetmezlik; kompleman, properdin ve lizozim seviyelerinde azalma, nötrofillerin fagositik yeteneğinde azalma, kemotaksis bozukluğu ve hücre içi metabolizma süreçlerinde değişiklik gibi doğuştan gelen bağışıklık dizgesinin anormalliklerini içerir. Edinsel *(Adaptif)* bağışıklıktaki değişiklikler arasında CD8 T hücrelerindeki artış, CD4 T hücrelerindeki etkinliğin azalması ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin kusurlu davranışı ve etkin B lenfosit artış yer alır. Çoğu immünoglobülin seviyelerinde de artış gözlenmiştir. Talasemik hastalar, çoklu kan aktarımları nedeniyle kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadır. Bu değişikliklere neden olan en önemli etmenler *(faktörler)* aşırı demir yükü, oksidatif stres, demir uzaklaştırımı *(chelation),* dalak çıkarımı *(splenektomi)* ve süregen yangılardır *(chronic inflammation)*. Talasemili tüm hastalar için uygun aşılama kritik önem taşımaktadır. Dalak çıkarımından (splenektomiden) önce hastalar meningokok bileşik (konjugat) aşısı olmalı ve Hib ve pnömokok aşıları için güncel olmalıdır. Hastaların hepatit A ve B'ye karşı aşılanması gerekir. Yıllık antikor düzeylerinin izlenmesi ve gerekince aşıların yinelemesi hastaların daha iyi korunmasını sağlayacaktır.

## GİRİŞ

Goethe'nin 1800'lerde söylediği gibi "Kan çok özel bir sıvıdır". Kırmızı hücreler tüm vücuda enerji sağlar (O2, glucose ATP) ve beyaz hücreler de tüm vücudu korur. Buradan, kırmızı hücrelerde O2 taşıyan hemoglobin molekülündeki herhangi bir bozukluğun tüm vücudu etkilemesi gerektiği sonucu çıkarılabilir ve talasemide gördüğümüz tam da budur. Bu hastalar sadece eş zamanlı bağışıklık yetmezliği nedeniyle enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık göstermekle kalmaz, aynı zamanda çoklu kan aktarımından kaynaklanan bulaş riski altındadır. β-talasemide enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, birkaç karmaşık biyolojik sürecin etkileşimiyle ilişkilidir ve kan aktarımı**,** demir uzaklaştırımı *(chelation),* dalak çıkarımı ve bağışıklık durumu gibi dış etmenlerden de etkilendiği gösterilmiştir [1,2].

β-talasemi, erken çocukluk döneminden itibaren gözlenen doğuştan gelen bağışıklık sisteminin çeşitli anormallikleri ile de ilişkilidir. Bunlar arasında kompleman, properdin ve lizozim seviyelerinin azalması, nötrofillerin fagositik kabiliyetinin azalması, kemotaksisin bozulması ve hücre içi metabolizma süreçlerinin değişmesi basılı kaynaklarda tanımlanmıştır [1, 3]. Kemotaksis ve fagositozun bozulması, yabancı proteinler tarafından bağışıklığın sürekli uyarılması nedeniyle çoklu kan aktarımlarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [1]. Talasemi hastalarında ilk ve en sık ölüm nedeni kalp yetmezliği iken, karaciğer hastalığı üçüncü en sık nedendir deniliyor [4, 5]. Standart tedavi, normal hemoglobin seviyelerini korumak için, ömür boyu kan aktarımını gerektirir [1]. Çoklu kan aktarımları sırasında türdeş antijenler alıcının bağışıklığını sürekli uyarır, işin sonunda dokularda demir birikimine yol açarak enfeksiyon riskini artırır [1, 6]. Ciddi demir yüklenmesi ilerleyici organ yetmezliğine yol açar [7].

## TALASEMİDE BAĞIŞIKLIK

Talasemik hastalarda gözlenen geniş bir bağışıklık bozukluk görüngesi (spectrum) çeşitli araştırmacılar tarafından birkaç kez gözden geçirilmiştir [8-13].

### Doğal Bağışıklık Kusurları

Talasemide, bağışıklık yanıtının çeşitli bileşenleri işlevsel bozukluklar gösterir. Bazı hasta gruplarında değişmiş sitokinlerin yanı sıra artmış lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları gösterilmiştir [10]. Talasemik hastalarda kemotaksis ve fagositozda bozulmalar saptanmıştır. Azalmış opsonizasyon ve granülosit fagositozunun yanı sıra kompleman sisteminin baskılandığı da bildirilmiştir [4, 13, 14].

İşlevi bozuk doğal bağışıklık sisteminde yer alan mekanizmalar nötrofil göçü, fagositoz ve patojene özgü bağışıklık yanıtlarının etkinleşmesinde kusurlar içermektedir [2]. Araştırıcılar, β-talasemide bakteriyel enfeksiyonlara karşı direncin azalmasının süregen *(chronic)* oksidatif stresten ve bunun sonucunda PMN'nin bakteriyel bileşenlere karşı solunum patlaması *(respiratory burst)* yoluyla yanıt verme yeteneğinin azalmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir [15]. Sapkın *(aberrant)* nötrofiller hastalıkla ilişkili hastalanma *(morbidity)* ve ölüm *(mortality)* oranları için bir risk olarak kabul edilebilir, belki de onlara nötrofil verilmesi bu hasta grubunda eşzamanlı hastalıklar seyrinin *(comorbidity)* azaltılmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde faydalı olabilir [13].

### Edinsel Bağışıklık Kusurları

Talasemik hastalarda, öldürücü hücrelerinin (CD8) seviyelerinde artış, yardımcı T hücrelerinin (CD4) aktivitesinde azalma, T hücrelerinin çoğalma (proliferative) kapasitesinde azalma ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin aktivitesinde bozukluk, ancak aktif B lenfosit seviyelerinde artış gözlenmiştir [4]. Yüksek düzeyde immünoglobulin IgG, IgM ve IgA seviyeleri, immünoglobulin salınımında bozukluk olduğunu gösterir. Talasemik hastalarda baskılayıcı T hücreleri (T reg), doğal öldürücü hücreler ve B hücrelerinin yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür [11, 16, 17]. Talasemi majör hastalarında değişen lenfositik alt gruplarının en belirgin özelliği, T düzenleyici (CD4+/CD25+/Foxp3+) lenfosit kümesinin oranındaki artış gibi görünmektedir [18].

Talasemi hastalarında yüksek lenfosit sayıları, kan aktarımından kaynaklanan tekrarlanan antijenik uyarıma bağlı olabilir. Daha yüksek sayıdaki etkin T hücresine artan neopterin yoğunluğunun eşlik etmesi, bağışıklığın sürekli olarak uyarılmasına/tetiklenmesine bağlı olabilir. Bununla birlikte, yüksek ferritin düzeylerine sahip kişilerde interferon gamma, (IFN-γ) ve IL-2 düzeylerinin azalması, beta-talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesinin bağışıklığı baskılamasına işaret etmektedir [19].

B lenfositleri, aktarılan kandaki kırmızı kan hücrelerine karşı oto ve alloantikorların üretiminden sorumludur. Bu hasta grubunda B hücrelerinin, özellikle de CD19, CD38 ve CD24 sergileyen düzenleyici özelliğe sahip B hücre oranının daha yüksek olduğu, ancak T hücresi alt grup oranlarında bir fark olmadığı gösterilmiştir [20]. Talasemili hastalarda lenfositlerin yüzeyinde CD38 ve CD69'un aşırı sergilendiği gözlenmiştir [21]. Öte yandan, IgA immünoglobin seviyelerinde artış gözlenmiş, ancak IgG, IgM ve IgE seviyelerinde veya C3 ve C4 kompleman bileşenlerinde bir fark görülmemiştir [22]. IL-17 ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF-β) seviyelerinin yükselmesi nedeniyle T-hücresi bağışık yanıtının baskılandığı, ancak IL-21'in baskılanmadığı öne sürülmüştür [7]. Ayrıca, normal gruba kıyasla β-talasemili hastalardan alınan etkin lenfositler tarafından interferon gamma, (IFN-γ) IL-2 ve IL-4 üretiminde azalma gözlenmiştir [19].

Talasemi A'da bir bağışıklık yaşlanması (imunosenescence) durumu, lenfositlerin erken yaşlanması olarak öne sürülmüştür [19,23]. Bunun nedeni eşuyaran (co-stimülatör) CD28 molekülünün hücre yüzeyinde az sergilenmesi olabilir; çünkü bu molekül T-hücre etkinleşmesi, çoğalması ve sağ kalımında önemli bir rol oynamaktadır [25, 26]. CD28 den yoksun CD8+ T hücrelerinin, azalmış T-hücresi algaç (reseptör) çeşitliliği, antijen uyarımı sırasında kusurlu çoğalması ve CD4 T-hücresi etkinleşmesi üzerinde baskılayıcı bir etki gibi bazı atipik özellikler gösterdiği bulunmuştur. Çalışmaların sonuçları, β-talasemi majör hastalarında, bağışıklık sisteminin işleyişini bozan yaşlanmış T hücrelerinin artmasının, enfeksiyonlara daha duyarlı olmanın nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir [25].

## HASTALIKLA İLGİLİ DEĞİŞİKLİKLER

Talasemide β-globin zincirlerinin yapımının azalması ve öncü alyuvar hücrelerinde fazla miktarda α zincir çökmesi, hücre zarında yapısal değişikliklere yol açar. Ayrıca, bağlanmamış α-globininin monositleri sürekli olarak uyardığı gösterilmiştir [27]. Çoklu kan aktarımlarında otoimmün hemolize, T ve B lenfositlerinde değişikliklere ve monoksit/makrofajların işlevlerini eklemektedir [1,28].

Ayrıca, iki nedenden ötürü demir yükü aşırı derecede artar; bunun bir nedeni alyuvarların kemik iliğinde erken ölümüdür. Sonra bağırsaklarda demir emilimi artar. İkincisi dolaşımdaki kırmızı hücrelerin yıkımının artmış olmasıdır. Ancak, bunlar düzenli transfüzyonlar yanında ikincil olay sayılabilirler. [1,29].

Birçok çalışma aşırı demir yükünün β-talasemide bağışıklık yetmezliğinin ana faktörü olduğunu göstermiştir [4]. Bu aynı zamanda anti-ferritin antikorlarının oluşumunu ve ardından dolaşımdaki bağışıklık bileşiklerinin *(imm. complexes)* üretiminin artmasını da uyarabilir [30].

Kan aktarımlarında oluşan aşırı demir yükünü hafifletmek için kullanılan ağır metal uzaklaştırma *(chelation)* işleminin de yan etkileri *(complications)* vardır. Demir yükünü azaltan *ferrioksamin* uygulaması aşırı demir yükünün bağışıklık sistemi bozukluklarındaki rolünü doğrulayan doğrudan kanıtlar sağlamaktadır [32].

## DIŞ NEDENLER

Hastalıkla ilgili faktörlere ek olarak, β-talasemi hastalarında enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, kan aktarımları, demir uzaklaştırma tedavisi ve dalak çıkarımı gibi dış nedenlerle ilişkilendirilebilir ve çoklu kan aktarımları özbağışıklıksal alyuvar erimesi *(otoimmün hemoliz)* ile ilişkilendirilmiştir [1]. Demir, fagositozu engelleyerek bakteriyel enfeksiyonların üzerinde zararlı etkiler gösterir [32]. Ağır metal uzaklaştırma *(chelation)* tedavisinin de (Desferrioxamine, Deferasirox ve Deferiprone) pürüzleri *(complications)* vardır. Demiri uzaklaştırıcılar Zn eksikliğine katkıda bulunabilir [33].

Son olarak, abartılmış dalak (hypersplenism) olayının neden olduğu artmış kırmızı kan hücresi tüketimini ortadan kaldırmak için yapılan β-talasemide standart bir tedavi olan dalak çıkarımı da (splenectomy) bağışıklık sisteminde değişikliklerine ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur [4, 33].

## TALASEMİDE AŞILAMA

Aşılar, bağışıklık sistemini hastalandırıcı (pathogen) minicanlılara karşı hazırladıkları için, birçok ciddi bulaşıcı hastalığı önlemenin harika bir yoludur. Bununla birlikte, önceki bölümde gördüğümüz gibi, talasemik hastalar bağışıklık açıdan riskli bir hasta grubunu temsil etmektedir. Bu nedenle, özellikle çocukluk çağı enfeksiyonlarına karşı korunma talasemik hastalar için birincil öneme sahiptir.

## TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA VE YETİŞKİNLERDE BAĞIŞIKLAMA

Aşağıdaki öneriler doğrudan https://thalassemia.com/liing-with-thal-immunization.aspx#gsc. tab=0 adresinden alınmıştır.

*(Bunlar zamanla değişebilir, ana babalar çocuklarını aşılatmak için kendi doktorlarına danışmalıdır)*

Talasemili tüm hastalar, özellikle de kan aktarılmış hastalar ve dalağı çıkarılmış bireyler için en uygun bağışıklama kritik önem taşımaktadır. Dalak çıkarım işlemi öncesinde hastalara meningokok bileşik *(conjugate)* aşısı yapılmalı ve Hib ve pnömokok aşıları güncel olmalıdır.

Rutin pediatrik aşılar güncel olmalı ve aşı kayıtları yıllık olarak denetlenmelidir. İki aylıktan itibaren hastalara önerildiği şekilde 7-değerlikli bileşik *(conjugate)* pnömokok aşısı yapılmalıdır. 24. ayda 23-değerlikli (valent) aşı ile güçlendirici aşı (rapel) uygulanmalıdır. Pnuemovax takviyelerinin her beş-on yılda bir yapılması düşünülmelidir. Aşılamayı takiben pnömokok titreleri denetlenmelidir. Şiddetli yerel tepkiler *(local reactions)* yüksek titreye işaret edebilir.

Hastaların, özellikle de sürekli kan aktarılan hastaların hepatit A ve B'ye karşı aşılanması gerekir. Titrelerin yıllık olarak izlenmesi ve gerektiğinde güçlendirici aşılama yapılması hastaların iyi korunmasını sağlayacaktır. HIV pozitif olan veya hepatit C tedavisi gören bireylere canlı virüs aşıları yapılmamalıdır. Yıllık influenza aşısı ve yıllık PPD de (gizli tüberküloz için) uygulanmalıdır. H1N1

virüsüne özellikle dikkat edilmelidir; çünkü bu patojen talasemi hastalarında daha ciddi sorunlara neden olabilir.

## HIV ENFEKTE ÇOCUKLAR

HIV viral enfeksiyonu ile bağışıklığı baskılanmış çocuklara canlı virüs aşıları yapılmamalıdır: Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık; Oral Polio aşısı; Suçiçeği aşısı. Bağışıklığı baskılanmış çocuğun enfeksiyon kapmasını önlemek için tıbbi tedavi uygulanmadan kardeşlerine de bu aşılar yapılmamalıdır.

## İNSAN BAĞIŞIKLIK YETMEZLİK VİRÜSÜ (HIV) İLE ENFEKTE ÇOCUKLAR İÇİN ÖNERİLER:

1. Tüm rutin inaktive aşılar (IPV, Hib, Hepatit B ve DTaP) tüm çocuklar için önerilmektedir.
2. Altı aylık veya daha büyük çocuklara influenza aşısı (ilk sezonda güçlendirici ile birlikte bölünmüş doz) yapılır.
3. İki yaşında veya daha büyük olan çocuklara pnömokok aşısı yapılır.
4. MMR aşısı sadece HIV ile enfekte olmuş ve bağışıklık sistemi ciddi şekilde zayıflamamış çocuklar için önerilmektedir.
5. Canlı virüs aşıları, yukarıdaki istisnalar dışında HIV ile enfekte olan tüm çocuklarda uygulanmamalıdır.

Damardan Gama Globulin Alan Çocuklar: Damardan gama globulin (IVIG) alan çocuklarda canlı virüs aşılarının inaktive olma veya bağışıklık geliştirmeme olasılığı vardır.

Kemik İliği Aktarım Sonrası Çocuklar: Kemik iliği nakli yapan merkezlerin her birinin hastalarının yeniden bağışıklaması için tercih ettikleri kendi programları vardır. Bu programlara uyulmalıdır. Bağışığın yeterliliği belgelendikten ve diğer tüm aşılar tamamlandıktan sonra bu çocuklara yıllık olarak influenza aşısı yapılmalıdır.

## DİĞER AŞILAR

Yeni aşılar geliştirilmektedir ve düzenli olarak kullanıma sunulacaktır. Rotavirüs Aşısı yakın zamanda piyasaya sürülmüştür ve talasemi hastası çocuklar için özel olarak uygun değildir. Meningokok aşısı mevcuttur ancak birçok kaynaklarda genel olarak önerilmemektedir. Ancak dalağı alınmış çocuklar ve yetişkinler için uygundur. Bu aşının optimal olduğu düşünülmemektedir ve bu merkezde rutin olarak uygulanmamaktadır.

Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) ayrıca talasemili tüm çocuk ve yetişkinlerin grip aşısı da dâhil olmak üzere önerilen tüm aşıları yaptırmasını önermektedir. Talasemili kişiler, özellikle dalakları alınmışsa, belirli enfeksiyonlar için "yüksek riskli" olarak kabul edilir ve aşağıdaki aşılar için özel bir aşı programı izlemelidir:

### Haemophilus influenzae tip b (Hib); Pnömokok aşıları, Meningokok aşıları

https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html (CDC) Talasemili kişiler için özel bilgiler sağlayan alt notlara özellikle dikkat ediniz.

Talasemili tüm hastalar, özellikle de kan aktarımı yapılan ve dalağı çıkarılmış bireyler için en uygun bağışıklama çok önemlidir. Dalak çıkarılmadan önce hastalara meningokok bileşik (conjugate) aşısı yapılmalı ve Hib ve pnömokok aşıları güncel olmalıdır. İki aylıktan itibaren hastalara önerildiği şekilde 7-değerlikli bileşik pnömokok aşısı yapılmalıdır. 24. ayda 23- değerlikli aşı yapılmalıdır. Pnuemovax takviyelerinin her beş ila on yılda bir yapılması düşünülmelidir. Aşılamayı takiben pnömokok titrelerini kontrol edilmelidir. Şiddetli yerel tepkiler yüksek titreye işaret edebilir.

Hastaların, özellikle de sürekli kan aktarımı yapılmakta olan hastaların hepatit A ve B'ye karşı aşılanması gerekir. Titrelerin yıllık olarak izlenmesi ve gerekli olduğunda tekrar bağışıklama yapılması hastaların iyi korunmasını sağlayacaktır. Yıllık influenza aşısı ve yıllık PPD de uygulanmalıdır. H1N1 virüsüne özellikle dikkat edilmelidir; çünkü bu patojen talasemi hastalarında daha ciddi belirtilere neden olabilir. HIV pozitif olan veya hepatit C tedavisi gören bireylere canlı virüs aşıları yapılmamalıdır

## SARS-COV-2 VE TALASEMİ

Daha önceki bir yayınımızda COVID-19 hastalığının bağışıklığı ve genel halk için çeşitli aşı adayları da dâhil olmak üzere hastalığın çeşitli yönlerini tartışmıştık [34]. Talasemi hastalarının bağışıklık sistemi baskılanmış olduğundan, COVID-19 enfek-

siyonunun komplikasyonlarına karşı savunmasız hasta toplumu olmaları beklenmektedir. Yeni bir çalışma, talasemili hastaların COVID-19 enfeksiyonuna klinik ve bağışıklık yanıtını kontrollerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. [35]. Şaşırtıcı bir şekilde bu çalışma, kan aktarımına bağlı talasemili hastaların çoğunun hafif veya belirtisiz COVID-19 ile ortaya çıktığı sonucuna varmıştır. Bu hastalar, kontrollere benzer şekilde COVID-19'a karşı istatistiksel olarak karşılaştırılabilir bir IgG antikor yanıtı oluşturabilmiştir. Bununla birlikte, kontrol grubuna kıyasla antikor titrelerinde daha hızlı bir düşüş olduğu için serolojik yanıt üç ila altı ay boyunca sürdürülememiştir. Bu durum, bu hassas grubun bağışıklama yoluyla korunması ihtiyacını vurgulamaktadır.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada Talasemi Major hastalarında Comirnaty aşısına karşı sıvısal (*humoral)* yanıt değerlendirilmiştir [36]. Çalışmada 57 hasta ve 58 sağlıklı kan bağışlayıcısında Spike proteinine karşı SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar ölçülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İlginç bir şekilde, dalak çıkarımı *(splenektomi)* diken (Spike) viral proteinine karşı daha yüksek antikor titresi ile ilişkili görünmektedir, ancak bu bulguyu doğrulamak için daha fazla çalışmaya gerek vardır. Hücresel bağışıklık yanıtları değerlendirmek için bu tür başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer çalışmalar, β-talasemi hastaları arasında SARSCoV-2 enfeksiyonu yayınlığının genel topluma göre daha düşük olduğunu göstermektedir; ancak, eşlik eden eşzamanlı hastalıklar *(comorbidities)* daha kötü öngörü *(prognosis)* ile birlikte daha ciddi hastalık riskini beraberinde getirmektedir. Düzenli kan aktarım tedavisi, bağışıklık yanıtında bir eksikliğe ve dolayısıyla bulaşıcı hastalıklara karşı daha yüksek yatkınlığa/duyarlılığa yol açar. [37, 38].

## KAYNAKÇA


1. Asadov C. Prime Archives in Immunology. Vide Leaf; Santa Monica, CA, USA: 2020. Immunologic Abnormalities in β-Thalassemia; p. 224.8
2. Siwaponanan P., Siegers J.Y., Ghazali R., et al. Reduced PU.1 expression underlies aberrant neutrophil maturation and function in β-thalassemia mice and patients. Blood. 2017;129:3087–3099. doi: 10.1182/blood-2016-07-730135.
3. Ricerca B.M., Di Girolamo A., Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: Focus on therapy-related complications. Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2009;1:e2009028. doi: 10.4084/mjhid.2009.028.
4. Farmakis D., Giakoumis A., Polymeropoulos E et al. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with beta-thalassemia. Med. Sci. Monit. 2003;9:Ra19–Ra22 ;
5. Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Piga A et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 850:227–231. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10479.x
6. Olivieri N.F., Brittenham G.M. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood. 1997;89:739–761. doi: 10.1182/blood.V89.3.739].
7. Baharlou R., Davami M.H., Ahmadi Vasmehjani A., Ebrahimi M. Increased IL-17 and TGF-β serum levels in peripheral blood of patients with β-thalassemia major: Implication for continual transfusions role in T helper17-mediated proinflammatory responses. [Turk. J. Med. Sci. 2016;46:749–755. doi: 10.3906/sag-1409-57
8. Javad G, Saeid A and Mohammadmehdi N. Thalassemia and immune system dysfunction. International Journal of Current Research Vol. 3, Issue, 12, pp.105-108, December, 2011].
9. Asadov ChD Immunologic Abnormalities in β-Thalassemia. J Blood Disorders Transf 5: 224. 2014. doi: 10.4172/2155-9864.1000224;
10. Elsayh K.I., Mohammed W.S., Zahran A.M., Saad K. Leukocytes apoptosis and adipocytokines in children with beta thalassemia major. Clin. Exp. Med. 2016;16:345–350. doi: 10.1007/s10238-015-0361-].
11. Bazi A., Shahramian I., Yaghoobi H., Naderi M., Azizi H. The Role of Immune System in Thalassemia Major: A Narrative Review. J. Pediatr. Rev. 2017;6:29–36. doi: 10.5812/jpr.14508.
12. Anna Gluba-Brzózka, Beata Franczyk, Magdalena Rysz-Górzyńska et al. Pathomechanisms of Immunological Disturbances in β-Thalassemia. Int J Mol Sci. 2021 Sep; 22(18): 9677. doi: 10.3390/ijms22189677;
13. Ricerca B.M., Di Girolamo A., Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: Focus on therapy-related complications. Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2009;1:e2009028. doi: 10.4084/mjhid.2009.028;
14. Vento S., Cainelli F., Cesario F. Infections and thalassaemia. Lancet Infect. Dis. 2006;6:226–233. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70437-6.].
15. Amer J., Fibach E. Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients. Br. J. Haematol. 2005;

129:435–441. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05463.x.]
16. Noulsri E., Lerdwana S., Fucharoen S., Pattanapanyasat K. Phenotypic characterization of circulating CD4/CD8 T-lymphocytes in β-thalassemia patients. Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2014;32:261–269. doi: 10.12932/ap0426.32.3.2014;
17. Pourgheysari B., Karimi L., Beshkar P. Alteration of T Cell Subtypes in Beta-Thalassaemia Major: Impact of Ferritin Level. J. Clin. Diagn. Res. 2016;10:Dc14–Dc18.doi: 10.7860/JCDR/2016/16094.7272].
18. Bozdogan G., Erdem E., Demirel G.Y., Yildirmak Y. The role of Treg cells and FoxP3 expression in immunity of β-thalassemia major AND β-thalassemia trait patients. Pediatr. Hematol. Oncol. 2010;27:534–545. doi: 10.3109/08880018.2010.503334. ].
19. Amirghofran Z. Double-faced cell-mediated immunity in beta-thalassemia major: Stimulated phenotype versus suppressed activity. Ann. Hematol. 2009;88:21–27. doi: 10.1007/s00277-008-0564-y].
20. Al-Awadhi A.M., Alfadhli S.M., Al-Khaldi D., Borhama M., Borusly M. Investigation of the distribution of lymphocyte subsets and zinc levels in multitransfused beta-thalassemia major patients. Int. J. Lab. Hematol. 2010;32:191–196. doi: 10.1111/j.1751-553X.2009.01161.x.].
21. Kyriakou D.S., Alexandrakis M.G., Kyriakou E.S., Liapi D., Kourelis T.V., Passam F., Papadakis A. Activated peripheral blood and endothelial cells in thalassemia patients. Ann. Hematol. 2001;80:577–583. doi: 10.1007/s002770100355.]
22. Ghaffari J., Vahidshahi K., Kosaryan M., Soltantooyeh Z., Mohamadi M. Humoral immune system state in ß thalassemia major. Med. Glas. 2011;8:192–196]
23. Amirghofran Z. Double-faced cell-mediated immunity in beta-thalassemia major: Stimulated phenotype versus suppressed activity. Ann. Hematol. 2009;88:21–27. doi: 10.1007/s00277-008-0564-y].
24. Gharagozloo M., Bagherpour B., Tahanian M., Oreizy F., Amirghofran Z., Sadeghi H.M., Hourfar H., Moayedi B. Premature senescence of T lymphocytes from patients with beta-thalassemia majör Immunol. Lett. 2009;122:84–88. doi: 10.1016/j.imlet.2008.12.003.]
25. Ghatreh-Samani M., Esmaeili N., Soleimani M., Asadi-Samani M., Ghatreh-Samani K., Shirzad H. Oxidative stress and age-related changes in T cells: Is thalassemia a model of accelerated immune system aging? Cent. Eur. J. Immunol. 2016;41:116–124. doi: 10.5114/ceji.2015.56973;
26. Saurwein-Teissi M., Lung T.L., Marx F., Gschösser C., Asch E., Blasko I., Parson W., Böck G., Schönitzer D., Trannoy E., et al. Lack of antibody production following immunization in old age: Association with CD8(+)CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. J. Immunol. 2002; 168:5893–5899. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5893.]
27. Wanachiwanawin W., Siripanyaphinyo U., Fucharoen S., Wasi P., Mawas F., Wiener E., Wickramasinghe S.N. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. Br. J. Haematol. 1993;85:773–777. doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03222.x.].
28. Singer S.T., Wu V., Mignacca R., Kuypers F.A., Morel P., Vichinsky E.P. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. Blood. 2000;96:3369–3373. doi: 10.1182/blood.V96.10.3369.
29. Taher A.T., Saliba A.N. Iron overload in thalassemia: Different organs at different rates. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2017; 2017:265–271. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.265
30. Walker E.M., Jr., Walker S.M. Effects of iron overload on the immune system. Ann. Clin. Lab. Sci. 2000;30:354–365.
31. Cantinieaux B., Janssens A., Boelaert J.R., Lejeune M., Vermylen C., Kerrels V., Cornu G., Winand J., Fondu P. Ferritin-associated iron induces neutrophil dysfunction in hemosiderosis. J. Lab. Clin. Med. 1999;133:353–361. doi: 10.1016/S0022-2143(99)90066-5.
32. Martins R., Maier J., Gorki A.D., Huber K.V., Sharif O., Starkl P., Saluzzo S., Quattrone F., Gawish R., Lakovits K., et al. Heme drives hemolysis-induced susceptibility to infection via disruption of phagocyte functions. Nat. Immunol. 2016;17:1361–1372. doi: 10.1038/ni.3590]
33. Erdoğan E., Canatan D., Ormeci A.R., Vural H., Aylak F. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemia major. J. Trace Elem. Med. Biol. 2013;27:109–111. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.10.002.]
34. Canatan D, Alkan ŞŞ, editörler. Güncel COVID19 Bilgileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.39-46. (With English abstracts )
35. Kumari N, Gomber S, Dewan P, et al. COVID-19 Antibody Response in Patients with Thalassemia. Cureus 15(6): e40567. (June 17, 2023) DOI: 10.7759/cureus.40567 )
36. Anastasi E, Marco Marziali M, Preziosi A, et al. Humoral immune response to Comirnaty (BNT162b2) SARS-Cov2 mRNA vaccine in Thalassemia Major patients Microbes Infect. 2022 Sep; 24(6): 104976. Published online 2022 Apr 4. doi: 10.1016/j.micinf.2022.104976)

37. De Sanctis V, Canatan D, Corrons JLV, Karimi M, Daar S, Kattamis C, et al. Preliminary data on COVID-19 in patients with hemoglobinopathies: a multicentre icet-a study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020046. doi: 10.4084/mjhid.2020.046.
38. Torti L, Sorrentino F, Maffei L, et al. Epidemiological Surveillance of SARSCov2 in β-Thalassemia Patients in the Last Two Years: Reinfection Rate, Insights and Future Challenges. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2023; 15(1): e2023007. Published online 2023 Jan 1. doi: 10.4084/MJHID.2023.007
39. Canatan D, Vives Corrons JL, Piacentini G et al. Immigration and screening programs for hemoglobinopathies in Italy, Spain and Turkey. Acta Biomed. 2021 Sep 2;92(4):e2021410. doi: 10. 23750/abm.v92i4.11965. DOI: 10.23750/abm.v92 i4.11965

**Teşekkür**

Talaseminin sık görüldüğü bölgelerden Türkiye'ye gelen göçmenlerin sayısı korkutucu bir şekilde arttığından [39], Prof. Dr. Canatan'ın talasemi yönetimine ilişkin son bulguları bir araya getirmek için yaptığı bu girişim çok yerinde olmuştur. Prof Canatan'ı kutluyor ve Türkiye Cumhuriyeti'nin 100. yılını kutladığımız bu günlerde bu çabaya beni de dâhil ettiği için kendisine çok teşekkür ediyorum. Eleştirel okumalarından dolayı Dr. Mualla Alkan'a ve Dr.Yağız Pat'a teşekkür ederim.

**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. Şefik Alkan
Bağışıklık bilimcisi, Basel, İsviçre
sefik.alkan@gmail.com

## BÖLÜM 11

# TALASEMİDE TANI VE TEDAVİDE YENİ YÖNTEMLER

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİ TANISINDA YENİ NESİL DİZİLEME VE YENİ YÖNTEMLER

*Prof. Dr. Duran Canatan*
*Antalya Bilim Üniversitesi Öğretim Üyesi*
*Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Başkanı Antalya -Türkiye*
*Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Mesul Müdürü*

## ÖZET

Talasemi ve hemoglobinopatiler , hemoglobinleri oluşturan globin zincirlerinin (α, β, γ, δ) yetersiz sentez oranının önemli ölçüde azalması veya globin zincirlerinde yapısal bozukluklar oluşması sonucu hiç birin sorun yaratmadan çok ağır klinik tabloya kadar geniş bir yelpazede yer alan dünyanın en sık görülen ve halk sağlığı olan tek gen hastalıklarıdır.

Alfa talasemi sendromları yaklaşık 200 civarında delesyon ve nokta mutasyonları ve nadir büyük delesyon mutasyonlarından oluşmaktadır. Beta Talasemi sendromlarında, 350'den fazla mutasyon tanımlanmıştır, bunların çoğunluğu nokta mutasyonlarıdır, ayrıca nadir görülen büyük gen delesyonları, dominant β-talasemi mutasyonları veya β-talaseminin olağandışı durumlarından kaynaklanmaktadır. Anormal hemoglobinlerin bugün bilinen 1866 varyantı vardır.

Bu kadar geniş moleküler varyasyonları tanımlamak için, konvansiyonel ve moleküler genetik tanı yöntemleri yanında 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.

YND teknolojileri, Sanger dizileme teknolojisi kullanılarak mümkün olmayan bir düzeyde, ultra yüksek verim, ölçeklenebilirlik ve hızda tüm insan genomunu dizileme kapasitesine kavuşmuştur.

Bu derlemenin amacı, talasemi ve hemoglobinopatilerin potstnatal genetik tanısında kullanılan YND ve bununla birlikte kullanılan yeni yöntemler yanında, preimplantasyon genetik tanı ve girişimsel olmayan doğum öncesi tanıda kullanılan yeni genetik yöntemler gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Hemoglobinopati, Tanı, Yeni Nesil Dizileme, Yeni Yöntem

## GİRİŞ

Talasemi ve hemoglobinopatiler , hemoglobinleri oluşturan globin zincirlerinin (α, β, γ, δ) yetersiz sentez oranının önemli ölçüde azalması veya globin zincirlerinde yapısal bozukluklar oluşması sonucu eritrosit öncüllerine zarar vererek etkisiz eritropoeze veya olgun eritrositlere zarar vererek hemolitik anemiye, Orak Hücre anemisinde (OHA) olduğu gibi ağır vazokluziv sorunlara ve organ harabiyetine, veya polisitemiye veya siyanoza veya bir sorun yaratmadan stabil olmayan anormal hemoglobinlere yol yol açar **(1).** Alfa talasemi sendromları yaklaşık 200 civarında delesyon ve nokta mutasyonları ve nadir büyük delesyon mutasyonları olarak üç grup mutasyon tipinden kaynaklanır **(2).** Beta talasemi sendromlarında 350'den fazla mutasyon tanımlanmıştır, bunların çoğunluğu nokta mutasyonlarıdır, ayrıca nadir görülen büyük gen delesyonları, dominant β-talasemi mutasyonları veya β-talaseminin olağandışı durumlarından kaynaklanır **(3).**

β-talasemiyi 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; α/β globin dengesini bozan α-globin zincirlerinin miktarını ve stabilitesini etkileyen gen ekspresyonu, γ-globin gen ekspresyonunda yer alan genlerin HBS1L-

MYB, BCL11A, KLF1 ve C1orf77' etkisi olduğu durumlardır. Üçüncül değiştiriciler; β-talasemili hastaların komplikasyonlarını etkileyen VDR, HFE gibi gen varyasyonlarıdır **(4).** Anormal hemoglobinlerin bugün bilinen 1866 varyantı vardır. En sık görülenler ve sorun yaratanlar Hb S, E, D, C ve O-Arap olmasına karşın, polisitemiye, siyanoza, hemolitik anemiye veya bir sorun yaratmadan stabil olmayan anormal hemoglobinler olarak yeni varyantlar tanımlanmaktadır. Bu kadar geniş moleküler varyasyonları tanımlamak için, konvansiyonel ve moleküler genetik tanı yöntemleri yanında 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 **(5,6).** Bu derlemenin amacı, talasemi ve hemoglobinopatilerin potstnatal genetik tanısında kullanılan YND ve bununla birlikte kullanılan yeni yöntemler yanında, preimplantasyon genetik tanı ve girişimsel olmayan doğum öncesi tanıda kullanılan yeni genetik yöntemler gözden geçirmektir.

## YENİ YÖNTEMLERİ KULLANMADA KLİNİK ENDİKASYONLAR

Potansiyel Hb varyantlarını araştırmak amacıyla laboratuvar testlerine yönelik klinik endikasyonlar şunlardır **(7).**

- Açıklanamayan talasemi fenotipi
- Hb varyantıyla uyumlu aile geçmişi
- Yaygın hemoglobinopatiler için rutin yenidoğan testleri (ör. HbS, HbC, talasemiler),
- Kardiyopulmoner hastalık olmadan yetersiz oksijenlemeye bağlı siyanoz
- Normal veya yüksek eritropoietin düzeyleriyle birlikte eritrositoz
- Açıklanamayan hemolitik anemi

## YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ

YND teknolojileri, Sanger dizileme teknolojisi kullanılarak mümkün olmayan bir düzeyde, ultra yüksek verim, ölçeklenebilirlik ve hızda tüm insan genomunu dizileme kapasitesine kavuşmuştur. Çoğu YND platformunun üç genel adımı vardır: ilk olarak DNA'nın rastgele parçalanması kullanılarak kütüphane hazırlanması ve ardından özel bağlayıcılarla ligasyon. İkincisi, klonal amplifikasyon yöntemleri ve PCR kullanılarak kütüphane amplifikasyonu. Üçüncüsü, floresan etiketli nükleotidlerin DNA polimerazları veya ligasyon işlemleriyle dâhil edilmesi kullanılarak sekanslama işlemidir.

YND, araştırmacılara tüm genom analizi (TGA) tüm ekzom analizi (TEA) veya hedeflenen gen panelleri (HGP) yoluyla karmaşık hastalıkları tanımlamaları sağlamıştır. Hedefe yönelik YND yaklaşımı, globin genlerini kodlayan bölgelerin tamamını, bunların temel düzenleyici bölgelerini ve KLF1, BCL11A, HBS1L ve MYB gibi değiştirici genleri kapsayacak şekilde tasarlanmıştır **(8,9).** TGA ve TEA, transkripsiyonel faktör işgal bölgelerinin ve cis-düzenleyici elemanların bozulmasına neden olabilecek kodlamayan nedensel mutasyonların tanımlanması için önemlidir **(10).**

YND verilerini Sanger Dizi analizi ile doğrulamak gerekiyor mu diye sorulara yönelik, geniş ölçekli, sistematik bir değerlendirme ile ClinSeq® projesinden elde edilen veriler kullanılarak YND varyantlarının Sanger tabanlı doğrulanması çalışılmış. Genel olarak, Sanger dizilimini kullanarak YND varyantları doğrulama oranı %99,96'luk bulunmuş, böylece YND'de bulunan varyantların Sanger dizilimi kullanılarak doğrulanmasının çok sınırlı olduğu gereksiz zaman ve eekonomik kayba yol açtığı vurgulanmıştır**( 11).**

## TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE YND VE YENİ YÖNTEMLER

β-talasemide nokta mutasyon tespiti ve α-talasemide büyük delesyon tespiti için çeşitli moleküler teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerin hepsinin bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Son zamanlarda, YND ile hem α- hem de β-talasemi genlerinin taranması başlatılmıştır. Bu teknik, diğer geleneksel tekniklerle yanlış teşhis edilebilecek talaseminin doğru teşhisini sağlar. Talasemi taramasında YND kullanımının en büyük sınırlaması maliyetinin hâlâ pahalı olmasıdır **(12,13).**

## ALFA TALASEMİDE TGS YÖNTEMİ

Alfa talaseminin tanısında YND ve Üçüncü Nesil Dizileme (TGS) önemini gösteren bir çalışmada; bilinen varyantları tanımlamak için Polimeraz Zincir Reaksiyonu bazlı ters nokta lekesi (PCR-RDB) kullanılmış. Bilinmeyen varyantlar için Sanger dizilimi ve multipleks ligasyona bağımlı prob amplifi-

kasyonu (MLPA) ile kullanılmış. Doğrulama testi olarak,YND ve TGS yapılmış, TGS tarafından iki aile için yeni bir α-talasemi delesyonu tanımlanmış,α-talaseminin moleküler spektrumunu genişlettiği önemine vurgu yapılmış **(14).**

## ALFA TALASEMİDE SMART YÖNTEMİ

HBA2 ve HBAP1 genleri arasındaki α-globin füzyon geni, talasemi taramasında klinik açıdan önem kazanmaktadır; çünkü bu füzyon geni, α0-talasemi (α0-thal) ile birleştiğinde ciddi HbH hastalığına neden olabilmektedir. Dozaj değişikliği olmadan α gen kümesindeki nadir görülen yeniden düzenleme nedeniyle, bu füzyon geni, α-thal tanısı için kullanılan yaygın moleküler test yaklaşımlarıyla tespit edilemez.

Bu çalışmada, taranan 16.504 kişi arasında YND ile tanımlanan 23 taşıyıcıda bu füzyon genini tespit etmek için tek moleküllü gerçek zamanlı (SMRT) dizileme tekniği kullanılmış. YND sonuçlarına göre 23 taşıyıcının 14'ü saf heterozigot, 8'i ortak α-thal alellerine sahip bileşik heterozigot ve 1'i homozigot olarak saptanmış. SMRT kullanılarak füzyon mutantı 23 taşıyıcının tamamında başarıyla tespit edilmiş Ayrıca SMRT, iki "saf" heterozigottaki tanının birisinin anti-3.7 triplikasyonu olan bileşik heterozigot, diğerinin ise homozigot olarak tanımlamış. Sonuçların SMRT'nin etkin, doğru ve tek adımlı özellikleri nedeniyle α füzyon geninin tespitinde önemine vurgulanmıştır **(15).**

## BETA TALASEMİ DE YND

Yeni ve nadir patojenik talasemi varyantlarının keşfi ve tanımlanması, özellikle prevalansın yüksek olduğu bölgelerde hastalıkların daha iyi önlenmesini mümkün kılmaktadır.

Bu çalışmada, etiyolojisi belirsiz olan Çinli bir talasemi ailesi Talasemi Tarama Programına dâhil edilmiş, kan örnekleri öncelikle hematolojik analiz ve klinik rutin genetik tarama ile taranmış. Daha sonra, yeni bir silme varyantını bulmak ve tanımlamak için hedeflenen yeni YND ve Sanger dizilemesi yapılmış. Hedeflenen YND tarafından keşfedilen silme işlemi, gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) aracılığıyla doğrulanmış. YND nadir ve yeni talasemi mutantlarını bulma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır **(16).**

## FÜZYON (EΓΔB) TALASEMİ TANISINDA YND

Artık genomik laboratuvarlara yerleştirilmiş olan YND küçük dizi değişikliklerinin saptanması için çok uygundur ancak esas olarak nispeten kısa dizi okumaları nedeniyle yapısal değişkenlerin (SV) saptanması için daha önemlidir; çünkü εγδβ-talasemiye neden olan ilk inversiyon/silinmeyi, baz çifti çözünürlüğü ile bir YND yaklaşımı kullanarak tanımlanmıştır.

SV'nin varlığının tespit edilmesi güvenilirdir ancak kesme noktası yayılma okumalarının yakalanması zordur. Artık sekans kapsamını değerlendirmek için Exome Depth'i ve bölünmüş ve uyumsuz okumaları tespit etmek için Delly'yi kullanarak biyoinformatik yaklaşımı kolaylaştırılmıştır. Kombine YND ve biyoenformatik stratejisinin oldukça başarılı olduğu ve rutin teşhislere uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır **(17).**

## NADİR HEMOGLOBİNOPATİLERDE YND

Kararsız hemoglobinopatiler (UH'ler), stabilitenin azaldığı anormal hemoglobin (Hb) varyantları ile karakterize edilen nadir anemi bozukluklarıdır (RAD'ler). Bu nedenle UH'ler kolayca çökelerek hemolize neden olur ve bazı durumlarda baskın beta-talasemiye (dBTHAL) yol açar. UH'lerin klinik tablosu oldukça heterojendir, daha sık görülen Hb sendromlarında olduğu gibi resesif yerine kalıtım paterni baskındır .

Çoğu UH vakası geleneksel testlerle tespit edilmez, bu nedenle tanı, tedaviyi yapan hekimin yüksek düzeyde şüphe duymasını gerektirir. Burada, dBTHAL ve diğer daha az şiddetli UH varyantları olan hastaların tanısı için YND önemlidir. Kronik hemolitik anemi ile başvuran, üçü şiddetli kan transfüzyonuna bağlı anemi olan, ilişkisiz beş klinik olguda çalışma yapılmıştır. Hedeflenen YND analizi üç olguda, TEA ise iki olguda yapılmış. Hastaların klinik belirtileriyle ilişkili olarak beş farklı UH varyantı tanımlanmış. Beta globinde dört varyant (Hb Bristol-Alesha, Hb Debrousse, Hb Zunyi ve yeni Hb Mokum), alfa-globin geninde Hb Evans'a yol açan bir varyant tanımlanmıştır. UH varyantlarına, özellikle de dBTHAL'e yol açan şiddetli formlara ilişkin yanlış ve eksik tanıların azaltılması, bu hastalar için yoğun

veya iyileştirici tedavilerin erken başlatılmasını da kolaylaştıracağı bildirilmiştir **(18).**

## EVLİLİLİK ÖNCESİ TARAMALARDA YND

Çin popülasyonunda talasemi taşıyıcısı taraması için Gap PCR ile yeni YND birleştirmenin fizibilitesini araştırmak amacı ile yapılan çalışmada, gebelik öncesi 944 çiftten kan örnekleri alınmış. Talasemi taşıyıcılığı taraması rutin hematolojik yöntem ve Gap PCR ve YND kombinasyonu kullanılarak yapılmış. Kombine GAP-PCR ve YND yönteminin, özellikle α talasemi mutasyon taşıyıcıları tanıma açısından uygun maliyetli bir yöntem olduğunu ileri sürülmüştür **(19).**

## YENİ DOĞAN TARAMASINDA YND

Yenidoğanlarda talasemi genlerini taramak için, YND kullanabilirliğini araştırmak amacı ile, 206 yenidoğan olgusunun topuk kan örneği kurutulmuş kağıtlara alınmış, buradan DNA elde edilerek YND analizi yapılmış. Toplam 206 yenidoğan da 11 alfa talasemi, 11 beta talasemi 5 olguda yeni mutasyon olmak üzere 22 olguda talasemi gen mutasyonları saptanmış, 11 alfa-talasemi olgusunun 7 sinde %64'e (7/11) delesyon (4 αα/-α(3,7), 2 αα/-SEA, 1 αα/-α(4.2), geri kalan 4 olguda nokta mutasyonlu (4/11, %36): Hb Part-Dieu hibrid, Hb Quong Sze hibrid, Hb Westmead hibrid, HBA1: C. 95 + 9 c > T (yeni keşfedilen gen mutasyonu) tanılanmış. 11 β-talasemi olgusunun tamamında 7 farklı nokta mutasyon saptanmıştır.

YND teknolojisi, talasemi gen tiplerini etkili bir şekilde tespit etmenin yanı sıra yeni gen mutasyonlarını da arayabilen talasemi genetik mutasyonu açısından neonatal plantar kurutulmuş kanın taranması için kullanılabilir olduğu yayınlanmış. Bu yöntemin avantajları arasında kolay örnek alınması, kesin sonuç alınması ve klinik tanıda yaygın olarak kullanılması, dolayısıyla talasemi hastalığının erken tanısının konulabilmesi için önemli olduğu vurgulanmıştır **(20).**

## YENİ NESİL DİZİLEMEDE EK YÖNTEMLER

**a. NGS4THAL**

Talasemi ve diğer hemoglobinopatilere yönelik patojenik varyantları tespit etmek amacıyla YND verilerini analiz eden bir biyoinformatik analiz hattı olan NGS4THAL'i geliştirilmiştir. NGS4THAL, nokta mutasyonlarının ve küçük eklemelerin/silmelerin doğru tespiti için homolog Hb gen kümelerinden türetilen belirsiz bir şekilde haritalanmış YND okumalarını yeniden düzenler. Karmaşık SV türlerinin doğru tespitini sağlamak için tamamlayıcı SV ve belirli SV'leri içeren kurum içi kontrol verileri veri tabanının bir kombinasyonunu kullanılmış. Tespit edilen varyantlar, HbVar'daki (İnsan Hemoglobin Varyantları ve Talasemi Mutasyonları Veritabanı) ile eşleştirilerek hastalık değiştiriciler de dâhil olmak üzere bilinen patojenik varyantların tanınmasına olanak sağlamıştır. Simülasyon verileri üzerinde test edilen NGS4THAL, yüksek hassasiyet ve özgüllük elde etmiştir.

Laboratuvar tarafından onaylanmış patojenik Hb varyantlarına sahip numunelerden alınan örneklerde hedeflenen YND dizileme verileri %100 tespit doğruluğuna ulaşmıştır. NGS4THAL, talasemi ve diğer hemoglobinopatiler için, YND verilerinin özel analizine dayanan son derece doğru ve etkili bir moleküler tanı aracı olduğu yayınlanmıştır **(21).**

**b. YND + Gap PCR:**

Talasemi sendromları, kopya numarası varyantları (CNV'ler) ve tek nükleotid varyantları (SNV'ler) dâhil olmak üzere karmaşık mekanizmalardan kaynaklanır, α talaseminin CNV tipleri tipik olarak Gap PCR ile tespit edilir. SNV türleri Sanger dizilimi ile tespit edilir.

CNV'leri ve SNV'leri multipleks PCR ve yeni nesil dizileme (NGS) ile aynı anda tespit eden yeni bir yöntem geliştirilmiştir **(22).**

Çin'de yapılan bir araştırmada, 15.807 kişiden alınan kan örnekleri öncelikle hematolojik testlerle taranarak 3973 şüpheli talasemi taşıyıcısı bulunmuş bu örnekler birleşik YND ve Gap-PCR ile ayrıca analiz edilmiş. Bulgularda, 943 α-talasemi taşıyıcısı, 708 β-talasemi taşıyıcısı ve 53 kompozit α ve β-talasemi taşıyıcısı olmak üzere toplam 1704 kişide taşıyıcı tanısı ( %10,78) konulmuş, α-talasemi, β-talasemi ve birleşik α ve β-talasemi oranları sırasıyla %5,97, %4,48 ve %0,34 bulunmuş. Bu arada talasemi taşıyıcılarında 19 α-talasemi varyasyonu ve 21 β-talasemi varyasyonu tanımlanmış. Talasemi taşıyıcılarının yaklaşık %2,88'i geleneksel genetik analizle gözden kaçabildiği, bu nedenle YND ve

Gap-PCR kombinasyonu etkili bir talasemi tarama yöntemi olduğu vurgulanmıştır **(23).**

Vietnam'da yapılan başka bir çalışmada 5880 hamile kadında YND ve Gap-PCR kombinasyonu ile tarama yapılarak, verilerin talasemi taşıyıcılığının daha önce bildirilenden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. YND ve Gap-PCR kombinasyonu, geniş bir yelpazedeki mutasyonları tespit edebilen etkili bir büyük ölçekli talasemi tarama yöntemi olduğu tespit edilmiştir **(24).**

## GELENEKSEL TANI YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRMA

Kapsamlı bir YND testi, hemoglobin bozuklukların taranmasını ve tanısını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Hemoglobin genlerinin ve dört değiştirici genin kodlama bölgelerini hedef alan bir YND paneli tasarlanmış. Hemoglobinopatilerden etkilenen ve geleneksel yöntemlerle taranan 20.222 kişiden oluşan taşıyıcı testinde hematolojik testler ve YND aynı anda uygulanmış, hematolojik testlerde 3565 kişide taşıyıcı bulunur iken, YND 4180 kişide pozitif bulunmuş. Hematolojik testlerde pozitif olan olgular geleneksel genetik testler ile taranmış ve 2506 kişi pozitif ve 1059 kişi negatif bulunmuş. Negatif bulunan kişilerde YND testi uygulanmış,186 kişide mutasyon bulunmuş, Geleneksel yöntemlerle tanımlanmayan patojenik veya muhtemel patojenik varyantların %12,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışma hemoglobinopatilerin molekülerin taşıyıcı tarama ve tanısında YND tekniğinin uygulanmasını sistematik olarak değerlendiren ilk büyük ölçekli popülasyon çalışma olarak yayınlanmıştır **(25).**

Bir başka karşılaştırma çalışması, gebelerde yapılmış. Talasemi genlerinin taranmasında YND tanısal değerini değerlendirmek amacı ile, 2858 gebede periferik kanda tam kan, hemoglobin elektroforezi, geleneksel talasemi gen taraması ve YND yapılmış. YND kullanılarak α-talasemi ve β-talasemi tanılarının atlanma oranı sırasıyla %0,87 ve %1,59 iken, geleneksel tarama modelleriyle α-talasemi ve β-talasemi taramalarının kaçırılma oranı sırasıyla %26,77 ve %2,38 bulunmuş. YND de α-talasemi ve β-talaseminin ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0,994 ve 0,991 iken geleneksel tarama modeliyle α-talasemi ve β-talasemi taramasının ROC eğrisi altında kalan alan 0,866 ve 0,988 bulunmuş. YND kullanılarak α-talasemi ve β-talasemi taramasının duyarlılığı, kaçırılan tanı oranı, Youden indeksi ve negatif öngörü değeri, geleneksel taramaya göre anlamlı bulunmuş. YND talasemi taraması için doğru ve tanısal değere sahip olduğunu ve klinikte yaygın olarak uygulanabileceğini göstermiştir **(26).**

## PREİMPLANTASYON GENETİK TANIDA YENİ YÖNTEMLER

**a. MDA ve MALBAC Yöntemi:**

Bir çalışmada, β-talasemi genotiplemesi ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP) için iki tam genom amplifikasyon yönteminin, çoklu yer değiştirme amplifikasyonu (MDA) ve çoklu tavlama ve döngü bazlı amplifikasyon döngüsünün (MALBAC) performansını değerlendirmeyi amaçlanmış. Yöntem olarak, periferik kanda ve atılan embriyoların tek hücreli ve beş hücreli örnekler üzerinde MALBAC ve MDA uygulanmış. İki yöntem arasındaki amplifikasyon verimliliği, pozitif tahmin değeri, duyarlılık, alel bırakma (ADO) oranı, SNP'ler ve CV değerlerindeki farklılıkları tespit edilmiş. Tek hücreli ve beş hücreli seviyelerde Sanger dizilemesi yoluyla, MDA'nın hem amplifikasyon hızının hem de ADO oranının MALBAC kullananlara göre daha iyi olduğunu ve MDA'dan elde edilen duyarlılığın ve pozitif tahmin değerinin MALBAC'tan elde edilenlerden daha yüksek olduğunu gösterilmiş. β-talasemi genotiplemesinde, tek hücre düzeyinde YND kullanarak, MDA'nın SNP tespiti için MALBAC'tan daha iyi özelliklere sahip olduğunu doğrulanmış. Ancak MALBAC, CNV tespiti için tek hücre seviyesinde düşük derinlikli YND kullanan MDA'dan daha kararlı ve homojen bulunmuş. MALBAC'ın CNV tespiti için daha iyi bir seçenek olduğu, MDA'nın ise SNV tespiti sıralaması için daha uygun olduğu sonucuna varılmış **(27).**

**b. Uzun Süreli Okuma Yöntemi:**

Bir çalışmada, implantasyon öncesi haplotip bağlantı analizi için uzun süreli okuma sıralamasının değerlendirmek amaçlanmış. Yöntem olarak, üç β-talasemi mutasyon taşıyıcısı çiftin genetik materyali, HBB geninin 7,7 kb bölgesinde ve kısmen örtüşen 7,4 kb bölgesinde tek moleküllü gerçek zamanlı dizileme kullanılarak sekanslanmış. Çin popülasyonunda yaygın olarak görülen 17 HBB gen mutasyonu ve bu mutasyonlarla bağlantılı sürekli tek nükleotid polimorfizm dizisinden oluşan haplotiplere bakılmış. Üç aileden gelen embriyoların çoklu yer

değiştirme amplifikasyon ürünlerini analiz etmek için aynı yöntemi kullanarak ve sonuçları ebeveynlerinkilerle karşılaştırarak, bir probanda ihtiyaç duymadan embriyoların hastalığa neden olan mutasyonlar taşıyıp taşımadığı ortaya çıkarıldığı yayınlanmış.

Üç çiftin HBB gen mutasyonları doğru bir şekilde tespit edilmiş ve patojenik bölgeye bağlı haplotip, bir probanda ihtiyaç duyulmadan başarıyla elde edilmiş. Üç aileden gelen embriyoların toplam %68,75'ine (22/32) başarıyla haplotip bağlantı analizi uygulanmış ve YND bazlı mutasyon bölgesi tespitinin sonuçlarıyla uygun bulunmuş.

Bu çalışma, uzun süre okunan sıralamanın, implantasyon öncesi haplotip bağlantı analizi için potansiyel bir araç olduğunu desteklemektedir **(28).**

## NON İNVAZİV PRENATAL TANIDA YND YÖNTEMİ

Maternal plazmada dolaşan hücre dışı serbest (cf-DNA) keşfi, rhesus D tiplemesi, cinsiyet belirleme, anöploidiler ve tek gen bozuklukları dâhil olmak üzere çeşitli genetik fetal tarama için noninvaziv prenatal test (NIPT) yaklaşımlarına ilham kaynağı olmuştur. Maternal plazmadaki fetal DNA'nın kromozomal anöploidilerin NIPT iyi bilinmektedir.

YND analizine dayanan otozomal resesif bozuklukların test edilmesi çalışmaları devam etmektedir. Prob yakalama yoluyla hazırlanan YND kütüphaneleri, kısa DNA fragmanlarının plazmasının analizini kolaylaştırmakta, böylece bu sistem hemoglobinopatilere uygulanmaktadır.

Yöntem olarak: prob paneli HBB bölgesinin 435 tek nükleotid polimorfizmini (SNP) kapsayacak şekilde β-talasemi veya orak hücreli 7 hamile kadına uygulanmıştır Kadınlardan alınan, plazma ve tam kan örnekleri ile baba, kardeş ve bebek veya koriyonik villusundan alınan örnekleri analiz edilmiş. Plazma sekans dosyalarının in silico boyutu seçimi kullanılarak, tahmin edilen klinik fetal genotip atamaları, anneye ait nokta mutasyonları içeren 10 plazma kütüphanesinden dokuzunda doğru ve birinde kesin olmayan sonuç alınmış. Sonuç olarak, bu prob yakalama YND testi NIPT'nin hemoglobinopatiler için potansiyeli olduğunu gösterilmiştir **(29).**

Gebeliklerde delesyonel ve delesyonal olmayan talaseminin invazif olmayan doğum öncesi tespiti için yakalama probları ve bunların eşlik eden analiz yöntemlerini geliştirmeye amaçlanmış. Yöntem olarak; β-talasemi geni veya Güneydoğu Asya delesyonel α-talasemi gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu teşhis edilen iki aile çalışmaya alınmış. Doğum öncesi tanı için anneden plazma ve amniyotik sıvı alınmış. İlgili genlerin eksonlarını ve 1Mb yan bölgedeki yüksek derecede heterozigot SNP'leri hedef alan problar tasarlanmış.

Hedef yakalama dizilimi, hamile kadından alınan plazma DNA ve çiftlerden ve çocuklarından alınan genomik DNA ile gerçekleştirilmiş. Daha sonra ebeveyn haplotipi üçlü tabanlı stratejiyle oluşturulmuş. Fetal haplotip, gizli bir Markov modeli tabanlı algoritma kullanılarak ebeveyn haplotipinden çıkarılmış. Sonuçta her iki ailede de fetal genotipler noninvaziv olarak başarılı bir şekilde uygulanmış. Her iki fetüsün noninvaziv olarak oluşturulmuş haplotipleri, hedef bölgede %100 doğruluk oranıyla invaziv prenatal tanı sonuçlarıyla aynı bulunmuş.Çalışma, α-talasemi ve β-talaseminin etkin noninvaziv prenatal tanısının, hedefe yönelik yakalama dizilimi ve haplotip destekli analiz yöntemi ile sağlanabileceğini göstermektedir **(30).**

Başka bir çalışmada, sık görülen baskın monogenik hastalıklara neden olan genlerden oluşan bir panel için invaziv olmayan doğum öncesi sıralamaya yönelik yeni bir yaklaşımın geliştirilmesi, doğrulanması ve erken klinik deneyimi amaçlanmıştır.

Maternal plazmadan elde edilen cfDNA barkodlanmış, zenginleştirilmiş ve ardından hedeflenen bölgeler için YND ile analiz edilmiş. Düşük seviyeli fetal varyantlar, YND okuma sayısı ve fetal fraksiyona göre ayarlanan istatistiksel bir analizle belirlenmiş. Patojenik veya olası patojenik varyantlar, cfDNA üzerinde ikincil bir amplikon bazlı testle doğrulanmış. Anormal ultrason bulguları veya aile öyküsü olan veya olmayan 422 gebelik üzerinde klinik testler yapılmış. Sonuç olarak, 20 doğru pozitif, 127 doğru negatif, sıfır yanlış pozitif ve sıfır yanlış negatif sonucu doğrulanmış. İlk klinik çalışma olarak, bu invaziv olmayan testin, geniş bir yelpazedeki baskın monogenik hastalıkların tespiti için değerli moleküler bilgiler sağlayabileceğini, anöploidiler için mevcut taramayı veya resesif bozukluk-

lar için taşıyıcı taramayı tamamlayabildiğini göstermiş **(31).**

## NON İNVAZİV PRENATAL TESTİNDE YND VE YENİ YÖNTEMLER

**a. Haplotip Destekli Analiz:**

Talaseminin doğum öncesi klinik tanısı invaziv yöntemlerle elde edilen fetal DNA'nın Gap PCR ve ters nokta blot (RDB) analizini içerir. Bu çalışma, talasemi için YND dayalı, invazif olmayan bir doğum öncesi tanı yöntemi geliştirmeyi amaçlanmış. Talasemi hastası proband çocukları olan toplam sekiz aile, bir sonraki hamilelik sırasında çalışmaya dâhil edilmiş. Ebeveynlerin ve probandların talasemi genlerinin dizisi, talasemi AmpliSeq paneline dayalı olarak YND kullanılarak belirlenmiş. Probandların ve hamile kadınlardan alınan cfDNA, talasemi ile ilişkili yakalama problarına dayanan bir YND paneli kullanılarak analiz edilmiş.

Hedeflenen talasemi genlerinin eksonlarını çevreleyen 10 kb'lik bölgelerdeki heterozigot tek nükleotid polimorfizmleri, problar veya AmpliSeq kullanılarak elde edilmiş ve Trio bazlı panel dizilimi kullanılarak ebeveyn haplotip yapısı kullanılmış.

Fetal haplotip, ebeveyn haplotiplerinden ve göreceli haplotip dozajından çıkarılarak invaziv olarak örneklenen amniyotik sıvıdan Gap PCR ve RDB kullanılarak doğrulanmış. Maternal plazma fetal DNA'sından invaziv olmayan bir doğum öncesi tanı prosedürü, haplotip analizine dayanarak başarıyla geliştirilmiş.

Sekiz fetüsün elde edilen haplotipleri, %100 doğruluk oranıyla, invaziv prenatal tanı prosedürlerinin sonuçlarıyla aynı bulunmuş. Bu çalışmada YND ve haplotip destekli analiz kullanılarak a ve β talaseminin invaziv olmayan prenatal tanısının potansiyelini ortaya koyduğu yayınlanmış **(32).**

**b. Hedef Sıralamalı Analiz:**

Risk altındaki gebeliklere yönelik doğum öncesi testler, invaziv prenatal test (IPT) yöntemler kullanır ve invazif olmayan bir prenatal tanı (NIPT) yöntemler kullanılır. IPTlerin, doğasında olan gereksiz riskleri önlemek için büyük önem taşır. Burada, anne plazmasındaki babadan miras alınan fetal allellerin tespitine dayanan 'hedefli sıralama' adı verilen Illumina platformunu kullanarak YND değiştirilmiş bir versiyonunu değerlendirerek böyle bir yöntemi açıklanmış. Kıbrıs popülasyonunda yüksek derecede heterozigotluk gösteren β-globin lokusunda yer alan dört tek nükleotid polimorfizmini (SNP) seçilmiş Platformun özgüllüğünü belirlemek için eklenmiş genomik örnekler kullanılmış. Platformun özgüllüğünü gösteren küçük alelleri beklenen oranda tespit edilmiş, daha sonra seçilen SNP'ler için çoğaltılarak bir format geliştirilmiş ve risk altındaki gebeliklerden alınan on adet anne plazma örneğini analiz edilmiş. Babaya ait mutant alelin varlığı veya yokluğu, analiz edilen 34 örneğin 27'sinde doğru şekilde belirlenmiş. Haplotip analizi ile on aileden sekizinde NIPT gerçekleştirilmiş. Bu çalışma, hedeflenen YND ve haplotip analizi kullanılarak β-talaseminin NIPT'si için gerçekleştirilen ilk çalışmadır, ön bulgular, YND 'nin anne plazmasında, babadan fetus aktarılan alelleri tespit etmede etkili olduğunu göstermektedir **(33).**

**c. Baba Mutasyon Analizi**

Güneydoğu Asya'da yapılan çalışmada, anne plazma örneğinde YND kullanılarak babaya ait mutasyonların tespiti amacı ile yapılan çalışmada, kullanılan yöntem, her iki ebeveynin de HbE mutasyonunun veya dört yaygın β-talasemi mutasyonundan birinin taşıyıcısı olduğu 83 aileden annenin plazmasından ekstre edildi. Her mutasyonu kapsayan PCR amplikonları Illumina MiSeq kullanılarak oluşturulmuş, havuzlamış ve dizilmiş Fastq dosyaları, baba mutasyonunun kalıtımını tespit etmek için analiz edilmiş.

Babaların HbE ve -28A> G açısından bileşik heterozigot olduğu iki vakada, fetüsün paternal mutasyonlardan birini kalıtsal olarak taşıdığı tanısı doğru bir şekilde konulmuş, 85 olgunun 35 inde paternal mutasyon tespit edilmez iken 50 olguda kalıtsal olarak sınıflandırılmış. Babaya ait mutasyonların tespiti için genel duyarlılık %100 (%95 GA: %92,4-100) ve özgüllük %92,1 (%95 GA: %79,2-97,3) saptanmış.

Sonuç olarak, YND kullanılarak babaya ait mutasyonların tespitinin yüksek duyarlılık ve özgüllükle kolaylıkla saptana bilineceği ve talasemi riski taşıyan gebeliklerin %50'sinde invaziv test ihtiyacını ortadan kaldırdığını gösterilmiştir **(34).**

**d. Prob Yuvalanmış PCR Yaklaşım Analizi**

Maternal plazmada cfDNA kullanarak hemoglobinopatiler için invaziv olmayan bir doğum öncesi

tanı yaklaşımı geliştirmek ve değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmada, anne ve baba mutasyonlarının farklı olduğu hemoglobinopatilerin doğum öncesi tanısı için başvuran çiftler çalışmaya dâhil edilmiş. Yöntem olarak, invazif fetal örnekleme işlemi yapılmadan önce, gebeliğin farklı dönemlerinde anneden periferik kan alınmış, fetal DNA'yı izole edilmiş. Paternal mutasyonun varlığının veya yokluğunun tespiti için iç içe polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı protokoller geliştirilmiş.

Sonuçta, ebeveyn mutasyonlarının farklı olduğu 30 çift den 14 ünde paternal mutasyon bulunmamış ve 16 olguda bulunmuş. Maternal plazmadan cfDNA kullanılarak, paternal mutasyonun yokluğu 14 olgunun 12'sinde doğru bir şekilde belirlenmiş ve paternal mutasyonun varlığı 16 olgunun 12'sinde doğru bir şekilde belirlenmiş. Böylece, bu invazif olmayan yaklaşım, 24 vakada %80,0 doğrulukla geleneksel invaziv fetal örnekleme yöntemleriyle karşılaştırılan sonuçlar elde edilmiş. Her ne kadar yuvalanmış PCR yaklaşımı, farklı gebelik dönemlerinde anne plazmasından küçük miktarlarda cfDNA nın amplifikasyonunu mümkün kılıyorsa da, fetüste paternal mutasyonun varlığının veya yokluğunun doğru bir şekilde tanı konması mümkün olmuştur **(35).**

**e. Droplet Digital PCR Analizi**

Bu çalışmada, Akdeniz bölgesindeki en yaygın iki β talasemi mutasyonunu (β+IVSI-110 ve β039), anneden ve, veya babadan gelenleri tanımlamak için yenilikçi ve hassas damlacık dijital PCR (ddPCR) teknolojisine dayanan iki NIPT ölçümü geliştirilmiş. Ölçümler, çeşitli gebelik haftalarında fetal ve maternal dolaşımdaki cfDNA yı simüle etmek için farklı genotiplere ve yüzdelere sahip iki genomik DNA'nın karışımları kullanılarak amplifikasyon verimliliği ve hibridizasyon spesifikliği açısından optimize edilmiş. Daha sonra farklı gebelik yaşlarındaki 52 anne plazma örneğinden fetal genotipi belirlemek için iki ddPCR uygulanmış.

Tanısal sonuçlar tüm numuneler için DNA dizilimi ile doğrulanmış. Anneden veya her iki ebeveynden miras alınan mutasyonlar durumunda, fetal genotipi belirlemek için normal ve mutasyona uğramış allellerin kesin dozajı gerekiyormuş. Sonuç olarak, β+IVSI-110 ve β039 mutasyonlarının NIPT'si için babadan ve ilk kez anneden kalıtılan diğer tek mutasyonlara uygulanabilecek, ddPCR'ye dayalı basit ve hassas bir tanı aracı olduğu yayınlanmış **(36).**

**f. Fötal NRBC Analizi**

Bu çalışmada, bir örnekleme grubunda, cf-DNA ve çekirdekli RBC (NRBC) kullanılarak fetal talasemi için iki noninvaziv tanı yönteminin tanısal değerini değerlendirmek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır. Yöntem olarak, kendileri ve eşleri talasemi taşıyıcısı olan 32 gebe kadından (ortalama gebelik yaşı = 11 hafta) iki adet k3EDTA tüpüne 10 ml kan alınmış, tüplerden biri NRBC'yi zenginleştirmek için, diğeri ise cf-DNA ekstraksiyonu için kullanılmış.

NRBC'ler MACS yöntemi ve immünohistokimya ile izole edilmiş, lekeli hücrelerin genomu çoklu yer değiştirme amplifikasyonu (MDA) işlemi ile artırılmış. Bu ürünlerin beta-globin segmentleri PCR'de şablon olarak kullanılmış. cf-DNA, THP yöntemiyle ekstrakte edildikten sonra ve agaroz jelden fetüs DNA'sı olarak 300 bp'lik alanlar elde edilmiş. Bu DNA, beta-globin genini amplifiye etmek için touch down PCR'de şablon olarak kullanılmış.

Amplifiye edilmiş beta-globin segmentleri sıralanmış ve sonuçlar CVS sonuçlarıyla karşılaştırılmış. Veriler, NRBC ile talasemi tanısının duyarlılığı ve özgüllüğünün sırasıyla %100 ve %92 olduğunu, cf-DNA ile talasemi tanısının duyarlılığı ve özgüllüğünün sırasıyla %100 ve %84 olduğunu göstermiş. Sonuç olarak, duyarlılığı yüksek olan bu yöntemlerin tarama testi olarak kullanılabileceği ancak özgüllükleri CVS'ye göre düşük olduğundan tanı testi olarak kullanılamayacağı kararına varılmış **(37).**

**g. Yoğun Paralel Dizilme**

Bu çalışmada, fetal Orak Hücre Anemisinin (OHA) NIPT'si için, babadan veya proband numunelerine gerek kalmadan, annenin plazmasından elde edilen cfDNA'yı kullanarak hedefe yönelik bir yoğun paralel dizileme (MPS) yöntemi ile tanımlanması amaçlanmıştır. Çalışmaya 42'si OHA taşıyıcısı, 15'i homozigot OHAlı ve yedisi bileşik heterozigot (Hb SC) olan toplam 64 kadın alınmış. NIPT sonuçlarının klinik duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %100 bulunmuş. Bu çalışma ile, OHA için NIPT'nin klinik kullanıma uygunluğu gösterilmiştir **(38).**

**h. Göreceli Mutasyon Dozajı Analizi**

β-talasemi mutasyonlarının cf-DNA'da doğru bir şekilde tanımlamak için hedefle dizilemenin ve göreceli mutasyon dozajının (GMD) kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek amacı ile, bir doğum öncesi kliniğinde toplanan örneklerin kullanıldığı fizibilite çalışması amaçlanmış. Çalışmaya

her iki partnerin de dört yaygın β-talasemi mutasyonundan birinin veya bir HbE mutasyonunun taşıyıcısı olan ve bu nedenle β-talasemiden etkilenmiş bir fetüs taşıma riski taşıyan çiftler dâhil edilmiş.

Yöntem olarak, daha önce babadan gelen bir β-talasemi mutasyonunu aktarıldığı belirlenen 49 örnek, iç içe geçmiş polimeraz zincir reaksiyonu ve ardından sekanslama kullanılarak çoğaltılmış. Fetüsün, yeni varyant veya mutant annesel aleli miras almış olarak sınıflandırılması için, GMD kullanılmış.

Bulgularda 48/49 (%98.0) örnekte anneye ait alelin kalıtımı için bir sınıflandırma elde edilmiş. 44/48 örnekte (%91,7) uyumlu görülmüş. Maternal β-talasemi mutasyonlarının kalıtımının saptanmasına yönelik GMD analizinin klinik kullanım potansiyeli ekonomik olduğu vurgulanmıştır. Maternal β-talasemi mutasyonlarının kalıtımının saptanmasına yönelik RMD'nin klinik kullanım potansiyeli olduğu sıralı yaklaşımın diğer tek gen bozukluklarına da uygulanabilir olacağı vurgulanmıştır **(39).**

## NIPT VE IPT YÖNTEMLERİNİ KARŞILAŞTIRMA

Bu çalışmada, Hb Bart hidrops fetalis riski taşıyan gebe kadınlarda fetal genotipi belirlemek için, cf-DNA, hedef yakalamalı dizileme ve genotipleme geliştirmek amaçlanmış. Toplamda 30 hastaneden 192.173 çift çalışmaya dâhil edilmiş, 878 çift de (hamile kadınlar ve eşleri) Güneydoğu Asya tipi (-/αα) α-talasemi taşıyıcılığı tespit edilmiş. NIPT ve Invazif Prenatal Tanı (IPT) uygulanmış. IPT da, koryonik villus, amniyosentez veya kordosentez ile alınan örnekler Gap PCR ile değerlendirilmiş.

Sonuç olarak, noninvaziv yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98,81 ve %94,72, eğitim setinde ise sırasıyla %100 ve %99,31 olduğu bulunmuş. Ayrıca, Güneydoğu Asya taşıyıcılı anne örneğinin tamamını ve T13, T18 ve T21'de %100 duyarlılık ve %99,89 özgüllükle tanı konmuş. Yöntemin, bir tüp kan örneğinde hem α-talaseminin genotiplemesi ve kromozomdaki fetal anöploidilerin erken taranması konusunda önemi vurgulanmıştır **(40).**

Bu çalışmada, maternal (cf-DNA) paternal kalıtsal beta-talasemi mutasyonlarının, alel spesifik amplifikasyon dirençli mutasyon sistemi (ARMS) gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) kullanılarak geleneksel IPT karşılaştırılması amaçlanmış. Beta talasemi hasta çocuk öyküsü olan toplam 26 çift seçilmiş, rutin CVS ile cf-DNA örnek sonuçları karşılaştırılmış. Bulgularda, konvansiyonel PCR testine göre, 26 çiftten 13'ünün homozigot mutasyonlu beta-talasemi taşıyıcısı olduğu, 13 çiftin ise heterozigot mutasyonlu taşıyıcı olduğu belirlenmiş.

NIPT'yi değerlendirmek için ayrıca, farklı mutasyon paternlerine sahip çiftler arasındaki 13 hamile kadının cf-DNA'sı, babadan kalıtılan mutasyonları saptamak amacıyla alele özgü ARMS RT-PCR ile analiz edilmiş. Konvansiyonel PCR ile karşılaştırıldığında 11 olguda (%84,6) başarılı bir şekilde eşleşirken, iki olgunun (%15,4) konvansiyonel IPT ile uyumu bulunmamış. Sonuç olarak, bu çalışmada, alele özgü ARMS RT-PCR ile anneden alınan cf-DNA'yı kullanan NIPT, babadan kalıtılan mutant alelleri taramak ve testin babadan kalıtım açısından negatif olacağı invaziv prosedürlerden hamile kadınları dışlamak için uygun olabilir. Bununla birlikte, anne plazmasında düşük miktarda fetal DNA sınırlayıcı bir faktördür ve geleneksel IPT ile tam uyum sağlamak üzere fetal cf-DNA'nın zenginleştirilmesi için daha fazla iyileştirme yapılması gerektiği vurgulanmış **(41).**

Yeniden sıralama teknolojisi (cSMART) kullanılarak β-talasemi için NIPT in klinik uygulanabilirliğini değerlendirmek amacı ile 102 hamile Çinli çift çalışmaya dâhil edilmiş. Gebelikler geleneksel IPD kullanılarak yönetilmiş. Retrospektif olarak, fetal genotiplemeye yönelik cSMART performansını değerlendirmek için arşivlenmiş gebelik plazma örnekleri DNA'sını NIPT ile değerlendirilmiş. Bulgular olarak, İnvaziv prenatal tanı ile, 29 etkilenmiş homozigot veya bileşik heterozigot, 54 heterozigot ve 19 normal homozigot tanımlanmış. IPD sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, 102 fetüsün 99'u (%97) NIPT tetkikinde aynı bulunmuş. Genel olarak, NIPT testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 (%95 CI %88,06-100,00) ve %97,26 (%95 CI %90,45-99,67) bulunmuş. Bu çalışma, β-talasemi için cSMART bazlı NIPT testinin hamile hemoglobinopatili taşıyıcı çiftler için IPD'ye alternatif olarak potansiyel klinik faydaya sahip olduğunu gösterilmiştir **(42).**

Sonuç olarak; talasemi ve anormal hemoglobinlerin bugün bilinen 1866 varyantına her gün yeni varyantlar eklenmektedir. Bu kadar geniş moleküler varyasyonları tanımlamak için, konvansiyonel ve

moleküler genetik tanı yöntemleri yanında 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.

YND yöntemleri, toplum taramalarında, prenatal dönmede, preimplantasyon genetik tanı ve girişimsel olmayan doğum öncesi tanıda yeni teknikler ile birlikte hemoglobinopatilerin tanısında ve önlenmesinde çok önemli yer tutmaktadır.

## KAYNAKÇA


1. Canatan D. α, β, δ ve γ talasemiler ve ilişkili durumlar . Hemoglobinopati Tanısı (Çeviri Editörü: Karakaş Z.) Barbara J. Bain : Diagnosis of Hemoglobinopahy Third Edition, 2020 John Wiley & Sons Ltd. sayfa 85-184
2. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of α-thalassemia Blood Cells Mol Dis.2018;70:43-53.
3. Cao A and Galanello, R. Beta-thalassemia. Genet Med.2010:12(2):61–76.
4. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et.al. Molecular genetics of β -thalassemia: a narrative review. Medicine 2021; 100:45(e27522).
5. 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.
6. 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.
7. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates.. Cold Spring Harb Perspect Med.. 2013 Mar 1;3(3):a011858. doi: 10.1101/ cshperspect.a011858.
8. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen F, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia Front Mol Biosci. 2020; 7:74. doi: 10.3389/fmolb.2020.00074. eCollection 2020.
9. Shang X, Peng Z, Ye Y, et. al. Rapid Targeted Next-Generation Sequencing Platform for Molecular Screening and Clinical Genotyping in Subjects with Hemoglobinopathies EBio Medicine. 2017; 23:150-159.
10. Russo R, Marra R, Rosato BE, Iolascon A, Andolfo I. Genetics and Genomics Approaches for Diagnosis and Research Into Hereditary Anemias. Review Front Physiol. 2020; 11:613559.
11. Beck TF, James C. Mullikin JC and Biesecker LG. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. Clinical Chemistry (2016) 62:(4)647–654.
12. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia Front Mol Biosci. 2020 May 27; 7:74. doi: 10.3389/fmolb.2020.00074. eCollection 2020.
13. Achour A, Koopmann TT, Baas F et.al.The Evolving Role of Next-Generation Sequencing in Screening and Diagnosis of Hemoglobinopathies. Front Physiol. 2021 Jul 27; 12:686689. doi: 10.3389/fphys.2021.686689. eCollection 2021.
14. Xu R, Li H, Yi S.et.al. Identification of a novel 10.3 kb deletion causing α0-thalassemia by third-generation sequencing: Pedigree analysis and genetic diagnosis. Clin Biochem. 2023 Mar; 113:64-69. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.12.018. Epub 2023 Jan 4.
15. Zhou QM, Jiang F, Xu J. High accuracy of single-molecule real-time sequencing in detecting a rare α-globin fusion gene in carrier screening population. Ann Hum Genet. 2023 Mar;87(1-2):9-17. doi: 10.1111/ahg.12486. Epub 2022 Nov 1.
16. Yin ZZ, , Yao J Wei FX et al. Targeted Next-Generation Sequencing Reveals a Large Novel β-Thalassemia Deletion that Removes the Entire HBB Gene. Hemoglobin. 2022 Sep;46(5):290-295. doi: 10.1080/03630269.2022.2145964. Epub 2022 Nov 22.
17. Clark BE, Shooter C,Smith F et.al. Next-generation sequencing as a tool for breakpoint analysis in rearrangements of the globin gene clusters. Int J Lab Hematol.. 2017 May;39 Suppl 1:111-120. doi: 10.1111/ijlh.12680.
18. Rizzuto V, Koopmann TT, Blanco-Álvarez A,. Usefulness of NGS for Diagnosis of Dominant Beta-Thalassemia and Unstable Hemoglobinopathies in Five Clinical Cases. Front Physiol. 2021 Feb 5; 12:628236. doi: 10.3389/fphys.2021.628236. eCollection 2021.
19. Zhao J, Li J, Qiaohong Lai Q et.al. Combined use of gap-PCR and next-generation sequencing improves thalassaemia carrier screening among premarital adults in China. J Clin Pathol. 2020 Aug;73(8):488-492. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206339. Epub 2020 Jan 24.
20. Tan M, Lu S, Wu LS et.al.Application of Next Generation Sequencing to Screen the Neonatal Thalassemia Genes. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2015 Oct;23(5):1404-9. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.05.035.
21. Cao Y, Ha SY, So CC et.al. NGS4THAL, a One-Stop Molecular Diagnosis and Carrier Screening Tool for Thalassemia and Other Hemoglobinopathies by Next-Generation Sequencing. J Mol Diagn.

2022 Oct;24(10):1089-1099. doi: 10.1016/j.jmoldx.2022.06.006. Epub 2022 Jul 19.
22. Fan DM,Yang X, Huang LM et.al.Simultaneous detection of target CNVs and SNVs of thalassemia by multiplex PCR and next generation sequencing Mol Med Rep. 2019 Apr;19(4):2837-2848. doi: 10.3892/mmr.2019.9896. Epub 2019 Jan 24.
23. Zhang H, Li C, Li J et.al. Next-generation sequencing improves molecular epidemiological characterization of thalassemia in Chenzhou Region, P.R. China J Clin Lab Anal.2019 May;33(4):e22845. doi: 10.1002/jcla.22845. Epub 2019 Feb 27.
24. 23.Lam TT, Nguyen DT, Le QT et.al Combined Gap-Polymerase Chain Reaction and Targeted Next-Generation Sequencing Improve α- and β-Thalassemia Carrier Screening in Pregnant Women in Vietnam. thal).Hemoglobin.2022 Jul;46(4):233-239. doi: 10.1080/03630269.2022.2096461. Epub 2022 Aug
25. Shang X, Peng Z, Ye Y et.al. Rapid Targeted Next-Generation Sequencing Platform for Molecular Screening and Clinical Genotyping in Subjects with Hemoglobinopathies EBioMedicine. 2017 Sep; 23:150-159. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.08.015. Epub 2017 Aug 17.
26. Wang K, Dang YH, Li ZL et.al. Clinical Significance of Screening Thalassemia with High- Throughput Sequencing. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2019 Aug;27(4):1220-1226. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.04.037.
27. He F, Zhou W, Cai R et.al. Systematic assessment of the performance of whole-genome amplification for SNP/CNV detection and β-thalassemia genotyping. J Hum Genet. 2018 Apr;63(4):407-416. doi: 10.1038/s10038-018-0411-5. Epub 2018 Feb 13.
28. Wu H, Chen D, Zhao Q et.al. Long-read sequencing on the SMRT platform enables efficient haplotype linkage analysis in preimplantation genetic testing for β-thalassemia. J Assist Reprod Genet. 2022 Mar;39(3):739-746. doi: 10.1007/s10815-022-02415-1. Epub 2022 Feb 9.
29. Erlich HA, López-Peña C, Carlberg KT et.al. Noninvasive Prenatal Test for β-Thalassemia and Sickle Cell Disease Using Probe Capture Enrichment and Next-Generation Sequencing of DNA in Maternal Plasma J Appl Lab Med. 2022 Mar 2;7(2):515-531. doi: 10.1093/jalm/jfab118.
30. Wang W,Yuan Y, Zheng H et.al. A Pilot Study of Noninvasive Prenatal Diagnosis of Alpha- and Beta-Thalassemia with Target Capture Sequencing of Cell-Free Fetal DNA in Maternal Blood Genet Test Mol Biomarkers. 2017 Jul;21(7):433-439. doi: 10.1089/gtmb.2016.0411. Epub 2017 May 24.
31. Zhang J, Li J, Saucier JB, et.al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA.Nat Med. 2019 Apr;25(4):701-702. doi: 10.1038/s41591-019-0391-9.
32. Yang X, Ye Y, Fan D et.al. Non invasive prenatal diagnosis of thalassemia through multiplex PCR, target capture and next generation sequencing. Mol Med Rep.. 2020 Aug;22(2):1547-1557. doi: 10.3892/mmr.2020.11234. Epub 2020 Jun 15.
33. Papasavva T, J van Ijcken WF, Kockx CEM et.al. Next generation sequencing of SNPs for non-invasive prenatal diagnosis: challenges and feasibility as illustrated by an application to β-thalassaemia. Eur J Hum Genet. 2013 Dec;21(12):1403-10. doi: 10.1038/ejhg.2013.47. Epub 2013 Apr 10.
34. Xiong L, Barrett AN, Hua R. Non-invasive prenatal diagnostic testing for β-thalassaemia using cell-free fetal DNA and next generation sequencing. Prenat Diagn.. 2015 Mar;35(3):258-65. doi: 10.1002/pd.4536. Epub 2014 Dec 29.
35. D'Souza E, Sawant PM,Nadkarni AH et.al. A Gorakshakar, K Ghosh, Detection of fetal mutations causing hemoglobinopathies by non-invasive prenatal diagnosis from maternal plasma.J Postgrad Med. 2013 Jan-Mar;59(1):15-20. doi: 10.4103/0022-3859.109483.
36. D'Aversa E, Breveglieri G, Boutou E et.al. Droplet Digital PCR for Non-Invasive Prenatal Detection of Fetal Single-Gene Point Mutations in Maternal PlasmaAffiliations expand. Int J Mol Sci. 2022 Mar 4;23(5):2819. doi: 10.3390/ijms23052819.
37. Shafei N, Hakhamaneshi MS, Houshmand M et.al. Diagnostic Value of Non-Invasive Prenatal Screening of β-thalassemia by Cell Free Fetal DNA and Fetal NRBC. Curr Mol Med. 2019;19(2):105-111. doi: 10.2174/1566524019666190226124135.
38. Campen JV,Silcock L,Yau S et.al. A novel non-invasive prenatal sickle cell disease test for all at-risk pregnancies Br J Haematol. 2020 Jul;190(1):119-124. doi: 10.1111/bjh.16529. Epub 2020 Feb 25.
39. Xiong L Barrett AN, R Hua R et.al. Non-invasive prenatal testing for fetal inheritance of maternal β-thalassaemia mutations using targeted sequencing and relative mutation dosage: a feasibility study BJOG. 2018 Mar;125(4):461-468. doi: 10.1111/1471-0528.15045. Epub 2018 Jan 9.
40. Yang J, Peng CF, Qi Y et.al.Noninvasive prenatal detection of hemoglobin Bart hydrops fetalis via maternal plasma dispensed with parental haplotyping using the semiconductor sequencing platform. Am J Obstet Gynecol. 2020 Feb;222(2):185.e1-185.e17. doi: 0.1016/j.ajog.2019.07.044. Epub 2019 Aug 5.
41. Afzal M, Naeem MA, Ahmed S et al. Noninvasive prenatal testing of beta-thalassemia for common

Pakistani mutations: a comparative study using cell-free fetal DNA from maternal plasma and chorionic villus sampling Hematology.2022 Dec;27(1):353-359. doi: 10.1080/16078454.2022.2045052.

42. Lv W, Linpeng S, Liang D, et.al. Noninvasive pre-natal diagnosis for pregnancies at risk for β-thalassaemia: a retrospective study. BJOG.2021 Jan;128(2):448-457. doi: 10.1111/1471-0528.16295. Epub 2020 May 28.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Duran Canatan
Pediatrik Hematoloji ve Genetik Uzmanı
Antalya Bilim Üniversitesi- Antalya – Türkiye
Mail. duran.canatan@Antalya.edu.tr
durancanatan@gmail.com

# TALASEMİDE YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

*Antonis Kattamis*
*Thalassemia Unit, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens*
*The 'Aghia Sophia' Children's Hospital European Reference Network- EuroBloodNet Center,*
*Athens, Greece*

## ÖZET

Son yıllarda talasemi hastalarının hematolojik durumunun iyileştirilmesine odaklanan farklı ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. Bu ajanlar talasemide rol oynayan patogenetik mekanizmaların farklı yönlerini hedef almaktadır. Luspatercept, etkisiz eritropoezi hedefleyen sınıfındaki ilk farmasötik ajan olarak pazarlanmak üzere onaylandı. Transfüzyona bağımlı talasemide transfüzyon yükünü azaltabildiği ve transfüzyona bağımlı olmayan hastalarda hemoglobin düzeylerini iyileştirebildiği gösterilmiştir. Diğer ajanlar klinik gelişimlerinin ileri aşamalarındadır. Piruvat kinazın allosterik aktivatörleri, orak hücreli anemi ve talasemi dâhil olmak üzere hemoglobinopatisi olan hastalarda büyük umutlar vaat ediyor. Bozulmuş demir metabolizmasını hedef alan farklı ajanlar üzerinde çalışıldı ancak şu ana kadar elde edilen sonuçlar, klinik öncesi olumlu sonuçlara dayanan ilk beklentileri doğrulamadı.

**Anahtar Kelimeler:** yeni ajanlar, talasemi, luspatersept, piruvat kinaz

## GİRİŞ

Talaseminin patogenezi karmaşıktır ve belirgin α/β-globin zinciri dengesizliğini, yaygın etkisiz eritropoezi, hemoliz artışı ve demir regülasyonu bozukluğunu kapsar. Son yıllarda talasemi patogenezinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Tüm bu yeni bilgiler, yeni farmasötik ajanların geliştirilmesine yönelik birçok girişimde aktarılmıştır. Bu ajanlar, bozulmuş eritropoietik gelişimin farklı aşamalarını ve talasemik kırmızı kan hücrelerinin artan hemolitik duyarlılığını hedef alır. Bu bölümde, geliştirilen ve çok yakın gelecekte talaseminin tedavi şeklini değiştirecek olan yeni ajanları gözden geçireceğiz[1].

## ETKİSİZ ERİTROPOEZİ İYİLEŞTİREN AJANLAR

Çalışmalar, aktivin reseptörü IIB'nin (ActRIIB) ligandlarının, esas olarak dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) moleküllerinin, eritropoietin'den bağımsız olarak geç dönem eritrosit öncüllerinin farklılaşmasının modüle edilmesinde rol oynadığını göstermiştir. ActRIIB'nin ligand tuzakları kullanılarak bloke edilmesi, β-talasemik farelerde hematolojik indekslerde, kemik iliği yoğunluğunda ve splenomegalide iyileşmeye yol açtı. Bu tuzakların β-talasemide tam etkilerini gösterdiği mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu ligand tuzakları sınıfının ilki; insan immünoglobulin G1 fragmanı kristalize edilebilir alanına bağlı insan ActRIIB'nin hücre dışı alanının değiştirilmiş bir formundan oluşan bir rekombinant füzyon proteini olan Luspatercept'tir. Luspatercept, transfüzyona bağımlı β-talasemik (TBT) hastalarda Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir 'BELIEVE' çalışmasında değerlendirildi.

BELIEVE (NCT02604433) çalışmasının sonuçları, birden fazla parametrede önemli klinik fayda gösterdi; 13-24. haftalar sırasında transfüzyon yükünde başlangıca göre ≥%33 azalma olan birincil sonlanım noktasına luspatersept ile tedavi edilenlerde Plasebo ile tedavi edilen hastaların yüzdesi %21,4'te ulaşıldı. [2, 3]. Genel olarak, araştırmanın ilk 24 haftasında Luspatersept grubundaki ortalama transfüzyon yükü değişiklikleri -2,20 RBC ünitesi iken, plasebo grubundaki +0,72 üniteydi. Değişim heterojendi ve daha az şiddetli genotiplere sahip hastalarda daha belirgindi [4, 5]. Uzatma fazı denemesinden elde edilen sonuçlar, transfüzyon yükünde sürekli bir azalma olduğunu göstermiştir. Herhangi bir 12 haftalık aralıkta hem sonlanım noktaları için

≥%33 hem de ≥%50 azalma için tüm popülasyonla karşılaştırıldığında β0/β0 hastalarda transfüzyon yükünde benzer değişiklikler gözlendi ve splenektomili hastalarda daha güçlü bir yanıt gösterildi [4 , 6]. Luspatercept'in güvenlik profili yönetilebilir düzeydeydi; başlıca yan etkiler kemik ağrısı, artralji, baş dönmesi, hipertansiyon ve hiperürisemiydi. Dikkat çekici bir şekilde, plasebo ile tedavi edilen hastalardaki %0,9'a kıyasla hastaların %3,6'sında klinik olarak doğrulanmış bir tromboembolik olay yaşanırken, ekstramedüller hematopoietik bölgelerde de nadiren bir artış gözlendi ve bu durum yakın takip ihtiyacını vurgulamaktadır [2].

BEYOND çalışmasının sonuçlarına göre Luspatercept'in transfüzyona bağlı olmayan β-talasemide (TBOT) de etkili olduğu gösterilmiştir [7]. BEYOND (NCT03342404), NTDT'li 145 yetişkin (≥18 yaş) hastada luspaterseptin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren faz 2, çift kör, randomize (2:1), plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır. Deneme , Transfüzyon olmadığında, 13-24. Hafta aralığında 12 hafta boyunca luspatersept kolundaki hastaların 74/96'sının (%77,1) ve plasebo hastalarının 0/49'unun ortalama hemoglobin seviyesinde başlangıca göre 12 g/dL'lik sürekli bir artış olarak tanımlanan eritroid yanıtı elde etmesiyle birincil sonlanım noktasına ulaştı. Luspatersept grubundaki 50 (%52,1) hastanın ortalama hemoglobin artışı en az ≥1,5 g/dL idi. Hiçbir hastada tromboembolik olay gelişmemesi dikkat çekiciydi [8, 9].

Luspatercept (Reblozyl®) şu anda düzenli kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren yetişkin β-talasemi hastalarında anemi tedavisi (2019'da ABD Gıda ve İlaç İdaresi -FDA ve 2020'de Avrupa İlaç Ajansı - EMA) ve TBOT ile ilişkili anemisi olan yetişkin hastaların tedavi için onaylanmıştır. (EMA, Mart 2023). Her 3 haftada bir deri altı olarak 1 mg/kg Vücut Ağırlığı (B.W.) başlangıç dozunda uygulanır ve bu doz 1.25 mg/kg B.W'ye kadar titre edilebilir. Luspatercept kullanımına ilişkin yaşamsal rahatlama verileri yavaş yavaş toparlanmaktadır. Bu veriler, bir çalışmanın klinik ortamı dışında seçilmemiş TBT hastalarında etkinlik ve toksisite profilini oluşturmak için gereklidir. Devam eden çalışmalar, talasemili pediatrik hastalarda ve transfüzyon dâhil ve transfüzyona bağımlı olmayan α-talasemili hastalarda kullanımını değerlendirmektedir.

Talasemide artan eritropoietin seviyeleri, JAK2-STAT5 yolu sinyallemesi yoluyla eritroblast proliferasyonunu tahrik eder. Klinik öncesi çalışmalarda JAK2 inhibisyonu, talasemi hastalarında splenomegalide iyileşme ile sonuçlanmıştır [10]. 30 TBT hastası üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, bir JAK1/2 inhibitörü olan Ruxolitinib ile tedavi, dalak boyutunda sürekli bir azalmayla sonuçlanmıştır, ancak transfüzyon öncesi hemoglobin seviyelerinde veya transfüzyon gereksinimlerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu nedenle talasemi için bu ilacın daha da geliştirilmesi planlanmamaktadır [11].

## GLOBİN ZİNCİR DENGESİZLİĞİNİ İYİLEŞTİRECEK AJANLAR

γ-globin ekspresyonunun farmakolojik yeniden aktivasyonu, azalmış β-globin üretiminin yerini alabilir ve β-talasemide globin zincir dengesizliğini iyileştirebilir. Talidomid, antiinflamatuar, antianjiyogenik ve immünomodülatör etkilere sahip, aynı zamanda tam olarak anlaşılamayan mekanizmalar yoluyla fetal hemoglobin üretimini de artıran, oral sentetik bir glutamik asit türevidir. Çeşitli vaka serileri ve küçük kohort çalışmaları, bilinen teratojenisite dışında yönetilebilir bir toksisite profili ile bazı klinik faydalar ortaya koymuştur. İlacın güvenliğini ve etkinliğini daha iyi anlamak için randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır, ancak özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda tedavide bir rolü olabilir [12, 13].

## HEMOLİZİ AZALTACAK AJANLAR

Talasemik kırmızı kan hücreleri (RBC), metabolik oksidatif stresi önemli ölçüde arttırmıştır, bu da hemolizin artmasına ve erken hücre ölümüne yol açmaktadır. Eritrositik ATP seviyelerinin arttırılması, artan hücre içi enerji taleplerini dengeleyecek ve talasemik eritrositlerin hassasiyetini azaltacaktır. Piruvat kinazın allosterik aktivatörü olan mitapivat'ın, klinik öncesi talasemi modellerinde eritrositik ATP düzeylerini arttırdığı ve hem etkisiz eritropoezi hem de RBC sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir [14]. Yakın zamanda, TBOTi ve hemoglobin düzeyi ≤10 g/dL olan 20 yetişkinde mitapivatla ilgili, ≥1,0 g/dL'lik bir hemoglobin artışı sağlamanın güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren açık etiketli, çok merkezli, faz 2 bir mitapivat çalışmasından elde edilmiştir. On altı (%80) hastada erit-

roid yanıtı vardı (α-talasemide 5/5 ve β-talasemide 11/15) [15]. Mitapivat şu anda TBT (ENERGIZE-T, NCT04770779) veya TBOT (ENERGIZE-NCT04770753) için faz 3 klinik çalışmalarda incelenmektedir. İkinci bir piruvat kinaz aktivatörü olan Etavopivat'ın kullanıldığı bir faz 2 klinik deney de şu anda devam etmektedir (NCT04987489) [16]

## BOZULMUŞ DEMİR METABOLİZMASINI İYİLEŞTİREN AJANLAR

Esas olarak karaciğerde üretilen Hepsidin, demir homeostazisinin ana düzenleyicisi olarak görev yapar. Hepsidin demir emilimini, dolaşımını ve kullanılabilirliğini azaltır. Talasemide demir homeostazisi bozulur ve hepsidin düzeyleri demir yüküne göre uygunsuz derecede düşük olur. Talasemik fare modellerinde, demir homeostazisini yeniden sağlaması için hepsidin düzeylerini artırarak veya esas olarak hücresel demir taşıyıcısı ferroportini bloke ederek demir şelasyonuna müdahale etmeden splenomegaliyi kısıtladığı ve eritropoezi ve anemiyi iyileştirdiği gösterilmiştir [17-23]. Demir düzensizliğini hedef alan farklı ajanlar değerlendirilmiş veya değerlendirilmektedir. Sentetik insan hepsidin LJPC-401 ile yapılan çalışmalar, TBT hastalarında kardiyak siderozun azalmasına ilişkin iyimser bir son noktaya ulaşamadı. Hepsidin mimetik PTG-300'ün kullanımı, TDT'de demir parametrelerinin uzun süreli baskılanmasını gösterdi, ancak çalışmalar faz 2'den sonra ilerlemedi [24]; çünkü hepsidinin deri altı enjeksiyonu, dozdan 8 saat sonra serum demir seviyelerinde bir düşüşe neden oldu, ancak 48 saat içinde başlangıç seviyelerine döndü ve hatta bundan sonra toparlandı. Klinik çalışmalar şu anda metaloproteaz olan transmembran serin proteaz 6'yı (TMPRSS6) hedefleyerek hepatik hepsidin üretimini indükleyen iki ligand konjuge ajanı, bir anti-sens oligonükleotidi (IONIS-TMPRSS6-LRx) ve küçük bir interfere edilen RNA'yı (SLN124) değerlendirmektedir. [17-23]. Özgün hücresel demir taşıyıcısı ve hepsidin reseptörü olan ferroportini hedef alan oral ajan (VIT-2763) ile de çalışmalar devam etmektedir [17-23, 25]. Bu sınıftaki ajanlardan elde edilen ilk gözlemler, talasemi hastalarının hematolojik durumunda dramatik bir değişikliğe yol açabilecek güçlü bir etkinlik önermemektedir.

## SONUÇLAR

Talasemi hastalarına yönelik tedavi seçenekleri son yıllarda önemli ölçüde gelişmiştir. Hastalığın patogenezinin anlaşılması yeni tedavilerin geliştirilmesine yol göstermektedir. Lusparercept klinik uygulamaya giren ilk yeni ajandır ve talasemi hastalarında transfüzyon yükünde ve anemide iyileşmeye yol açabilir. Diğer ajanlar şu anda farklı gelişim aşamalarındadır. Bununla birlikte, bu yeni ajanların uzun vadeli etkinliği ve güvenliği ile bu yeni tedaviler için evrensel erişilebilirliğe ulaşmanın yolları hakkındaki veriler büyük önem taşımaktadır. Talasemi tedavisinin geleceği daha parlak görünüyor.

## KAYNAKÇA


1. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 2022; 399: 2310-2324.
2. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 2020; 382: 1219-1231.
3. Cappellini MD, Taher AT, Piga A et al. Health-Related Quality of Life Outcomes for Patients with Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia Treated with Luspatercept in the Believe Trial. Blood 2020; 136: 8-9.
4. Taher AT, Viprakasit V, Hermine O et al. Sustained Reductions in Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden and Events in β-Thalassemia with Luspatercept: Longitudinal Results of the Believe Trial. Blood 2020; 136: 45-46.
5. Cappellini MD, Hermine O, Piga A et al. Assessment of response to luspatercept by β-globin genotype in adult patients with β-thalassemia in the BELIEVE trial Hemasphere 2020; 4: 108
6. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al. Longitudinal Effect of Luspatercept Treatment on Iron Overload and Iron Chelation Therapy (ICT) in Adult Patients (Pts) with β-Thalassemia in the Believe Trial. Blood 2020; 136: 47-48.
7. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. Blood 2019; 133: 1279-1289.
8. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al. The BEYOND study: results of a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of luspatercept in adult patients with non-transfusion dependent beta-thalassemia. Hemasphere 2021; 5: 1.

9. Musallam KM, Taher AT, Kattamis A et al. Profile of Luspatercept in the Treatment of Anemia in Adults with Non-Transfusion-Dependent beta-Thalassemia (NTDT): Design, Development and Potential Place in Therapy. Drug Des Devel Ther 2023; 17: 1583-1591.
10. Libani IV, Guy EC, Melchiori L et al. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. Blood 2008; 112: 875-885.
11. Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. Blood 2018; 131: 263-265.
12. Chandra J, Parakh N, Sidharth et al. Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. Indian Pediatr 2021; 58: 611-616.
13. Nag A, Radhakrishnan VS, Kumar J et al. Thalidomide in Patients with Transfusion-Dependent E-Beta Thalassemia Refractory to Hydroxyurea: A Single-Center Experience. Indian J Hematol Blood Transfus 2020; 36: 399-402.
14. Matte A, Federti E, Kung C et al. The pyruvate kinase activator mitapivat reduces hemolysis and improves anemia in a beta-thalassemia mouse model. J Clin Invest 2021; 131.
15. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent alpha-thalassaemia or beta-thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet 2022; 400: 493-501.
16. Kattamis A. An energy booster for thalassaemic red blood cells. Lancet 2022; 400: 470-471.
17. Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C et al. The Oral Ferroportin Inhibitor VIT-2763 Improves Erythropoiesis without Interfering with Iron Chelation Therapy in a Mouse Model of beta-Thalassemia. Int J Mol Sci 2021; 22.
18. Manolova V, Nyffenegger N, Flace A et al. Oral ferroportin inhibitor ameliorates ineffective erythropoiesis in a model of beta-thalassemia. J Clin Invest 2019; 130: 491-506.
19. Casu C, Oikonomidou PR, Chen H et al. Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by beta-thalassemia and polycythemia vera. Blood 2016; 128: 265-276.
20. Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF et al. Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in beta-thalassemic mice. J Clin Invest 2010; 120: 4466-4477.
21. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK et al. An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe(-/-) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia. Blood 2013; 121: 1200-1208.
22. Casu C, Aghajan M, Oikonomidou PR et al. Combination of Tmprss6- ASO and the iron chelator deferiprone improves erythropoiesis and reduces iron overload in a mouse model of beta-thalassemia intermedia. Haematologica 2016; 101: e8-e11.
23. Aleku M, Chivers S, Gille H et al. Non-clinical safety of sln124, a GalNAC conjugated 19-mer double-stranded sirna targeting TMPRSS6 facilitating evaluation in clinical studies. Hemasphere 2021; 5: 391.
24. Lai A, Voskaridou E, Flevari P et al. A hepcidin mimetic, PTG-300, demonstrates pharmacodynamic effects indicating reduced Iron availability in transfusion-dependent beta-thalassemia subjects. Hemasphere 2020; 4: 110.
25. Porter J, Taher A, Viprakasit V et al. Oral ferroportin inhibitor vamifeport for improving iron homeostasis and erythropoiesis in beta-thalassemia: current evidence and future clinical development. Expert Rev Hematol 2021; 1-12.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Antonis Kattamis
Thalassemia Unit, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens.
The 'Aghia Sophia' Children's Hospital European Reference Network- EuroBloodNet Center,
Athens, Greece
Mail: ankatt@med.uoa.gr

## BÖLÜM 12

# KÖK HÜCRE NAKLİ VE GEN NAKLİ

# TALASEMİDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

*Prof. Dr. Alphan Küpesiz, Doç. Dr. Funda Tayfun Küpesiz*
*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji Onkoloj BD*
*Antalya-Türkiye*

## ÖZET

Talasemi majör tanılı hastalarında son yıllarda olagelen gelişmelerle beraber yaşam süreleri uzamıştır. Ancak yaşam kalitelerinde ki artış sınırlı kalmıştır. Ellili yaşlarına ulaşabilecek hastalar hâlen hastaneye ve transfüzyona bağımlı olarak hayatlarına devam etmeleri zorunludur. Küratif tek tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre naklidir. Nakil sürecinde destekleyici bakım ve tedavi protokollarının güncellenmesi ile morbidite ve mortalite oranlarında belirgin düşüşler gerçekleşmiştir. Ülkemizde 1300'ü aşan sayıda gerçekleşen nakil bildirilmektedir. Bu bölümde talasemi hastalarında kök hücre nakliyle ilgili bölüm bildirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** talasemi, kök hücre nakli

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler içinde sık olarak görülen talasemiler pek çok ülke için ciddi bir halk sağlığı problemidir. Transfüzyon desteği ve şelasyon tedavileri ile yaşamlarını sürdüren bu hastalar için gen tedavisine kadar uzanan tedavi yelpazesi içinde hastaların ulaşabildiği ve sağlık otoritelerinin de destekleyebildiği en yaygın küratif tedavi seçeneği allojenik hematopoetik kök hücre (HKHN) naklidir. Talasemi için daha dünya çapında 3000'den fazla allojenik HKHN'nin yapıldığı bildirilmiştir[2]. Nakil deneyiminin artması ve modern nakil yaklaşımları HKHN sonuçlarının iyileşmesini sağlamıştır. Hastalar için uzun dönem yaşam beklentisinin elde edilmesiyle birlikte yaşam kalitesinin iyileştirilmesi odak noktası olmaya başlamıştır.

## NAKİL ÖNCESİ RİSK FAKTÖRLERİ

Talasemi hastalarında kemik iliği nakil sonuçlarının; hastanın HKHN`ne girdiği zamandaki yaşı ve hastalık durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pesaro grubu 17 yaşından küçük pediatrik hastalar için tanımlanan üç bağımsız prognostik faktör (hepatomegali, karaciğerin fibrozis durumu ve hastaların etkin bir şelasyon tedavisi alma durumu) ile nakil sonuçlarını öngören bir skorlama sistemi geliştirdi [3, 4].Bu risk faktörlerine göre hastalar; Tablo 1`de gösterildiği gibi üç risk grubunda değerlendirilir. Kapsamlı Pesaro deneyimi, gösterdi ki talasemisiz bir sağkalım (TFS) sınıf 1,2 ve 3 grubuna ait hastalar için sırasıyla %85 -90, %80 ve %65-70 iken nakille ilişkili ölüm olasılığı (TRM) sınıf 1'den sınıf 3'e doğru giderek artmaktadır.

Pesaro sınıflandırması, nakil öncesi yeterli şelasyon tedavisi alan çocuklarda doğrulanmıştır. Mathews ve arkadaşları nakil öncesi etkin şelasyon tedavisi alamayan çocuklar için; nakil sonuçlarını etkileyen yeni prognostik faktörler (hasta yaşı ve karaciğer boyutu) belirleyerek Pesaro sınıflamasında yüksek riskli bir alt grup tanımladılar[1]. EuropeanSocietyfor Blood and MarrowTransplantation (EBMT) grubu 2000-2010 yılları arasında 1493 nakil yapılmış talasemi hastalarını analiz ettiğinde 14 yaşından önce nakil yapılan hastalarda genel sağkalım (GS) hızını %90`nın, talasemisiz sağkalım (TFS) hızını ise %83`ün üstünde buldu ve HKHN için ideal yaş sınırını 14 olarak belirtti [5]. Türkiye`de 25 pediatrik merkezde nakil yapılan 1469 hastanın değerlendirildiği çalışmada yedi yaşından önce KHN yapılan hastaların GS, TFS oranları anlamlı olarak daha yüksek bulundu [6].

***Tablo1.*** *Pesaro risk sınıflaması[3, 4]*

**Pesaro Risk faktörleri**

1. Hepatomegali (Kosta kenarında 2 cm'den daha fazla)
2. Hepatikfibrozis(Pre-transplant yapılan biyopsilerde)
3. Demir şelasyonu(İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve düzenli demir şelasyonu alanlar)

**Pesaro Risk Grupları**

Düşük Riskli Hastalar (Class I) : Risk faktörlerinden hiçbiri yok
Orta Riskli Hastalar (Class II) :1-2 risk faktörü olanlar
Yüksek Riskli Hastalar (Class III) :Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.
(Class III)→***Çok yüksek riskli grup*** [1]
Tipik olarak ≥ 7 yaşında ve Hepatomegali ≥ 5 cm

Çin`de hastaların karaciğer biyopsisini kabul etmemeleri nedeni ile Li ve arkadaşları Pesaro skorlamasına alternatif olarak hasta yaşı, hepatomegalinin boyutu ve serum ferritin seviyesinin prognostik belirleyiciler olarak kabul edildiği NF-08-TM sınıflamasını tanımlamışlardır[7] (Tablo 2).

***Tablo 2.*** *NF- 08- TM sınıflaması[7]*

| Grup | Ferritin (mg/L) | Hepatomegali (cm) | Yaş (Yıl) |
|---|---|---|---|
| **Düşük Risk** | <3000 | <2.5 | <4 |
| **Orta Risk** | Düşük ya da yüksek risk grubunda olmayanlar | | |
| **Yüksek Risk** | > 5000 | >4 | >8 |

## DONÖR SEÇİMİ

Allojenik HKHN uygulanan talasemi hastalarıyla ilk deneyimler, insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu kardeş donörlerde (MSD'ler) yapılan kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin kullanıldığı nakiller ile başlamış ve 1990`larda Lucarelli ve arkadaşlarının uyumlu akraba donörler (MFD) ile yaptığı nakiller ile devam etmiştir[3]. Busulfan –siklofosfamid (Bu-Cy)temelli hazırlık rejimlerinin kullanıldığı bu nakillerde Pesaro risk sınıflamasının da gözetilmesi ile GS ve olaysız sağ kalım (EFS) oranları % 90 ve % 80` lerin üzerinde seyretmiştir[3, 8].

Aile içinde uyumlu donör bulabilen hastaların yüzdesi %25 ile %30 arasında değişmektedir[9]. Akraba dışı donörler (MUD) ile yapılan ilk büyük seri La Nasa ve arkadaşlarına aittir[10]. Aynı grup yayınladıkları diğer serilerinde Bu- Cy rejimine önce tiyotepa (TT)ekleyerek ardından fludarabin (Flu)ekleyerek nakil sonuçlarındaki başarıyı iyileştirerek sürdürmüşlerdir [11, 12]. Hongeng ve arkadaşlarının MFD ve MUD nakillerde elde ettiği sonuçlar karşılaştırılabilir düzeyde idi [13]. Uygun vericisi olmayan hastalar için haploidentik nakil bir seçenek olup çalışmalarda da haploidentik HKHN sonuçları yüz güldürücüdür [14-16].

## KÖK HÜCRE KAYNAĞI

Talasemi hastalarında yapılan ilk nakillerde kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılırken MUD ile nakil yapılmasıyla birlikte periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı da başlanmıştır [9]. Li ve arkadaşları MUD ile periferik kan kök hücre kullanılarak yapılan nakil sonuçlarını sundukları çalışmalarında akut GVHH sıklığının literatürle kıyaslanabilir oranda olduğunu ifade etmiştir [7]. Alıcı ve donör arasında kilo farkının yüksek olması nedeni ile yetersiz sayıda kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanması durumunda, MUD nakillerde gönüllü bağışçıların periferik kan kök hücre toplanmasını tercih etmesi halinde kök

hücre kaynağı olarak periferik kan kök hücre kullanılabilir. Benign bir hastalık olan β-TM'de kronik GVHH riskinden kaçınmak için öncelikli tercih edilen kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Periferik kan kök hücre kullanımının da daha hızlı engraftman sağlanması, greft yetmezliği riskinin daha düşük olması gibi avantajları mevcuttur. Kök hücre kaynağı olarak ilgisiz kordon kanının kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar başarılı olsa da engraftmanın gecikmesi ve engraftman yetersizliği gibi risklerden dolayı kordon kanı kullanımı kök hücre kaynağı olarak daha geri planda kalmaktadır [2, 17].

## HAZIRLAYICI REJİM

Benign hematolojik bir hastalık olan TM'de nakil hazırlık rejimi greft yetmezliğini önlemek üzere yapılandırılmıştır. Bu hastalarda kemik iliğinin hiperplazik olması ve alloimmunizasyon varlığı nedeni ile busulfan (Bu) ve siklofosfamidi (Cy) içeren myeloablatif bir hazırlık rejimi yıllardır altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu rejimle iyi bir engraftman ve greft fonksiyonu sağlansa da toksik yan etkileri nedeni ile daha düşük toksisiteli hazırlayıcı rejim arayışı sonucunda ilaç ve doz değişiklikleri yapılmıştır. Siklofosfamidin dozunun 200 mg/kg dan 160-120 mg/kg`a düşürülmesi kardiyotoksisiteyi azaltmış ancak greft reddi sıklığını arttırmıştır. Bu nedenle Cy dozu azaltılan hastalarda greft reddini önlemek için fludarabin (Flu) ve tiotepa (TT) eklenmiştir.

Busulfanın hepatotoksisitesi yüksek olup sinüsoidal obstüksiyon sendromu açısından özellikle risk oluşturur. Treosülfan Bu 'nun yapısal bir analoğudur ve bu kadar güçlü miyeloablatif/immünosupresif aktiviteli ancak daha düşük ekstramedüller toksisiteli bir ilaçtır. Hazırlayıcı rejimde treosülfanın kullanımı, Bu'ya alternatif olarak araştırılmıştır. Ancak treosülfan kullanan hastalarda busulfan kullananlara gore mikstkimerizm riskinin daha fazla olduğu görülmüştür[14, 18].

Yapılan tedavi düzenlemeleri (Cy`deki doz azaltımı, Bu yerine treosülfan kullanılması) nakil ilişkili ölüm (TRM) oranlarını azaltarak GS ve talasemisiz sağkalımı (TFT) iyileştirmiştir.

## GVHH PROFİLAKSİSİ:

Hemoglobinopatilerde nakil sonrası yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktör GVHH'dir. GVHH profilaksisi için genellikle kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler) ve kısa süreli metotreksat (MTX) tedavisi (+1, +3, +6 ve +11 günleri) kullanılır. Siklosporin A (CsA) öncelikle bir CNI olarak kullanılır. Ancak bazı merkezlerde daha güçlü olabileceği düşünülerek takrolimus tercih edilmektedir. Talasemi hastalarında greft reddi riski ve graft-versus-host hastalığının (GVHH) zararlı etkisi göz ardı edilemez. Bu/Cy şartlandırma rejimine antitimosit globulin (ATG) ilavesiyle hem greft yetmezliği hem de GVHH insidansının düşük olduğu bildirildi [18, 19].

## NAKİL SONRASI TAKİP

### Kimerizm:

Talasemi hastalarında yapılan nakillerin yaklaşık % 10`u stabil bir mikstkimerizm ile sonuçlanır. TM hastalarında donör hemoatopoetik hücrelerin az miktarı bile yeterli eritropoezi sağlayarak hastayı transfüzyon bağımlılığından kurtarabilir [2]. Bu hastalarda mikstkimerizm oluşumuna sebep olan faktörlerin neler olduğu konusunda fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Chen ve arkadaşları 2009-2012 yılları arasında nakil yapılan 144 talasemili çocuk hastanın 38`inde mikstkimerizm ile sonuçlanan nakil verilerini analiz ettikleri çalışmalarında; daha önce yapılmış diğer çalışmalar da olduğu gibi MSD kullanımının stabil mikstkimerizm gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi[19, 20]. MSD`ler ile alıcı arasındaki minör HLA uyumunun MUD donör ve alıcı arasındaki uyuma göre daha fazladır. Bu durum immüntoleransa neden olarak alıcı hücrelerinin immün aracılı yok edilmesini engeller ve mikstkimerizme neden olabilir.

Bir diğer bağımsız risk faktörü de kullanılan hazırlayıcı rejimdir.Nakil öncesi immünsupresif tedavilerin kullanılması ile alıcı T lenfositlerinin ve alıcı antijen sunucu hücrelerin baskılanması tam kimerizm elde edilmesinde önemlidir. Chen ve arkadaşları MSD ve hazırlayıcı rejim dışında ABO grup uygun donör kullanılan ve TNC sayısının $10x10^8$/kg altında olduğu nakillerde de mikstkimerizm oranının daha yüksek olduğunu saptadı[19].

Mikstkimerizm gelişen hastalarda donör lenfosit infüzyonu (DLI )yapılmasının kimerizmi yükseltmede etkili olduğu bilinmektedir. DLI henüz hastanın hemoglobin düşüşü olmadan yani donör hücre oranı daha da düşmeden yapılırsa daha etkin görünmektedir[19, 21]. DLI yapılamayan hastalarda sitokin tedavisi ile T-reg, denditik hücreler, doğal NK hücreleri aktive ederek; alıcı ve donör hücreler arasında immun tolerans oluşturmaya dayanan IL-2 ve INF α tedavilerinin de etkinliği istenilen düzeye ulaşamamıştır[19].

## Sağkalım

Kırk yıl önceki nakil tecrübesinde busulfan ve siklofosfamid hazırlayıcı rejimin temelini oluşturmaktaydı. Bu rejim ile yapılan nakillerin genel sağkalımı %81, TS ise %75 düzeyindeydi. Transfüzyonların getirdiği yüksek alloimmünizasyon nedeniyle greft yetmezliği oranları yüksekti. Pretransplant dönemde immünosüpresyon ve myeloablatif rejimlerin geliştirilmesi gerekli olmaktaydı.

Son 30 yılda talasemide sık yapılan transfüzyon ve eklenen diğer hastalıklar gözönüne alınarak yapılan hazırlayıcı rejim değişiklikleri yapılmıştır. Buna göre en iyi sonuçlar kök hücre olarak kemik iliği kullanımı, tam uyumlu kardeş seçimi ve hastaya göre uygulanan hazırlayıcı rejim ile sağlanmaktadır. Bu şekilde yapılan nakillerde GS %90'nın ve TS %80'nin üzerinde sağlanmaktadır. Treosulfan'ın daha az toksik olması ve daha az veno oklüziv hastalığa yol açması, siklofosfamidin daha düşük dozlarda kullanılıyor olması, rejime ATG/alemtuzumab eklenmesi, fludarabin ve tiotepanın protokolda yer alması sağkalımın artışı üzerine doğrudan etkili olmuştur.

***Tablo 3.*** *Talasemi major hastalarında geçmişten günümüze KHKN özellikleri[9]*

| Zaman | Nakil özelliği | Hazırlayıcı rejim |
|---|---|---|
| 1980`li yıllar | KI<br>MSD/ MFD | Bu, Cy |
| 2004 | KI<br>MSD/ MFD | P 26 |
| 2005 | KI<br>MUD | Bu, Cy<br>Bu, Cy,TT |
| 2006 | KK/ KI/ PKH<br>MFD | Bu, Cy±ATG<br>Bu, Flu, Cy, ATG, TLI |
| 2008 | KI<br>MSD/ MFD | Treo, TT, Flu, ATG |
| 2011 | PKH (T hücre deplesyonu)<br>Haploidentik | Hidroksiüre, Azat, Bu, Flu, Cy,TT ATG, |
| 2012 | PKH<br>MUD | Hidroksiüre, Azat, Bu, Flu, Cy,TT ATG, |
| 2013 | KI<br>RD | P 26,1 |
| 2021 | PKH<br>MUD | PTIS, HU<br>Bu, Flu, Cy, TT, TBI, ATG, PTCy |

***ATG:*** *Anti timositglobin,* ***Bu****: Busulfan,* ***Cy:****Siklofosfamid,* ***Flu:****Fludarabin,* ***HU:****Hidroksiüre,* ***KI:*** *kemik iliği,* ***KK****: Kordon kanı,* ***MFD:*** *uyumlu akraba içi donör,* ***MSD:*** *Uyumlu kardeş donör,* ***MUD:*** *Uyumlu akraba dışı donör,* ***P26:*** *Protokol 26,****PKH:****Periferik kök hücre,* ***PTCy:****Posttransplantsiklofosfamid,* ***PTIS:****Pretransplantimmunsupresif,* ***TBI:*** *Total vücut ışınlaması,* ***TLI****: Total lenfosit ışınlaması*

***Treo:****Treosülfan,* ***TT:****Tiyotepa*

***Tablo 4.*** *Beta talasemi olgularında HKHN'de hazırlayıcı rejimleri tanımlayan başlıca çalışmalar*

| Yazar | Yıl | Ülke | Sayı (N) | Medyan Yaş (yıl) | Risk Grubu | Hazırlayıcı Rejimi | GVHH Profilaksisi | Kök Hücre | Verici Tipi | aGVHD I–II/ III–IV % | cGVHH % | TRM % | Greft yetmezliği | GS % | EFS % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lucarelli [3]** | 1990 | İtalya | 116 | 10.5 | I-39<br>II-36<br>III-24 | Bu 3,5 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/kg/gx4 | CSA, MTX, Cy | KI | MFD | 4.3 | 0,8 | 5.1<br>19.4<br>37.5 | 0<br>8,3<br>16 | 94<br>80<br>61 | 94<br>77<br>53 |
| **Lucarelli [8]** | 1998 | İtalya | 393 | <17 | I-121<br>II-272 | Bu 3,5 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/kg/gx4 | CSA | KI | MFD | Ø | Ø | 5<br>15 | 5<br>4 | 95<br>85 | 90<br>81 |
| **Lucarelli [8]** | 1998 | İtalya | 125 | <17 | III | Bu 3,5 mg/kg/gx4,<br>Cy 30-40 mg/kg/gx4 | CSA, MTX | KI | MFD | Ø | Ø | 19 | 33 | 78 | 54 |
| **La Nasa [10]** | 2002 | İtalya | 32 | 14 | I-4<br>II-11<br>III-17 | Bu 4 mg/kg/gx4,<br>Cy 30–50 mg/kg/gx4;<br><br>Bu 4 mg/kg/gx4,<br>TT 10 mg/kg,<br>Cy 30–50 mg/kg/gx4 | CSA, MTX | KI | MUD | 41 | 25 | 19 | 12.5 | 79 | 66 |
| **Lawson [22]** | 2003 | İngiltere | 55 | 6.4 | I-17<br>II-27<br>III-11 | Bu 3,5–4 mg/kg/gx4,<br>Cy 30–50 mg/kg/gx4,<br>± Flu ± ATG | CSA, MTX | Ø | MFD | 84/<br>15 | 16 | 5.4 | 13.2 | 94.5 | 81.8 |
| **La Nasa[11]** | 2005 | İtalya | 68 | 15 | I-14<br>II-16<br>III-38 | Bu 4 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/kg/gx4;<br><br>Bu 4 mg/kg/gx4,<br>TT 10 mg/kg,<br>Cy 50 mg/kg/gx4;<br><br>Bu 4 mg/kg/gx4,<br>TT 10 mg/kg,<br>Flu 40 mg/m$^2$/gx4 | CSA, MTX | KI | MUD | 40 | 18 | 20 | 13 | 79.3 | 65.8 |
| **Hongeng [13]** | 2006 | Tayland | 28 | 7.2 | I-15<br>II-III13 | Bu 4 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/kg/gx4 ±<br>ATG 40 mg/kg;<br><br>Bu 8 mg/kg,<br>Flu 175 mg/m$^2$,<br>Cy 50 mg/kg/gx4,<br>ATG 20 mg/kg,<br>TLI 500 cGy | CSA, TCM, MTX, MTP | KI, PKH, KK | MFD | 32/<br>11 | 14 | 14.3 | 14 | 92 | 82 |
| **Hongeng [13]** | 2006 | Tayland | 21 | 4 | I-13<br>II-III18 | Bu 4 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/kg/gx4<br>± ATG 40 mg/kg | CSA, TCM MTX | KI | MUD | 43/<br>14 | 14 | 7.1 | 14 | 82 | 71 |
| **La Nasa [12]** | 2007 | İtalya | 45 | 33 | I-14<br>II-18<br>III-13 | Bu 3,5 mg/kg/gx4<br>TT 10 mg/kg<br>Cy 50 mg/kg gx4 veya Cy 60 mg/kg/gx2;<br><br>Bu 3,5 mg/kg/gx4,<br>TT 10 mg/kg<br>Flu 40 mg/m$^2$/gx4 | CSA-MTX | KI | MUD | 44 | Ø | 13.3 | 15.6 | 86.7 | 71.4 |

| Yazar | Yıl | Ülke | Sayı (N) | Medyan Yaş (yıl) | Risk Grubu | Hazırlayıcı Rejimi | GVHH Profilaksisi | Kök Hücre | Verici Tipi | aGVHD I–II/ III–IV % | cGVHH % | TRM % | Greft yetmezliği | GS % | EFS % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **La Nasa** **[12]** | 2007 | İtalya | 53 | 12 | I-18 II-21 III-14 | Bu 3,5mg/kg/gx4, Cy 30–50mg/kg/gx4; Bu 3,5 mg/kg/gx4, TT10 mg/kg, Flu 40 mg/m$^2$/gx4 | CSA-MTX | KI | MUD | 30 | Ø | 11.3 | 15.1 | 88.7 | 73.6 |
| **Bernardo** **[18]** | 2008 | İtalya | 20 | 13 | I-7 II-4 III-9 | Treo 14 g/m$^2$/ gx3, TT 8 mg/kg, Flu 40/ mg/m$^2$/gx4, ATG 10 mg/kg/gx3 | CSA, MTX | KI | MFD, MUD | 10/ 5 | 5 | 5 | 10 | 95 | 85 |
| **Caocci** **[14]** | 2011 | İtalya | 28 | 10 | II-4 III-24 | Treo, TT, Flu; Bu, Cy Bu, TT, Cy | CSA-MTX | Ø | MFD, HAPLO MUD | 21/ 14 | 18 | 10.9 | 14.3 | 89.3 | 78.6 |
| **Sodani** **[15]** | 2011 | İtalya | 31 | Ø | Ø | HU 60 mg/kg/gx50; Azat 3 mg/kg/gx48, Flu 30 mg/m$^2$/gx5, Bu 3 mg/kg/gx4, Cy 50 mg/kg/gx4, TT 10 mg/kg, ATG 12,5 mg/kg/gx4 | CSA | TCD PKH | HAPLO | 0 | 0 | 6.5 | 22.5 | 93,5 | 71 |
| **Li** **[7]** | 2012 | Çin | 30 | 6 | II | HU 30 mg/kg/g, Azat 3 mg/kg/g, Bu 2,8–4,4 mg/kg/gx 4, Cy 60 mg/kg/gx2, Flu 40 mg/m$^2$/ gx4, TT 10 mg/kg, ATG 15–30 mg/kg/gx4 veya TG 2,5 mg/kg/gx4 | CSA, MFM, MTX | KI, KK-KI | MFD | 0/ 3.6 | 0 | 10 | 6.9 | 90 | 83.3 |
| **Li** **[7]** | 2012 | Çin | 52 | 6 | II | HU 30 mg/kg/g, Azat 3 mg/kg/g, BU 2,8–4,4 mg/kg/gx 4, Cy 60 mg/kg/gx2, Flu 40 mg/m$^2$/ gx4, TT 10 mg/kg, ATG 15–30 mg/kg/gx4 veya TG 2,5 mg/kg/gx4 | CSA, MFM, MTX | PKH | MUD | 0/ 9.6 | 0 | 7.7 | 1.9 | 92.3 | 90.4 |
| **Bernardo** **[23]** | 2012 | İtalya | 60 | 7 | I-27 II-17 III-4 | Treo 14 g/m$^2$/ gx3, TT 8 mg/kg, Flu 40mg/m$^2$/gx4, ATG 10 mg/kg/gx3 | CSA, MTX | KI, PKH, KK | MFD, MUD | 7/ 7 | 2 | 6.6 | 9 | 93 | 84 |
| **Mathews** **[1]** | 2013 | Hindistan | 193 | >11 | III-139 III $^c$-54 | Bu 4 mg/kg/gx4, Cy 50 mg/kg/gx4, ATG 30 mg/kg/gx3; Bu 150 mg/m$^2$/gx4, Cy 50 mg/kg/gx4 | CSA, MTX | KI, PKH | MFD, MUD | 44 | 18 | 28 | 12 | 63.6 39.4 | 57.3 32.4 |

| Yazar | Yıl | Ülke | Sayı (N) | Medyan Yaş (yıl) | Risk Grubu | Hazırlayıcı Rejimi | GVHH Profilaksisi | Kök Hücre | Verici Tipi | aGVHD I–II/ III–IV % | cGVHH % | TRM % | Greft yetmezliği | GS % | EFS % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mathews [1]** | 2013 | Hindistan | 74 | >11 | III-50<br>III [c]-24 | TT 8 mg/kg,<br>Treo 14 g/m$^2$/gx3,<br>Flu 30 mg/m$^2$/gx4 | CSA, MTX | KI, PKH | MFD, MUD | 35 | 11 | 12 | 8 | 87.4<br>86.6 | 78.8<br>77.8 |
| **Gaziev [24]** | 2013 | İtalya | 16 | 9.6 | I-5<br>II-5<br>III-10 | P26.1 | CSA, MTX, PND, CY | KI | MRD | 19/<br>13 | 13 | 6 | 0 | 94 | 94 |
| **Gaziev [24]** | 2013 | İtalya | 66 | 10 | II-31<br>III-35 | Bu 3.5 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/gx4± TT;<br><br>Bu 3.5 mg/kg/gx4,<br>Cy 50 mg/gx4;<br><br>HU30 mg/kg/g,<br>Azat 3 mg/kg/g,<br>Flu 20 mg/m$^2$,<br>Bu 3,5 mg/kg/gx4,<br>Cy 22,5–40 mg/gx4 ± TT | CSA, MTX, PND, PTCy | KI | MSD | 36/<br>7 | 11 | 8 | 12 | 92 | 82 |
| **Anurathapan[25]** | 2014 | Tayland /ABD | 22 | 17 | III [c] | PTIS [b] x2,<br>Flu 35 mg/m$^2$/gx6,<br>Bu 130 mg/m$^2$/gx4,<br>ATG 1,5 mg/kg/gx3 | CSA, TCM, MFM | KI, PKH | MFD, MUD | 9/<br>14 | 18 | 9 | 0 | 90 | 93 |
| **Anurathapan [16]** | 2016 | Tayland | 31 | 10.1 | I-7<br>II-9<br>IIIc-15 | PTIS[b]x2,<br>Flu 35 mg/m$^2$/gx6,<br>Bu 130 mg/m$^2$/gx4,<br>ATG 1,5 mg/kg/gx3 | CY, TCM veya SIL, MFM | TCD-PKH | HAPLO | 29/3.2 | 16.1 | 3.2 | 3.2 | 95 | 94 |
| **Caocci [26]** | 2017 | İtalya | 258 | 12 | I-57<br>II-83<br>III-21 | Bu- Cy 30–50 mg/kg/gx4;<br><br>Bu –Cy 30–50 mg/kg/gx4, TT;<br><br>Treo-TT-Flu, ATG | CSA, TCM, MPD, MTX | Ø | MFD, MUD | 23.6 | 12.9 | 13.8 | 6.9 | 82.6 | 77.8 |

ATG: Anti timositglobin, Bu: Busulfan, Cy: Siklofosfamid, Flu: Fludarabin, HU: Hidroksiüre, Treo: Treosülfan, Azat: azotiopurin,KI: kemik iliği, KK: Kordon kanı, MFD: uyumlu akraba içi donör, MSD: Uyumlu kardeş donör, MUD: Uyumlu akraba dışı donör, P26: Protokol 26, PKH: Periferik kök hücre, PTCy: Posttransplantsiklofosfamid, PTIS: Pretransplantimmunsupresif, TBI: Total vücut ışınlaması, TLI: Total lenfosit ışınlaması, Ø: bilinmiyor, TCD: t hücre deplesyonu

Treo: Treosülfan, TT: Tiyotepa

P26: HU 30 mg/kg/gün, azatioprin 3 mg/kg/gün, Flu 20 mg/m2/gün x5, Bu 3.5 mg/kg/gün x4, Cy 40 mg/kg/gün x4, ATG;

P26.1 protokolü 26.1: HU 30 mg/kg/gün, azatioprin 3 mg/kg/gün, Flu 30 mg/m2/gün x4, Bu 3.5 mg/kg/gün x4, TT 10 mg/kg, Cy 50 mg/kg/gün x4 ve ATG 10 mg/kg;

PTIS a: Flu 150 mg/m2/ gün x5, Cy 1 g/m2/gün x1, deksametazon 20 mg/m2/günx5;

PTIS b: Flu 40 mg/m2/gün x5, deksametazon 25 mg/m2/gün

Bu, busulfan; Cy, cyclophosphamide; TTP, thiothepa; Treo, treosulphan; PTCy, post-transplantCy; Flu, fludarabine; Azat, azathioprine; ATG, antithymocyteglobulin; TG, thymoglobulin; CSA, ciclosporin; TCM, tacrolimus; SIL, silorimus; ALE, alemtuzumab; DEX, dexamethasone; MTP, methylprednisolone; MTX, methotrexate; MEL, melphalan; MFM, mycophenolatemofetil; TBI, total body irradiation; TLI, total lymphoidirradiation; BM, bone marrow; PBSC, peripheralbloodstemcells; CB, cordblood; TCD, T celldepletion; MFD, matchedfamilydonor; MUD, matchedunrelateddonor; MSD, matchedsiblingdonor; NA, not applicable; IP, interstitialpneumonitis; IH, intracranialhemorrhage; S, septicemia; E, encephalitis; CLS, capillaryleaksyndrome; VOD, veno-occlusivedisease; HF, hepaticfailure; CHF, congestiveheartfailure; AHA, autoimmunehemolyticanemia; HC, hemorrhagiccystitis; Tx, transplant; IIIC, Class 3 veryhigh risk, d, day.

HKHN ve nakilsiz tıbbi tedavinin her ikisinin de riskleri vardır. Transplantasyonun, transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite açısından daha yüksek riski vardır. Ancak hayatta kalan hastaların çoğu talasemi olarak tedaviye devam ederler. Tıbbi tedavi yaşam boyu sürdürülmelidir ve kronik transfüzyonlarla (alloimmünizasyon, transfüzyon reaksiyonları) ve şelasyon tedavisiyle (nörotoksisite, böbrek toksisitesi ve diğerleri) ilişkili riskler taşır. Her yaklaşımın dikkate alınması gereken farklı uzun vadeli sonuçları vardır.

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, talasemi için her ne kadar gen terapisi ve gen düzenlemesi gibi umut verici erken klinik çalışmalar devam ediyor olsa da yaygın olarak bulunan tek küratif tedavidir. Transplantasyon, gen tedavisinden çok daha ucuz olmasına rağmen birçok risk ve maliyet taşır. Bununla birlikte, pek çok kişi uygun bir donöre, yeterli kaynaklara sahip bakım tesislerine ve/veya nakil için mali kaynaklara sahip olmayacaktır. Bu nedenle uygun yaşta ve nakil öncesi kriterleri karşılayan olgularda akraba içi veya akraba dışı donör ile talasemi tanı, tedavi ve HKHN'de tecrübeli bir merkezde kök hücre nakli yapılmalıdır.

## KAYNAKÇA


1. Mathews, V., et al., *A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(8): p. 889-94.
2. Strocchio, L. and F. Locatelli, *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia.* Hematol Oncol Clin North Am, 2018. **32**(2): p. 317-328.
3. Lucarelli, G., et al., *Bone marrow transplantation in patients with thalassemia.* N Engl J Med, 1990. **322**(7): p. 417-21.
4. Giardini, C. and G. Lucarelli, *Bone marrow transplantation for beta-thalassemia.* Hematol Oncol Clin North Am, 1999. **13**(5): p. 1059-64, viii.
5. Baronciani, D., et al., *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010.* Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(4): p. 536-41.
6. Yesilipek, M.A., et al., *Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major, Turkish experience.* Bone Marrow Transplant, 2022. **57**(5): p. 760-767.
7. Li, C., et al., *A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation.* Blood, 2012. **120**(19): p. 3875-81.
8. Lucarelli, G., et al., *Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro.* Ann N Y Acad Sci, 1998. **850**: p. 270-5.
9. Mulas, O., et al., *Conditioning Regimens in Patients with beta-Thalassemia Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Scoping Review.* J Clin Med, 2022. **11**(4).
10. La Nasa, G., et al., *Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes.* Blood, 2002. **99**(12): p. 4350-6.
11. La Nasa, G., et al., *Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia.* Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(11): p. 971-5.
12. La Nasa, G., et al., *Status of donor-recipient HLA class I ligands and not the KIR genotype is predictive for the outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation in beta-thalassemia patients.* Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(11): p. 1358-68.
13. Hongeng, S., et al., *Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia.* Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(6): p. 683-7.
14. Caocci, G., et al., *Prospective assessment of health-related quality of life in pediatric patients with beta-thalassemia following hematopoietic stem cell transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(6): p. 861-6.

15. Sodani, P., et al., *T cell-depleted hla-haploidentical stem cell transplantation in thalassemia young patients.* Pediatr Rep, 2011. **3 Suppl 2**: p. e13.
16. Anurathapan, U., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors.* Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(6): p. 813-8.
17. Yesilipek, M.A., *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Hemoglobinopathies.* Hemoglobin, 2020. **44**(6): p. 377-384.
18. Bernardo, M.E., et al., *Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major.* Br J Haematol, 2008. **143**(4): p. 548-51.
19. Chen, H., et al., *Prediction, management, and prognosis of mixed chimerism after hematopoietic stem cell transplantation in transfusion-dependent pediatric thalassemia patients.* Pediatr Transplant, 2020. **24**(8): p. e13876.
20. Fouzia, N.A., et al., *Long-term outcome of mixed chimerism after stem cell transplantation for thalassemia major conditioned with busulfan and cyclophosphamide.* Bone Marrow Transplant, 2018. **53**(2): p. 169-174.
21. Karasu, G.T., et al., *The value of donor lymphocyte infusions in thalassemia patients at imminent risk of graft rejection following stem cell transplantation.* Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(3): p. 453-8.
22. Lawson, S.E., et al., *Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres.* Br J Haematol, 2003. **120**(2): p. 289-95.
23. Bernardo, M.E., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan.* Blood, 2012. **120**(2): p. 473-6.
24. Gaziev, J., et al., *Bone marrow transplantation for thalassemia from alternative related donors: improved outcomes with a new approach.* Blood, 2013. **122**(15): p. 2751-6.
25. Anurathapan, U., et al., *Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification.* Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(12): p. 2066-71.
26. Caocci, G., et al., *Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment.* Am J Hematol, 2017. **92**(12): p. 1303-1310.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. Alphan Küpesiz
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji Onkoloj BD
Antalya
e-mail: akupesiz@akdeniz.edu.tr

# TÜRKİYE'DE TALASEMİLİ HASTALARDA KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

*Prof .Dr. M.Akif Yeşilipek*
*Medicalpark Antalya Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi Başkanı, Antalya, Türkiye*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler dünyada en sık rastlanan tek gen bozukluğudur. Dünya çapında milyonlarca insanın hemoglobinopatilerden etkilendiği tahmin edilmektedir. Günümüzde daha az sayıda yenidoğan bebeğe talasemi tanısı konmasına rağmen, bu durum birçok ülke için hâlâ önemli bir sağlık sorunudur. Düzenli eritrosit transfüzyonu, yoğun demir şelasyonu ve destekleyici tedavi alternatiflerindeki gelişmeler yaşam beklentisini artırmasına rağmen, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) talasemili hastalar için geri dönüşü olmayan organ hasarını durdurmak için tek iyileştirici seçenektir. Günümüzde dünya çapında önemli sayıda talasemili hastaya HKHN yapılmıştır. Modern transplantasyon teknikleri ve özenli transplantasyon sonrası hasta izlemi transplant sonrası yaşam parametrelerini iyileştirmiştir. Bu nedenle son yıllarda HKHN sonrası talasemisiz sağkalım kadar yaşam kalitesi de önem kazanmıştır. Son bulgular ışığında uygun vericisi olan talasemili hastalarda henüz klinik komplikasyonlar gelişmeden en erken dönemde HKHN uygulanması önerilmektedir.

Bu makalede ekibimizin yürüttüğü klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, yayınlanan çalışma sonuçlarıyla birlikte yorumlanarak sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Çocuk, Kemik İliği Nakli

Hemoglobinopatiler en sık görülen tek gen bozukluklarıdır. Dünya çapında milyonlarca insanı etkilediği tahmin edilen bu hastalık, birçok ülke için hâlen önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Türkiye'de b-thal taşıyıcılık oranı toplam nüfusta %2,3'tür. Ancak güney bölgelerde %10,0-13,0'a varan artışlarla bölgesel farklılıklar görülmektedir. Türkiye'de 5000'den fazla talasemilli hasta olduğu tahmin edilmektedir. Düzenli transfüzyonun yanı sıra oral şelasyon ve destek tedavilerindeki gelişmeler hastaların yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artırmış, çocukluk çağının ölümcül hastalığı olmaktan çıkıp yetişkin yaşamına kadar uzanan kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Ancak bugün için tek küratif tedavi hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında düzenli kan transfüzyonu sonucu aşırı demir yüklenmesi çeşitli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Talasemi majör (TM) hastalarında allojenik HKHN'nin amacı, transfüzyon bağımlılığını ortadan kaldırarak hastalığın doğal seyrinde gelişebilecek aşırı demir yüküne bağlı geri dönüşü olmayan organ hasarlarını önlemektir.

Talasemi majorlu bir hastaya ilk HKHN'nin başarıyla uygulanmasının üzerinden kırk yıl geçti. Uyumlu bir donörden yapılacak allojenik HKHN günümüzde talasemi hastalarında standart klinik uygulama olarak kabul edilmekte ve dünya çapında giderek daha fazla uygulanmaktadır. Baronciani ve arkadaşları (1), Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu (EBMT) Hemoglobinopati Kayıt verilerini kullanarak 2000 ile 2010 yılları arasında dünya çapında 127 merkezde HKHN uygulanan β-talasemi majörlü ardışık 1493 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak analiz ettiler. Bu çalışmadaki olguların %14'ü Türkiye'den çalışmaya dâhil edilen hastalardı. Bu çalışmada ortalama 2 yıllık gözlem süresinden sonra 2 yıllık genel yaşam (OS) ve talasemisiz yaşam (TFS) 'nin sırasıyla %88 ± 1 ve %81 ± %1 olduğunu bildirildi (1). En iyi sonuçlar HLA tam uyumlu kardeş vericilerden yapılan nakillerde elde edilmişti. Ayrıca, optimal nakil sonuçları için eşik yaşın yaklaşık 14 yıl olduğunu, nakiller 14 yaşından önce yapıldığında OS'nin %90-96 ve TFS' nin %83-93'e yükseldiğini bildirdiler. Bu çalışmada 2000 yılından sonra 18 yaşında olan 133 hastaya nakil yapılmış olması, Pesaro grubunun talasemi

hastalarına mümkün olan en kısa sürede nakil yapılması önerisinin çoğu EBMT merkezi tarafından kabul edildiğini göstermektedir (1).
Dünya çapında çeşitli yayınlarda HKHN uygulanan hastaların genel yaşam ve talasemisiz yaşam oranlarının iyi olduğunu bildirilmektedir (1,2). Günümüzde Türkiye'de aktif çalışan 30 dan fazla pediatrik kemik iliği nakil merkezinde yılda yaklaşık 900 çocuk hastaya HKHN uygulanmaktadır. Bu nakillerin önemli bir kısmını talasemi majorlu hastalar oluşturmaktadır. Türkiye'de ilk kez doksanlı yılların sonlarında talasemi hastalarında HKHN uygulamaları başlamış, ilerleyen yıllarda nakil merkezlerinin sayısının artmasıyla birlikte bugün nakil yapılan hasta sayısı yaklaşık 2000 hastaya ulaşmıştır. Türk Pediatrik Kemik İliği Nakil Grubu olarak ilk kez 2012 yılında beta talasemili çocuklara HLA uyumlu aile içi vericilerden yapılan hematopoietik kök hücre nakli sonuçlarımızı bildirmiştik (3). Bu çalışmaya Türkiye'de 1991-2009 yılları arasında ilk allojenik HKHN yapılan ve nakil sonrası en az bir yıl takip edilen beta talasemi majörlü 245 çocuk dâhil edildi. Hastaların ortanca yaşı 6,6, yaş aralığı 1-22 idi. Seksen sekiz hastaya kemik iliği, 137 hastaya periferik kan ve 20 olguya ise kordon kanı kök hücreleri verilmişti. Donörler HLA uyumlu kardeşler veya ebeveynlerdi. Grade II-IV akut graft versus host hastalığı (GvHD) 33 çocukta (%13,5) gözlenirken, kronik graft versus host (cGvHD) 28 hastada (%12,5) gözlendi ve bunların sekizi yaygın tip cGVHD olarak bildirildi. Nakil yapılan hastaların 43'ünde (%17) talasemiye dönüş olduğu gözlendi. İzlemde ilk 100 gün içinde 17 hasta kaybedildi. Enfeksiyonlar, GvHD ve kanama önde gelen ölüm nedenleri arasında yer aldı. Talasemisiz yaşam ve genel yaşam oranları sırasıyla %68 ve %85 olarak bulunmuştu. Bu çalışmanın sonuçları olarak "HKHN nin talasemi hastaları için bir tedavi şansı sunabileceğini doğrulanmaktadır ve HKHN, aşırı demir yükü ve hastalıkla ilişkili komplikasyonlar gelişmeden önce erken çocukluk döneminde yapılmalıdır" yorumu yapılmıştır.

Talasemi major malign olmayan bir hastalık olduğundan son yıllarda GVHD'siz sağkalım daha anlamlı hale gelmiştir (4-7). Birçok ülkede talasemi tedavisine yönelik HKHN'nin başarılı sonuçlarından sonra, nakil komplikasyonlarının ve yaşam kalitesinin izlenmesi için uzun süreli takip önem kazanmıştır (9-12). Kronik GVHD, HKHN sonrası yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle biz de "GVHD olmaksızın talasemisiz yaşam" (TGFS) 'nin OS ve TFS ile birlikte belirtilmesi gerektiğine inanıyoruz. 2021 yılında talasemi hastalarında HKHN sonuçlarına ilişkin ulusal verileri Türk Pediatrik Kök Hücre Nakli Grubu adına "Bone Marrow Transplantation" dergisinde yayınlanmıştır (8). Bu çalışmaya Türkiye'deki 25 pediatri merkezinde Ocak 1988 ile Ağustos 2020 arasında ilk HKHN yapılan 1469 TM hastası dâhil edildi. Tüm hastalar transfüzyon bağımlıydı. Bu çalışmada amaçlardan biri de diğer yaşam parametreleri ile birlikte TGFS' nin değerlendirilmesiydi. Çalışmadaki aile içi donörler düşük veya yüksek çözünürlüklü tiplemeyle HLA tam uyumluydu (6/6 veya 10/10). Akraba dışı vericilerde (MUD) ise yüksek çözünürlüklü HLA tiplemesine göre donör taraması yapıldı ve 9/10 ve 10/10 eşleşen vericiler donör olarak kabul edildi. Tüm hastalara BU/Treo bazlı miyeloablatif hazırlama rejimi uygulandı. HKHN uygulanan hastalarda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan kök hücreleri ve göbek kordon kanı kullanılmıştı. Kordon kanı kullanılan nakillerde kemik iliği ile kombinasyon tercih edildi. Hiçbir nakilde haploidentik donör kullanılmadı. Birincil sonlanım noktaları genel sağkalım (OS), talasemisiz sağkalım (TFS) ve talasemi-GVHD'siz sağkalım (TGFS) idi. TGFS, talasemi ve GVHD olmadan hayatta olmak olarak tanımlandı. Hastaların ortalama takip süresi 62 ay olup; en uzun takip süresi 402 aydı. HKHN sırasında hastaların ortanca yaşı 7, yaş aralığı ise 1-29 yıldı. Çalışmaya alınan olgularda primer greft yetmezliği olan hastaların oranı %2,7 idi. Bunun yanı sıra, hastaların %7,3'ünde ikincil greft rejeksiyonu yaşandı ve %1,3'ünde greftin zayıf olduğu (poor graft) görüldü. Bu çalışmanın yapıldığı tarihte 1249 hastanın son kimerizm sonuçları kaydedilmişti ve bunların %84,4'ü tam donör kimerizmi ile takip ediliyordu. Olguların %15,5'i transfüzyon bağımlı olmadan stabil mikst kimerizm ile yaşıyordu.

Çalışma grubumuzda hâlen hayatta olan ve cGVHD tanısı alan hastaların oranı %8,3 idi. Bu hastaların en son başvurularında %2,2 oranında hafif veya sınırlı düzeyde cGvHD mevcuttu. Çalışmada GVHD ve talasemi olmaksızın yaşam yani TGFS oranı %80,8 olarak bulundu. Donör/alıcını arasında immünolojik tolerans gelişmesi beklendiği için stabil mikst kimerizmli (MK) hastaların daha düşük bir cGVHD riski yaşayacağı öngörülebilir. Bu beklentiye uygun olarak araştırmamızda MK ve tam

donör kimerizmi olan gruplar arasında cGVHD oranları yönünden istatistiksel anlamlı fark vardı (p< 0,001). Bu bulgu MK'nin cGVHD için koruyucu olabileceğini düşündürmektedir ve çalışmamızdaki ilginç bulgulardan biri olarak yorumlanmıştır. TGFS, MK grubunda biraz daha yüksekti; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (8).

HKHN uygulamalarındaki son gelişmelerin ve nakil merkezinin tecrübesinin HKHN'nin başarısını doğrudan etkilendiği kabul edilmektedir. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçları 100'den fazla talasemili hastaya nakil yapma deneyimi olan bir hastanede nakil yapılan hastalarda TF ve TGFS'nin önemli ölçüde iyi olduğunu gösterdi. TF ve TGF yaşam oranları ile nakil merkezinin deneyimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu görünmektedir. HKHN'nin sonuçları, çeşitli yazarların belirttiği gibi (1, 2, 9) zaman içinde büyük ölçüde iyileşti. Bu çalışmada 2010'dan sonra nakil yapılan hastalar için OS, TFS ve TGFS değerleri çok daha üstündü ve zamanla önemli ölçüde geliştiğini düşündürdü. Dikkatli hasta seçimi, yüksek çözünürlüklü HLA tiplemesi ile tam donör eşleştirmesi, ideal bir hazırlık rejiminin hazırlanması ve etkili GVHD önleme tedavileri geliştirilmesi bu sonuçların elde edilmesinde rol oynamıştır.

Çalışmamızdaki MUD ve MSD nakillerinin sonuçları benzerdi hatta MUD nakillerdeki sonuçlar biraz daha iyiydi. Akraba dışı vericiden yapılmış nakillerin 2010 yılı sonrasında olmasının yanı sıra dikkatli hasta ve donör seçiminin de bu sonuçlara katkı sağladığını düşünüyoruz. Yakın zamanda bir başka çok merkezli çalışmanın yazarları TM'li hastalarda HLA uyumlu akraba ve akraba olmayan donörlerden yapılan nakillerin izleminde karşılaştırılabilir olaysız ve genel sağkalım oranları gözlemlediler (10). Ayrıca, hastalığın erken döneminde HLA uyumlu akraba ve akraba olmayan donörler için eş zamanlı araştırma başlatılmasını ve HLA uyumlu kardeş yoksa HLA uyumlu akraba olmayan bir donör kullanılarak transplantasyonun erken dönemde gerçekleştirilmesini tavsiye ettiler. Bu çalışmada, transplantasyonun 15 yaşından sonra yapılması durumunda, olaysız ve genel sağkalımda %20 ila %25 oranında mutlak bir azalma da gözlemlenmiştir (10). Ayrıca uluslararası bir panelde yazarlar eğer iyi uyumlu bir donör (akraba veya akraba olmayan) mevcutsa, henüz aşırı demir yükü ve demirle ilişkili doku komplikasyonlarının gelişmediği bir çocuk için mümkün olan en kısa sürede HKHN uygulanmasının uygun bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir (2). Genel olarak HLA bölgelerinde uyumsuzluk arttığında nakil başarısının azaldığı ve komplikasyonların arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak akraba dışı 9/10 uyumlu donörlerden yapılan nakillerde TFS ve TGFS, 10/10 donörden yapılan nakillere göre oldukça düşüktü. Talasemi majör hastalarında haploidentik donör nakilleri son yıllarda umut verici sonuçlar vermektedir (11, 12). Ancak yeterli deneyim olmadığını ve rutin uygulamalar için henüz çok erken olduğunu düşünüyoruz. Ulusal veri tabanı kayıtlarımızda haploidentik nakil uygulaması görülmedi.

Talasemi majör hastaları için tercih edilen kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Ancak göbek kordon kanı ve periferik kan kök hücrelerinin (PKH) kullanıldığı çok sayıda olumlu sonuç örneği vardır (13-19). Daha önceki yayınımızda talasemi hastalarının %55,9'unda greft kaynağı olarak PKH'leri kullanmıştık ve PKH ve kemik iliği kullanılan nakiller arasında mortalite oranı veya akut GVHD prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştık(3). Olumlu engraftman sonuçlarına rağmen, hem akut hem de kronik GvHD risklerindeki potansiyel artış nedeniyle TM hastalarında kardeş veya aile içi vericiden yapılan nakillerde PKH'lerin kullanılması önerilmemektedir (16). Kordon kanı kök hücreleri ile yapılan nakillerde GVHD riskinin azaldığı şeklinde genel bir bilgi olmasına karşılık talasemi hastalarında daha yüksek greft yetmezliği riski olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (17-19). Çalışmamızda vakaların %26'sında periferik kan, %65'inde kemik iliği, %8'inde de kordon kanı ile birlikte aynı kardeşten kemik iliği kullanılmıştı. Kordon kanı toplanmış kardeş donörlerden alınan kemik iliği kullanımının çalışmamızda her üç yaşam parametrelerini de iyileştirdiğini gözlemledik. Benzer olarak bazı yayınlarda kordon kanı ile birlikte kemik iliği kullanılmasının olumlu sonuçlar verdiği yayınlanmıştır (20). Kombine infüzyonun amacı, nakledilen hücrelerin sayısını arttırarak hematopoietik iyileşmeyi hızlandırırken, kordon kanının GVHD gelişimine karşı koruyucu etkisinden yararlanmaktır. Çalışmamızda akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanmanın TFS'yi önemli ölçüde arttırdığı bulduk. Tüm nakil sonuçları incelendiğinde, kök hücre kaynağının OS ve TGFS üzerinde etkisi olduğu ancak TFS üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Bu sonuç, komplikas-

yonsuz yaşamın kök hücre kaynağı seçiminden etkilendiğini göstermektedir.

Çok değişkenli analize göre, bu çalışmadaki tüm hayatta kalma parametreleri, 2010'dan sonra yapılan nakiller ve yedi yaşın altındaki hastalar için önemli ölçüde daha iyiydi. 100'den fazla TM hasta nakli yapılan merkezlerde TFS ve TGFS oranları daha iyi bulundu. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılmasının, üç yaşam parametresinin hiçbiri üzerinde etkisi olmadı. Tek değişkenli analizde OS üzerinde olumsuz bir etki görülmüş olsa da çok değişkenli analizde cGVHD'nin OS ve TFS üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görüldü (8).

Talasemi hastalarındaki farklı sonuçlar bölgesel, etnik ve genotipik özelliklerden kaynaklanabilir. Dünyanın çeşitli yerlerinden talasemi hastalarına yönelik HSCT sonuçları, bazı güncel yayınlarda Tablo 1'de görülmektedir (21-26). Geçmiş çalışmalara kıyasla daha geniş hasta popülasyonu ve daha uzun takip süresi ile çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağladığını düşünüyoruz. Sonuç olarak çalışmamız, allo-HSCT'nin TM'li çocuklar için başarılı bir tedavi olduğunu ve sonuçlarının zaman içinde önemli ölçüde iyileştiğini ortaya koydu. Talasemi majörlü bir hastanın HLA uyumlu bir donörü varsa, aşırı demir yükünden kaynaklanan organ hasarını önlemek ve hastanın nakil sonrası yaşam kalitesini artırmak için HSCT'nin hasta 7 yaşına gelmeden yapılmasını önerebiliriz. Bu çalışma, vaka katılımının yüksek olduğu ve tüm ülke için talasemili bireylere yönelik nakil sonuçlarını sunması açısından önemlidir. Ancak yaşam kalitesini ve bunu etkileyen faktörleri etkileyen cGVHD olmadan yaşamın dikkate alınması çok önemlidir. Günümüzde HKHN sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan talasemisiz sağkalım kriterleri yetersizdir. Çalışma bulgularımızın bu konunun açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olacağına ve talasemi majör hastalarının HKHN sonrası yaşam kalitesinde büyük bir fark yaratacağına inanıyoruz.

Talasemili hastaların HKHN sonrası takibinde dikkat edilmesi gereken konulardan biri de aşırı demir yükünün izlenmesidir. Her ne kadar b-TM'li hastalar HKHN'den sonra artık transfüzyona ihtiyaç duymasa da, nakil öncesi demir yükü siroz, kardiyomiyopati ve hepatik fibrozis riskini artırmaktadır. Pesaro grubu tarafından yapılan bir araştırmaya göre, siroz bu hastaların büyük bir kısmında nakil sonrası dönemde ortaya çıkarken, b-thal hastalarının %22,0'sinde hepatik fibrozis gelişmiştir [27]. Pesaro grubu ayrıca 2 hafta aralıklarla 6 mL/kg flebotomi kullanılarak demir yükünün azaltılabileceğini bildirdiler [28]. Bu ekibin yaptığı farklı bir çalışmada, seri patolojik biyopsi değerlendirmeleri ile karaciğer sirozu gelişen olgularda flebotomi ve şelasyon ile demir yükünün azaltılması sonrasında karaciğer sirozunda iyileşme gösterilmiştir [29]. Flebotomi uygulanamayan durumlarda, oral şelatörler demir yükünün azaltılmasına yardımcı bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada Deferasiroks'un (DFX) kan ferritin seviyesini etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir [30]. Çok merkezli prospektif çalışmamızda da HKHN'ni takiben DFX kullanımının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir [31]. Bu araştırmanın bulguları ışığında, demir yükü yüksek hastalarda HKHN'den en az altı ay sonra ve immünsüpresif ilaç tedavisi kesildikten sonra 20 mg/kg DFX kullanılması önerilmiştir.

HKHN sonrası %90'ı aşan TFS oranlarının bildirilmiş olması transplantasyon sonrası QoL'nin önemini artırmıştır. Nakil sonrası dönemde yaşam kalitesini etkileyen birincil unsur kronik graft versus host hastalığıdır. Bronşiolitis obliterans gibi şiddetli cGVHD'li hastaların tedavisi zordur ve hastanın fiziksel aktiviteleri önemli ölçüde kısıtlanmıştır. Transplantasyon sonrası geç evre endokrin sorunlarının HKHN'ne bağlı olup olmadığı konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün olmayabilir; çünkü transplantasyon öncesi fazda aşırı demir yükü b-thal hastalarında endokrin bozukluklara neden olabilir. Daha önce geç endokrin komplikasyonları incelemek amacıyla yaptığımız bir çalışmada yedi yaşından önce HKHN yapılan hastalarda kilo, boy standart sapma skoru değerleri, femur-omur Z skorları, insülin direnci ve gonadal yetmezlik sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir [32]. Aynı çalışmada hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve adrenal yetmezlik açısından hiçbir fark bulunmadı. Ayrıca bir başka çalışmamızda yaşın transplantasyon başarısı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 169'u 7 yaşından önce 159'u 7 yaşından büyük yaşlarda HKHN yapılan toplam 328 b-TM hastasını değerlendirdik [33]. Çalışmanın bulgularına göre, 7 yaşından sonra HKHN yapılan hastalarda rejeksiyon oranları daha yüksek, talasemisiz ve talasemi/GVHD'siz sağkalım oranları ise daha kötüydü. Başka bir çalışmada, HKHN yapılmış hastalarının yaşam kalitesini (QoL), nakil olmamış destekleyici tedavi alan hastalarla karşılaştırdık ve sonuç olarak

HKHN uygulanan hastaların yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu gördük. Bu çalışma ile cGVHD'nin yaşam kalitesini etkileyen en önemli sonuç olduğu vurgulanarak GVHD'nin önlenmesinin birincil hedef olması gerektiği bildirildi. La Nasa ve arkadaşları [35] zihinsel sağlık, eğitim düzeyi, istihdam durumu, yaşam düzenlemeleri ve doğum oranları açısından 20 yıl önce HSCT alan 109 hastanın durumunun genel popülasyonun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (QoL) ile benzer olduğunu yayınladılar. Aynı yazıda geleneksel destekleyici bakım alan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş grup, bu kriterler açısından daha düşük sonuçlar gösterdi. Bu çalışmada GVHD'nin varlığı ve ileri yaş (nakil yaşı >15), yaşam kalitesini olumsuz etkileyen iki özellik olarak tanımlandı. GVHD'nin komplikasyonlarını azaltmak için ATG kullanımı bir çözüm olarak önerildi. Li ve arkadaşları [36] da HKHN takiben büyümenin normal olduğunu ancak gonadal fonksiyonların erkeklerden daha fazla etkilenmesi nedeniyle kızların hormonal desteğe ihtiyacı olduğunu bildirdiler.

Sağlık ekonomisi alanında yapılan çok sayıda çalışma, HKHN uygulanan hastaların maliyetinin, geleneksel transfüzyon şelasyon tedavisi alan b-TM hastalarına göre çok daha düşük olduğunu göstermiştir [37-39]. Aşırı demir yükünün ortaya çıkarabileceği zorluklar göz önüne alındığında hematopoietik kök hücre nakli uygulamaları çok daha uygun maliyetlidir. Mevcut araştırmaların ışığında, b-TM'li bir hastanın tam uyumlu bir kardeşi, aile üyesi veya akraba olmayan donörü varsa, organ hasarı gelişmeden önce HKHN erken uygulanması önerilmektedir.

Tam uyumlu akraba donörü olmayan ailelere, sağlıklı bir donör için implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) tekniği kullanılarak yeni bir gebelik seçeneği sunulabilir. Türkiye'de başarıyla kullanılan bu yaklaşım sayesinde b-TM'li birçok hastaya HKHN seçeneği sunulmuştur [40-42]. Ancak HLA tam uyumlu bir kardeşin doğumundan sonra elde edilen ve saklanan kordon kanındaki hücre sayısı genellikle düşüktür. B-TM'li hastalar düşük hücre sayısı nedeniyle greft yetmezliği yaşayabilir. Bu risk nedeniyle bebeğin kordon kanının yanı sıra kemik iliğinden de yeterli kök hücre toplayacak yaşa gelene kadar beklenilmesi tavsiye edilmektedir (20). Ancak PGD, etik ve dinî kaygılar nedeniyle pek çok ülkede tartışmalıdır ve bu nedenle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Uygun aile içi vericisi bulunmadığında ve PGD bir seçenek olmadığında uyumlu, akraba olmayan bir verici kullanılabilir. Yüksek çözünürlüklü insan lökosit antijeni (HLA) tipleme teknolojilerindeki son gelişmeler ve dünya çapında kemik iliği donörlerinin (BMDW) gönüllü donör kayıt sistemine 45 milyondan fazla donörün dâhil edilmesi, akraba dışı donörlerden elde edilen başarılı bulguların yayınlanmasını sağlamıştır [1, 8, 43]. Türkiye'de de gönüllü bağışçıların (Türkök) kayıtlarındaki ciddi artış sağlanması uyumlu verici bulma şansımızı artırmıştır.

## KAYNAKÇA


1. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant. 2016 Apr;51(4):536-41.
2. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD,et al; EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica. 2014 May;99(5):811-20.
3. Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, Öniz H, Kansoy S, Tanyeli A, et al. HLA-matched family hematopoetic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: the experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Pediatr Transplant. 2012 Dec;16(8):846-51.
4. Angelucci E. Complication free survival long-term after hemopoietic cell transplantation in thalassemia. Haematologica. 2018 Jul;103(7):1094-1096.
5. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessì C, Vacca A, Piras E, et al. Long-term health related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. Blood 2013;122:2262–70.
6. Rahal I, Galambrun C, Bertrand Y, et al. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation for beta-thalassemia major: the French national experience. Haematologica. 2018;103(7):1143-1149.
7. Uygun V, Tayfun F, Akcan M, Karasu GT, Kupesiz A, Hazar V, Yeşilipek A. Quality of life assessment in hematopoietic stem cell transplantation performed on thalassemia major patients. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Aug;29(5):461-71.
8. Yesilipek A, Uygun V, Kupesiz A, Karasu G, Ozturk G, Ertem M, et al. Thalassemia-free and graft-

versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major, Turkish experience. Bone Marrow Transplant. 2022 May;57(5):760-767.
9. Galambrun C, Pondarre C, Bertrand Y,Loundou A, Bordigoni P, Frange P, et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta-thalassemia major: lessons and future directions. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(1):62-8.
10. Li C, Mathews V, Kim S, et al. Related and unrelated donor transplantation for b-thalassemia major: results of an international survey. Blood Adv. 2019;3(17):2562–2570.
11. Anurathapan U., Hongeng S, Pakakasama S, Songdej D., Sirachainan N., Pongphitcha P., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Thalassemia Patients from Haploidentical Donors Using a Novel Conditioning Regimen. Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020) 1106-1112.
12. Oevermann L, Schulte JH, Hundsdörfer P, Hakimeh D, Kogel F, Lang P, Corbacioglu S, et al. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hemoglobinopathies: current practice and new approaches. Bone Marrow Transplant. 2019 Aug;54(Suppl 2):743-748.
13. Yesilipek MA, Hazar V, Küpesiz A, Kizilörs A, Uguz A, Yegin O. Peripheral blood stem cell transplantation in children with beta-thalassemia. Bone Marrow Transplant. 2001 Dec;28(11):1037-40.
14. Ghavamzadeh A, Kasaeian A, Rostami T, Kiumarsi A. Comparable Outcomes of Allogeneic Peripheral Blood versus Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Major Thalassemia: A Multivariate Long-Term Cohort Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Feb;25(2):307-312.
15. Sun L, Wang N, Chen Y, Tang L, Xing C, Lu N, Shi Y, et al . Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients with beta-Thalassemia Major Based on a Novel Conditioning Regimen. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Aug;25(8):1592-1596.
16. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Apr;32(2):317-328.
17. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S,et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. Blood. 2003 Mar 15;101(6):2137-43.
18. Kanathezhath B, Walters MC. Umbilical cord blood transplantation for thalassemia major. Hematol Oncol Clin North Am. 2010 Dec;24(6):1165-77.
19. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, Kurtzberg J, et al; Eurocord Registry; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; New York Blood Center. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Sep;17(9):1375-82. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.01.012. Epub 2011 Jan 28.
20. Tucunduva L, Volt F, Cunha R, Locatelli F, Zecca M, Yesilipek A, et al; Eurocord and the EBMT Paediatric working party. Combined cord blood and bone marrow transplantation from the same human leucocyte antigen-identical sibling donor for children with malignant and non-malignant diseases. Br J Haematol. 2015 Apr;169(1):103-10.
21. Alonso L, González-Vicent M, Belendez C, Badell I, Sastre A, Rodríguez-Villa A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with thalassemia and sickle cell disease: An experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). Med Clin (Barc) 2019 Feb 15;152(4):135-140.
22. Choudhary D, Doval D, Sharma SK, Khandelwal V, Setia R, Handoo A. Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation in Thalassemia Major: A Single-center Retrospective Analysis From India. J Pediatr Hematol Oncol. 2019 Jul;41(5):e296-e301.
23. Caocci G, Orofino MG, Vacca A, Piroddi A, Piras E, Addari MC,et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment. Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):1303-1310.
24. Ramprakash S, Agarwal R, Dhanya R, Marwah P, Soni R, Yaqub N, et al. Low-cost matched sibling bone marrow transplant for standard-risk thalassemia in a limited-resource setting. Pediatric Hematology Oncology Journal 2 (2017) 107-113.
25. Li Q, Luo J, Zhang Z, Liu L, Luo L, Yang G, et al. G-CSF-Mobilized Blood and Bone Marrow Grafts as the Source of Stem Cells for HLA-Identical Sibling Transplantation in Patients with Thalassemia Major. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Oct;25 (10):2040-2044.
26. Lai X, Liu L, Zhang Z, Shi L, Yang G, Wu M,et al. Hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major: incidence, management, and outcome. Bone Marrow Transplant. 2021 Feb 19. doi: 10.1038/s41409-021-01233-w. Online ahead of print. PMID: 33608657.
27. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. . Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. Blood. 2002; 100:17-21.
28. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Treatment of iron overload in the "ex-thalassemic". Re-

port from the phlebotomy program. Ann N Y Acad Sci. 1998 Jun 30; 850:288-93.
29. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia
by bone marrow transplantation. Ann Intern Med. 2002 May 7;136 (9):667-72.
30. Yesilipek MA, Karasu G, Kazik M, et al. Posttransplant oral iron-chelating therapy in patients with beta-thalassemia major. Pediatr Hematol Oncol. 2010 Aug;27(5):374-9.
31. Yesilipek MA, Karasu G, Kaya Z, et al. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with beta-Thalassemia Major. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Mar;24 (3):613-618.
32. Aldemir-Kocabas B, Tezcan-Karasu G, Bircan I, et al. Evaluating the patients with thalassemia major for long-term endocrinological complications after bone marrow transplantation. Pediatr Hematol Oncol. 2014 Oct;31(7):616-23.
33. Karasu G, Uygun V, Hazar V, et al. Hematopoetic stem cell transplantation in patients with thalassemia major: Better in younger [Meeting Abstract]. Bone Marrow Transplant. 2019 Jul; 54:128-129.
34. Uygun V, Tayfun F, Akcan M, et al. Quality of life assessment in hematopoietic stem cell transplantation performed on thalassemia major patients. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Aug;29 (5):461-71.
35. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. Blood. 2013 Sep 26;122 (13):2262-70.
36. Li CK, Chik KW, Wong GW, et al. Growth and endocrine function following bone marrow transplantation for thalassemia major. Pediatr Hematol Oncol. 2004 Jul-Aug; 21 (5):411-9.
37. Mohamed SY. Thalassemia Major: Transplantation or Transfusion and Chelation. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017 Dec; 10 (4):290-298.
38. John MJ, Jyani G, Jindal A, et al. Cost Effectiveness of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared with Transfusion Chelation for Treatment of Thalassemia Major. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Oct;24(10):2119-2126.
39. Sruamsiri R, Chaiyakunapruk N, Pakakasama S, et al. Cost utility analysis of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation in adolescence and young adult with severe thalassemia compared to hypertransfusion and iron chelation program. BMC Health Serv Res. 2013 Feb 5;13:45.
40. Kahraman S, Beyazyurek C, Yesilipek MA, et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in 44 children from healthy siblings conceived after preimplantation HLA matching. Reprod Biomed Online. 2014 Sep; 29 (3):340-51.
41. Kurekci E, Kupesiz A, Anak S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Preimplantation Genetic Diagnosis and Human Leukocyte Antigen Typing for Human Leukocyte Antigen-Matched Sibling Donor: A Turkish Multicenter Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 May; 23 (5):790-794.
42. Yesilipek MA, Karasu G, Ercelen N, et al. Successful hematopoietic SCT from non-identical twins to two sisters with beta-thalassemia major by using pre-implantation genetic diagnosis and HLA typing. Bone Marrow Transplant. 2011 Dec; 46 (12):1581-2.
43. La Nasa G, Argiolu F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1054: 186-95.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. M.Akif Yeşilipek
Medicalpark Antalya Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi Başkanı
ORCID 0000-0002-4514-8637
e-mail: yesilipek@gmail.com

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE GEN TEDAVİSİ YÖNTEMLERİ

*Devrim Demir-Dora[1,2,3]*
*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[1]Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı*
*[2]Gen ve Hücre Tedavisi Ana Bilim Dalı*
*[3]Tıbbi Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı*
*Antalya- Türkiye*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler, hemoglobinin (Hb) niceliksel ve niteliksel mutasyonlarının neden olduğu otozomal resesif hastalıklardır. Kantitatif mutasyonlar erişkin Hb'de α- ve β-globin zincirlerinin sentezinde hatalara neden olur. En yaygın iki monogenik hastalık olan orak hücre hastalığı ve β-talasemi, allojenik hematopoietik kök hücre (HKH) nakli veya genetiği modifiye edilmiş otolog hematopoietik kök hücre nakli sonrasında potansiyel olarak tedavi edilebilen β-globin gen bozukluklarıdır. Genetiği düzeltilmiş otolog hematopoietik kök hücre naklinin amacı, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun dezavantajlarını ortadan kaldıran tek seferlik, evrensel bir tedavi sağlamaktır. Gen tedavisi bu hastalıklar için umut verici bir tedavi seçeneğidir. Gen ekleme, gen düzenleme ve gen susturma, ex vivo veya in vivo yöntemlerle yapılabilir. Pek çok gen tedavisi tıbbi ürünü (GTTÜ), β-talasemi ve orak hücre hastalığının tedavisine yönelik klinik araştırılmalarda değerlendirilmektedir. Genel olarak gen düzenleme için CRISPR-Cas9 ve otolog CD34+ hücrelerinin transdüksiyonu için lentiviral vektörler kullanılmaktadır. Zynteglo, β-talasemili pediyatrik ve erişkin hastaların tedavisine yönelik EMA ve FDA onaylı ilk ve tek üründür. βA-T87Q-globin genini kodlayan otolog bir CD34+ hücresi olan Zynteglo (betibeglogene autotemcel), bir lentiviral vektör tarafından transdüksiyonu sağlanmış tek seferlik bir ex vivo gen tedavisi tıbbi ürünüdür. Gen tedavisi önemli ölçüde ilerlemiş olsa da gen tedavisi tıbbi ürünlerinin etkinlik ve güvenlik profilini değerlendirmek için hâlâ çözülmesi gereken birçok sorun bulunmaktadır. Talasemi ve hemoglobinopatilere yönelik gen tedavisi henüz başlangıç aşamasındadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gen tedavisi, β-talasemi, orak hücre hastalığı, hemoglobinopati, hematopoietik kök hücre, gen eklenmesi, gen düzenlenmesi, viral vektör, klinik araştırma

## GİRİŞ

Gen tedavisi, ilaç endüstrisinin hızla gelişen bir alanı olup, çeşitli kalıtsal ve edinilmiş hastalıkların tedavisinde büyük potansiyele sahiptir. Gen tedavisi, genetik bir hatayı düzeltmek veya hücreye yeni bir fonksiyon kazandırmak amacıyla, fonksiyonel genlerin insan hücresine aktarıldığı veya hatalı genin çıkarıldığı veya susturulduğu tedavi yöntemidir. Gen tedavisi, Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından 'Hastalığa neden olan hasarlı genlerin düzeltilmesi amacıyla DNA, RNA, mRNA, siRNA, antisens oligonükleotitler, CRISPR/Cas9 sistemi, ZFN (Zinc Finger Nuclease) ve TALEN (Transcription Activator Like Effector Nuclease) gibi genlerin hastalara aktarılması' olarak ifade edilmektedir (1,2).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), gen tedavisi tıbbi ürünlerini 'terapötik, profilaktik veya diyagnostik etkileri olan ve doku hasarını onarmak, bedensel işlevselliği korumak için beslenme eksikliklerini tamamlamak ve istenmeyen genlerin ifadesini önlemek için kullanılan genler içeren ilaçlar' olarak tanımlamaktadır (1).

Orak hücre hastalığı ve talasemi dâhil olmak üzere hemoglobinopatiler, gen tedavisi için olası hedefler olarak umut vadetmektedir. Bu hastalıklara, kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan protein olan hemoglobinin üretimini engelleyen genetik anormallikler neden olur. Bu genetik mutasyonları düzeltmek ve hemoglobin üretimini normale döndürmek için yeni bir tedavi olarak gen tedavisinden yararlanılmaktadır. Genetiği düzeltilmiş otolog hematopoietik kök hücre (HKH) transplantasyonunun amacı, allojenik HKH transplantasyonunun dezavantajlarını ortadan kaldıran tek seferlik, evrensel bir tedavi sağlamaktır (3,4).

## Gen Tedavisi Yöntemleri

Gen tedavisi uygulama yöntemlerine bağlı olarak ex vivo (vücut dışında) veya in vivo (vücut içinde) olarak sınıflandırılabilir (5). Ex-vivo gen tedavisi, hücrelerin hastadan alınıp, laboratuvarda modifiye edilmesi ve modifiye edilmiş hücrelerin transplantasyon veya transfüzyon yoluyla hastaya geri verilmesidir (6). In vivo gen tedavisi ise eksik genlerin veya terapötik genlerin ilaç taşıyıcı sistem içerisinde hastaya verilmesi, böylece hasta genin hücre dışına çıkarılmadan tedavisinin sağlanmasıdır (Şekil 1).

Terapötik genler hedef hücre veya dokulara çeşitli taşıyıcı sistemlerle aktarılır (Tablo 1) (7,8). Genlerin hücrelere aktarılmasındaki etkinliklerinden dolayı, adenovirüsler ve lentivürüsler gibi viral vektörler sıklıkla kullanılmaktadır (9,10).

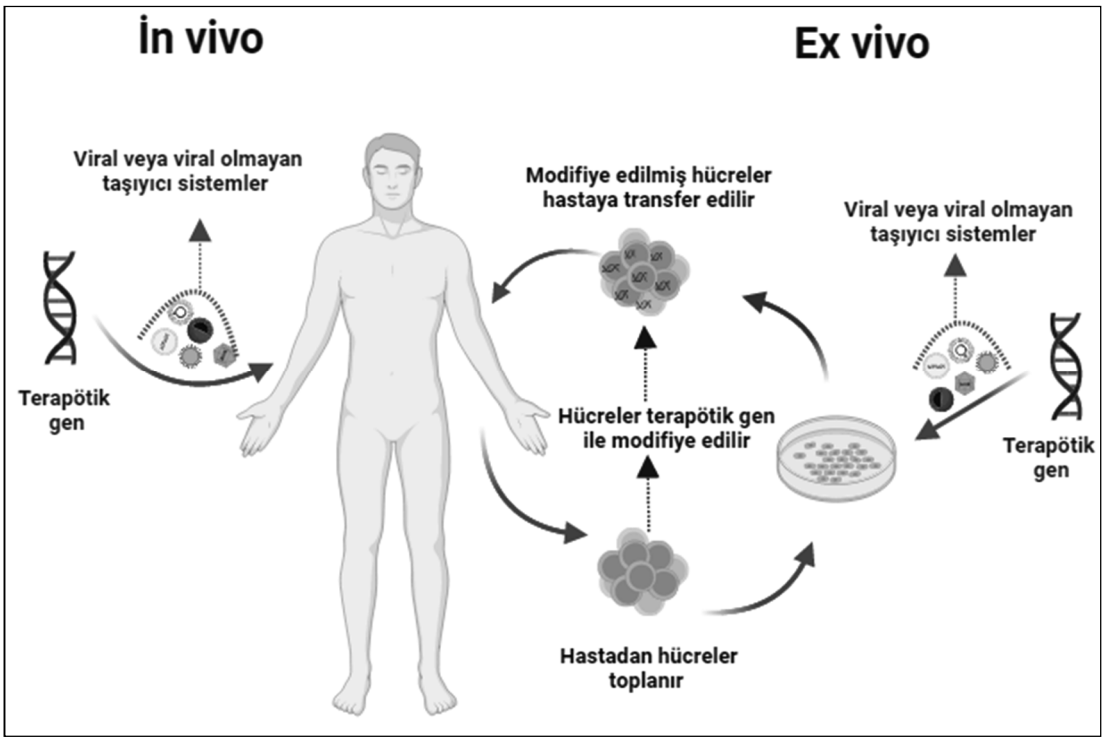
## Gen Tedavisinin İlkeleri

Gen tedavisinin temel ilkeleri şunlardır:

a. **Gen Ekleme:** Bir genin işlevsel bir kopyasının hastanın hücrelerine eklenmesini içeren gen tedavisi yöntemidir. Terapötik gen, viral vektörler veya viral olmayan yöntemlerle hastanın hücrelerine aktarılır (8).

b. **Gen Düzenleme**: Gen tedavinde bazen amaç hastalıklara neden olan genetik değişiklikleri düzeltmektir. Hatalı geni düzeltmek veya fonksiyonel bir genle değiştirmek için DNA'nın tam olarak modifiye edildiği gen düzenleme gibi teknikler gerekebilir. CRISPR-Cas9 şu anda en yaygın kullanılan gen düzenleme araçlarından birisidir (11, 12).

c. **Gen Susturma:** Bir genin aşırı aktivitesi bir hastalığa neden olduğunda, gen tedavisi aynı zamanda belirli bir genin ifadesinin bloke edilmesini de içerebilir. RNA interferans (RNAi), spesifik genlerin susturulmasına yönelik bir yöntemdir (13, 14).




***Şekil 1.*** *Ex vivo ve in vivo gen tedavisi*

***Tablo 1**. Viral ve viral olmayan gen aktarım yöntemleri*

| **VİRAL GEN AKTARIM YÖNTEMLERİ** | |
|---|---|
| • Retrovirüsler<br>• Adenovirüsler<br>• Adeno-bağlantılı Viral Vektörler<br>• Lentivirüsler<br>• Herpes Simplex Virüs (HSV) | |
| **VİRAL OLMAYAN GEN AKTARIM YÖNTEMLERİ** | |
| **Fiziksel Yöntemler** | |
| • Çıplak DNA Enjeksiyonu<br>• Elektroporasyon<br>• Mikroenjeksiyon<br>• Partikül bombardımanı | |
| **Kimyasal Yöntemler** | |
| • Kalsiyum Fosfat veya DEAE-Dekstran ile Aktarım | |
| • İnorganik Partiküller | Silika, altın, karbon nanotüpler, kuantum tanecikleri |
| • İlaç Taşıyıcı Sistemler | ◦ Lipidik: Lipidik kompleksler, lipozomlar, katı lipit nanopartiküller, niozomlar, emülsiyonlar<br>◦ Polimerik: Pollimerik kompleksler, polimerzomlar, dendrimerler, miseller, polimerik nanopartiküller |

Vücuda DNA, RNA, mRNA, siRNA, antisens oligonükleotit, CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) / Cas9 (CRISPR Associated) sistemi, çinko parmak nükleazlar (ZFN), TALEN (Transcription Activator Like Effector Nuclease; Transkripsiyon Aktivatör Benzeri Efektör Nükleaz)'ler gibi nükleik asitlerin aktarılması ile gen susturma, ekzon atlama, gen düzenleme, gen yok etme ve nükleotit değişiklikleriyle genetik bir dizinin onarımı, eklenmesi veya silinmesi mümkün olabilir (1, 7, 15).

Gen tedavisi tıbbi ürünleri vektör veya taşıyıcı formülasyon/sistemden oluşur. Gen tedavisi tıbbi ürününün taşıyıcı vektör veya formülasyonu, genetik dizinin düzenlenmesi, onarılması, değiştirilmesi, eklenmesi veya silinmesi için spesifik bir transgeni (terapötik dizi) ifade etmek için tasarlanmış genetik bir yapıyı içerir. Etkin madde nükleik asit dizisi(leri) veya genetik olarak modifiye edilmiş mikroorganizma(lar), virüs(ler) veya hücrelerdir (1, 5).

## Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Gen Tedavisi Yöntemleri

Hemoglobinopatiler, hemoglobinin (Hb) niceliksel ve niteliksel mutasyonlarının neden olduğu otozomal resesif hastalıklardır. Kantitatif mutasyonlar erişkin Hb'de α- ve β-globin zincirlerinin sentezinde hatalara neden olur. β-globini kodlayan HBB geninde veya düzenleyici elemanlarında, β-globin zincirlerinin oluşumunda azalmaya yol açan delesyonlar veya nokta mutasyonları bulunabilir ve β-talasemi olarak bilinen kantitatif eksikliklere neden olabilir (16). Kalitatif mutasyonlar, Hb S (HBB: c.20A>T), Hb C (HBB: c.19G>A) ve Hb E (HBB: c.79G>A)'de bulunan mutasyonlar gibi globin zincirinin amino asit yapısında değişikliklere neden olur (16, 17).

### Talasemi

Talasemi, hemoglobin üretimi için gerekli olan genlerdeki anormalliklerin neden olduğu kalıtsal bir kan hastalığıdır. Talasemiler, globin zincir sentezini tamamen ortadan kaldıran veya önemli ölçüde azaltan,

anormal globin gen ekspresyonuyla sonuçlanan çok sayıda heterojen mutasyon nedeniyle oluşur. α- veya β-globin genindeki mutasyonlar sırasıyla, α- ve β-talasemiye neden olur. α-talasemi tipik olarak α-globin gen kümesindeki silinmelerden kaynaklanır. Bu durum her lokustaki bir veya her iki α-globin geninin fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Aneminin yanı sıra kemik deformasyonu, yorgunluk, sarılık ve ağır vakalarda organ hasarı gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir (17, 18).

- **Beta-Talasemi**

Beta-globin genindeki en az 250 mutasyon, β-globin zincir ekspresyonunun azalmasına (beta+ genotip) veya yokluğuna (beta0 genotip) neden olarak, kalıtsal bir hemoglobin (Hb) durumu olan β-talasemiye yol açar (16-18). En yaygın iki monogenik hastalık olan orak hücre hastalığı ve β-talasemi, allojenik HKH nakli veya genetik olarak modifiye edilmiş otolog HKH nakli sonrasında potansiyel olarak tedavi edilebilen β-globin gen bozukluklarıdır (3, 4, 19-21) . Anemi, verimsiz eritropoez nedeniyle ortaya çıkan alfa/beta zinciri dengesizliğinden kaynaklanır (19). β -talaseminin en şiddetli formu olan transfüzyona bağlı talasemi (TDT) hastaları, bebeklik döneminden beri var olan anemi nedeniyle, ömür boyu transfüzyona ve demir şelasyon tedavisine ihtiyaç duyarlar. β-talasemi ayrıca beta-talasemi major veya Cooley anemisi olarak da bilinir.

TDT, 40 yılı aşkın bir süredir allojenik hematopoietik kök hücre (allo-HKH) nakli kullanılarak tedavi edilmektedir. allo-HKH nakli akraba veya akraba olmayan donörlerin bulunamaması nedeniyle çok sayıda hasta için sınırlı bir tedavi seçeneğidir (19). Son yıllarda HLA-özdeş donörleri olmayan talasemili genç insanlar için gen tedavisi umut vaad eden bir tedavi seçeneği haline gelmeye başlamıştır (17-19). Gen tedavisi, fetal hemoglobini oluşturmak için alfa zincirleriyle birleşen gama zincirlerinin üretilmesi yoluyla veya hematopoietik kök hücrelerde beta-globin geninin işlevsel bir kopyasının ekspresyonu yoluyla fenotipik düzeltme potansiyeli sunmaktadır (4).

β-talasemi tedavisine yönelik klinik araştırmalarda aşağıdaki gen tedavisi yaklaşımları değerlendirilmektedir (3, 22-24).

a. **Gen Ekleme:** Düzenli hemoglobin sentezinin yeniden sağlanması için, hatalı genin fonksiyonel (genellikle terapötik veya vahşi tip β-globin geni) kopyası hastanın hücrelerine aktarılır. Talasemi tedavisinde viral veya viral olmayan vektörler kullanılarak gen ekleme tedavisi sıklıkla uygulanmaktadır (Tablo 1).

***Tablo 1.*** *Talasemili hastalarda kemik iliği nakli sonuçlarını bildiren son yayınlanan bazı çalışmalar*

| Yazar | Ülke | Yayın yılı | Transplant tarih aralığı | n | Donor tipi | İzlem Median | OS % | TFS % | TGFS % | Yorum |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alonso[21] | İspanya | 2019 | 1989-2014 | 43 | MSD, MRD, MUD | 3 yıl | 92 | 81 | NA | İspanya'da 6 merkez |
| Choudhary[22] | Hindistan | 2019 | 2008-2017 | 203 | MSD,MRD, MUD,Haplo | 29 ay | 88.5 | 82 | NA | 12.9% cGVHD |
| Li[10] | Çin, Hindistan, ABD | 2019 | 2000-2016 | 1110 | MSD,MRD, MUD,Haplo | 5 years | ≤6 yaş 90<br>7-15 yaş 84<br>16-25 yaş 63 | 86<br>80<br>63 | NA | Uluslararası bir çalışma, olguların %90'ı son 10 yılda |
| Galambrun[9] | Fransa | 2013 | 1985-2007 | 108 | MSD, MRD, MUD | 12 yıl | 86.8 | 69.4 | NA | 96 kardeş 12 cGVHD |
| Caocci[23] | İtalya | 2017 | 1987-2016 | 258 | MSD, MUD | 11 yıl | 82.6 | 77.8 | NA | Erişkin OS 70,TFS 67.3 , cGVHD 12.9% |
| Ramprakash[24] | Hindistan, Pakistan Sri Lanka | 2017 | 2013-2016 | 71 | MSD | 17.5 ay | 93 | 83 | 74.6 | BU oral,CY, ATG, cGVHD 4% |
| Li[25] | Çin | 2019 | 2007-2018 | 184 | MSD | 3 yıl | 97.8 | 97.3 | 89.5 | G-CSF-Mobilize periferik kan ve kemik iliği |
| Lai[26] | Çin | 2021 | 2007-2019 | 521 | MSD, MUD, Haplo | 3 yıl | 94.3 | 92.5 | 86.9 | VOD 10.4% |
| Yesilipek[8] | Türkiye | 2021 | 1988-2020 | 1469 | MSD, MRD, MUD | 62 ay | 92.3 | 82.1 | 80.8 | Sadece ilk transplant, 25 merkezli tüm ülke sonuçları |

b. **Gen Düzenleme**: Talasemiye neden olan genetik bozukluklar, CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknikleri kullanılarak doğrudan düzeltilebilir. Bu strateji, hastanın özel DNA mutasyonuna odaklanır ve onu düzelterek normal hemoglobin oluşumunu sağlar. Bunu başarmak için CRISPR-Cas9 gen düzenleme sistemi doğrudan HKH'lere veya kemik iliği hücrelerine aktarılır (16, 25-27).

c. **Fetal Hemoglobin İndüksiyonu (HbF):** Talasemi hastalarında fetal hemoglobin (HbF) oluşumunun uyarılması başka bir gen tedavisi stratejisidir. HbF, mutasyona uğramış erişkin hemoglobinden daha fazla oksijen taşıyabilir. İlaçlar veya gen tedavisi yöntemleri kullanılarak HbF üretiminin yeniden aktive edilmesiyle erişkin hastalarda talasemi semptomları azaltılabilir (28).

d. **Ex vivo Gen Tedavisi:** Hastanın hematopoietik kök hücreleri veya kemik iliği hücreleri çıkarılarak; mutasyonu düzeltmek veya HbF sentezini artırmak için gen ekleme veya gen düzenleme teknikleriyle, hücreler vücut dışında genetik olarak değiştirilir. Değiştirilen hücreler hastanın vücuduna tekrar verilerek, sağlıklı kırmızı kan hücrelerinin üretilmesi sağlanır. HKH modifikasyonu, gen eklenmesine (ß-globin vahşi tip, terapötik ß-globin, ɣ-globin veya shRNA) veya DNA düzenlemeye (BCL11A geninin güçlendiricisinin (enhacer) işleyişinin durdurulması, fetal hemoglobin mutasyonlarının kalıtsal kalıcılığının oluşması ve ß-globin gen düzeltmesi) dayanmaktadır (29).

β-Talaseminin gen ekleme veya gen düzenleme teknikleriyle tedavisine yönelik devam eden klinik araştırmalar sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

***Tablo 2.*** *β-Talaseminin gen ekleme tekniğiyle tedavisine yönelik devam eden klinik araştırmalar (ClinicalTrials.gov, Erişim:15.10.2023)*

| Klinik Araştırma | Başlangıç Tarihi | GTTÜ | Strateji | Vektör | Faz | Durum | Sponsor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NCT01639690** | 2012-07 | TNS9.3.55 ile transdükte edilmiş otolog CD34+ hücreleri | β-Globin Eklenmesi | Lentiviral | 1 | Aktif, alım yok | Memorial Sloan Kettering Cancer Center |
| **NCT02633943** | 2014-01 | βA-T87Q-globin ile transdükte edilmiş otolog CD34+ hücreleri | β-Globin Eklenmesi | Lentiviral | Gözlemsel | Aktif, alım yok | Bluebird Bio |
| **NCT03275051** | 2017-10-04 | İnsan β-globin genini kodlayan lentivirüs ile transdükte edilmiş otolog CD34+ hücreleri OTL-300 (Önceki:GSK2696277) | β-Globin Eklenmesi | Lentiviral | Girişimsel | Aktif, alım yok | IRCCS San Raffaele |
| **NCT04592458** | 2020-12-01 | LentiHBBT87Q aracılığıyla β-globin aktararak modifiye edilmiş hematopoietik kök hücreler | β-Globin Eklenmesi | Lentiviral | Erken Faz 1 | Alım devam ediyor | Shenzhen Hemogen |
| **NCT05015920** | 2021-04-01 | BD211: βA-T87Q-globin kodlayan lentiviral vektör ile ex vivo transdüksiyona uğramış CD34+ HKH | β-Globin Eklenmesi | Lentiviral | 1 | Alım devam ediyor | Shanghai BDgene Co., Ltd. |
| **NCT05762510** | 2023-02-22 | GMCN-508B (LentiRed): LentiRed Lentiviral Vektör ile ex vivo transdüksiyona uğramış otolog CD34+ Kök hücreleri | β-Globin Eklenmesi | Lentiviral | Erken Faz 1 | Alım devam ediyor | First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University |

**GTTÜ:** Gen Tedavisi Tıbbi Ürünü

***Tablo 3.*** *β-Talaseminin gen düzenleme teknikleriyle tedavisine yönelik devam eden klinik araştırmalar (ClinicalTrials.gov, Erişim: 15.10.2023)*

| Klinik Araştırma | Başlangıç | GTTÜ | Strateji | Gen Düzenleyici | Faz | Durum | Sponsor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NCT04208529** | 2021-01-20 | CTX001 | BCL11A enhancer bozulması | CRISPR-Cas9 | Gözlemsel | Davetle hasta alımı | Vertex Pharmaceuticals |
| **NCT04211480** | 2020-04-01 | γ-globin reaktive edilmiş otolog hematopoietik kök hücreler | γ-globin ekspresyonu | CRISPR-Cas9 | Girişimsel | Aktif, alım yok | Bioray Laboratories |
| **NCT03655678** | 2018-09-14 | CTX001 | BCL11A enhancer bozulması | CRISPR-Cas9 | 2/3 | Aktif, alım yok | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |

**GTTÜ:** Gen Tedavisi Tıbbi Ürünü

## β-Talasemi Tedavisi için Onay Almış Gen Tedavisi Tıbbi Ürünü

**Zynteglo (betibeglogene autotemcel);** hastanın kendi hematopoietik kök hücreleri kullanılarak her hasta için özel olarak hazırlanan, bir kez uygulanan, ex vivo gen tedavisi tıbbi ürünüdür. βA-T87Q-globin geni otolog CD34+ hücrelerine lentiviral vektör kullanılarak aktarılmıştır. Düzenli kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren β-talasemili erişkin ve pediyatrik hastaların tedavisi için kullanılmaktadır.

Zynteglo Bluebird Bio firması tarafından üretilmiş ve ilk kez Mayıs 2019'da EMA tarafından onaylanmıştır. Ancak fiyat politikası nedeniyle Mart 2022'de üreticisi tarafından geri çekilmiştir. FDA tarafından 17 Ağustos 2022 tarihinde onaylanmıştır ve yaklaşık 20 mL çözelti içerisinde dondurulmuş, 2,0 – 20 × $10^6$ hücre/mL (1,7 – 20 × $10^6$ CD34+ hücre/mL) içeren infüzyon torbalarında satışa sunulmuştur. Minimum doz 5,0 x $10^6$ CD34+ hücre/kg'dır (30-32).

Zynteglo ile ilgili yürütülmüş olan klinik araştırmaların Ulusal Klinik Araştırma (NCT) numaraları (ClinicalTrials.gov) NCT 01745120; 02140554; 02151526; 02633943; 02906202; 03207009; 04293185; ve 04628585'dır (32, 33).

Talasemide gen tedavisinin seçimi, belirli genetik mutasyon, hastanın yaşı ve hastalığın ciddiyeti dâhil olmak üzere pek çok değişkene bağlıdır. Talasemiye yönelik gen tedavisi alanındaki ilerlemeler, bu hastalığa yakalananlar için yeni bir umut sağlayabilir.

## Orak Hücre Hastalığı

Orak hücre hastalığı, proteinin anormal bir formu olan hemoglobin S ile karakterize edilen konjenital bir kan hastalığıdır. Valinin, hemoglobinin beta-globin alt birimini kodlayan β-globin zincirinin, altıncı pozisyonundaki glutamik asitin yerini almasına neden olan tek bir yanlış mutasyondan kaynaklanır. Protein seviyesindeki bu değişiklik HbA'ya orak hemoglobin (HbS) sağlar. Orak hücre hastalığı, HbS allelini içeren herhangi bir β-hemoglobinopatiyi ifade etmektedir. Bu mutasyonun homozigotluğu, orak hücre hastalığının en şiddetli türü olan orak hücreli anemiye neden olur (16).

Bu anormal HbS sert, yapışkan ve orak şekilli kırmızı kan hücrelerine neden olarak; akut vazookluzif krizler, ağrı krizleri, hemoliz, anemi, organ hasarı, akut böbrek yetmezliği, akut göğüs ağrısı, inme, retinopati ve enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Orak hücre hastalığının ciddiyeti hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. Bazı hastalarda semptomlar daha hafifken, bazı hastalarda daha ciddi sorunlar gözlenebilmektedir (3, 16, 34).

Otolog hematopoietik kök hücrelerin genetiğinin değiştirilmesiyle, orak hücre hastalığı için gen tedavisi geçerli bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Orak hücre hastalığının tedavisine yönelik klinik araştırmalarda aşağıdaki gen tedavisi yaklaşımları değerlendirilmektedir (24, 35).

a. **Gen Ekleme:** Bu yöntemde fonksiyonel β-globin geni, normal hemoglobin üretmek için hastanın hematopoietik kök hücrelerine aktarılarak, orak-yapılı kırmızı kan hücrelerinin oluşumu engellenir. γ-globin, γ/β-globin hibritleri ve oraklaşma önleyici β-globin gibi globin genleri viral vektörler aracılığıyla hematopoietik kök hücrelerine aktarılarak, hücreler genetik olarak modifiye edilebilir. γ-retrovirüsler replikasyon yapamayan vektörlerin ve stabil paketleyici hücre hatlarının kolay oluşturulması, dönüştürülebilen esnek hedef hücre türleri

ve stabil entegrasyon gibi avantajları nedeniyle sıklıkla kullanılır. HIV-1'den türetilen lentiviral vektörler (LV), daha karmaşık DNA kasetlerini taşıyabilme yetenekleri sayesinde, klinik uygulamalarda büyük potansiyele sahip olduklarını göstermiştir. Retrovirüslerden daha güvenli olup, bölünemeyen hematopoietik kök hücrelerine gen aktarımı yapabilirler (9, 36).

**b. Gen Düzenleme**: CRISPR-Cas9, ZFN ve TALEN'ler gen düzenlenmesi için kullanılan bölgeye özgü nükleazlardır (20, 26, 27, 37). β-globin gen mutasyonu CRISPR-Cas9 ve Cas12 gibi nükleazlar ile gen düzenleme teknolojisi kullanılarak düzeltilebilir (ClinicalTrials.gov: NCT 04853576 and NCT 05444894). BCL11A geni orak hücre hastalığında gen düzenleme için iyi araştırılmış bir adaydır (11, 20).

**c. Fetal Hemoglobin İndüksiyonu (HbF):** Kırmızı kan hücrelerinin deforme olmasını önlemek için HbF düzeylerini artırarak fetal hemoglobin (HbF) üretimini yeniden aktive etmek alternatif bir strateji olarak kullanılmaktadır. Klinik araştırmalarda en sık kullanılan stratejidir.

γ-globin sentezini artırmak için aşağıdaki teknikler kullanılmaktadır:

- düzenleyici elementlerin bozulmasıyla BCL11A geninin düzenlenmesinin engellenmesi
- shRNA ile BCL11A geninin transkripsiyon sonrası düzenlenmesi
- baz düzenlemeyi kullanan Y-globin promoterları
- γ-globin geni eklenmesi
- BCL11A geninin transkripsiyon sonrası düzenlenmesi ile γ-globin geni eklenmesi
- fetal hemoglobinin kalıtsal kalıcılığıyla ilişkili β-globindeki mutasyonların yeniden yaratılması

Fetal hemoglobin indüksiyonu için, klinik araştırmalarda βA-T87Q-Globin ve βAS3-Globin genlerini kodlayan lentiviral vektörler kullanılmaktadır (38).

**d. Ex vivo Gen Tedavisi:** HKH'ler hastadan izole edilerek, ex vivo şartlarda gen ekleme veya gen düzenleme teknikleri kullanılarak genetik olarak modifiye edilir. Ardından sağlıklı kırmızı kan hücrelerinin oluşturulması için tekrar hastaya transfer edilir (39).

Orak hücre hastalığının gen ekleme veya gen düzenleme teknikleriyle tedavisine yönelik devam eden klinik araştırmalar sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5'te verilmiştir.

***Tablo 4.*** *Orak hücre hastalığının gen ekleme tekniğiyle tedavisine yönelik devam eden klinik araştırmalar (ClinicalTrials.gov, Erişim:15.10.2023)*

| Klinik Araştırma | Başlangıç | GTTÜ | Strateji | Vektör | Faz | Durum | Sponsor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NCT02140554** | 2014-08 | bb1111 | βA-T87Q eklenmesi | Lentiviral | 1/2 | Aktif, alım yok | Bluebird Bio |
| **NCT04293185** | 2020-02-14 | bb1111 | βA-T87Q eklenmesi | Lentiviral | 3 | Alım devam ediyor | Bluebird Bio |
| **NCT02186418** | 2014-07 | ARU-1801 | γ eklenmesi | Lentiviral | 1/2 | Aktif, alım yok | Children's Hospital Medical Center, Cincinnati |
| **NCT03282656** | 2018-02-13 | BCL11A'yı hedefleyen shRNA içeren lentiviral vektör ile transdükte edilmiş otolog CD34+ HKH'ler | BCL11A'yı susturan shRNA eklenmesiyle γ indüksiyonu | Lentiviral | 1 | Aktif, alım yok | DavidWilliams (BCH) |
| **NCT03964792** | 2019-11-12 | DREPAGLOBE | βAS3 eklenmesi | Lentiviral | 1/2 | Aktif, alım yok | Assistance Publique Hôpitaux de Paris |
| **NCT02247843** | 2014-12 | βAS3-FB vektör ile transdükte edilen CD34+periferal kan hücreleri | βAS3 eklenmesi | Lentiviral | 1/2 | Alım devam ediyor | Donald B. Kohn (UCLA) |
| **NCT05353647** | 2022-07-12 | BCL11A'yı hedefleyen shRNA içeren lentiviral vektör ile transdükte edilmiş otolog CD34+ HKH'ler | BCL11A'yı susturan shRNA eklenmesiyle γ indüksiyonu | Lentiviral | 2 | Alım devam ediyor | David Williams |

**GTTÜ:** Gen Tedavisi Tıbbi Ürünü

***Tablo 5.*** *Orak hücre hastalığının gen düzenleme teknikleriyle tedavisine yönelik devam eden klinik araştırmalar (ClinicalTrials.gov, Erişim: 15.10.2023)*

| Klinik Araş-tırma | Başlangıç | GTTÜ | Strateji | Gen Düzen-leyici | Faz | Durum | Sponsor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NCT03745287** | 2018-11-27 | CTX001 | BCL11A enhancer bozulması | CRISPR-Cas9 | 2/3 | Aktif, alım yok | Vertex Pharma-ceuticals |
| **NCT03653247** | 2019-03-06 | BIVV003 | B –hücreli lenfoma/lösemi 11A (BCL11A) bölgesini hedefleyen ZFN mRNA ile ex-vo olarak transfekte edilmiş CD34+ HKH'ler ve progenitör hücreler (PH) | ZFN (Çinko Parmak Nükleaz) | 1/2 | Alım devam ediyor | Sangamo Therapeutics |
| **NCT04443907** | 2020-08-26 | OTQ923 | BCL11A'nın biyolojik aktivitesini azaltmak ve HbF'yi artırmak için genomu düzenlenmiş iki HKPH ürünü | CRISPR-Cas9 | 1/2 | Alım devam ediyor | Novartis Pharmaceuticals |
| **NCT04774536** | 2024-06-01 | CRISPR_SCD001 | CRISPR-Cas9 ribonükleoprotein tarafından değiştirilmiş orak alel içeren otolog HKPH'ler | CRISPR-Cas9 | 1/2 | Alım yok | MarkWalters |
| **NCT04819841** | 2021-11-15 | GPH101 | HbS'yi HbA'ya dönüştürmek için CRISPR-Cas9 ile düzenlenmiş ve orak mutasyonu düzeltilmiş HKPH'ler | CRISPR-Cas9 | 1/2 | Sonlandı-rıldı | Graphite Bio |
| **NCT04853576** | 2021-05-04 | EDIT-301 | Geni düzenlenmiş Otolog CD34+ HKH'ler ve Progenitör Hücreler | CRISPR-Cas9 | 1/2 | Alım devam ediyor | Editas Medicine |
| **NCT05456880** | 2022-08-30 | BEAM-101 Ex-vivo düzen-lenmiş Otolog CD34+ HSPCs | BEAM-101 hücreleri, HbF ekspres-yonunu düzenleyen HBG1 ve HBG2 gen promotörlerinde A → G baz düzenlemelerini içeren bir ABE ile ex vivo olarak tasarlanmıştır (1. baz düzenlenmiş) | CRISPR-Cas9 | 1/2 | Alım devam ediyor | Beam Therapeutics Inc. |
| **NCT05951205** | 2024-01 | Exa-cel Exagamglogene autotemcel | BCL11A geninin eritroid soyuna özgü güçlendiricide CRISPR-Cas9 ile modifiye edilmiş otolog CD34+ HKH'ler | CRISPR-Cas9 | 3 | Alım henüz başlamadı | Vertex Pharmaceuticals |

**GTTÜ:** Gen Tedavisi Tıbbi Ürünü

## Gelecekteki Beklentiler

Gen tedavisi önemli ölçüde ilerlemiş olmasına rağmen, gen tedavisi tıbbi ürünlerinin etkinlik ve güvenlik profilini değerlendirmek için hâlâ çözülmesi gereken birçok sorun bulunmaktadır. İmmünojenisite bu ürünlerde temel sorundur ve mutlaka uzun süreli güvenlilik çalışmaları yapılmalıdır. Gen taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, etkili gen tedavisi ve hasta güvenliği açısından oldukça önemlidir. Talasemi ve hemoglobinopatilere yönelik gen tedavisi hâlâ başlangıç aşamasındadır. Klinik araştırmalarda umut vadeden sonuçlar elde edilmiş olsa da, bu tedavilerin yaygın olarak kullanılabilir hâle gelmesi zaman alacaktır. En iyi tedavi stratejisini, mutasyon ve hastanın durumu belirlemektedir. Klinik araştırmalar ve bu alanda devam eden araştırmalar, daha iyi tedaviler için umut vericidir.

**Teşekkür**

Prof. Dr. Salih Şanlıoğlu'na değerli önerileri için teşekkür ederim.

## KAYNAKÇA

1. European Medicines Agency, Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, EMA/cAT/80183/ 2014, committee for Advanced Therapies (cAT), 22 March 2018.
2. Cesur-Ergün, B, & Demir-Dora, D. Gene therapy in cancer. *The Journal of Gene Medicine*. 2023; e3550. Advance online publication. https://doi.org/ 10.1002/jgm.3550
3. Lidonnici, MR, Scaramuzza, S, & Ferrari, G. Gene Therapy for Hemoglobinopathies. *Human gene therapy* 2023;34(17-18): 793–807. https://doi.org/10.1089/hum.2023.138
4. Ikawa Y, Miccio A, Magrin E, et al. Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. *Hum Mol Genet*. 2019; 28(R1): R24-R30.
5. Demir-Dora D. ALS Hastalığında İleri Tedaviler: Gen ve Hücre Tedavileri, In: Uysal H, Ed. Nadir

Hastalık Olarak ALS, 1. Basım ed. Koza Matbaacılık, Palme Yayınevi; 2020: 273-290, ISBN: 978-605-282-639-3, Ankara
6. Naldini l. Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nature Reviews Genetics* 2011;12:301-315.
7. Demir-Dora D. Gen tedavisinde kullanılan viral olmayan taşıyıcı sistemler, In: Bağcı G, Ed. Gen ve Hücre Tedavisinde Güncel Gelişmeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.20-6.
8. Leask F. Technology digest: non-viral vectors. *Regenerative medicine* 2022; 17(11): 789–791. https://doi.org/10.2217/rme-2022-0115
9. Maetzig T, Galla M, Baum C, et al. Gammaretroviral vectors: biology, technology and application. *Viruses.* 2011;3:677–713.
10. Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy: Where Do We Stand in 2023?. *Viruses* 2023;15(3):698. https://doi.org/10.3390/v15030698
11. Cong L, Ran FA, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science.* 2013;339:819–823.
12. Li T, Yang Y, Qi H, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023; 8(1): 36. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7
13. Patterson J. Small interfering RNA (siRNA)-based therapeutics. *Drug and therapeutics bulletin.* 2023; 61(5):72–76. https://doi.org/10.1136/dtb.2023.000004
14. Traber GM, & Yu AM. RNAi-Based Therapeutics and Novel RNA Bioengineering Technologies. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2023;*384*(1):133–154. https://doi.org/10.1124/jpet.122.001234
15. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*. 2013;31:397–405.
16. Papizan JB, Porter SN, Sharma A, et al. Therapeutic gene editing strategies using CRISPR-Cas9 for the β-hemoglobinopathies. *The Journal of Biomedical Research*. 2021; 35(2): 115–134.
17. Saeidnia M, Fazeli P, Farzi A, et al. An Expert Overview on Therapies in Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: Classical to Cutting Edge in Treatment. *Hemoglobin*. 2023;47:2:56 –70. DOI: 10.1080/03630269.2022.2158099
18. Finotti A, Breda L, Lederer CW, et al. Recent trends in the gene therapy of β-thalassemia. *Journal of Blood Medicine*. 2015; 69-85. DOI: 10.2147/JBM.S46256
19. Thuret I, Ruggeri A, Angelucci E, et al. Hurdles to the Adoption of Gene Therapy as a Curative Option for Transfusion-Dependent Thalassemia. *Stem Cells Translational Medicine*, 2022, 11, 407–414, https://doi.org/10.1093/stcltm/szac007
20. Germino-Watnick P, Hinds M, Le A, Chu R, Liu X and Uchida N. Hematopoietic stem cell gene-addition/editing therapy in sickle cell disease. Cells 2022; 11(11): 1843. doi: 10.3390/cells11111843. PMID: 35681538; PMCID: PMC9180595.
21. Lattanzi A, Camarena J, Lahiri P, et al. Development of β-globin gene correction in human hematopoietic stem cells as a potential durable treatment for sickle cell disease. *Science Translational Medicine.* 2021; *3*(598):eabf2444. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf2444.
22. Segura EER, Ayoub PG, Hart KL, et al. Gene Therapy for β Hemoglobinopathies: From Discovery to Clinical Trials. *Viruses.* 2023; 15:713. https://doi.org/10.3390/v15030713
23. Karponi G & Zogas N. Gene Therapy For Beta-Thalassemia: Updated Perspectives. *The Application of Clinical Genetics*. 2019;167-180, DOI:10.2147/TACG.S178546
24. Ros FA, Couto SCF, Milhomens J, et al. A systematic review of clinical trials for gene therapies for beta-hemoglobinopathy around the world. *Cytotherapy*. 2023;00 1-7.
25. Gamage U, Warnakulasuriya K, Hansika S, et al. CRISPR Gene Therapy: A Promising One-Time Therapeutic Approach for Transfusion-Dependent β-Thalassemia-CRISPR-Cas9 Gene Editing for β-Thalassemia. *Thalass.Rep.* 2023; 13, 51–69. https://doi.org/10.3390/thalassrep13010006
26. Hoban MD, Bauer DE. A genome editing primer for the hematologist. *Blood.* 2016; 127(21):2525-2535.
27. Rahimmanesh I, Boshtam M, Kouhpayeh S, et al. Gene Editing-Based Technologies for Beta-hemoglobinopathies Treatment. *Biology*. 2022; 11:862. https://doi.org/10.3390/biology11060862
28. Breda L, Rivella S, Zuccato C, et al. Combining gene therapy and fetal hemoglobin induction for treatment of beta-thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:255–264.
29. Cavazzana M, Antoniani C, Miccio A. Gene therapy for b-hemoglobinopathies. *Mol Ther* 2017; 25(5):1142–54.
30. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zynteglo (accessed on 15.10.2023)
31. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-12-1091 (accessed on 15.10.2023)
32. Asghar AA, Khabir Y, Hashmi MR. Zynteglo: Betibeglogene autotemcel – An innovative therapy for β- thalassemia patients. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022; Volume 82, 104624, ISSN 2049-0801, https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104624
33. https://www.clinicaltrials.gov/ (accessed on 15.10.2023)

34. Abdel-Hadi L, Carmenate YV, Castillo-Aleman YM, et al. Treatment of sickle cell disease - options and perspective. *Am J Blood Res* 2023;13(2):61-70.
35. Abraham AA and Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: moving from the bench to the bedside. *Blood*. 2021, Vol 138, Number 11, 932-941.
36. White SL, Hart K, and Kohn DB, Diverse Approaches to Gene Therapy of Sickle Cell Disease. *Annu. Rev. Med*. 2023;74:473–87.
37. Ikwuka AO, Musa S, Udeh FC, et al. CRISPR-Cas9 Genomic Editing as an Innovation in the Management of Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *American Journal of Medical Science and Innovation*, 2023;*2*(2):44–56. https://doi.org/10.54536/ajmsi.v2i2.1760
38. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, et al. Biologic and clinical efficacy of LentiGlobin for sickle cell disease. *N. Engl. J.Med.* 2022;386:617–28.
39. Rosanwo TO and Bauer DE. Editing outside the body: Ex vivo gene-modification for β-hemoglobinopathy cellular therapy. *Molecular Therapy*. 2021; 29:11). https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.10.002.

**Yazışma Adresi:**
**Devrim Demir Dora**[1,2,3]
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
1Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
2Gen ve Hücre Tedavisi Ana Bilim Dalı
3Tıbbi Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı
Antalya
GSM: 0-532-4133477
e-posta: dedemir@yahoo.com
devrimdemirdora@akdeniz.edu.tr
ORCHID: orcid.org/0000-0002-6610-2507

## BÖLÜM 13

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERİ ÖNLEME PROGRAMLARI

# TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERİN ÖNLENMESİNDE TOPLUM EĞİTİMİ

*Prof. Dr. A. Sabri Kemahlı*
*Alfaisal Üniversitesi Tıp Fakültesi (Riyad, S.Arabistan)*
*Çocuk Sağl.-Hast. ve Çocuk Hematolojisi Öğr. Üyesi-Suudi Arabistan*

## ÖZET

Ülkemizde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen talasemi ve hemoglobinopatiler için 2003 yılından beri Ulusal Hemoglobinopati Kontrol programı uygulanmaya başlanmıştır. Sıklığın yüksek olduğu bölgeler başta olmak üzere toplum geneline talasemi ve hemoglobinopatiler konusunda eğitim verilmesi kontrol programının başarısı için zorunludur. Türkiye ve dünyada yapılan çalışmalarda sıklığın yüksek olduğu bölgelerde bile toplum genelindeki bilgi düzeyinin istenen ölçüde olmadığı görülmüştür. Etkili eğitimlerle toplumlarda bilgilenmenin arttığı ve taramalar ile doğum öncesi tanı gibi konularda tutum ve davranış değişikliklerine yol açtığı izlenmiştir. Eğitimin, hedef toplum ve gruplarda, konunun uzmanı hekimlerin önderliğinde yardımcı sağlık personelinin de katılımıyla yapılması gerekir. Eğitim programında hemoglobinopatilerin klinik özellikleri ile kalıtsal geçişi, taramaların nasıl yapıldığı, evlilik öncesi taramaların önemi vurgulanması gereken konulardır. Yüz yüze yöntemler en etkili olmakla birlikte kitap, broşür gibi tanıtım araçları ile video, slayt, afiş gibi yöntemlerin eklenmesi eğitimin etkililiğini artırır.

**Anahtar Kelimeler**: Talasemi, toplum eğitimi

## GİRİŞ

Talasemi ve daha geniş olarak hemoglobinopatiler ülkemizin de içinde bulunduğu kuşak içinde sık görülen kalıtsal bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizin özellikle Akdeniz ve Ege bölgelerinde görülmekle birlikte her bölgede hastalara ve taşıyıcılara rastlanmaktadır. Önemli bir halk sağlığı sorunu olması yanında tarama testlerinin kolay uygulanabilir olması yaygın toplum taramalarının yapılmasını olanaklı kılmaktadır. Böylece toplumdaki taşıyıcılar belirlenerek çiftlere danışmanlık verilebilmektedir. 1970'lerden başlayarak yapılan talasemi taramaları sonunda 1993 yılında talasemi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilerek 2003 yılında 33 ilde hemoglobinopati kontrol programı uygulanmaya başlamıştır (Çavdar & Arcasoy, 1971;Canatan, 2014; Aydınok et al., 2018).Türkiye'de talasemi ve orak hücreli anemi sıklığının yüksek olduğu bölgelerde yapılan taramalarda taşıyıcı olduğu belirlenen çiftlere genetik danışmanlık ve gereken tıbbi yardımlar verilerek hasta bireylerin doğması önlenebilmektedir.

Bu aşamaya gelene kadar akademik çalışmalar yanında gönüllü kuruluşların da katkıları olmuştur. Kurulan talasemi dernekleri temelde hastalar ve aileleri ile iletişime geçerek toplum taramaları ve eğitimine itici güç olmuş ve çoğu kez bölgelerinde ilk çalışmaları başlatmışlardır. Bunların yanında dernek ve kulüpler gibi sivil toplum kuruluşları akademik çalışmalara ve talasemi derneklerinin etkinliklerine katkı sağlamışlardır(Arcasoy A, Turan F, Yeşil N, Kemahlı S, Uysal Z, Canatan D, 1994).

## EĞİTİM GEREKSİNİMİNİN BELİRLENMESİ ÇALIŞMALARI

Toplumlarda yaygın olarak görülüyor olsa da toplum genelinde talasemi ve hemoglobinopatiler konusundaki bilgi düzeyinin ne olduğunun bilinmesi hem ulaşılması gereken hedef kitleleri hem de uygulanacak eğitimin içerik ve düzeyini belirlemek açısından önemlidir.

Toplumun talasemi ve hemoglobinopatiler konusundaki bilgi düzeyini değerlendiren ve eğitimle nasıl değiştiğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Denizli'de evlilik öncesi hemoglobinopati taraması için başvuran çiftlere uygulanan bir ankette katılımcıların % 91'i evlilik öncesi taramanın önemli olduğunu düşünmekle birlikte ancak % 57.7'si bu programı duyduğunu bildirmiştir. Katılımcıların % 53,2'sinin talasemi taşıyıcılığını hastalık olarak düşündüğü, % 82,5'inin ise talaseminin bulaşıcı olup olmadığı konusunda fikir sahibi olmadığı belirlenmiştir. Talaseminin kalıtsal geçişi ve tedavisi hakkındaki çeşitli sorulara doğru yanıtların % 41.6-50 arasında olduğu görülmüştür(Balci et al., 2014).

Bangladeş'te talasemi taşıyıcılığı sıklığı % 6-12 arasındadır. Bu ülkede yüksek öğrenim öğrencileri arasında talasemi konusunda bilgilerinin sorgulandığı bir araştırmaya farklı fakültelerden 1578 öğrenci katılmış, genel olarak öğrencilerin %67'sinin talasemiyi hiç duymadıkları görülmüştür. Fen öğrencilerinin % 82'si talasemiyi duydukları halde bu oran insani bilimler öğrencilerinde % 21.9, işletme öğrencilerinde % 16.2 olarak saptanmıştır. Talasemi konusundaki bilgi düzeyleri de bu oranlara paralel olarak bulunmuştur: bilgi düzeyi toplam 12 puan üzerinden tüm öğrencilerde 4.72, fen öğrencilerinde 5.03, insani bilimler öğrencilerinde 3.66, işletme öğrencilerinde 4.05 olarak saptanmıştır (Hossain et al., 2020).

Benzer biçimde Suudi Arabistan'da 920 üniversite öğrencisinde yapılan araştırmada öğrencilerin yalnızca % 48'inin, evlenme öncesi taramanın zorunlu olmasına karşın evli öğrencilerin bile ancak % 50'sinin, talasemiyi duydukları görülmüştür. Bilgi düzeyleri sorgulandığında genel ortalamanın toplam 12 puan üzerinden 4.4, fen öğrencilerinde 5.2, sanat öğrencilerinde 4.7, diş hekimliği öğrencilerinde 3.9 olduğu izlenmiştir(Olwi et al., 2018).

Toplum eğitimi ve taramalarının bilgi düzeyine etkisini gösteren ilginç bir çalışmada, Sicilya'da yaşayan İtalyanlar ile ABD'de yaşayan İtalyan asıllılar ve İtalyan asıllı olmayan Amerikalıların bilgi düzeyleri karşılaştırılmıştır.Sicilya'daki İtalyanların % 85'i talasemiyi daha önceden duymuş olmalarına karşılık bu oran İtalyan asıllı Amerikalılarda % 19, diğer Amerikalılarda % 21 bulunmuştur. Sicilya'da yaşayan İtalyanların bilgi düzeylerinin de diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, bunu İtalyan asıllı olmayan Amerikalıların izlediği, İtalyan asıllı Amerikalıların bu üç grup içinde en az bilgiye sahip olanlar olduğu görülmüştür. Doğru yanıt oranları İtalyanlarda % 54,9, İtalyan asıllı Amerikalılarda % 16.5, diğer Amerikalılarda % 23.6 olarak bulunmuştur. Buna karşılık her üç grubun Down sendromunu % 96-97 oranlarında duydukları, Down sendromu hakkındaki sorulara doğru yanıtlarının da bir birine yakın (% 59.3, % 58.4 ve % 60.2) olduğu görülmüştür. Önemli bir nokta da çalışmaya katılan İtalyanların % 4'ü yüksek öğrenim görmüş iken, diğer iki grupta bu oranların % 44 ve % 48 olmasıdır(Armeli et al., 2005). Bu sonuç toplum taraması ve eğitimlerinin genel eğitim düzeyinden bağımsız olarak bilgilendirmeyi artırdığını ve toplum eğitiminin önemini göstermektedir.

Talasemi ve hemoglobinopatiler konusunda eğitim programları örnekleri incelendiğinde eğitimin olumlu etkileri görülmektedir.

Endonezya'da lise öğrencilerine yapılan videolu eğitim sonunda talasemi konusundaki önceden yetersiz olan bilgilerinin arttığı ve eğitimden 2 hafta sonraki testlerde de bilgilerinin kalıcılığı gösterilmiştir (Rakhmilla et al., 2017).

Malezya'da odak gruplarla yapılan görüşme ve eğitim çalışmalarında katılımcıların % 68.6'sının önceden talasemiyi duydukları ve kalıtsal geçişi olduğunu bildikleri görülmüştür. Bu çalışmada eğitim düzeyi ile genel bilginin koşut olduğu görülmüştür. Hemen tüm görüşülen gruplar, toplumda talasemi konusundaki bilgi eksikliğinin talasemiyi duymamalarının temel nedeni olduğu konusunda görüş birliğine varmışlardır. Bazı gruplarda doğum öncesi tanı ve gebeliklerin sonlandırılması konusunda dinî izin ya da fetvaya gerek olduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Genel olarak gruplar gebeliği sonlandırmanın etik olmadığı görüşünde olmakla birlikte hastalığın hasta ve ailelere etkileri tartışıldığında bazılarında tutum değişikliği izlenmiştir (Wong et al., 2011).

Adana'da 8. sınıf öğrencilerine uygulanmış bir eğitim programında ön test ile son testlerin karşılaştırmasından, verilen bilgilerin iyi alındığı görülmüştür (Arpaci et al., 2003).

Kamboçya'da kırsal kesimde uygulanan bir çalışmada da eğitim alanların talaseminin önlenmesi ve kontrolü konusundaki bilgi ve tutumlarının anlamlı ölçüde arttığı saptanmıştır(Cheng et al., 2018).

Bilgi düzeyi değerlendirmelerinde talasemili hastaların aileleri de ele alınmıştır.

Pakistan'da yapılan bir araştırmada talasemili çocukların anne-babalarının yalnızca % 44,6'sının talaseminin kalıtsal bir hastalık olduğunu, % 33'ünün her iki ebeveyn taşıyıcı ise hastalık olabileceğini bildikleri görülmüştür. Doğum öncesi tanı konusundaki farklı soruları ise %8,7-86,1 arasında doğru yanıtlamışlardır(Ishaq et al., 2012).

Endonezya'daki bir araştırmada ebeveynlerin bilgi düzeylerinin iyi olduğu, çevrimiçi yapılan eğitimle daha da yükseldiği bildirilmiştir (Asa et al., 2021).

Önemli bir nokta hedef kitleye eğitim verdikten sonra izlemenin gerekliliğidir.

Tanzanya'da orak hücreli anemi için eğitim yapılan gebelerin bilgi düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Gebelerden orak hücreli anemi taşıyıcısı olduğu belirlenenlerin doğan bebeklerini taramaya götürdükleri, Hb AA olarak belirlenenlerin çoğunluğunun götürmediği izlenmiştir (Tutuba et al., 2023).

Bütün bu çalışmalar toplumlarda talasemi ve hemoglobinopati eğitiminin gerekli olduğunu, eğitimle bilgi düzeyinin yükselmesi yanında davranış ve tutum değişikliği olabileceğini göstermektedir.

## EĞİTİM KİMLERE VE NERELERDE YAPILMALI?

Tarama çalışmaları ile yüksek sıklıkta taşıyıcı belirlenen bölgeler öncelikli olmak üzere toplum genelinde eğitim yapılması gerekir.

Bazı örneklerde ilk eğitimler hasta çocuğu olan çiftlerle başlamışsa da bu tür eğitim ve taramaların etkililiği sınırlıdır. Bu nedenle günümüzde taramalar için ilk hedef evlenecek ve yeni evli çiftlerdir (Cao & Kan, 2013).

Toplum eğitimi talasemi kontrol programlarının önemli bir öğesi olup ailelere verilecek genetik danışmanlık, doğum öncesi tanı gibi eğitimlerden farklı olarak hedef toplumun tümünü kapsamalıdır.

Olabildiğince geniş toplum kesimlerine ulaşabilmek için belirlenmiş odak gruplarda eğitimlerle değişik kesimler bilgilendirilmelidir. Her düzeyde okul öğrencileri, öğretmenler, toplum önderleri, askerler, sivil toplum kuruluşları gibi gruplar hedef kitleler arasındadır.

Bu nedenle eğitimin hedef kitlenin bulunduğu yerlerde yapılmasına öncelik verilmelidir. Okullar, askeri birlikler, iş yerleri, köyler, sivil toplum kuruluşlarında düzenlenen etkinlikler vb. bunlar arasında sayılabilir.

Daha geniş toplum kesimlerini kapsayacak daha büyük etkinlikler de düzenlenebilir.

Ulusal düzeyde sağlık eğitiminden birinci derecede sorumlu kurum Sağlık Bakanlığıdır ve eğitimlerde desteğinin alınması gerekir. Bunun yanında Milli Eğitim, Milli Savunma, İçişleri Bakanlıkları ile üniversiteler, Kızılay, sivil toplum kuruluşlarının da programlara destek ve katkılarının alınması önem taşımaktadır.

Temelde yetişkin eğitimi yapılacağı için yetişkin eğitimi ilkeleri göz alınarak eğitim planlanmalı ve yürütülmelidir (Norman, 1999):

1. Yetişkinler gereksinim duydukları konuları öğrenirler
2. Eğitim içeriğini gereksinimleri belirler
3. Yetişkinlerin bireysel özellik ve koşulları göz önüne alınmalıdır
4. Eğitim belirlenmiş amaç ve hedefleri olan bir plan dahilinde yürütülmelidir
5. Eğitime etkin olarak katılmak isterler
6. Olumlu geri bildirim isterler

Bu ilkeler göz önüne alındığında toplumda hemoglobinopatili/ talasemili bireylerin ya da ailelerin olması ve sorunlarının toplum tarafından görülmesi, hatta duyulmuş olması, o toplumlarda eğitim için bir gereksinim ve motivasyon oluşturur. Böylece toplumun talasemi konusunda neleri öğrenmek istediği de az çok belirlenmiş olur. Göreceli olarak küçük topluluklarda (köyler, kasabalar gibi) önceden toplumun gereksinimleri konusunda bilgi edinilmesi eğitimin daha etkili olmasını sağlar. Eğitimden önce topluma duyuru yapılarak kimlerin ne konuda bilgilendirme yapacağının ve süresinin ne olacağının duyurulması uygun olur.

Toplum eğitimlerinde yüz yüze eğitim önceliklidir.

Yüz yüze eğitimin üstün tarafları eğitim verilen kitleyle karşılıklı ve anında iletişimin olması, anlık ve eğitim sonrasında soruları yanıtlama olanağıdır.

Ayrıca hedef kitlenin özellikleri ve ön bilgilerinin düzeyine göre eğitimin içeriği ve derinliğinde değişiklikler yapılabilir.

Eğitime toplumda hemoglobinopatili bireyler olduğu ve onların sıkıntılarının toplum tarafından bilindiği vurgulanarak başlamak uygun olabilir.

Bilgilendirme/eğitim etkinliğinin her aşamasında soru ve katkılara açık olmak ve bunun duyurulması bireylerin toplantıya etkin katılımını sağlayacak önemli bir noktadır.

Okullar, askeri birlikleri ve iş yerlerinde yapılacak etkinliklerde, katılımcıların hemoglobinopatiler ve talasemi hakkında ön bilgileri olup olmadığı, olanak varsa önceden, yoksa etkinliğin başında buna yönelik sorular ile öğrenilebilirse bilgi düzeylerine göre eğitim içeriği düzenlenebilir.

## EĞİTİM ÇALIŞMALARINI KİM YAPMALI?

Toplum eğitimlerinin konuda uzman ve deneyimli hekimler başta olmak üzere sağlık personelince yapılması gerekir.Özellikle bu konuda çalışan hematoloji, genetik, çocuk sağlığı ve hastalıkları gibi uzmanlığı olanların yanında yine bu grup hastalar ve aileleriyle çalışan aile hekimleriyle yardımcı sağlık personelinin katkıları da önemlidir. Eğitim yapacak kişilerin bu konuda yetkin olduklarının katılımcılar tarafından önceden bilinmesi etkinliğe katılımı ve ilgiyi artıracaktır. Sardinya'da hedef toplumun % 70 gibi büyük bir kesimi hekimler (aile hekimleri, kadın-doğum uzmanları ve genetik danışmanlar) tarafından bilgilendirilmiştir(Cao & Kan, 2013).

## EĞİTİM PROGRAMININ İÇERİĞİ

Eğitim özellikle şu konuları kapsamalıdır:

- Talasemi ve hemoglobinopatilerin toplumdaki sıklığı,
- Klinik özellikleri, bulguları
- Kalıtsal geçişin özellikleri- taşıyıcı ve hastaların farkları
- Hastaların tedavisi ve güçlükleri
- Taramaların kimlere yapılması gerektiği
- Evlenecek çiftlerin taranmasının gerekliliği ve taşıyıcılarda izlenecek yol
- Tarama yöntemleri
- Evli ve evlenecek çiftler için öneriler
- Hasta aileleri için öneriler (ayrı bir oturum olarak)

Yüz yüze konferans biçimindeki eğitimlerin afiş, resim, slayt, video gibi görsel materyallerle zenginleştirilmesi etkinliği artırır. Bu etkinlikler sırasında broşür, kitapçık gibi eğitim malzemelerinin dağıtılması ise eğitimin kalıcılığını sağlamada çok etkilidir. Bazı çalışmalarda hem konuşma hem de kitapçığın bilgi düzeylerini artırdığı gösterilmiş olsa da farklı yöntemlerin bir arada kullanılmasının daha etkili olduğu bilinmektedir(Dehkordi & Heydarnejad, 2008).

Daha geniş kesimlere ulaşmak amacıyla yenilikçi yöntemler kullanılabilir. Buna bir örnek olarak, Türkiye'de ulusal hemoglobinopati kontrol programı kapsamında uygulanan "Talotır" projesi gösterilebilir. TIR ile gezici olarak uygulanan bu proje ile 7 ay içinde 23 ilde 62682 kişi eğitim almıştır (Canatan et al., 2013).

Büyük kitlelere ulaşmak için radyo, TV, gazete gibi kitle iletişim araçları ve sosyal medyadan da etkili biçimde yararlanılabilir

## SONUÇ

Talasemi ve hemoglobinopatiler için taramalardan çıkan sonuçlar temel alınarak hedef bölgeler ve gruplar öncelikli olmak üzere toplum geneline bilgilendirme ve eğitim yapılmalıdır. Eğitimlerde yüz yüze yöntemler en etkili olmakla birlikte kitap, broşür gibi tanıtım araçları ile görsel-işitsel yöntemlerin ek olarak kullanılması etkililiği artırır.

## KAYNAKÇA


1. Arcasoy A, Turan F, Yeşil N, et.al. (1994). Muğla ili ve çevresinde thalassemia ve anormal hemoglobin sıklığının taranması. *Pediatride Yönelişler*, *1*, 78–80.
2. Armeli, C., Robbins, S. J., & Eunpu, D. (2005). Comparing knowledge of β-thalassemia in samples of Italians, Italian-Americans, and non-Italian-Americans. *Journal of Genetic Counseling*, *14*(5), 365–376. https://doi.org/10.1007/s10897-005-1123-5
3. Arpaci, A., Aytaç, N., Yüregir, G. et.al.(2003). An education programme on sickle cell anemia and β-thalassemia for the 8th grade students. *Turkish Journal of Haematology*, *20*(1), 19–24.
4. Asa, P., Indiastuti, D. N., Andarsini, M. R., et.al. (2021). Empowering Thalassemia Patients and Family to Increase Public Knowledge on Thalassemia. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat (Indonesian Journal of Community Engagement)*, *7*(4), 228. https://doi.org/10.22146/jpkm.69349
5. Aydınok, Y., Oymak, Y., Atabay, B et.al. (2018). A national registry of thalassemia in Turkey: Demog-

raphic and disease characteristics of patients, achievements, and challenges in prevention. *Turkish Journal of Hematology*, *35*(1), 12–18. https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0039

6. Balci, Y. I., Ergin, A., Polat, A., et.al. (2014). Thalassemia premarital screening program: Public view, what has been done, what needs to be done? *UHOD - Uluslararasi Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, *24*(4), 247–252. https://doi.org/10.4999/uhod.14569
7. Canatan, D. (2014). Thalassemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*, *38*(5), 305–307. https://doi.org/10.3109/03630269.2014.938163
8. Canatan, D., Aydinok, Y., Kilinç, Y et.al. (2013). Ulusal Talasemi önleme Kampanyasi: Talotir Projesi. *Turkish Journal of Hematology*, *30*(1), 91–92. https://doi.org/10.4274/tjh.2012.0121
9. Cao, A., & Kan, Y. W. (2013). The Prevention of Thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *3*(a011775), 1–15. https://doi.org/10.1101/ cshperspect.a011775
10. Çavdar, A. O., & Arcasoy, A. (1971). The Incidence of Thalassemia and Abnormal Hemoglobins in Turkey. *Acta Haematologica*, *45*(5). https://doi.org/10.1159/000208641
11. Cheng, K., Fucharoen, S., Sanchaisuriya, K. et.al. (2018). Effect of health education on severe thalassemia prevention and control in communities in Cambodia. *Archives of Public Health*, *76*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s13690-018-0259-3
12. Dehkordi, A. H., & Heydarnejad, M. S. (2008). Effect of booklet and combined method on parents' awareness of children with β-thalassemia major disorder. *Journal of the Pakistan Medical Association*, *58*(9), 485–487.
13. Hossain, M. S., Hasan, M. M., Raheem, E., et.al. (2020). Lack of knowledge and misperceptions about thalassaemia among college students in Bangladesh: A cross-sectional baseline study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s13023-020-1323-y
14. Ishaq, F., Abid, H., Kokab, F., Akhtar, A., & Mahmood, S. (2012). Awareness among parents of β-Thalassemia major patients, regarding prenatal diagnosis and premarital screening. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, *22*(4), 218–221. https://doi.org/04.2012/JCPSP.218221
15. Norman, G. R. (1999). The adult learner: A mythical species. *Academic Medicine*, *74*(8), 886–889. https://doi.org/10.1097/00001888-199908000-00011
16. Olwi, D. I., Merdad, L. A., & Ramadan, E. K. (2018). Thalassemia: a prevalent disease yet unknown term among college students in Saudi Arabia. *Journal of Community Genetics*, *9*(3), 277–282. https://doi.org/10.1007/s12687-017-0351-3
17. Rakhmilla, L. E., Larasati, R., & Sahiratmadja, E. K. (2017). Assessing Knowledge About Thalassemia Among Reproductive Age Population After Video Media Education. *Journal of Biomedical and Clinical Science*, *2*(2), 30–32.
18. Tutuba, H. J., Jonathan, A., Lloyd, W. et.al.(2023). The efficacy of maternal health education and maternal screening on knowledge and the uptake of infant screening for sickle cell disease in Dar-Es-Salaam, Tanzania; a quasi experimental study. *BMC Public Health*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/s12889-022-14859-2
19. Wong, L. P., George, E., & Tan, J. A. M. A. (2011). A holistic approach to education programs in thalassemia for a multi-ethnic population: Consideration of perspectives, attitudes, and perceived needs. *Journal of Community Genetics*, *2*(2), 71–79. https://doi.org/10.1007/s12687-011-0039-z

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. A. Sabri Kemahlı
Alfaisal Üniversitesi Tıp Fakültesi (Riyad, S.Arabistan)
Çocuk Sağl.-Hast. ve Çocuk Hematolojisi Öğr. Üyesi
Mail: kemahlisabri@gmail.com

# TALASEMİDE GENETİK DANIŞMA

*Öğr. Gör. Elif Gözde Gökkaya*
*Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Antalya, Türkiye*

## ÖZET

Oksijen taşıma açısından hayati öneme sahip olan hemoglobin, iki α-tipi ve iki β-tipi globin zincirini içerir. Hemoglobinopatiler, globin genlerinin yapısındaki değişiklikleri ifade eder. 1700'den fazla mutasyon, globin sentezini (talasemi) veya hemoglobin yapısını etkileyerek otozomal resesif monogenik bozukluklara neden olur. α ve β globin zincir genlerindeki mutasyonlar, anormal globin sentezi veya hemoglobin özellikleri ile karakterize edilen hemoglobinopatilere yol açar. Bu mutasyonlar genetik olarak aktarılır ve bu mutasyonların varlığı bazı yöntemlerle tespit edilebilir. Genetik danışmanlık, ailesinde genetik bozukluk geçmişi olan kişiler, çocuk sahibi olmayı düşünen çiftler veya genetik sağlıkları hakkında bilgi edinmek isteyen herkes için verilebilir. Bu profesyoneller, bireylerin ve ailelerin sağlık hizmetleri konusunda bilinçli seçimler yapmalarına yardımcı olmada çok önemli bir rol oynamaktadır.Genetik danışmanlık hamilelik oluşmadan önce bile başlayabilir. Çiftler veya bireyler, genetik koşulların gelecekteki çocuklarına geçmesine ilişkin risk faktörlerini anlamak için gebe kalmadan önce genetik danışmanlık alabilirler. Bu durum, bilinçli aile planlaması yapılmasına olanak sağlar. Genetik danışmanlık ve tarama programlarındaki başarı çok yönlüdür ve bütünsel bir yaklaşım gerektirir. Bu başarı, genetik danışmanların yetkinliğine, şefkatine ve özverisine, ayrıca sağlık ekipleriyle etkili iş birliğine ve taranan bireylerin aktif katılımına bağlıdır. Sonuçta amaç, daha sağlıklı yaşamları teşvik etmek ve genetik hastalıkları önlemek için genetik riskleri tanımlamak ve yönetmektir.

**Anahtar Kelimeler:** genetik danışmanlık, doğum öncesi tarama, evlilik öncesi tarama

## HEMOGLOBİNOPATİ VE TALASEMİ

Hemoglobin (Hb), akciğerlerden dokulara oksijen taşıyan ve iki α-tipi globin zinciri ve iki β-tipi globin zincirinden oluşan bir tetramer proteindir. İnsan gelişimi boyunca β-tipi genler sırayla ifade edilir. Fetüs Aγ- ve Gγ-globin genleri doğum zamanına doğru sessizleştirilir ve yetişkin β-globin gen ifadesi baskın hale gelir; bu sürece γ-den-β Hb geçişi denir. Yüksek düzeyde globin gen ifadesi için gerekenve β-globin genlerinin 40-60 kb yukarısında bulunan güçlü kromatin açılımı ve DNA hızlandırıcı (enhancer) elementler (DNaz hassas bölgeler [HSs])16 kb uzunluğundaki bir lokus kontrol bölgesinde bulunur (1).

Hemoglobinopatiler globin genlerindeki yapısal değişiklikleri ifade eder. Bu varyasyonların bazıları orak hücreli anemi ve ilgili bozukluklar, kararsız hemoglobinlere bağlı hemoliz, hemoglobin oksijen afinitesindeki değişiklikler ve demiri ferroz (Fe2+) durumunda tutamayan hemoglobinler gibi klinik durumlarla bağlantılıdır. Ancak yapısal varyantların çoğunluğu klinik semptomlar göstermez ve genellikle tesadüfen, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya kılcal bölge elektroforezi gibi yöntemlerle hemoglobin A1c ölçümü sırasında keşfedilir. Ayrıca, bir varyantın amino asit değişimi onun yükünü değiştirmiyorsa kromatografik tekniklerle tespit edilemeyebilir (2).

Hemoglobinopati, otozomal resesif monogenik bozuklukların en sık görülen grubudur. Hemoglobin molekülünün alfa (α) ve beta (β) globin zincirlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar veya silinmeler ile karakterizedir. Bu duruma, globin zincirlerinin sentezini etkileyen (talasemi) veya hemoglobinin yapısını ve özelliklerini değiştiren (hemoglobin varyantları veya anormal hemoglobinler) 1700'den fazla farklı mutasyon neden olur. Homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonlar içerdiklerinde, her biri farklı fenotipik özellikler ve hastalık şiddeti sergileyen 4 ana klinik durumla sonuçlanırlar. Bunlar:

- α-talasemi sendromu,
- β-talasemi sendromu; δβ-talasemi ve Hb E/β talasemi dâhil

- Orak hücre sendromları (ana genotipler Hb S/S, Hb S/C ve Hb S/β-thal ve daha az yaygın olan genotipler Hb S/D Punjab, Hb S O Arab ve Hb S/Lepore)
- Hemolitik anemi, polisitemi ve daha az sıklıkla siyanozla sonuçlanan Hb varyantları gibi (3).

Her insan diploit hücresinde, 16. kromozomda bulunan α-globin geninin dört kopyası vardır. α-talasemi genellikle α-globin zincirinin konumlarında bir veya daha fazla delesyon sonucu ortaya çıkar. Fakat α-talaseminin tüm vakaları gen delesyonlarından kaynaklanmayabilir. Klinik olarak, dört farklı α-talasemi sendromu bulunmaktadır: sessiz taşıyıcı, α-talasemi, HbH hastalığı ve hidrops fetalis sendromu. Bu durumlar, alfa-globin genlerinin bir, iki, üç veya dördünün aktivitesini etkileyen moleküler mutasyonların miras alınması sonucunda ortaya çıkar (4).

Talasemi mutasyonları, hemoglobin β-zincirlerinin üretimini ya tamamen ortadan kaldırır ($\beta^0$) ya da büyük ölçüde azaltır ($\beta^+$), bu da hemoglobin a- ve β-zincirleri arasında dengesizliğe yol açar. Bu dengesizlik etkisiz kırmızı kan hücresi üretimine neden olur ve potansiyel olarak ekstra medüller hematopoeze yol açar. İki inaktive edilmiş ß-globin geni olan hastaların çoğunda talasemi majör vardır ve ömür boyu kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektirir. İlgili ß-globin ekspresyonuna izin veren mutasyonları taşıyan, bebeklik döneminden sonra γ-globin ve fetal hemoglobin (HbF) ekspresyonunu artıran genetik değiştiriciler taşıyan veya kalıtsal α-talasemi mutasyonları bulunan hastaların yaklaşık %10 ila %15'i talasemi intermedia olarak sınıflandırılır. Bu hastalar ara sıra kırmızı kan hücresi transfüzyonuna ihtiyaç duyabilir ancak genellikle tipik olarak belirgin eritroid hiperplazi nedeniyle yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde iskelet değişiklikleri ve demir birikimi yaşarlar (5).

Beta gen kümesi 11. kromozomda bulunur ve β-talaseminin çeşitli formlarını içerir. $\beta^0$talasemide, β zinciri üretimi tamamen durmuş durumdayken, $\beta^+$talasemide ise β zincirinin kısmi eksikliğinden söz edilebilir. Her iki formda da hipokromi ve mikrositoz görülür. Beta zincir sentezinin ciddi şekilde engellendiği talasemi majör tablosu, 3 ila 6 aylıkken ciddi anemiye yol açar. Bu durum kemik iliğinde strese neden olur, HbF sentezi devam eder ancak anemi yeterince telafi edilemez. Düzensiz olarak dağıtılan HbF, anizokromaziye neden olur. Hızlanmış apoptozdan kaynaklanan etkisiz eritropez, eritroid prekürsörlerdeki fazla alfa zincirlerinden kaynaklanır. Hemoglobin paternleri farklılık gösterir ve toplam hemoglobinin %8 ila %90'ını HbF oluşturur. Tablonun şiddeti, kişinin β-talasemi major, minor veya taşıyıcı olması arasında değişiklik gösterir (4).

δβ+ talasemi durumunda, HbLepore adı verilen anormal bir hemoglobin üretilir. HbLepore, normal bir alfa zinciri ile birleştirilen bir alfa olmayan zincirden oluşur, bu da delta zincirinin N-terminal kalıntısının beta zincirinin C-terminal kalıntısı ile birleşmesiyle oluşur. Amino asit dizilerinde farklı füzyon noktalarına sahip çeşitli HbLepore formları vardır.HbLepore'un klinik önemi sınırlı olmasına rağmen, genetik açıdan büyük önem taşır. Varlığı, delta ve beta zincir lokuslarının aynı gen üzerinde bulunduğunu ve delta lokusunun beta lokusundan önce geldiğini gösterir. Bu tür genlere sahip bireylerin kanlarında %25'e kadar HbLepore bulunabilir ve HbF seviyelerinde %5 ila %70 artış olabilir. HbLepore çoğu etnik grupta rastgele meydana gelir ve nadiren önemli bir anemiye yol açar (4).

Orak hemoglobin (HbS), β-globin alt ünitesindeki genetik bir değişiklikten, özellikle glutamik asidin valine ikame edilmesinden kaynaklanır. Afrikalı Amerikalıların yaklaşık %8'i orak hücre özelliği (HbAS) olarak bilinen bu varyantı taşır.Sıtmanın yaygın olduğu ekvatoral Afrika'da, HbAS prevelansı ciddi sıtma komplikasyonlarına karşı koruyucu etkisi nedeniyle %30'u aşabilir. HbAS bireylerde genellikle HbS seviyeleri %40 ve HbA seviyeleri %56-%58 dolaylarında seyreder. HbAS bireyleri, orak hücre hastalığı semptomlarına yol açan ciddi hipoksiye maruz kalmadıkça genellikle asemptomatiktir (6).

Deoksi-HbS polimerizasyonu,her iki genin de etkilendiği bir durumda ortaya çıkan orak hücre anemisi (HbSS) olan bireylerde, kırmızı kan hücresinin şeklini çift içbükey disklerden uzun hilal şeklindeki çok iplikli lif yapısına dönüştürür. Bu süreç, hemoglobinin yeniden oksijenlendiğinde tersine çevrilebilir ve tekrarlanan oraklaşma ve oraklaşmama döngülerine neden olur. Oraklaşmanın başlıca sonuçları, kırmızı kan hücrelerinin zarındaki hasarının yol açtığı anormal geçirgenlik ve dehidrasyon nedeniyle erken kırmızı kan hücresi yıkımı ve kronik hemolitik anemidir. Bunlara ek olarak, oraklaşmış kırmızı kan hücreleri serttir, kan viskozitesini arttırır, kılcal akışı engeller ve doku hipoksisine neden olur. Uzun süreli doku hipoksisi, hücre ölümüne,

doku nekrozu/infarksiyonuna ve organ hasarına yol açabilir, bu durum genellikle akut ataklar sırasında vazo-tıkayıcı ağrı krizleri olarak adlandırılır (6).

## GENETİK DANIŞMANLIK

Genetik danışmanlık, genetik bir hastalığa sahip olma, hastalık açısından risk altında olma veya ailede riskin belirlenmesi gibi tıbbi durumların değerlendirildiği, gerektiğinde tetkik ve tedavi yöntemlerinin belirlendiği, danışana bilgi verildiği ve genetik hastalığın durumunun değerlendirildiği bir süreçtir.

1975 yılında Amerikan İnsan Genetiği Derneği tarafından yapılan tanım en kapsamlı genetik danışmanlık tanımlarından biridir. Buna göre, genetik danışmanlık, ailede genetik bir bozukluğun ortaya çıkması veya oluşma riski ile ilgili insani sorunları ele alan bir iletişim sürecidir. Bu süreç, bireye veya aileye yardımcı olmaya çalışan yeterli eğitimi almış bir veya daha fazla kişiyi içerir. Süreç şu şekilde işlemelidir:

1. Tanı, hastalığın olası seyri ve uygun tedavi dâhil olmak üzere tıbbi gerçekleri kavramak,
2. Kalıtımın hastalığa nasıl katkıda bulunduğunu ve belirli akrabalarda tekrarlama riskini değerlendirmek,
3. Nüks riskiyle başa çıkmanın alternatif yollarını anlamak,
4. Riskli durumları, aile hedeflerini, etik ve dinî standartları dikkate alarak uygun davranışı seçmek ve buna göre hareket ermek
5. Hastalıktan etkilenen ve/veya hastalığın tekrarlama riski bulunan aile üyesi için en uygun düzenlemeyi yapmak.

Genetik uzmanı, resmi veya gayri resmi danışmanlıklar, genetik danışma seansları ve genetik değerlendirmeler de dâhil olmak üzere birçok şekilde yardımcı olabilir. Genetik uzmanı, kalıtsal bir durumun teşhisini onaylayabilir veya daha kesin bir risk değerlendirmesi sunabilir. Genetik testler tek başına veya testler, klinik muayene ve aile öyküsü ile birlikte kullanılarak teşhis koymak için kullanılabilir. Gerektiğinde genetik uzmanlar yönetim seçenekleri veya uzman yönlendirmeleri sunabilirler.Tanı koymak için tek başına genetik test veya test ile birlikte klinik muayene ve aile öyküsü birlikte kullanılabilir. Gerektiğinde genetik uzmanları yönetim seçenekleri veya özel yönlendirmeler sunabilir. Ayrıca genel pratisyenlere genetik bir durumun prognozu, tedavi süreci ve uzun vadeli sonuçlar hakkında tavsiyelerde bulunabilir ve hastalar ve aileleri için eğitim materyalleri önerebilirler. Hasta bilgilerine, genetik danışmanlara yönlendiren kişiye, başvurunun sebebine, biliniyorsa şüphelenilen tanıya ilişkin bilgilere ve aile geçmişine bakılarak genetik yönlendirme yapılır (8).

Yapılan bir çalışmada genetik danışmanlık alan aile üyelerinin depresyon seviyeleri araştırılmış. Hastaların çoğunluğu genetik danışmanlık almadan önce orta ila şiddetli düzeylerde depresyon yaşadıklarını bildirmiştir. Genetik danışmanlık aldıktan sonra katılımcıların çoğununda hafif depresyon düzeyleri gözlenirken ve beş kişinin ise depresyon yaşamadığını bildirilmiştir. Genel olarak, katılımcıların çoğu danışmanlık hizmeti almadan önceki durumlarına göre daha düşük depresyon seviyelerini gösteren olumlu değişiklikler yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bulgular, genetik danışmanlık hizmetlerinin, talasemi majörlü çocukların ebeveynlerine duygusal destek ve hastalık eğitimi sağlayarak daha az depresyon yaşamalarına yardımcı olabileceğini göstermektedir (9). Bu çalışmalar genetik danışmanlığın önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

## GENETİK DANIŞMANLIK GEREKTİREN DURUMLAR

Genetik danışmanlara göre genetik danışmanlık gerektiren durumları üç başlık altında inceleyebiliriz. Aşağıdaki koşullardan bir veya daha fazlasını karşılayan hastaların genetik uzmanlarına sevk edilmesi önemlidir.

### Aile Öyküsü

- Doğumsal bir anomali, kalıtsal bir hastalık veya zekâ geriliği olan bir üye veya üyeler.
- Bilinen veya bilinmeyen hastalık nedenleriyle bir veya daha fazla üyenin erken ölümü.
- Yetişkinlik döneminde kanser, demans veya kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklara yakalanan bir üye veya üyeler, özellikle genç yaşta geliştiyse.
- Genetik test yapmayı veya kendi etnik gruplarında daha yaygın olan hastalıklar hakkında daha fazla bilgi edinmeyi düşünen çiftler.

Temel bir aile geçmişi içinde üç kuşak bulunmalıdır. Hasta hakkında bilgi toplamaya başlamadan önce hasta hakkındaki tıbbi geçmişine yönelik soru-

lar sormak, ardından kardeşleri ve ebeveynleri hakkındaki sorulara geçerek aile geçmişi için bilgi toplamaya başlamak önemlidir. Sorular, her aile üyesi için isimler, doğum tarihleri, aile kökeni veya ırksal/etnik köken, sağlık durumu, ölüm yaşı ve ölüm nedeni gibi genel bilgileri içermelidir. Ayrıca hasta ve genetik olarak ilişkili akrabaların gebelik sonuçları hakkında bilgi edinebilmek önemlidir.

## Gelişimsel Gecikme/Büyüme

- Çocuklarında gelişimsel gecikme olanlar veya çocuklarının kalıtsal bir hastalık veya doğumsal anomali sonucu gelişimsel gecikme yaşayabileceğinden endişe duyanlar.
- Düzenli yenidoğan taramasında yeni doğan bebeklerinde genetik hastalık olduğu belirlenen ebeveynler

## Üreme Sorunları

- 35 yaş üstü hamile olan veya hamile kalmayı düşünen kadınlar
- Bebek ölümüyle sonuçlananlar da dâhil olmak üzere birden fazla düşük yapmış kadınlar
- *Meslekleri, alışkanlıkları veya tıbbi geçmişleri nedeniyle hamileliklerinin sonucunun risk altında olabileceğinden endişe duyan kişiler. Endişenin yaygın nedenleri arasında radyasyona maruz kalma, ilaçlar, yasa dışı ilaçlar, kimyasallar veya hastalıklar yer alır.
- Birinci derece kuzenler veya diğer yakın kan akrabaları
- Ultrason sonuçları veya kan testi sonuçlarına bakıldığında, bazı zorluklar yaşama veya doğum kusurları doğurma olasılıklarının daha yüksek olabileceği düşünülen hamile kadınlar (8).

## DOĞUM ÖNCESİ TARAMA

Taramanın temel amacı, hastalığın erken tespiti ve bakımı yoluyla hasta sonuçlarını iyileştirmek ve ayrıca etkilenen çocukların ebeveynlerine genetik danışmanlık sağlama fırsatı sağlamaktır (10). Hamilelik, kişinin taşıyıcı durumunu belirlemek, genetik riskini tahmin etmek ve genetik danışmanlık almak için en iyi zamandır. Taşıyıcı olan genç bireyler, doğum öncesi tanıların mevcut olup olmadığı, yavrulara yönelik potansiyel tehlikeler ve üreme alternatifleri gibi konuları kapsayan genetik danışmanlık almalıdır. Genetik danışmanlıkla birlikte popülasyon taraması çok faydalıdır; çünkü risk altındaki çiftlerin üreme seçenekleri hakkında bilinçli kararlar vermelerine olanak sağlar.Bu tür bir çift, genetik danışma ve doğum öncesi(prenatal) test aracılığıyla yalnızca fetüsün etkilenmediği gebelikleri taşıma seçeneğine sahiptir (11). Prenatal tarama, şu anda birçok düşük kaynaklı ülkede dahi erişilebilir durumdadır ve bu ülkelerden bazıları taşıyıcı tarama programları da geliştirmiştir. Prenatal tarama, dünya genelinde hızla popülerlik kazanmaktadır (12).

Risk altındaki tüm çiftlere, çeşitli üreme seçeneklerini ve prenatal teşhis olasılığını gözden geçirmek için uzmanlarla görüşme fırsatı verilmelidir. Genetik danışma görüşmeleri açık uçlu, jargonsuz ve mümkünse çiftin kültürel görüşlerini dikkate almalıdır. Çift, son kararı başkalarının etkisinden bağımsız olarak verebilmelidir. Bilinçli bir karar vermek için yeterli zaman tanımak amacıyla danışma, gebelik öncesinde ve/veya gebeliğin ilk haftalarında sağlanmalıdır. Eğer çift daha önce herhangi bir test yaptırmamışsa ilk doğum randevusunda tarama testi talebinde bulunulmalıdır (13).

Doğum öncesi tanı yöntemleri talasemi hastalığıyla mücadelede de kullanılmıştır. Fetüste talasemi hastalığını tespit edebilmek için dünya genelinde farklı çalışmalar yapılmıştır.β-talasemi heterozigotlarının kordon kanındaki β-globin zincir sentezinin normalden çok daha düşük olması ve erişkin hemoglobin sentezinin orta trimesterdeki fetüslerde gözlenebilmesi, başlangıçta kalıtsal hemoglobinopatilerin doğum öncesi tanısı olasılığını gündeme getirmiştir. Bu sayede henüz bebek doğmadan hastalığın varlığı teşhis edilebilecektir. Daha sonra fetüslerin kanında $\beta^S$-zinciri tespit edilmiştir. Fetoskopi veya plasentosentez yoluyla fetal kan örneklemesi yapılarak hastalığın varlığı üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Daha sonra fetal kanda globin zincir sentezi kullanılarak doğum öncesi tanı kullanılmaya başlandı. Moleküler hibridizasyon yaklaşımı kullanılarak α-talasemi tanısına yönelik ilk moleküler tanı konulmuştur. β-talaseminin DNA analizi ile tanısı ya doğrudan elektroforetik olarak ayrılmış DNA fragmanları üzerinde mutasyona özgü oligo nükleotid hibridizasyonu yoluyla ya da dolaylı olarak β-globin genine bağlı DNA polimorfizmlerinin incelenmesiyle gerçekleştirilebilmiştir (14).

Tayvan'da başlatılan doğum öncesi talasemi tarama programı ile β-talasemi vakasında önemli bir azalma sağlandı. Programdan önce her yıl yaklaşık 20 talasemi hastası çocuk doğarken, yedi yıllık tarama programından sonra vaka sayısı her yıl yalnızca üç ila altı arasında değişmektedir. Çin'in Guangdong kentinde yürütülen bir başka doğum öncesi tarama programının 11 yıllık sonuçları araştırılmıştır. Taşıyıcı olduğu tespit edilen çiftlerin %95'inden fazlasına doğum öncesi tanı konulmuştur. Bu süreçte sadece bir β-talasemi hastası doğum öncesi yanlış tanı nedeniyle doğmuştur. Tarama programında tanı alan tüm gebelikler sonlandırılmıştır. Birleşik Krallık'ta çoğu potansiyel ebeveyn, fetüsün β-talasemiden etkilenmesi durumunda gebeliklerini sonlandırmayı tercih etmektedir. Bazı ülkeler, dinî gerekçelerle hamileliğin sonlandırılmasının yasak olması nedeniyle çiftlere doğum öncesi tarama hizmetleri sağlamamakta veya tanı konsa dahi gebeliğin sonlanmasına izin vermemektedir(15).

## EVLİLİK ÖNCESİ TARAMA

20. yüzyılın başlarında evlilik öncesi sağlık muayenesi fikri geliştirildi. Başlangıçta ABD ve İskandinav ülkelerinde bir sağlık önlemi olarak uygulanmaya başlanmıştır (16). Evlilik öncesi tarama,çeşitli genetik bozuklukların ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygınlığını azaltmaya yönelik önemli bir önleyici tedbirdir. Kalıtsal hastalık veya taşıyıcı olabilecek kişileri tespit etmek amacıyla nişanlı çiftlere sunulan bir tarama programıdır. Bu taşıyıcılar genellikle semptomsuz olsa da eğer her iki çift de taşıyıcı ise, gelecekteki çocukları da bu hastalıklara yakalanabilir (17).

Türkiye'de 1995 yılında evlilik öncesi tarama programı başlatıldı. 5 yıllık süreçte talasemi tanısı alan bebek sayısında azalma görüldü. Denizli'de yapılan bir araştırmaya göre tanı konulan 15 çiftten ikisinin akraba olduğu belirtildi. Tarama merkezlerine doğum öncesi tanı amacıyla çocuk sahibi olan 6 çift başvurdu. Doğum öncesi taramada 1 fetüsün normal, 4'ünün talasemi minör ve 1'inin talasemi major olduğu ortaya çıktı; bu hamilelik kürtajla sonlandırıldı (18).

Suudi Arabistan'da 2004 yılında evlilik öncesi genetik tarama zorunlu hale getirildi. Çiftlerin, gerekirse evlenmeden önce genetik danışmanlık alması kararlaştırıldı. Danışmanlık tavsiyelerini takip etmek isteğe bağlı bırakıldı. 2009 yılında alınan bu kararın sonuçları araştırıldı ve 6 yılın sonunda risk altındaki çiftlerin yüzde 26,5'inin evliliğini iptal ettiği ortaya çıktı. Sadece 2009 yılında ise risk altındaki çiftlerin %51,9'unun evliliklerini iptal ettiği belirtildi (19).

Suudi Arabistan'da yapılan daha eski çalışmalar da incelendi. 2007 yılında yapılan bir araştırmada 2005-2006 yılları arasında evlenmeyi düşünen çiftler araştırıldı. Yüksek riskli çiftlerin yüzde 90'ı riskin farkında olmasına rağmen evlenirken, geri kalanı evlenmekten vazgeçti. Yüksek riskli çiftlerin riskin farkında olmalarına rağmen evlenmekte ısrar etmelerinin nedeni dinî ve kültürel olarak yorumlanmaktadır (20). Diğer kaynaklarla karşılaştırıldığında Suudi Arabistan'da evlilik öncesi tarama programlarına olan güvenin zamanla arttığı ve hasta çocuk doğumlarının zamanla azaldığı söylenebilir.

Kuveyt'te Eylül 2009'da evlilik öncesi tarama zorunlu hale getirilmiştir. Yapılan bir araştırmada, Kuveyt'teki evlilik öncesi tarama programlarının hemoglobinopatilerin yaygınlığı üzerindeki önleyici ve caydırıcı etkileri araştırılmıştır. Araştırmada son 11 yılda elde edilen veriler kullanılmıştır. Araştırma sonucunda yüksek riskli çiftlerin yüzde 3,8'inin evliliklerini sonlandırdığı, farklı gruptaki çiftlerin ise yüzde 46,5'inin hemoglobinopati nedeniyle yaşanan anlaşmazlıklar sonucu evliliklerini sonlandırdığı belirlendi. Böylece tarama programlarının 11 yıl içinde yüksek riskli çiftlerin %50,4'ünde evliliklerini sonlandırma ve evlenme kararından vazgeçmeyi başardığı söylenebilir (21).

## TARAMA PROGRAMLARINDA GENETİK DANIŞMANLIĞIN BAŞARIYA ULAŞMASI

Genetik danışmanlık, insanlara sadece bazı bilgilerin iletilmesi değil, aynı zamanda onları eğitmek anlamına gelir.Bu nedenle konunun eğitim sistemi içerisinde anlatılması ve kullanılabilir bir hizmet olarak sunulması gerekmektedir. Daha önce genetik hastalıklarla ilgili bazı temel bilgileri almış olan kişilerin genetik danışmanlığı daha kolay anlayacağı düşünüldüğünde, ilk ve orta dereceli okullarda ve çeşitli medya aracılığıyla halkın bilinçlendirilmesi temel prensip olarak benimsenmelidir.Talasemi ve hemoglobinopati gibi genetik hastalıkların önlenmesi organize bir çaba gerektirir. Taşıyıcıların tes-

piti, halk sağlığı sisteminin her kademesinin konuyu bilmesi ve önemsemesi durumunda mümkündür. Genetik danışmanlık birebir temas, doğru bilgi aktarımı, zaman ve iletişim becerisi gerektirdiğinden sağlık profesyonellerinin profesyonelce hazırlanmış eğitim programları aracılığıyla danışmanlık konusunda eğitilmesi gerekmektedir. Zamanla tıbbi bilgi ve tanı olanakları arttığından eğitimlerin belirli aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir.Sağlık personelinin genetik sorunlar hakkındaki bilgisini artırmak, sorunun farkında olma ihtiyacını yoğunlaştıracaktır (12,22).

Halkın eğitimi sağlanırsa talasemi taşıyıcılığı taramasına ilişkin bilgi ve anlayış artırılabilir.Bazı talasemi taşıyıcı tarama programları, katılımcılara tarama sürecinden önce eğitim verir. Ancak farklı ülkeler, katılımcılara farklı yollarla eğitim sağlayabilir. Yunanistan, İtalya ve Kıbrıs gibi yüksek taşıyıcı oranlarına sahip ülkelerde, toplum genelinde başarılı eğitim programları yürütülmektedir.Bir çalışma, İtalya'daki araştırmaya katılanların %85'inin talasemiyi duyduğunu, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan İtalyan-Amerikalıların yalnızca %19'unun talasemiyi duyduğunu belirtmiştir. Yerli İtalyanlar, İtalyan Amerikalılara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek düzeyde talasemi bilgisi göstermiştir. Eğitimin kitle iletişim araçları, halka açık konferanslar, sağlık profesyonellerinin eğitimi, ayrıca evlilik kayıt büroları ve tıbbi kliniklerde poster ve broşürler aracılığıyla sağlandığı bildirilmektedir (15,26). Bu çalışma bizlere, eğitimin ve hastalığın halka açık arenalarda konuşulmasının ve gösterilmesinin halkın bilinç düzeyinde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Tayland'da, farklı bölgelerden talasemi hizmetleri sunan 12 hastane, talaseminin önlenmesi ve kontrolü için seçilmiştir. Halkı talasemi ve genetik danışmanlık hakkında bilgilendirmek amacıyla hastane yöneticilerinin talasemi hakkında eğitilmesi hedeflenmiş ve ulusal planlar geliştirilmiştir. Bu planlar, yüksek risk altındaki nüfusa ulaşabilmek için anlaşılması kolay medya ve dilin kullanılmasını, hükümet tarafından finansal destek sağlanmasını ve talasemi eğitiminin lise ve üniversite müfredatına eklenmesini içermektedir (23).

Tüm kontrollere rağmen, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde talasemin yüksek insidansı nedeniyle risk grubundaki bebeklerin doğumunu önlemenin yeterli olmayacağı düşünüldü. Bu amaçla, 1980'de evlenmeyi düşünen tüm çiftlerin devlet kontrolü altında ücretsiz olarak taranmasına yasal olarak zorunlu hale getirilen evlilik öncesi tarama uygulaması başlatıldı. Bu uygulamalar kamuoyu tarafından geniş bir şekilde kabul edilmiş ve devlet tarafından desteklenmiştir. 2001'den sonra Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde talasemili bebek doğmamıştır. Bu bağlamda, önleyici sağlık hizmetleri alanında eğitim, hastalığın önlenmesi, hastaların takibi ve rehabilitasyonu son derece önemli olarak kabul edilmektedir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, önemli bir sorunu başarıyla kontrol altına almıştır (24).

Günümüzün son teknolojileri kullanılarak hastalara genetik danışmanlık verilebilmektedir. Bu kapsamda Setiawan ve meslektaşları tarafından talasemi hastalarına yönelik Cyber Gen adlı bir uygulama geliştirilmiştir. Hastaneye kayıtlı hastalar uygulamaya giriş yaparak diğer hastalarla, hemşirelerle ve bakım verenlerle etkileşime geçebilmekteler. Uygulama, hastaların testlerini takip etmeyi ve bilgi alışverişini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca hastalığa özgü geniş bir veri tabanı elde edilebilir(25). Bu geniş veri tabanı yapılacak olan yeni araştırmalara ışık tutacaktır.Cyber Gen gibi teknolojinin uygulamalarla günümüz teknolojisi de işin içine katılarak genetik danışmanlık hizmetlerine erişim kolaylaştırılabilmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında, talasemi, hemoglobinopati gibi kalıtsal hastalıkları bilim sayesinde kontol altında tutabileceğimizi söyleyebiliriz. Bu aşamada bilim insanları ile halkın bir bilinç içinde bir araya gelmesi ve organize olması gerekmektedir. İşin içine günümüz teknolojilerini de kattığımızda, halkın eğitimini ve sağlık hizmetlerine ulaşımı daha da kolaylaştırabilmekteyiz. Zihnimizi açık tutmalı ve bilim ışığında yeni gelişmelere açık olmalıyız.

## KAYNAKÇA


1. Cavazzana M, Antoniani C, Miccio A. Gene Therapy for β-Hemoglobinopathies. Vol. 25, Molecular Therapy. American Society of Gene and Cell Therapy; 2017. p. 1142–54.
2. Sabath DE. Molecular diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies: An ACLPS critical review. Vol. 148, *Am J ClinPathol*. Oxford University Press; 2017. p. 6–15.
3. Ozbolat G, Tuli A. Talasemi ve ilgili hemoglobinopatilerinMolekülerTanıYöntemleri:GünümüzveGelecek.*Adıyaman Üni Sağlık Bil Derg*. 2017;3(3):599–616.

4. Marengo-Rowe AJ. The thalassemias and related disorders. *Proc (BaylUnivMedCent),*2007;20. P. 27-31.
5. Kunz JB, Kulozik AE. Gene Therapy of the Hemoglobinopathies. Vol. 4, *HemaSphere. Wolters Kluwer Health*; 2020. p. E479.
6. Forget BG, Franklin Bunn H. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Feb;3(2).
7. Kaplan Ü. Türkiye'de Genetik Danışmanlık ve Biyoetik. Doctoralthesis Ankara: *Ankara Uni, TheInstitute of Biotech*. 2018.
8. Terry SF. (Editor). Understanding Genetics: A New England Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance. 2010
9. Setiawan H, Ediati A, Indah Winarni T. Genetic Counseling to Reduce the Level of Depression in Parents of Children with Thalassemia Major. 2017. *2nd International Conference on Sports Science, Health and Physical Education (ICSSHPE).* p. 102-106.
10. Canatan D, Corrons JLV, Piacentini G,et al. Immigration and screening programs for hemoglobinopathies in Italy, Spain and Turkey. *Acta Biomedica.* 2021 Sep 2;92(4).
11. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Vol. 12, *Genetics in Medicine*. 2010. p. 61–76.
12. Petrou M.Preveniton of ThalassemiasandOther Hemoglobin Disorders:Vol. 1 Principles. Thalassemia International Federation. Chapter 5. 2013.
13. Mandrile G, Barella S, Giambona A, et al. First and Second Level Haemoglobinopathies Diagnosis: Best Practices of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE). *J Clin Med.* 2022 Sep 1;11(18).
14. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Feb;3(2).
15. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, et al. Carrier screening for Beta-thalassaemia: A review of international practice. Vol. 18.*Eur J Hum Genet*. 2010. p. 1077–83.
16. Lanczová I. History Of Mandatory Premarital Health Examinations. *TheLawyerQuarterly.* 2021. 11(4). p. 682-690.
17. Al-Shafai M, Al-Romaihi A, Al-Hajri N, Islam N, Adawi K. Knowledge and Perception of and Attitude toward a Premarital Screening Program in Qatar: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7).
18. Keskin A, Türk T, Polat A, et al. Premarital Screening of Beta-Thalassemia Trait in the Province of Denizli,Turkey. *Acta Haematol*. 2000. p. 31-33.
19. Memish ZA, Saeedi MY.Six-YearOutcome Of TheNational Premarital Screening And Genetic Counseling Program ForSickle Cell DiseaseAnd Beta-Thalassemia İn SaudiArabia. *AnnSaudiMed.* 2011. 31(3). p. 229-235.
20. AlHamdan NAR, AlMazrou YY, AlSwaidi FM, et al. Premarital screening for thalassemia and sickle cell disease in Saudi Arabia. *Genetics in Medicine.* 2007. 9(6). p. 372–3777.
21. Aldeen NR, Osman AA, Alhabashi MJ et al. The Prevalence Of B-Thalassemia And Other Hemoglobinopathies In Kuwaiti Premarital Screening Program: An 11-Year Experience. *J Pers Med.* 2021;11(10).
22. Gülleroğlu KS, Sarper N, Gökalp AS. Public Education For The Prevention Of Hemoglobinopathies: A Study Targeting Kocaeli University Students. *Turk J Hematol*. 2007.24. p. 164-170.
23. Dhamcheree V, Romyanan O, Ninlagarn T. GeneticCounselingforThalassemia in Thailand: Problemsand Solutions. *SoutheastAsıan J Trop MedPublıcHealth.* 2001. 32(2). p. 413-418
24. Şahin-Tarım H, Öz F. A Hematologic Disease in the Turkish Republic of Northern Cyprus: Thalassemia Major. *Mediterranean Nursing and Midwifery*. 2023 Apr 1;3(1):43–7.
25. Setiawan H, Setiawan D, Suhanda, Mustopa AH. Development of Android-based Mobile Application "Cyber Gen" for Genetic Counselling Implementation among Thalassemia Patients. Vol.2111*Journal of Physics: Conference Series*. 2021.
26. Armeli C, Robbins SJ. Eunpu D. Comparing Knowledge of β-Thalassemia in Samples of Italians, Italian-Americans, and Non-Italian-. *J Genet Counsel*, 2005.14.p.365-376.

**Yazışma Adresi:**
Elif Gözde Gökkaya
Antalya Bilim Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Antalya, Türkiye
E-posta: gozde.gokkaya@antalya.edu.tr

# PRENATAL TANI METODU UYGULAMALARI

*Emine Kirtiş[1], Gül Alkan Bülbül[1], İnanç Mendilcioğlu[2]*
*[1] Perinatoloji Yan Dal Asistanı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye*
*[2] Akdeniz Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Başkanı, Antalya, Türkiye*

## ÖZET

Hemoglobinopatiler, dünyada en sık karşılaşılan monogenik hastalıklardan biridir. Fetal tanı testi, gebelik esnasında hemoglobinopatili bir fetusa sahip olma riski taşıyan gebe bireylere önerilmelidir. Fetal DNA, koryon villus örneklemesi, amniyosentez veya kordosentez gibi doğum öncesi tanı yöntemleri ile elde edilebilmektedir. Koryon villus örneklemesi gebeliğin 10 ila 13. haftaları arasında gerçekleştirilmekte ve erken tanı imkanı sunmaktadır. Amniyosentez gebeliğin 15. haftasından itibaren yapılabilmektedir. Kordosentez, genellikle 18. gebelik haftasından sonra fetal kan örneklemesi için kullanılmaktadır. Gebeliğin ilk yarısında daha erken ve daha güvenilir prenatal tanı imkanı sağlayan erken tarama ve daha hassas maliyet-etkin polimeraz zincir reaksiyonu yöntemlerinin mevcut olması nedeniyle, talasemiler için nadiren fetal kan analizine ihtiyaç duyulmaktadır. Çölosentez hemoglobinopatinin çok erken prenatal teşhisi için kullanılan bir tekniktir ancak olası olumsuz fetal etkiler nedeniyle, bu tekniğin, rutin klinik uygulamalarda kullanılmadan önce çok sayıda randomize çalışmalarla ele alınması gerekmektedir. Orak hücre anemisi ve talasemi gibi monogenik otozomal resesif hastalıklar için noninvaziv prenatal testin kullanımı pek çok zorluk içermektedir. Otozomal resesif durumlarda, fetal genomun yüzde 50'si anneden kalıtılanla aynı olması nedeni ile fetüsun hemoglobinopatiden etkilenmiş olup olmadığını ortaya koymak için, babaya ait patojenik alelin NIPT tarafından tanımlanması ve anneden kalıtılan patojenik alelden ayırt edilmesi başlıca zorluklardır. NIPT hâlen bir tarama testidir ve sonuçlar herhangi bir müdahalede bulunmadan önce invaziv bir prosedürle doğrulanmalıdır. Prenatal tanı fetal hemoglobinopati varlığını doğruladığında, ebeveynlere hastalığın doğal seyri, çocuğun sağlığına olası etkilere, mevcut tedavi seçenekleri ve üreme alternatifleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoblobinopati, prenatal tanı, koryon villus örneklemesi, amniyosentez, fetal kan örneklemesi

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler, globin genlerinin içinde veya yakınında meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanan şiddetli otozomal resesif monogenik hastalıkların baskın grubudur. Globin genlerinde 1500'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve bu mutasyonlar hemoglobin globin zincirlerinin sentezinin azalmasına (talasemi sendromları) veya yapılarının değişmesine (hemoglobin varyantları) yol açmaktadır(1, 2).

## EPİDEMİYOLOJİ

Hemoglobinopatiler, dünya genelinde nüfusun yaklaşık %7'sini etkilemekte olup yıllık yaklaşık 300.000 ila 400.000 arasında hemoglobinopatili doğum olduğu tahmin edilmektedir. (3). Hemoglobinopatiler, doğal seçilim nedeniyle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde (Akdeniz, Asya ve Sahra Altı Afrika) yaygındır (4).Dahası, hemoglobinopatilerin yaygınlığı, özellikle Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya gibi endemik olmayan bölgelerdeki nüfus göçleri nedeniyle artış göstermiştir. Sonuç olarak, bu durum önemli bir küresel sağlık sorununa dönüşmüştür (5).

## TARAMA HEDEFLERİ, POTANSİYEL FAYDA VE ZARARLAR

Doğum öncesi tarama ve genetik danışmanlık, özellikle talasemi prevalansının yüksek olduğu bölgelerde çocuklarına talasemi geçirme riski taşıyan çiftlerin erken teşhis edilmesi ve bilinçli karar vermelerinin sağlanması açısından önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, çeşitli popülasyonları bir araya getiren küresel göç, dünya çapında erişile-

bilir yaygın genetik danışmanlık ve tarama programlarına olan ihtiyacı daha da önemli kılmaktadır(5, 6).

Gebelik öncesi hemoglobinopati taramasının temel amacı, kalıtsal hemoglobinopati riski taşıyan çiftleri tanımlamak, onlara hastalık hakkında bilgi vermek ve üreme alternatiflerini tartışmaktır. Çiftler, fetal hemoglobinopati için doğum öncesi tanı almayı tercih etmeyip hamileliğe devam etme seçeneğine sahiptirler. Alternatif olarak, monogenik bozukluklar için etkilenmemiş embriyoların implantasyonu ile implantasyon öncesi genetik test ile birlikte in vitro fertilizasyonu tercih edebilirler (7). Hâlihazırda hamile olan ve kalıtsal hemoglobinopati riski taşıyan çocuklar için erken teşhis ve hastalık hakkında çiftlere bilgi sağlamak çok önemlidir. Bu bilgiler, koryon villus örneklemesi (KVÖ), amniyosentez veya kordosentez gibi doğum öncesi tanı yöntemleri ile elde edilmektedir. Etkilenmiş bir fetüse ait prenatal tanı, çiftlerin doğum sonrası bakım için hazırlıklı olmalarına veya hamileliği sonlandırmayı düşünmelerine olanak sağlar(7). Ancak, tarama ve tanı, sonuçların belirsiz olduğu ve etkilenen çocuğun klinik durumunun tahmin edilmesinin zor olduğu durumlarda ebeveynlerin endişesini artırabilmektedir.

## RİSK ALTINDAKİ ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ

Evrensel (seçici olmayan) hemoglobinopati taraması, özellikle hemoglobinopati genotiplerinin giderek artan etnik ve coğrafi dağılımı göz önünde bulundurulduğunda, sadece ırk ve etnik kökene dayalı seçici taramaya kıyasla daha fazla hemoglobinopati taşıyıcısının tanımlanmasını sağladığı için en iyi yaklaşım olarak kabul edilmektedir(8). Bireylerin kendi ırksal/etnik mirasları ve ailevi hemoglobinopati geçmişleri hakkındaki bilincinin sınırlı olabileceğinden, Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Koleji, çocuk sahibi olmayı planlayan bireyler için veya daha önceki test sonuçları mevcut değilse ilk prenatal danışma sırasında evrensel hemoglobinopati testini önermektedir(9).

Temel bir protokol olarak, tüm gebe bireylerin, sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde kolayca bulunabilen ve aynı zamanda temel hemoglobin/hematokrit değerlerini sağlayan tam kan sayımına tabi tutulması gerekmektedir (10).Annede demir eksikliği olmadığı ancak ortalama eritrosit hacminin (MCV) ve/veya ortalama eritrosit hemoglobininin (MCH) anormal derecede düşük olduğu durumlarda (örneğin, MCV <80 femtolitre [fL], MCH <27 pikogram [pg]), hemoglobin varyant analiz yöntemleri kullanılabilir. Bu yöntemler tipik olarak yüksek performanslı sıvı kromatografisini (HPLC) ve daha az yaygın olarak kapiller elektroforezi, izoelektrik fokuslamayı veya selüloz asetat elektroforezini içermektedir (11).

Üreme seçeneklerini en iyi şekilde değerlendirmek için test sonuçlarını elde etme süresinin kısıtlı olduğu durumlarda, her iki partnerin de aynı anda taranması önerilmektedir. Bu durum, özellikle hemoglobinopati riski yüksek olan etnik gruplarda, özellikle erkek partnerin tarama için uygun olmaması veya taramayı reddetmesi durumunda, hızlı ve etkili bir kesin tanı için DNA bazlı testlerin kullanılmasını içerir. Bu gibi durumlarda fetal tanı testlerinin tartışılması ve sunulması özellikle önemlidir (12).

## İŞLEM ÖNCESİ DANIŞMANLIK

Hemoglobinopatili bir fetusa sahip olma riski taşıyan gebe bireylere kapsamlı danışmanlık sonrası fetal tanı testi önerilmelidir. Danışmanlık süreci, hastanın aile geçmişi, etnik kökeni, önceki genetik, obstetrik, tıbbi ve cerrahi geçmişi gibi bilgileri toplamanın yanı sıra, tanısal fetal test yapma kararının temel nedenlerini anlamayı içermektedir (13).İnvaziv prenatal test önermek için önkoşullar yerine getirildiğinde, danışmanlık süreci, gebelik haftası ve ilgili prosedür riskleri dikkate alınarak prenatal genetik değerlendirme için önerilen en uygun prosedürün açıklamasını içermelidir. İnvaziv prosedürlerden önce talasemi mutasyon taşıyıcılığı durumunu doğrulamak ve referans DNA kaynağı olarak (sonraki doğum öncesi moleküler analiz içinde kullanılmak üzere) her iki ebeveynden de kan örneklerinin alınması çok önemlidir (14).İnvaziv testlerin birincil endikasyonu talasemi olsa da, genetik bilginin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayarak karyotip analizini tavsiye etmek akıllıca olacaktır(15).

## PRENATAL TANIDA İNVAZİV TEST İLE FETAL DNA ELDE EDİLMESİ

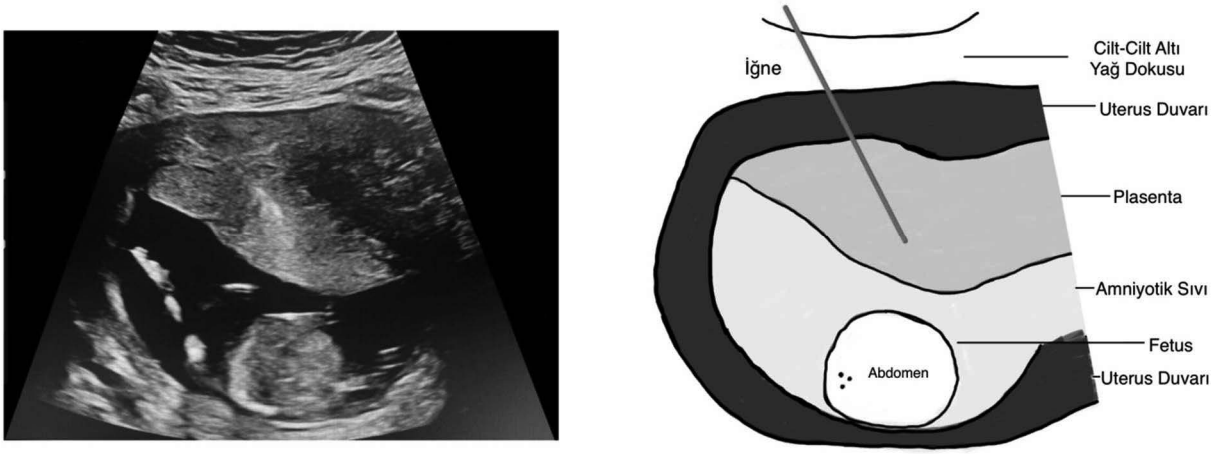
### 1- Koryon Villus Örneklemesi

KVÖ, prenatal genetik tanıyı kolaylaştırmak için plasentadan küçük örneklerin toplanmasını içeren tıbbi bir tekniktir ve genellikle gebeliğin 10 ila 13.

haftaları arasında gerçekleştirilmektedir (16). Ultrason eşliğinde KVÖ görüntüsü ve görüntünün şematik çizimi şekil 1'de gösterilmektedir. Koryonik doku alımı, transabdominal veya transservikal yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Operatörün tercihi bu belirlemede rol oynasa da, özellikle plasentanın yerleşimi ile ilgili teknik hususlar iki yöntem arasındaki seçimi etkileyebilmektedir (17).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı testler için, KVÖ dokusundan yaklaşık olarak 2 mm'lik bir örnek büyüklüğü yeterlidir, ayrıca aynı anda yedek bir kültür oluşturmak için benzer bir miktar gereklidir. KVÖ doku örneğinde koryon villusu, annenin desiduasından iyi ayrılmadığında hem fetal hem de maternal dokular kültürlenir ve KVÖ kültürleri en yüksek düzeyde potansiyel maternal hücre kontaminasyon riski taşımaktadır(18).Bu nedenle, örneğin boyutu yeterli olduğu sürece örneği kültürlemekten kaçınılması tavsiye edilmektedir.

KVÖ ile ilişkilendirilen en ciddi komplikasyonlar fetus kaybı veya fetal yaralanmadır. Ayrıca, kanama, enfeksiyon ve belirsiz sonuçlar gibi işleme bağlı riskler de bulunmaktadır. KVÖ komplikasyonlarına odaklanan 16 kohort çalışmasının sistemli bir incelemesini içeren kapsamlı bir analiz, transabdominal KVÖ işlemlerinden sonraki 14 günlük bir zaman dilimi içinde fetal kaybının %0,7 olduğunu ortaya koymuştur(19).




***Şekil 1.*** *Koryonik villus biopsisi sırasında iğne girişini gösteren ultrason görüntüsü ve görüntünün şematik gösterimi. Gerçek zamanlı sonografi eşliğinde iğne karın duvarından uterusa ve plasentaya doğru yönlendirilerek koryon villusundan küçük bir hücre örneği toplanır.*

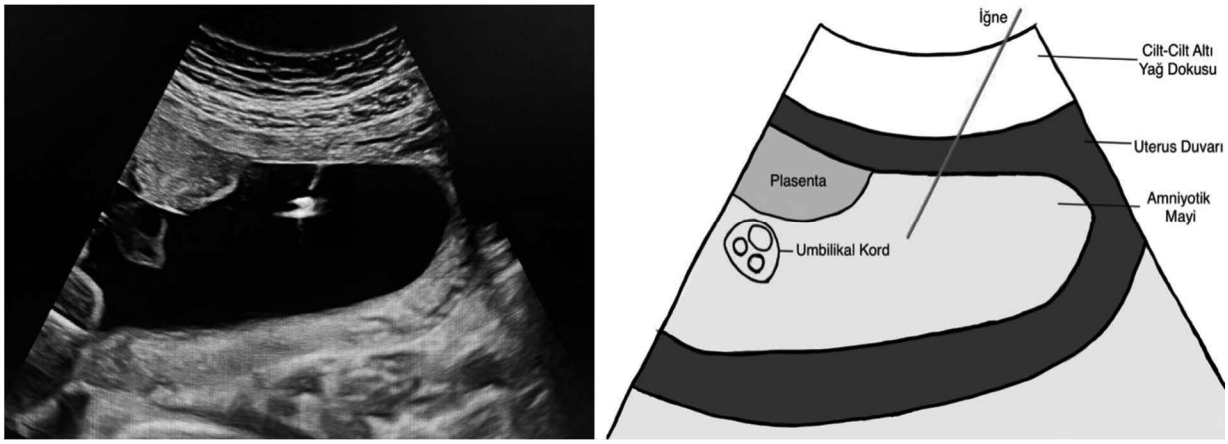
## 2. Amniyosentez

Amniyosentez, bir iğne kullanarak uterus boşluğundan amniyotik sıvının örneklenmesini içeren bir tanı prosedürüdür ve genellikle transabdominal yaklaşım kullanılarak yapılmaktadır (20). Ultrason eşliğinde amniyosentez görüntüsü ve görüntünün şematik çizimi şekil 2'de gösterilmektedir.Amniyotik sıvı örneğinde çeşitli kromozomal, biyokimyasal, moleküler ve mikrobiyal analizler için gebeliğin 15. haftasından itibaren yapılabilmektedir(21).Bu yöntemle ilgili önemli bir dezavantaj, doğum öncesi tanı sonuçlarının genellikle gebeliğin 17. ve 20. haftaları arasında gecikmiş olarak elde edilebilmesidir. Fetusun genetik bir anormalliğinin tespit edildiği ve hastanın gebeliğin sonlandırılmasını seçtiği durumlarda, geç gebelik sonlandırılması, ilk üç ayda gerçekleştirilen bir sonlandırmaya göre annede duygusal stres ve fiziksel riskleri artırmaktadır (22, 23).

Amniyotik hücreler, amniyotik sıvının santrifüj edilmesiyle doğrudan moleküler analiz için kullanılabilmektedir. Amniyotik hücrelerden elde edilen DNA verimi genellikle KVÖ örneklerinden elde edilenden daha düşük olmasına rağmen, 10 ml sıvı temin edildiği sürece PCR tabanlı analiz için yeterlidir. Amniyotik sıvının kültürsüz doğrudan analizinin dikkatli bir şekilde düşünülmesi gerektiğini vurgulamak önemlidir; çünkü fetus anne hücreleri ile kontamine olabilmektedir. Bu kontaminasyondan en iyi şekilde, alınan amniyotik sıvıda kan varlığının dikkatli bir şekilde incelenmesi ve anne cilt fibroblastlarını içeren ilk 1-2 ml numunenin atılmasıyla kaçınılır. Amniyotik hücre kültürü, fetal DNA miktarını önemli ölçüde artırır

ve bu kültürde maternal lenfositlerin suboptimal büyümesi nedeniyle maternal kontaminasyon riskini en aza indirme avantajına sahiptir. Ancak, amniyotik hücre kültürünün dezavantajı, raporlama süresinde gecikmedir (24).

Amniyosentezin başlıca komplikasyonları erken amniyotik membran rüptürü, direkt fetal yaralanma, dolaylı fetal yaralanma ve enfeksiyondur. Prosedürle ilişkilendirilen fetal kayıp riski yaklaşık %0,5'tir (21).

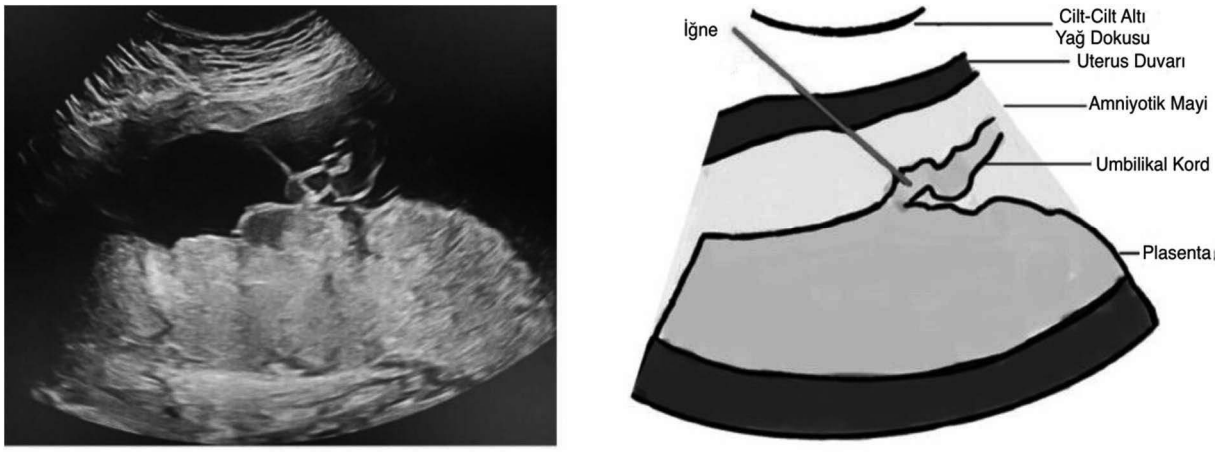



***Şekil 2.*** *Amniyosentez esnasında fetustan uzak iğne girişini gösteren ultrason görüntüsü ve görüntünün şematik gösterimi. Gerçek zamanlı sonografi rehberliğinde iğne karın duvarından uterusa yönlendirilerek analiz için 10-20 cc amniyotik sıvı örneği alınır.*

## 3- Fetal Kan Örneklemesi

Fetal kan örneklemesi, fetal kana erişim sağlamak için kullanılan üç tekniği kapsar: alternatif olarak perkütanöz göbek kanı örneklemesi olarak adlandırılan kordosentez, intrahepatik kan örneklemesi ve kardiyosentez (25). Ultrason eşliğinde kordosentez görüntüsü ve görüntünün şematik çizimi şekil 3'te gösterilmektedir. Kordosentez, genellikle 18'inci haftadan itibaren fetal kan örneklemesi için kullanılmaktadır. Güncel uygulamada, gebeliğin ilk yarısında daha erken ve daha güvenilir prenatal tanı imkanı sağlayan erken tarama ve daha hassas, maliyet-etkin PCR yöntemlerinin mevcut olması nedeniyle, talasemiler için nadiren fetal kan analizine ihtiyaç duyulmaktadır(26).PCR bazlı tekniklerin mevcut olmadığı belirli ortamlarda kord kanında HbA düzeylerinin değerlendirilmesi, şiddetli β-talaseminin doğum öncesi tanısı için bir strateji olmaya devam etmektedir. β-talasemi majörden etkilenen fetüslerin ikinci trimester kordon kanında Hb A seviyeleri tipik olarak yüzde 0 ile 0,2 arasında değişen bir aralıktadır. Bu seviyeler, heterozigot fetüslerden ayırt edilebilir; çünkü Hb A seviyelerinin HPLC veya Hb elektroforezi yoluyla yapılan çeşitli çalışmalarda yüzde 1,3'ün üzerinde olduğu bulunmuştur(27, 28).

Fetal kanın β-talasemi globin zinciri sentezi için kullanılması, mevcut DNA tanısından teknik olarak daha zor olduğu için çoğu merkez tarafından artık kullanılmamaktadır. Fetal kan analizi gebeliğin nispeten geç evrelerinde, özellikle de α-talasemi hidrops fetalis ultrason ile tanımlandığında düşünülmelidir (29). Bu durumlarda, fetal kanı analiz etmek için HPLC kullanarak birkaç dakika içinde hızlı bir tanı elde edilebilir; fetus etkilenmişse Hb F yoktur. Prenatal tanıda fetal Hb analizinin uygulanmasında maternal kontaminasyon ciddi bir sorundur (30). Fetal kanın maternal kanla potansiyel kontaminasyonunu belirlemek için fetal kanın Kleihauer-Betke boyama yöntemi veya elektronik kan testleri gibi teknikler kullanılarak ayrılması gerekmektedir (31). Kordosentez kanama, bradikardi ve enfeksiyon gibi hayatı tehdit eden riskler oluşturabilecek majör fetal komplikasyon riskini taşımaktadır. İşlem sonrası gebelik kaybı riski yüzde 1,4 ila 1,9 arasında değişmektedir (25, 32, 33).




***Şekil 3**. Kordosentez sırasında iğne girişini gösteren ultrason görüntüsü ve görüntünün şematik gösterimi. Gerçek zamanlı sonografi eşliğinde iğne karın duvarından uterusa ve umblikal vene yönlendirilerek analiz için umblikal venden fetal kan örneği alınır.*

## 4- Çölesentez

İlk 12 hafta boyunca amniyotik kese; ekstraembriyonik çölemik boşlukta çölemik sıvı ile çevrilidir. Çölesentez, gebelik sırasında çölemik sıvının ultrason rehberliğinde aspirasyonunu içermektedir (34).Çölemik sıvı, ekstraembriyonik mezoderm kaynaklı olup embriyo-fetal kökenli hücrelerden oluşmaktadır. Fetal karyotipleme için çölemik hücrelerin kültüre edilmesi mümkün olmamasına rağmen, çölemik hücrelerden elde edilen DNA'yı analiz etmek için moleküler biyolojik metodlar kullanılarak hemoglobinopatiler ve diğer genetik bozuklukların teşhisi yapılabilmektedir (35).Maternal kontaminasyondan fetal hücreleri izole etmek için hedeflenen antikorlar kullanılarak ve çok yüksek maternal kontaminasyon durumlarından ise çölemik hücreleri toplamak için bir mikromanipülatör kullanılarak kaçınılabilinir (36). Bununla birlikte, prosedür sonucu düşük ve uzuv anormallikleri dâhil gelişmekte olan fetüse yönelik potansiyel riskler nedeniyle, bu deneysel metodoloji için, standart klinik protokollere entegre edilmeden önce kapsamlı ve randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(37).

## NON-İNVAZİV PRENATAL TARAMA

Yaygın kromozomal anöploidileri taramak için kullanılan ve maternal plazmadan elde edilen hücre dışı DNA kullanarak gerçekleştirilen non-invaziv prenatal test (NIPT), mevcut prenatal bakım sistemini yeniden şekillendirmiştir (38).Fragmente DNA, çoğunlukla trofoblastik plasental hücrelerden kaynaklanan fetal kökenli apoptotik hücrelerden elde edilmektedir(39). NIPT'in test sonucu verebilmesi için, serbest dolaşan fetal DNA maternal plazmadaki hücre dışı DNA'nın toplam havuzunun enaz %2 ila %4'ünü oluşturmalıdır. NIPT, gebeliğin 9. haftasından itibaren basit bir kan örneği toplama işlemi ile gerçekleştirilir(40).

Hücre dışı DNA'da babadan gelen genetik lokusları tespit etmeye yönelik NIPT protokolleri nispeten karmaşık değildir. Şu anda paternal kaynaklı alelleri tespit etmek için birden fazla teknik bulunmaktadır. Paternal β-talasemi mutasyonlarının yokluğu, fetüsün babadan gelen normal β-globin alelini miras aldığını ve dolayısıyla β-talasemi hastalığından etkilenmediğini gösterir. Öte yandan, pozitif bir paternal β-talasemi testi, risk altındaki fetüsün ya paternal β-talasemi taşıyıcısı olduğunu ya da β-talasemiden etkilenmiş bir fetüs olduğunu gösterebilir (41, 42).Otozomal resesif bozukluklar için, anneden miras alınan alellerin NIPT tarafından saptanması fetal genomun %50'si annenin genomu ile aynı bileşime sahip olması ve hücre havuzunun maternal-fetal genomdan oluşması nedeniyle çok daha zordur. Bu alanda ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, anneden kalıtsal alellerin saptanmasına yönelik, örneğin yeni nesil dizileme ve droplet dijital PCR yoluyla relatif mutasyon dozajının veya relatif haplotip dozajının kullanılması gibi metodolojileri detaylandıran yalnızca sınırlı sayıda rapor mevcuttur (43, 44).NIPT'deki bu gelişmeler, invaziv prosedürlerin gerekliliğini yarı yarıya azaltma gibi önemli bir avantaja sahiptir. Ancak bu ilerlemelere rağmen, hemoglobinopatiler için NIPT yalnızca tarama amacıyla mevcut olduğu birkaç durum dışında tanı amaçlı

kullanılmamaktadır. Bu gibi durumlarda invaziv takip prosedürleri bir zorunluluk olmaya devam etmektedir(45).

## ULTRASON BELİRTEÇLERİ

Ultrason belirteçleri, özellikle alfa talasemi majör vakalarında, risk altındaki çiftlerin fetüslerini taramak için de kullanılabilmektedir(46).Kardiyotorasik oran, orta serebral arter tepe sistolik hızı ve plasenta kalınlığı en sık kullanılanlardır. Özellikle kardiyotorasik oranın erken gebelik haftalarında fetal alfa talasemi majör tespitinde en etkili olduğu görülmektedir. Bu ultrason belirteçleri, fetal alfa talasemi majör vakalarını tanımlamak için değerli, invaziv olmayan bir yaklaşım sunmaktadır ve zamanında müdahale ve yönetim için kritik bilgiler sağlar(47).

## TANI SONRASI YÖNETİM

Prenatal tanı fetal hemoglobinopati varlığını doğruladığında, ebeveynlere spesifik bozukluğun doğal seyri, çocuğun sağlığına olası etkileri, mevcut tedavi seçenekleri ve üreme alternatifleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir(48).Fetal hemoglobinopati genellikle fetüs, anne veya gebelik seyrine olumsuz etkiler yapmaz. Ancak alfa talasemi majör vakalarında sıklıkla hidrops fetalise yol açar ve müdahale edilmezse ikinci trimester son döneminden üçüncü trimesterin ortalarına kadar fetal ölüme yol açabilmektedir. Alfa talasemi majörden etkilenen fetüsler için bir müdahale seçeneği seri intrauterin kan transfüzyonlarıdır (49).

In utero hematopoietik hücre nakli, seçilmiş fetal tedavi merkezlerinde sunulan umut verici bir araştırma stratejisidir. Bu yöntem, bağışıklık olgunlaşması meydana gelmeden önce donör hücrelerinin gelişmekte olan bir konakçıya yerleştirilmesini içermektedir. Bu süreç, donöre özgü tolerans oluşturmayı ve genellikle postnatal hematopoietik kök hücre nakliyle bağlantılı potansiyel olumsuz etkilerden kaçınmayı amaçlamaktadır (50).

## TEŞEKKÜR

Dr. Mustafa Özer'e resimlerin çizimindeki önemli katkısından dolayı teşekkür ederiz.

## KAYNAKÇA

1. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(9):a011692.
2. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. Int J Lab Hematol. 2013;35(6):571-9.
3. Traeger-Synodinos J, Harteveld CL. Preconception carrier screening and prenatal diagnosis in thalassemia and hemoglobinopathies: challenges and future perspectives. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17(3):281-91.
4. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(6):457-68.
5. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115(22):4331-6.
6. Cao A, Rosatelli MC, Monni G, Galanello R. Screening for thalassemia: a model of success. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29(2):305-28, vi-vii.
7. De Wert GM, Dondorp WJ, Knoppers BM. Preconception care and genetic risk: ethical issues. J Community Genet. 2012;3(3):221-8.
8. Kaufmann JO, Demirel-Güngör G, Selles A, Hudig C, Steen G, Ponjee G, et al. Feasibility of nonselective testing for hemoglobinopathies in early pregnancy in The Netherlands. Prenat Diagn. 2011;31(13):1259-63.
9. ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. Obstet Gynecol. 2007;109(1):229-37.
10. Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sa-nguansermsri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia traits. J Obstet Gynaecol Res. 2005;31(3):198-201.
11. Hartwell SK, Srisawang B, Kongtawelert P, Christian GD, Grudpan K. Review on screening and analysis techniques for hemoglobin variants and thalassemia. Talanta. 2005;65(5):1149-61.
12. Phadke SR, Puri RD, Ranganath P. Prenatal screening for genetic disorders: Suggested guidelines for the Indian Scenario. Indian J Med Res. 2017;146(6):689-99.
13. Douglas Wilson R. Genetic considerations for a woman's pre-conception evaluation. J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(1):57-64.
14. Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology

methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. Eur J Hum Genet. 2015;23(4):426-37.
15. Mendilcioglu I, Yakut S, Keser I, Simsek M, Yesilipek A, Bagci G, et al. Prenatal diagnosis of β-thalassemia and other hemoglobinopathies in southwestern Turkey. Hemoglobin. 2011;35(1):47-55.
16. Ledbetter DH, Martin AO, Verlinsky Y, Pergament E, Jackson L, Yang-Feng T, et al. Cytogenetic results of chorionic villus sampling: high success rate and diagnostic accuracy in the United States collaborative study. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(2):495-501.
17. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. N Engl J Med. 1992;327(9):594-8.
18. Saura R, Roux D, Taine L, Maugey B, Laulon D, Laplace JP, et al. Early amniocentesis versus chorionic villus sampling for fetal karyotyping. Lancet. 1994;344(8925):825-6.
19. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. Obstet Gynecol. 2007;110(3):687-94.
20. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. How to perform an amniocentesis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;44(6):727-31.
21. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol. 2007;110(6):1459-67.
22. Hull D, Davies G, Armour CM. Survey of the Definition of Fetal Viability and the Availability, Indications, and Decision Making Processes for Post-Viability Termination of Pregnancy for Fetal Abnormalities and Health Conditions in Canada. J Genet Couns. 2016;25(3):543-51.
23. DiMiceli-Zsigmond M, Williams AK, Richardson MG. Expecting the Unexpected: Perspectives on Stillbirth and Late Termination of Pregnancy for Fetal Anomalies. Anesth Analg. 2015;121(2):457-64.
24. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. J Mol Diagn. 2007;9(3):394-400.
25. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(5):1339-44.
26. Sanguansermsri T, Thanarattanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Chanprapaph P, Wanpirak C, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. Hemoglobin. 2001;25(1):19-27.
27. Rao S, Saxena R, Deka D, Kabra M. Use of HbA estimation by CE-HPLC for prenatal diagnosis of beta-thalassemia; experience from a tertiary care centre in north India: a brief report. Hematology. 2009;14(2):122-4.
28. Srivorakun H, Fucharoen G, Sae-Ung N, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Analysis of fetal blood using capillary electrophoresis system: a simple method for prenatal diagnosis of severe thalassemia diseases. Eur J Haematol. 2009;83(1):57-65.
29. Liao C, Zhou JY, Xie XM, Li R, Li DZ. Cord blood analysis for rapid prenatal confirmation of Hb Bart's disease using the Sebia Capillary electrophoresis system. Hemoglobin. 2012;36(2):186-91.
30. Sanguansermsri T, Thanaratanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Sirivatanapa P, Wanapirak C, et al. Prenatal diagnosis of hemoglobin Bart's hydrops fetalis by HPLC analysis of hemoglobin in fetal blood samples. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001;32(1):180-5.
31. Forestier F, Cox WL, Daffos F, Rainaut M. The assessment of fetal blood samples. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(5):1184-8.
32. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(4):719-23.
33. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirirchotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. Second-trimester cordocentesis and the risk of small for gestational age and preterm birth. Obstet Gynecol. 2014;124(5):919-25.
34. Jurkovic D, Jauniaux E, Campbell S, Pandya P, Cardy DL, Nicolaides KH. Coelocentesis: a new technique for early prenatal diagnosis. Lancet. 1993;341(8861):1623-4.
35. Jauniaux E, Cirigliano V, Adinolfi M. Very early prenatal diagnosis on coelomic cells using quantitative fluorescent polymerase chain reaction. Reprod Biomed Online. 2003;6(4):494-8.
36. Giambona A, Damiani G, Leto F, Jakil C, Renda D, Cigna V, et al. Embryo-fetal erythroid cell selection from celomic fluid allows earlier prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. Prenat Diagn. 2016;36(4):375-81.
37. Makrydimas G, Damiani G, Jakil C, Cigna V, Orlandi M, Picciotto F, et al. Celocentesis for early prenatal diagnosis of hemoglobinopathy. Ultraso-

und in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020;56(5):672-7.
38. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. Int J Womens Health. 2015;7:113-26.
39. Zafari M, Kosaryan M, Gill P, Alipour A, Shiran M, Jalalli H, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β-thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2016;95(8):1341-50.
40. Hui L, Bianchi DW. Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. Prenat Diagn. 2020;40(2):155-63.
41. Ramezanzadeh M, Salehi M, Farajzadegan Z, Kamali S, Salehi R. Detection of paternally inherited fetal point mutations for β-thalassemia in maternal plasma using simple fetal DNA enrichment protocol with or without whole genome amplification: an accuracy assessment. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(16):2645-9.
42. Galbiati S, Monguzzi A, Damin F, Soriani N, Passiu M, Castellani C, et al. COLD-PCR and microarray: two independent highly sensitive approaches allowing the identification of fetal paternally inherited mutations in maternal plasma. J Med Genet. 2016;53(7):481-7.
43. Jiang F, Liu W, Zhang L, Guo Y, Chen M, Zeng X, et al. Noninvasive prenatal testing for β-thalassemia by targeted nanopore sequencing combined with relative haplotype dosage (RHDO): a feasibility study. Sci Rep. 2021;11(1):5714.
44. Debrand E, Lykoudi A, Bradshaw E, Allen SK. A Non-Invasive Droplet Digital PCR (ddPCR) Assay to Detect Paternal CFTR Mutations in the Cell-Free Fetal DNA (cffDNA) of Three Pregnancies at Risk of Cystic Fibrosis via Compound Heterozygosity. PLoS One. 2015;10(11):e0142729.
45. Scotchman E, Chandler NJ, Mellis R, Chitty LS. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Single-Gene Diseases: The Next Frontier. Clin Chem. 2020;66(1):53-60.
46. Thammavong K, Luewan S, Wanapirak C, Tongsong T. Ultrasound Features of Fetal Anemia Lessons From Hemoglobin Bart Disease. J Ultrasound Med. 2021;40(4):659-74.
47. Li X, Zhou Q, Zhang M, Tian X, Zhao Y. Sonographic markers of fetal α-thalassemia major. J Ultrasound Med. 2015;34(2):197-206.
48. Deans Z, Hill M, Chitty LS, Lewis C. Non-invasive prenatal testing for single gene disorders: exploring the ethics. Eur J Hum Genet. 2013;21(7):713-8.
49. Muncie HL, Jr., Campbell J. Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician. 2009;80(4):339-44.
50. Derderian SC, Jeanty C, Walters MC, Vichinsky E, MacKenzie TC. In utero hematopoietic cell transplantation for hemoglobinopathies. Front Pharmacol. 2014;5:278.

**Yazışma Adresi:**
Prof. Dr. İnanç Mendilcioğlu
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı,
Tıp Fakültesi,
Akdeniz Üniversitesi,
Dumlupınar Bulvarı 07070
Kampus, Antalya, Türkiye
imendilcioglu@gmail.com

# HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARI İÇİN PREİMPLANTASYON GENETİK TESTİ

*A. Kuliev and S. Rechitsky*
*Reproductive Genetic Innovations, Chicago, Illinois*
*Address for correspondence: 2910 MacArthur Blvd, Chicago, IL 60062 ABD*

## ÖZET

Talasemi ve orak hücre hastalığını da içeren hemoglobin bozuklukları, otuz üç yıldır uygulanan monogenik bozuklukların preimplantasyon genetik testinin (PGT-M) endikasyon profilinde en sık görülenler arasındadır ve prenatal tanıya önemli bir alternatif teşkil etmektedir. Vakaların %25'inde beklenen, etkilenen fetüsün hamileliğinin sonlandırılması yönündeki zor karardır. Burada, bu koşullar için 30 yılı aşkın PGT-M deneyimimizi sunuyoruz; PGT-M'nin dünyadaki en büyük deneyimini temsil eden bu çalışma; on bine kadar vakadan oluşan genel PGT-M serimizin bir parçası olan ve genetik bozukluklardan arınmış. yüzlerce etkilenmemiş çocuğun doğmasıyla sonuçlanıyor. Birikmiş deneyimler, toplum düzeyinde halk sağlığı açısından önem taşıyan durumların birincil önlenmesinin temeli olarak talasemi ve orak hücre hastalığının önlenmesinde PGT-M'nin kullanılmasında önemli ilerleme kaydettiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Monojenik bozukluklara yönelik İmplantasyon Öncesi Genetik Test (PGT-M)/ talasemi/ orak hücre hastalığı/ İmplantasyon öncesi HLA tiplemesi (PGT-HLA)/ yardımla üreme/ blastosist biyopsisi/ polar vücut örneklemesi.

## GİRİŞ

Talasemi ve orak hücre hastalığının tedavisinde normal bir yaşam süresi, iyi bir yaşam kalitesi ve üreme olanağı sağlayan ilerlemelere rağmen, bunun uzun vadeli sosyal, ailesel ve mali sonuçları vardır. Böylece, kontrol önlemlerinin en büyük sınırlaması olan ve seçenekleri kısıtlayan, önceden gerekli olan gebeliğin sonlandırılması ihtiyacını ortadan kaldırmak, etkilenen yeni doğumların önlenmesi için risk altındaki çiftlere preimplantasyon genetik test (PGT) seçeneği de dâhil olmak üzere, rutin bir uygulama haline geldi. (1-3). Önleyici yaklaşımları kabul edemeyen nüfus ve etnik gruplarda veya ailelerde, sosyal ve dinî farklılıkları yansıtacak şekilde, preimplantasyon HLA tiplemesi (PGT-HLA) ile elde edilen tam uyumlu kardeş donörleri kullanılarak kök hücre nakli yoluyla radikal tedavi sağlanması da gerçekçi hale gelmiştir. (4-9), şu anda yüzlerce hastaya (10-15) uygulanmaktadır. Hemoglobin bozukluğu olan etkilenmiş çocukların doğumunu önlemeye yönelik mevcut çerçeve, risk altındaki çiftlerin ileriye dönük olarak belirlenmesini ve onlara etkilenmiş bir çocuğun doğumundan kaçınma seçeneğinin sunulmasını ve ayrıca . ailedeki etkilenen çocuğun kemik iliği nakli ile radikal tedavisi için doku uyumlu bir donöre hizmet veren etkilenmemiş bir çocuğa sahip olma fırsatına sahip olmayı içermektedir.

İdeal olarak, hemoglobinopati genlerinin yüksek sıklıkta olduğu popülasyonda, müdahaleler hamilelikten önce yapılır, böylece risk altındaki çiftler yalnızca etkilenmiş bir çocuğun doğumundan kaçınmakla kalmaz, aynı zamanda en önemlisi etkilenmemiş bir çocuğa sahip olur. Buna göre, bu bilgilerin genişletilmiş taşıyıcı tarama yoluyla tespit edilen risk altındaki çiftlerin kullanımına açık olması (16, 17), böylece hâlâ en yaygın seçenek olan doğum öncesi tanı gibi mevcut tüm seçenekler arasından seçim yapabilmeleri mantıklıdır. Eğer çiftler olası bir gebelik sonlandırması nedeniyle doğum öncesi tanıyı kabul edemiyorlarsa, etkilenmiş bir gebelik tespit edildiğinde yüzleşmek zorunda kalırlar. Bahsedildiği gibi, ayrıca, ömür boyu kan naklinden kaçınmak için çekici bir yaklaşım olarak, etkilenen büyük kardeşleri için etkilenmemiş HLA uyumlu bir donör üretmek, HLA uyumlu kök hücre nakli ile radi-

kal bir tedavi uygulamak için PGT kullanma seçeneğine de sahiptirler. Dolayısıyla bu makale, yirmi beş yılı aşkın kişisel deneyimimize dayanarak, birincil önleme aracı olarak hemoglobin bozuklukları için Kıbrıs'ta talasemi için ilk PGT'yi yaptığımızdan beri (1) PGT'nin mevcut durumunu ve HLA uyumlu kök hücre nakli tedavisine erişimi iyileştirmek için alternatif bir yaklaşımı tanımlayacaktır.

## MEVCUT DENEYİM

Tablo 1'de sunulduğu gibi hemoglobin bozuklukları, koagülopatiler, hemolitik ve aplastik anemi dâhil olmak üzere hematolojik durumlar için PGT'nin bileşenlerinden biridir. Talasemi, deneyimlerimize göre PGT-M'nin uygulandığı en büyük monogenik hastalık grubundan biridir (Tablo 2). Kıbrıs, Yunanistan ve Türkiye gibi bazı ülkelerde PGT, talasemi mutasyonları taşıyan, doğum öncesi tanıyı ve gebeliğin sonlandırılmasını kabullenemeyen çiftler için rutin bir işlem haline geliyor. Bahsedildiği gibi ilk kez Kıbrıs'ta uygulanmaya başlanmış olup (1) şu anda dünya çapında binlerce kür gerçekleştirilmiştir. Şu anda genel PGT-M deneyimimizde hemoglobin bozukluklarına yönelik PGT'nin oranı %10'a yakındır. 264 hasta için toplam 474 PGT-M döngüsü gerçekleştirildi ve bunun sonucunda 373 döngüde 679 talasemi içermeyen embriyo transfer edildi (transfer başına 1,82 ortalama embriyo) ve etkilenmeyen 160 çocuk doğdu (Tablo 2). Test edilen 60'tan fazla talasemi mutasyonu arasında IVS I-110 en yaygın olanıydı ve Doğu Akdeniz kökenli popülasyonlarda yaygındı. Test edilen diğer yaygın mutasyonlar arasında Gln39Stop kodonu, IVS1-5 ve IVS1-6 vardı (Tablo 3).

PGT-M siklusları çoğunlukla heterozigot taşıyıcılar için gerçekleştirilirken, etkilenmiş bir çocuk sahibi olma riski %50 olan homozigot veya bileşik heterozigot erkek veya kadın hastalara sahip çiftler için 15 siklus yapıldı. Bu çiftlerde PGT, ya üç farklı mutasyonun ya da vakaların çoğunda iki farklı mutasyonun ya da aynı anne ve baba mutasyonunun test edilmesini içeriyordu. Bu mutasyonların analizi, PB1 ve PB2'deki anneye ait mutasyonların ve embriyo biyopsisi ile babaya ait olanların test edilmesiyle eş zamanlı veya sırayla yapıldı.

Talasemi tedavisindeki ilerlemelerle birlikte, talasemiden etkilenen ve iyi tedavi gören, çocuk sahibi olmak isteyen hastalar tarafından PGT-M talep edilmektedir. Kök hücre nakli ile radikal bir şekilde tedavi edilebilecek talasemili bireylerin yaşam beklentisi önemli ölçüde iyileşti. Bu gibi durumlarda stratejimiz, etkilenen partnerin erkek mi yoksa kadın mı olduğuna bağlıdır; çünkü etkilenen partner erkekse test tamamen oositlere dayalı olabilir veya bunun tersine, kadın partner etkilendiğinde embriyo testine dayanabilir. Bununla birlikte, eğer bir erkek partner etkilendiyse, genellikle erkek faktörlü kısırlık da söz konusudur; bu nedenle erkek partnerler sıklıkla PGT-M öncesi özel bir tedaviye ihtiyaç duyarlar ve testis biyopsisi alınır. Etkilenen kadınlarda, stimülasyon olaylarından sonra sınırlı sayıda oosit mevcut olabilir, bu da bazı durumlarda PGT'yi oldukça zorlaştırır (15).

Orak hücre hastalığına sahip çocuk doğurma riski taşıyan 219 çift için toplam 332 PGT siklusu yapıldı. Bu, 266 döngüde 465 orak hücre hastalığı olmayan embriyonun transfer edilmesiyle (transfer başına 1,74 ortalama embriyo) sonuçlandı ve 166 etkilenmemiş çocuğun doğmasıyla sonuçlandı (Tablo 2).

Daha küçük olan PGT serisi alfa talasemi içindi; bunun 27 hasta için 40 siklusu gerçekleştirildi, 31 siklusta 52 alfa talasemi içermeyen embriyonun transferi (transfer başına 1,67 ortalama embriyo) ve 19 etkilenmemiş çocuğun doğmasıyla sonuçlandı (Tablo 2). .

PGT döngüleri, başka bir yerde ayrıntılı olarak açıklanan, polar cisimciğin (PB) veya embriyo biyopsisinin mikromanipülasyon prosedürleriyle birleştirilmiş standart bir IVF protokolü kullanılarak gerçekleştirildi (18). PGT kılavuzlarının ayrıntıları daha önce bildirilmişti (19, 20). Prosedürün mevcut standartları, biyopsi yapılmış PB veya blastosist örneklerinin tam genom amplifikasyonunu (WGA) ve ardından söz konusu mutasyonların multipleks yuvalanmış PCR analizini ve multipleks heminested sistemde bağlantılı belirteçleri içermektedir (18, 21). Günümüzde vakaların çoğunluğu blastokist biyopsisi ve ardından WGA ile yapılmaktadır (18, 21).

Bununla birlikte, mikromanipülasyona itirazları ve test edilen embriyoların potansiyel olarak atılması nedeniyle tüm çiftler geleneksel PGT'yi kabul edemez. Bunu önlemek için, test edilen tüm oositler, PB2'nin döllenmesinden ve ekstrüzyonundan hemen sonra pronükleer aşamada dondurulabilir, ancak mutasyon içermeyen oositlerin dondurulması,

pronükleer füzyondan çok önce ve atma kararı verilmeden önce tespit edilirse önlenebilir. Bu durum, DNA analizinin pronukleus füzyonundan önce 9 saatten daha kısa bir sürede tamamlanması ve herhangi bir müdahaleyi kabul edemeyen ve insan embriyolarının atılması mümkün olmayan çiftler için PGT uygulanmasına olanak sağlaması nedeniyle gerçekçi hale geldi. Gebelik öncesi test uyguladığımız bu türden ilk çift, orak hücre hastalığına sahip çocuk doğurma riski taşıyan çiftti; koryon villus örneklemesi (CVS) ile PB tanısının doğrulanmasının ardından, etkilenmemiş iki embriyonun transfer edilmesiyle tekil gebelik ve etkilenmemiş çocuk doğumuyla sonuçlandı. ) (15). Bu sonuç, mikromanipülasyona itirazları ve test edilen embriyoların potansiyel olarak atılması nedeniyle geleneksel PGT'yi kabul edemeyen çiftler için gebelik öncesi testin gerçekçi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

HLA tiplemesi ile birlikte PGT-M'yi gerçekleştirmek için HLA bölgesindeki kısa ardışık tekrarlar kullanılarak HLA genleri test edildi. Multipleks heminested PCR sisteminde HLA bölgesi boyunca yer alan yakından bağlantılı polimorfik kısa tandem tekrar (STR) işaretleyicilerini kullandık: D6S426, D6S291, Ring 3 CA, TAP1, G51152, D6S2447, LH1,DN, D6S273, 9N-2, TNF a ,b,c,d; 62, MIC A, MIB, D6S276, D6S439, D6S1624, D6S265, D6S510; D6S248, RF, MOG a,b,c,d, D6S 258, D6S306, D6S464, D6S299, D6S461 (18). Alellerin ve işaretleyicilerin seçimi, anne ve babadan eşleşen veya eşleşmeyen kromozom 6 allelerinin varlığına ilişkin sağlanan bilgilere dayanıyordu. Her aile için ebeveynler tarafından paylaşılmayacak olan heterozigot aleller ve belirteçler (haplotipler) seçildi. Yani, PGT-HLA'dan önce her aile için baba, anne ve etkilenen çocuğa yönelik haplotip analizi yapıldı. Bu, tercihli amplifikasyon ve alel düşüşü (ADO), HLA bölgesi içindeki potansiyel rekombinasyon ve kromozom 6'nın olası anöploidi veya tek ebeveynli disomisine bağlı yanlış tanıyı tespit etmek ve önlemek için bir stratejiye izin verdi. Tüm bu tuzaklar, embriyonun HLA tiplemesinin tanısal doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilir.

HLA uyumlu kök hücre nakli gerektiren durumlar arasında talasemi en yaygın olanlardan biridir. Deneyimlerimizde 485 PGT-HLA siklusunun yaklaşık %40'ı talasemi için yapılmıştır; çünkü kemik iliği nakli talaseminin radikal tedavisinde tek seçenektir. Kemik iliği nakli ile hastalığın tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, uygulaması hâlâ HLA uyumlu kök hücrelerin varlığı ile sınırlıdır. Bu nedenle PGT-HLA'nın yirmi yılı aşkın bir süredir uygulanan cazip bir seçenek olduğu açıktır (15). Bu siklusların %54'ünde transfer için etkilenmemiş HLA uyumlu embriyolar tespit edildi; bunlardan etkilenmemiş taşıyıcılar veya normal ve HLA'sı etkilenen kardeşlerle aynı olduğu tahmin edilen ortalama 1,54 embriyo transfer edildi. Sonuç olarak, etkilenen kardeşlerin HLA uyumlu donörlerine hizmet eden, etkilenmemiş HLA'sı aynı olan toplam 32 çocuk doğdu. PGT-HLA'dan elde edilen çocuklardan alınan göbek kordon kanı veya kemik iliği nakledildi ve bu, etkilenen kardeşlerin başarılı bir hematopoietic sisteminin yeniden yapılandırılmasıyla sonuçlandı. Diğer büyük ve son derece başarılı deneyim, çoğunluğu talasemi için olmak üzere 626 PGT-HLA siklusunun gerçekleştirildiği ve 128 talasemisiz HLA uyumlu çocuğun (10-14) doğmasıyla sonuçlanan İstanbul Merkez'den bildirildi. Bu çocuklardan 66'sının kök hücreleri hâlihazırda kök hücre nakli tedavisinde kullanıldı ve neredeyse hepsinde başarılı kemik iliği yeniden yapılanması sağlandı. ESHRE Konsorsiyumu, Avrupa'dan PGT-HLA ile üretilen 127 bebekten oluşan seriyi toplamış ve bu seride kök hücre nakli tedavisinin %76,2'lik başarı oranını bildirmiştir (12). Hemoglobinopatili kardeşlerle tamamen eşleşen, etkilenmemiş embriyoları belirleme şansı %18,75'tir. Ayrıca ileri üreme çağındaki hastalarda kromozom anöploidisi olasılığı yaklaşık %50 olduğundan, hemoglobinopati içermeyen, HLA uyumlu ve öploid embriyoların saptanma şansı yalnızca %10'un altındadır (15).

Kalan bazı etik sorunlara rağmen, HLA uyumlu kök hücre nakli gerektiren etkilenmiş talasemili çocukları olan çiftler için PGT-HLA'nın çekiciliğinde bir artış olmuştur ve bu çiftler zaten etkilenmemiş başka bir çocuk sahibi olmak istediklerinden pratik bir seçenek sunmaktadır. Bu, PGT'yi geleneksel doğum öncesi tanıya gerçekçi bir alternatif haline getirir; çünkü çiftlere yalnızca hamileliğin sonlandırılmasıyla karşı karşıya kalmadan kalıtsal bir riskten kaçınmak için değil, aynı zamanda ailenin etkilenen üyesine fayda sağlayabilecek genetik parametrelerle hamileliğin belirlenmesi için de önemli bir fırsat sunulur.Böylece, talasemili çocuk sahibi olma riski taşıyan çiftler, yalnızca etkilenen bir çocuğun doğumunu önlemek için değil, aynı zamanda etkilenen kardeşleri için

uygun bir kök hücre donörü seçmek için de mevcut seçenekler hakkında kendilerine sağlanan bilgilerden faydalanacaktır.

## KAYNAKÇA


1. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, et al. Preimplantation diagnosis of thalassemia. J Assist Reprod Genet. 1998; 15:219–225.
2. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, et al. Birth of healthy children following preimplantation diagnosis for thalassemias. J Assist Reprod Genet. 1999; 16:219–225.
3. Kuliev A, Packalchuk T, Verlinsky O, Rechitsky S. Preimplantation diagnosis for hemoglobinopathies. Hemoglobin. 2011; 35 5(6:5) 47–55. doi:10.3109/03630269.2011.608457. Epub 2011
4.. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. JAMA, 2001; 285:3130-3133.
5. Kahraman S, Karlilaya G, Sertyel S, Karadayi H, Findicli N, Oncu N. Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA typing. Reprod Biomed Online. 2004; 9:529-532.
6. Van de Velde H, Georgiou I, De Rycke M, et al. Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of β-thalassemia in combination with HLA matching of embryos. Hum Reprod 2004; 19:700–708.
7. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, Tur-Kaspa I, Kalakoutis G, Angastiniotis M, Verlinsky Y. Preimplantation diagnosis and HLA typing for hemoglobin disorders. Reprod Biomed Online, 2005; 11:362-370.
8. Kuliev A, Verlinsky O, Rechitsky S. Preimplantation HLA typing for stem cell transplantation treatment of hemoglobinopathies. Thalassemia Reports, 2014. DOI: http://dx.doi.org/10.4081/thal.2014.1853
9. Rechitsky S, Kuliev A, Leigh D et al. Single molecule sequencing: a new approach for preimplantation testing and noninvasive prenatal diagnosis confirmation of fetal genotype. The Journal of Molecular Diagnostics, 2020; 22:220-227
10. Kahraman S. PGD for HLA: Clinical Outcomes of HLA compatible transplantation following PGD. Reprod Biomed Online, 2013; 26 (Suppl 1):S9-10.
11. Kahraman S, Ogur C, Turkiye Klinikleri T. Prenatal, Non-invazive Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis for Hemoglobinopathies. J Med Genet. Special Topics. 2017; 2(1):31-9
12. Kakourou G, Kahraman S, G. C. Ekmekci GC et al, The clinical utility of PGD with HLA matching- a collaborative multicentre ESHRE study. Human Reproduction, 2018; 33(3):520-530. doi: 10.1093/humrep/dex384pp.
13. Umay KB, Gavaz M, Kumtepe ÇY, Yelke H, Pirkevi Çetinkaya C, Çetinkaya, M, Kahraman S. Successful hemapoietic stem cell transplantation in 62 children from healthy siblings conceived from preimplantation HLA Matching: a clinical experience of 327 cycles. Reprod Biomed Online, 2019; 39(Suppl. 1):e13-e14
14. Kahraman S, Cetinkaya M, Kara B. Prenatal Diagnosis and Preimplantation Genetic Approach in Fanconi Anemia. Fanconi Anemisi. Türkiye Klinikleri; 2021; p.139-44.
15. Kuliev A, Rechitsky S, Simpson JL. Practical Preimplantation Genetic Testing. Third Edition. Springer Nature Switzerland, 2020; doi.org/10.1007/978-3-030-43157-0
16. Simpson JL, Rechitsky S, Kuliev A. Before the beginning: the genetic risk of a couple aiming to conceive. Fertil Steril 2019; 112:622-630
17. Chen SC, Zhou XY, Li SY *et al.* Carrier burden of over 300 diseases in Han Chinese identified by expanded carrier testing of 300 couples using assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet* 2023; 40, 2157–2173
18. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O. Atlas of Preimplantation Genetic Diagnosis. An Illustrated Textbook. Third Edition. Taylor & Francis. London, 2014
19. Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS). Guidelines for good practice in PGD: program requirements and laboratory quality assurance. Reprod BioMed Online 2008; 16:134-147
20. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organization of PGT Human Reproduction Open, Volume 2020, Issue 3, 2020
21. Rechitsky S, Pakhalchuk T, Goodman A, San-Ramos J, Zlatopolsky Z, Kuliev A. First systematic experience of combined PGD for single gene disorders and/or Preimplantation HLA typing with 24-chromosome aneuploidy testing, Fertility & Sterility, 2015; 103(2): 503-512


**Yazışma adresi:**
Prof. Dr. Anver Kuliev
Reproductive Genetic Innovations, Chicago, Illinois
2910 MacArthur Blvd, Chicago, IL 60062
Email : anverkuliev@hotmail.com

***Tablo 1.*** *PGT yapılan hematolojik ve koagülopati bozukluklarının listesi*

| Disease | Gene | Omim |
|---|---|---|
| **Hemoglobinopathies** | | |
| HEMOGLOBIN--BETA LOCUS; HBB | *HBB* | 141900 |
| HEMOGLOBIN--ALPHA LOCUS 1; HBA1 | *HBA1, HBA2* | 604131 |
| **Anemias** (Hemolytic anemias) | | |
| ANEMIA, NONSPHEROCYTIC HEMOLYTIC, DUE TO G6PD DEFICIENCY | *G6PD* | 300908 |
| PYRUVATE KINASE DEFICIENCY OF RED CELLS + HLA | *PKLR* | 266200 |
| RHESUS BLOOD GROUP | *RHD* | 111680 |
| BLOOD GROUP--KELL-CELLANO SYSTEM | *KEL* | 110900 |
| PORPHYRIA, CONGENITAL ERYTHROPOIETIC | *UROS* | 263700 |
| **Aplastic anemia** | | |
| SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME; SDS | *SBDS* | |
| DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 1; DBA1<br>DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 2; DBA2<br>DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 3; DBA3<br>DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 5; DBA5<br>DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 9; DBA9 | *RPS19,*<br>*RPS20,*<br>*RPS24,*<br>*RPL35A,*<br>*RPS10* | 105650<br>606129<br>610629<br>612528<br>613308 |
| FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP A; FANCA<br>FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP C; FANCC<br>FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP D2; FANCD<br>FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP F; FANCF<br>FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP I; FANCI<br>FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP J; FANCJ | *FANCA*<br>*FANCC*<br>*FANCD2*<br>*FANCF*<br>*FANCI*<br>*BRIP1* | 227650<br>227645<br>227646<br>603467<br>609053<br>609054 |
| **Coagulopathies** (disorders of bleeding and coagulation) | | |
| BLEEDING DISORDER, PLATELET-TYPE, 16; BDPLT16 | *ITGB3* | 187800 |
| AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA, CONGENITAL; CAMT | *MPL* | 604498 |
| PROTHROMBIN DEFICIENCY, CONGENITAL | *F2* | 613679 |
| FACTOR V DEFICIENCY | *F5* | 227400 |
| FACTOR VII DEFICIENCY | *F7* | 227500 |
| HEMOPHILIA A | *F8* | 306700 |
| HEMOPHİLİA B | *F9* | 306900 |
| THROMBASTHENIA OF GLANZMANN | *ITGA2B* | 273800 |
| THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA, CONGENITAL; TTP | *ADAMTS13* | 274150 |
| WISKOTT-ALDRICH SYNDROME; WAS | *WAS* | 301000 |
| THROMBOCYTHEMIA 1; THCYT1 | *SH2B3* | 187950 |
| THROMBOCYTOPENIA-ABSENT RADIUS SYNDROME; TAR | *RBM8A* | 274000 |
| THROMBOPHILIA DUE TO PROTEIN S DEFICIENCY, AUTOSOMAL DOMINANT; THPH5 | *PROS1* | 612336 |

***Tablo 2.*** *Hemoglobinopatilerde PGT-M deneyimimiz*

| HEMAGLOBINOPATHIES | **PATIENTS** | **Cycles** | **Transfers** | **Embryos transferred** | **Pregnancy** | **SAB** | **Delivery** | **Babies born** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thalassemia (HBB locus) | ***264*** | ***474*** | ***373 (78.7%)*** | ***679 (1.82)*** | ***161 (43%)*** | ***26 (16%)*** | ***135 (84%)*** | ***160*** |
| *Sickle cell anemia (HBB locus)* | ***219*** | ***332*** | ***266 (80%)*** | ***465 (1.74)*** | ***180 (67.7%)*** | ***24 (13%)*** | ***156 (87%)*** | ***166*** |
| *subtotal* | ***483*** | ***806*** | ***639*** | ***1144*** | ***341*** | ***50*** | ***291*** | ***326*** |
| *Hemoglobin-alpha locus (HBA1/HBA2)* | ***27*** | ***40*** | ***31 (77,5%)*** | ***52 (1.67)*** | ***19 (61%)*** | ***2 (11%)*** | ***17 (89%)*** | ***19*** |
| *TOTAL* | ***510*** | ***846*** | ***670 (79%)*** | ***1196 (1.78)*** | ***360 (53.7%)*** | ***52 (14%)*** | ***308 (86%)*** | ***345*** |

***Tablo 3.*** *PGT yaptığımız talasemi mutasyonları listesi*

| |
|---|
| **1. Beta-Thalassemia** |
| **1.1 Transcriptional mutations** |
| nt -90 C>T |
| nt -88 C>T |
| nt -87 C>G |
| nt -79 A>G |
| nt -42 C>G |
| nt -32 C>T |
| nt -31 A>C |
| nt -30 T>A |
| nt -29 A>G |
| nt -28 A>G |
| *32 A>C |
| **c.*113 A>G** |
| CAP +1 (A->C) silent nt 1 A>C |
| Pro5Ala |
| Pro5Ser |
| Glu6Lys |
| Glu6Val |
| Leu11Pro |
| Arg12Ser |
| Trp15Stop |
| Lys18Stop |
| Glu26Lys |
| Ala27Ser |
| Arg31Thr |
| Gln39Stop |
| Gly70Ser |
| Glu121Ala |
| Glu121Val |
| Poly A (A->G) |

| |
|---|
| **1.2. Splicing Mutations** |
| IVS-I-1 (G->T) |
| IVS-I-5 (G->C) |
| IVS-I-6 (T->C) |
| IVS-I-110 (G->A) |
| IVS-I-116 (T->G) |
| IVS-II-1 (G->A) |
| IVS-II-2 (A>C) |
| IVSII-654 (C->T) |
| IVS-II-745 (C->G) |
| IVS-II-848 (C->A) |
| c.316-130 (T>C) |
| **1.3. Insertions/Deletions** |
| Codons 7/8 (+G) |
| Codons 27/28 (+C) |
| 45 kb deletion; the Filipino deletion beta0 |
| Codon 5 (-CT) |
| Codon 6 (-A); |
| Codon 8 (-AA) |
| Codons 36/37 (-T) |
| Codons 41/42 (-TTCT) |
| Codon 44 (-C) |
| Codon 76 (-C) |
| 619 bp deletion beta0 |
| Hb Lepore-Hollandia |
| Sicilian (deltabeta)0-Thal |
| Chinese $^{G}$gamma($^{A}$gammadeltabeta)0-Thal |
| **c.93-22_95 (24 bp deletion)** |
| **c.112 DELETION "T"** |
| **2. Alpha Thalassemia** |
| - -(MC); a deletion of at least 46 kb involving both alpha genes and zeta gene alpha-Thal-1 |
| - -(THAI); a deletion of 34-38 kb involving the alpha1, alpha2, and zeta genes alpha-Thal-1 |
| - -(FIL); a deletion of 30-34 kb involving the alpha1, alpha2, and zeta genes alpha-Thal-1 |
| - -(MED-I); deletion of ~17.5 kb including both alpha-globin genes alpha-Thal-1 |
| - -(SEA); deletion of ~20 kb including both alpha-globin genes alpha-Thal-1 |
| **Codon 30(31) deletion - GAG** |
| **c.95+2_+6 DELETION, IVS1+2_+6 DELETION** |
| **c.187 DELETION "G"** |
| **Codon 30(31) deletion - GAG** |

# TÜRKİYE'DE EVLİLİK ÖNCESİ HEMOGLOBİNOPATİ PROGRAMI

*Uzm. Dr. Yüksel Hakan Aydoğmuş, Uzm. Odyolog Rahşan Çınar,*
*Uzm. Hemşire Eda Çağrı Olcar, Prof. Dr. Sedat Kaygusuz*
*T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk sağlığı Genel Müdürlüğü- Ankara*

**ÖZET**

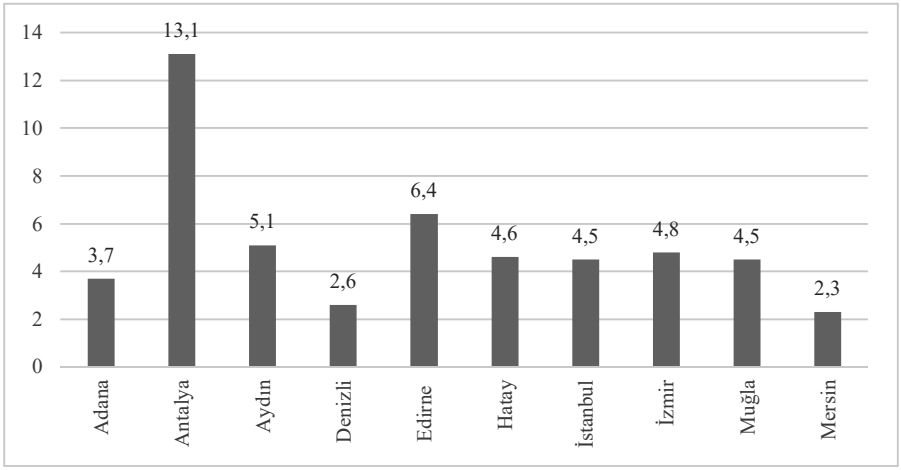
Talasemi ve orak hücre anemisi başta olmak üzere kalıtsal kan hastalıkları ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Talasemi taşıyıcılarının büyük çoğunluğu bu hastalığı taşıdıklarını bilmeyip, ancak talasemi hastası bir çocuk sahibi olduklarında ya da özel kan testi yaptırdıklarında öğrenmektedirler. Ülkemizde, beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 olup, yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4513 civarında hasta olduğu bilinmektedir. Kalıtsal kan hastalıkları ile mücadele için ülkemizde 30.12.1993 tarihinde 3960 sayılı "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu" çıkmıştır. Bu çerçevede 1994 yılında Bakanlığımıza bağlı olarak Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuştur. Hastalığın görülme sıklığı göz önüne alınarak, 2003 yılında riskli 33 ilde 2003 yılında Hemoglobinopati Kontrol Programı başlatılmış olup, 2013 yılında 8 il daha programa eklenmiştir. 1 Kasım 2018 tarihinden itibaren ise Hemoglobinopati Kontrol Programı, "Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı" adıyla 81 ilde uygulanmaya başlanmıştır.Tarama programının amacı; evlilik öncesi dönemde hemoglobinopatiler açısından her ikisi de taşıyıcı çiftleri belirlemek ve sağlıklı bebek sahibi olmaları için gereken çalışmaları yürütmek, hemoglobinopatilerden kaynaklı morbidite ve mortaliteyi engellemektir.Program kapsamında; Evlilik öncesi rapor almak için aile hekimlerine başvuran eş adaylarına danışmanlık hizmeti sunulup ardından erkek eş adayından tarama için kan örneği alınarak ildeki ya da ilin anlaşmalı olduğu Halk Sağlığı Laboratuvarına kan örnekleri gönderilerek tarama testleri yapılmaktadır. Eğer erkek eş adayı hemoglobinopati açısından taşıyıcı ya da şüpheli çıkarsa kadın eş adayına da tarama testi yapılmaktadır. Her ikisi de taşıyıcı çıkan çiftler, mutlaka genetik danışmanlık almaları için merkezlere yönlendirilmekte ve çocuk sahibi olmayı düşündüklerinde sağlıklı bebek sahibi olmaları için gereken yönlendirmeler yapılmaktadır. Tarama programında; Tam Kan Sayımı (CBC), HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi), Kapiller Elektroforez yöntemleri kullanılmaktadır. Taramaya ilişkin veriler aile hekimleri tarafından kullandıkları sisteme işlenmekte ve takipleri yapılmaktadır. 2018 Kasım ayında 81 ilde uygulanmaya başlanan programda ve 2022 yılında 779.091 kişi (kadın+ erkek) taranmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoglobinopati, talasemi, orak hücre anemisi, tarama, tarama programı

Talasemi ve orak hücre anemisi başta olmak üzere kalıtsal kan hastalıkları ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Talasemi taşıyıcılarının büyük çoğunluğu bu hastalığı taşıdıklarını bilmeyip, ancak talasemi hastası bir çocuk sahibi olduklarında ya da özel kan testi yaptırdıklarında öğrenmektedirler. Ülkemizde, beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 olup, yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4513 civarında hasta olduğu bilinmektedir. Akraba evliliklerinin fazla olması ve bu akraba evliliklerinin %70' inin 1. derece akrabalar arasında yapılması nedeniyle, genetik geçişli bir hastalık olan hemoglobinopatilerin toplumda görülme sıklığını arttırmakta, her yıl yüzlerce hasta çocuk dünyaya gelmekte, bu durumdan hasta çocuk, aile, toplum ve devlet maddi manevi olumsuz yönde etkilenmektedir.

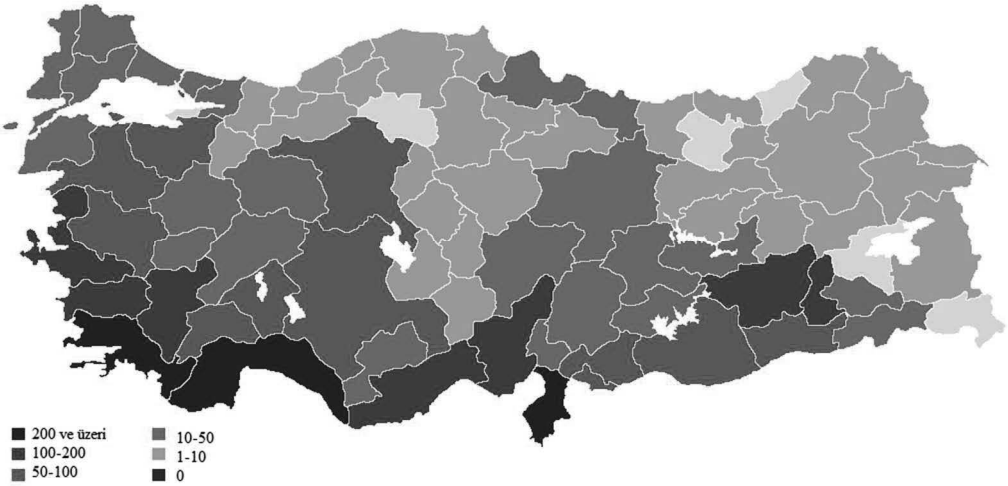
Kalıtsal kan hastalıkları ile mücadele için ülkemizde 30.12.1993 tarihinde 3960 sayılı "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu" çıkmıştır. Bu çerçevede 1994 yılında Bakanlığımıza bağlı olarak Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuştur. Ülkemizde talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan tüm merkezler, vakıflar ve dernekler Bakanlığımız Ana Çocuk Sağlığı-Aile

Planlaması ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü koordinatörlüğünde 23.06.2001 tarihinde Ulusal Hemoglobinopati Konseyini (UHK) kurmuşlardır. Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından 2000 yılından önceki 5 yılda Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmaları toplanmış ve değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre toplam 377.399 sağlıklı kişi taranmış olup taranan kişi sayısı ile talasemi ve anormal hemoglobin sıklığının illere göre dağılımı ortaya konmuştur (Şekil 1). Bu çalışmada ortalama talasemi taşıyıcı sıklığı %4,3 olarak saptanmıştır.




***Şekil 1.*** *2000 yılı hemoglobinopati tarama sonuçları*

2002 yılında Genel Müdürlüğümüz tarafından hazırlanan bir form, 81 ilin Sağlık Müdürlüklerine gönderilmiş ve illerindeki hemoglobinopati vakalarını bildirmeleri istenmiştir. İl Sağlık Müdürlükleri illerindeki tüm sağlık kuruluşlarına standart formu göndererek elde ettikleri sonuçları Genel Müdürlüğümüze iletmişlerdir. Hemoglobinopatilerle ilgili klinik bilgi toplanması ve hasta bireylerin sağlıklı takibi için bir sistem oluşturulmuştur. Tüm illerden gelen formların veri tabanına aktarılması sonucu hangi ilde kaç vaka olduğu, vakaların tanı, yaş grubu, cinsiyet, sosyal güvence durumları vs. göre dağılımları belirlenebilmiştir. 81 ili kapsayan bu çalışmada tespit edilen vaka sayısı 4513 olup bu vakalar; %57 talasemi majör, %23 orak hücreli anemi, %11 talasemi intermedia, %5 talasemi trait, %2 orak hücre anemisi + talasemi major ve %2 diğer anormal hemoglobinler olarak dağılım göstermektedir. Bu çalışmanın sonucunda Türkiye'nin hemoglobinopati haritası oluşturulmuştur. Bu haritayı oluşturmaktaki amaç riskli illeri belirlemek ve çalışmaları buna göre yönlendirmek olmuştur (Şekil 2).




***Şekil 2.*** *2002 yılı Türkiye hemoglobinopati haritası*

Ülkemizde sık görülen kalıtsal kan hastalıklarından talasemi ve orak hücre anemisi başta olmak üzere anormal hemoglobinlerin koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında önlenmesi ve mücadele edilmesine yönelik tedbirlerin ve bu hastalıkların tanı ve tedavilerine yönelik faaliyetlerin belirlenmiş standartlarda yürütülmesini sağlamak, usul ve esaslarını düzenlemek amacıyla Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu'na dayanılarak 24 Ekim 2002 tarihli ve 24916 sayılı Resmî Gazete "Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı İle Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği" yayımlanmıştır. Bu yönetmelik; Kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek ve özel hukuk tüzel kişilerinin kalıtsal kan hastalıklarından hemoglobinopatilere yönelik; eğitim, tarama, genetik danışma, doğum öncesi ve sonrası tanı, hastaların tedavilerine ilişkin her türlü faaliyetler, tanı ve tedavi merkezleri, kayıt, bildirim, sevk ve izin işlemlerini kapsamaktadır. Ayrıca bu yönetmeliğe dayanılarak bir Hemoglobinopati Bilim Kurulu oluşturulmuştur. Ardından bu alanda yapılan hizmetleri organize etmek ve yaygınlaştırmak amacıyla, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 2003 yılında Türkiye'de hastalığın görülme sıklığı göz önüne alınarak, hastalık açısından riskli 33 ilde (Adana, Ankara, Antalya, Aydın, Batman, Bilecik, Burdur, Bursa, Çanakkale, Denizli, Diyarbakır, Düzce, Edirne, Erzurum, Eskişehir, Gaziantep, Hatay, Mersin, Isparta, İstanbul, İzmir, Kahramanmaraş, Karaman, Kayseri, Kırklareli, Kocaeli, Konya, Kütahya, Manisa, Muğla, Sakarya, Şanlıurfa, Tekirdağ) "Hemoglobinopati Kontrol Programı" başlatılmıştır.

***Şekil 3.*** *2003 yılı hemoglobinopati kontrol programı'nın uygulandığı 33 il*

Programın başlatılmasıyla beraber 33 ilde 3 düzey Hemoglobinopati Tanı ve Tedavi Merkezleri açılmaya başlamıştır. Bu merkezlerde İl Hıfzıssıhha Kurul Kararı alınarak tüm çiftler evlilik öncesinde Hemoglobinopatiler yönünden taranmıştır. Tarama programı ile evlilik öncesi çiftlere taşıyıcı taramasının yapılması ve her ikisi de taşıyıcı olan çiftlerin belirlenerek çocuk sahibi olmadan önce genetik danışmanlıktan yararlanmaları yoluyla yeni hasta doğumunun engellenmesi amaçlanmıştır. Programın yürütüldüğü 33 ilde yeni tanı alan tüm vakalar ve tarama sayıları "Kalıtsal Kan Hastalıkları Bildirim Formu" ile 3 ayda bir toplanmıştır. 1. Basamak Hemoglobinopati Tanı Merkezi sayısının artmasıyla birlikte evlilik öncesi hemoglobinopatiler yönünden taranan kişi sayısı da artış göstermiştir. Program çerçevesinde, hemoglobinopatililerin sorunlarının çözümüne yönelik pek çok kuruluşla "Ulusal Talasemi Gençlik Kampı" , "Uluslararası Talasemi Yaz Okulu", "Talasemili Çocuklar Uluslararası Resim

Yarışması" gibi sosyal amaçlı çalışmalar da yapılmıştır. Dünyada 8 Mayıs "Dünya Talasemi Günü" olarak kutlanmakta olup, farkındalık çalışmaları kapsamında ülkemizde, sağlık personeline ve halka yönelik çeşitli eğitim, toplantı, seminer, panel vb. etkinlikler, kitle iletişim araçlarında eğitici konuşmalar ve programlar yapılmıştır.

19 Mart 2012 yılında 663 sayılı KHK ile Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü kapatılarak, bu hizmetler Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na (THSK) devredilmiştir. Bu çerçevede daha önce AÇSAP merkezlerinde yürütülen tarama çalışmaları Halk Sağlığı Laboratuvarınca yürütülmeye başlanmıştır. 2016 yılında, tarama test sonuçlarının değerlendirilmesi ve yorumlanmasında, algoritmalar çerçevesinde biyokimya uzmanlarımıza yol gösterilmesi amacıyla Hemoglobinopati Tanı Rehberi yayımlanmıştır. Rehber doğrultusunda; birinci basamakta hizmet veren biyokimya uzmanlarınai HPLC ve hemoglobin elektroforezi ile elde edilen verilerin, tam kan sayımı, demir-ferritin vb. testlerle birlikte değerlendirilebilmesine yönelik eğitim verilmiştir.

THSK, 2017 yılında Sağlık Bakanlığının yeniden yapılanması ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü olarak yapılanmış ve hâlen aynı genel müdürlük tarafından yürütülmektedir.

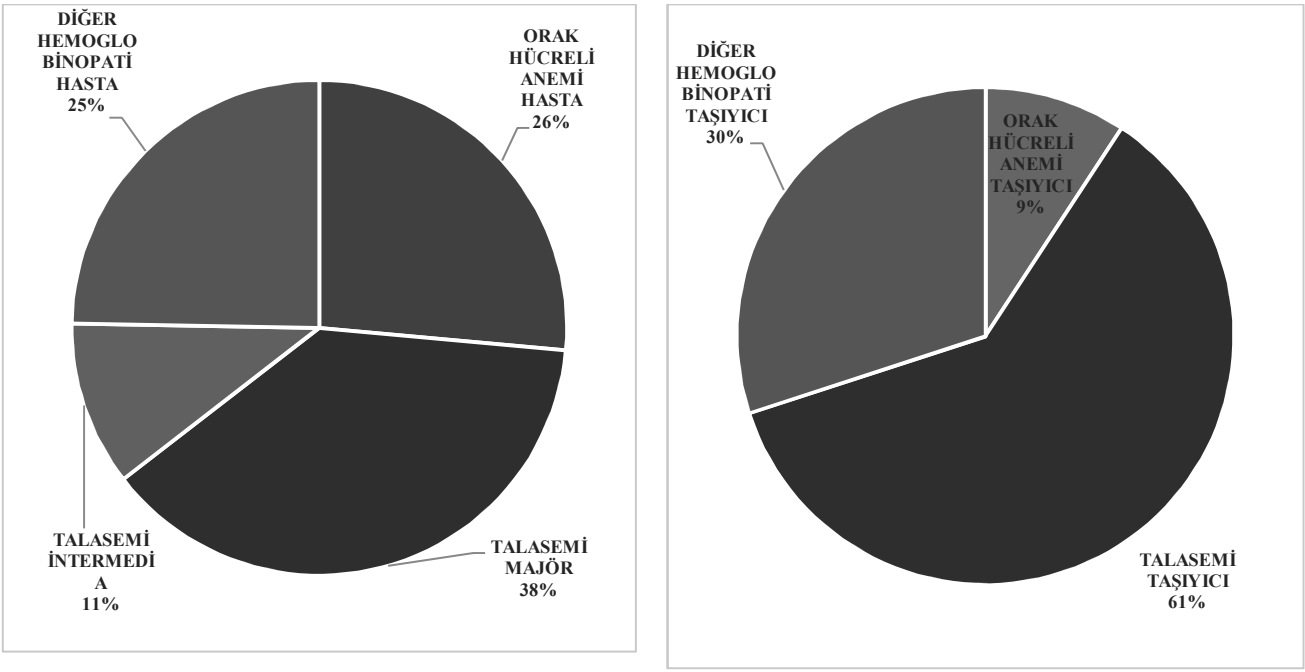
HKP, Türkiye'de hastalığın görülme sıklığı göz önüne alınarak ilk 33 ilde başlatılmış, 2013 yılında 8 il (Afyonkarahisar, Kilis, Mardin, Osmaniye, Siirt, Şırnak, Uşak, Yalova) daha dâhil edilerek 41 ilde uygulanmaya başlanmıştır. 1 Kasım 2018 tarihinden itibaren 81 ilde yaygınlaşarak "Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı" olarak yürütülmektedir (Şekil 3).

Programın 81 ilde yaygınlaştırılması ile beraber Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı Saha Rehberi yayımlanmıştır. Rehberde programın uygulama basamakları, il sağlık müdürlüklerinin ve sağlık kuruluşlarının sorumluluklarına yer verilmiştir.

Ulusal program Şema 1'deki akış doğrultusunda, evlilik öncesi sağlık raporu almak için aile hekimlerine başvuran eş adaylarına danışmanlık hizmeti sunulup ardından erkek eş adayından tarama için kan örneği alınarak ildeki ya da ilin bağlı olduğu laboratuvara kan örnekleri gönderilerek tarama testleri yapılmaktadır. Eğer erkek eş adayı hemoglobinopati açısından taşıyıcı ya da şüpheli çıkarsa kadın eş adayına da tarama testi yapılmaktadır. Her ikisi de taşıyıcı çıkan çiftler, mutlaka genetik danışmanlık almaları için merkezlere yönlendirilmekte ve çocuk sahibi olmayı düşündüklerinde sağlıklı bebek sahibi olmaları için gereken yönlendirmeler yapılmaktadır. Program ile hemoglobinopatilerden kaynaklı morbidite ve mortalitenin engellenmesi amaçlanmaktadır. Tarama programında; Tam Kan Sayımı (CBC), HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi), Kapiller Elektroforez yöntemleri kullanılmaktadır. Taramaya ilişkin veriler aile hekimleri tarafından kullandıkları sisteme işlenmektedir.

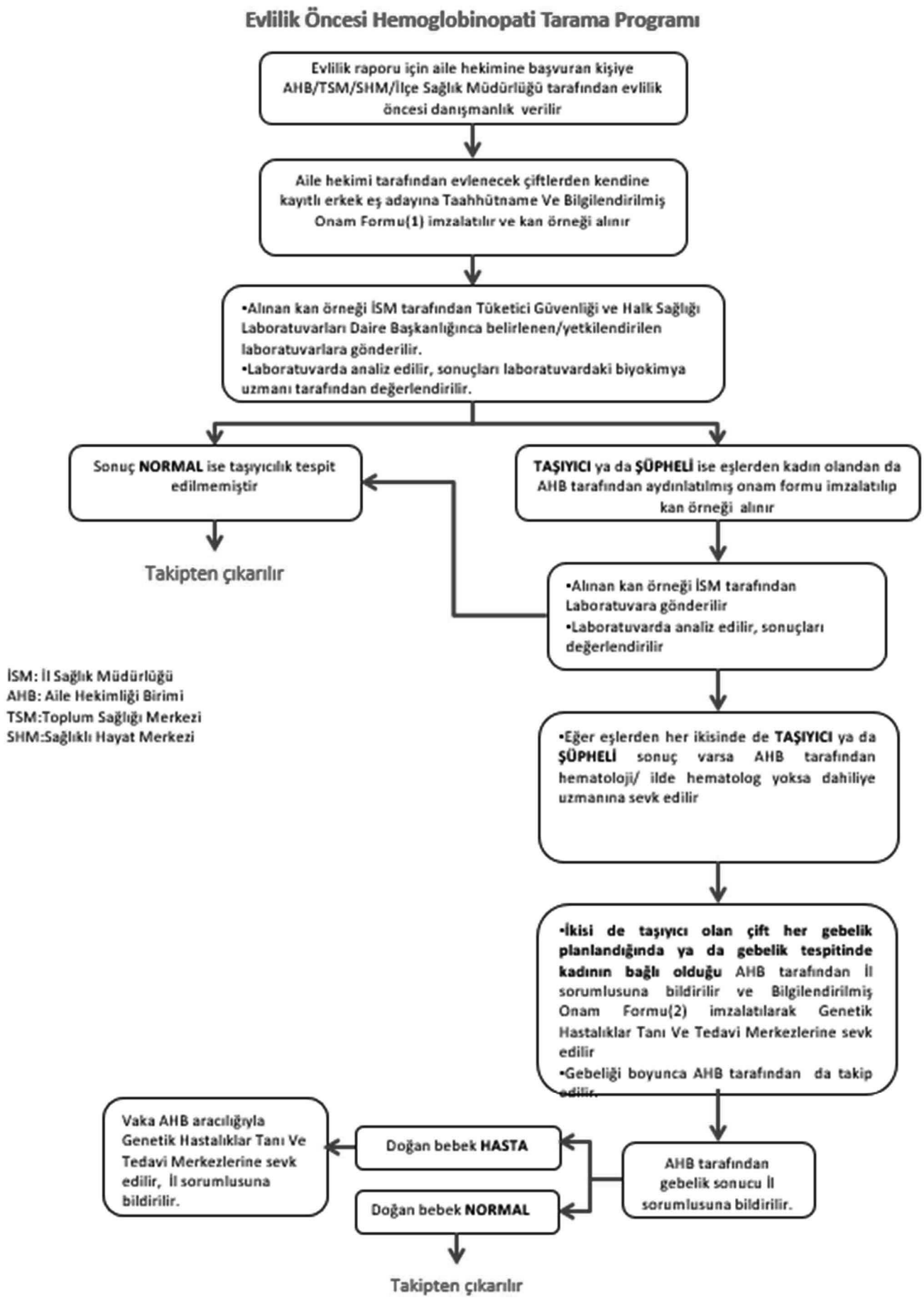
Yıllar içinde programın yaygınlaşması ile tarama oranları program illerinde evliliklerin %32'sinden %83'üne çıkmış, saptanan her ikisi de taşıyıcı çift sayısı 2003 yılındaki değeri olan 472'den, 2018 yılında 1419'a ulaşmış, doğan hasta bebek sayısı 300'lerden 100'ün altına inmiştir. 2003 yılından bu yana program illerinde 500 binin üzerinde taşıyıcı saptanmış, yıllar içinde hemoglobinopatili doğan bebek sayısı 2/3 oranında azalmıştır. Taşıyıcılar içerisinde en sık talasemi taşıyıcılığı (%61) saptanırken, hastaların dağılımında yine talasemi majör 1. sırada, orak hücre anemisi 2. sırada, diğer hemoglobinopatiler 3. sıradadır.

Hasta ve taşıyıcıların 2018 yılı dağılımı şekil 4'te verilmektedir.




***Şekil 4.*** *HKP verilerine göre taşıyıcı ve hastaların dağılımı*

2018 Kasım ayında 81 ilde uygulanmaya başlanmış ve 2022 yılında 779.091 kişi (kadın + erkek) taranmıştır. Tarama oranı ise 79,9'dur.




***Şema 1.*** *Tarama programı akış şeması*

# AKHAV'dan Son Söz

**AKDENİZ KAN HASTALIKLARI VAKFI(AKHAV) 1996 YILINDAN BERİ TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER HİZMETİNDE**

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV), özellikle başta Talasemi ve Hemoglobinopatiler konularında dünya standartları düzeyinde uygulama, eğitim ve bilimsel araştırmalar yapmak üzere 1996 yılında, hasta yakınları, iş adamları ve hekimlerin katılımıyla kurulmuştur.

Vakfımızın kuruluşundan beri bu alanda yaptığı bilimsel çalışma ve hizmetlerin özeti şöyledir;

1996 yılında Antalya Valiliği, Antalya Belediyesi ve Sağlık Müdürlüğü iş birliğiyle "Önce Talasemi Sonra Evlilik" sloganıyla başlatılan evlilik öncesi tarama programıyla Antalya şehir merkezinde talasemili hastaların doğum oranında yüzde 95 oranında azalma sağlanmıştır. Bu kampanya, 2003 yılında Talasemiyi Önleme Projesi ile 33 ilde, 2013 yılında ise 41 ilde uygulanmaya başlanmış, 2018 yılında ise 81 ilde rutin hizmet haline getirilmiştir.

1998 yılında Antalya Valiliği, Sağlık Müdürlüğü ve Basın/Medya iş birliği ile, "Talasemi Çiçekleri Solmasın" kampanyası başlatılmıştır. Bu kampanya ile toplum bilinçlendirilerek her Talasemi hastasına sürekli kan bağışı sağlanması için "**Kan Annesi ve Kan Babası**"programı uygulanmıştır. Kampanya 2006 yılında Türk Kızılay'ına devredilmiş ve Türk Kızılayı tarafından tüm ülkede uygulamaya konulmuştur.

1998 yılında Antalya merkez ve ilçelerinde, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD ve Antalya Sağlık Müdürlüğü iş birliği ile **ANTALYA TALASEMİ ÖNLEME PROJESİ** başlatılmıştır. Eğitim ve bilgilendirme ile toplum farkındalık ve bilinç artışını amaçlayan proje günümüzde de tüm kamu ve sivil toplum kuruluşları iş birliğiyle devam etmektedir. Bu çalışmalar sonucunda Antalya'da yeni doğan hasta sayısı yüzde doksan beş önlenmiştir.

2000 yılında 9.ncu Cumhurbaşkanımız Süleyman Demirel himayelerinde, Antalya'da 1. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu organize edilmiştir.

2002 yılında Cumhurbaşkanı Rauf Denktaş Himayelerinde, KKTC de 2. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu organize edilmiştir.

2004 yılında, Sağlık Bakanlığı ruhsatı ile, AKHAV Talasemi Tanı Merkezi kurulmuştur. Hâlen bu merkezde evlenen çiftlere Talasemi Testi yapılmaya devam edilmektedir.

2004 yılında Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kan Merkezleri, Transfüzyon Derneği ve Avrupa Transfüzyon Komitesi iş birliği ile Antalya'da 3. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu organize edilmiştir.

2006 ve 2008 yıllarında, Sağlık Bakanlığı ve vakıf başkanımızın başkanı olduğu Türkiye Talasemi Federasyonu iş birliği ile Antalya'da 4. ve 5. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu organize edilmiştir.

2008 yılında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Vakfımız öncülüğünde; hayırsever iş insanı Adem Tolunay ve Sağlık Bakanlığı ile birlikte, Türkiye'nin ilk Talasemi ve Kan Merkezi kurulmuştur. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adem Tolunay Talasemi ve Kan Merkezi, kuruluşundan itibaren sadece Antalya 'ya değil, 81 ilden gelen hastalara hizmet vermektedir.

2010 yılında, Antalya Valiliği desteği ile, muhtarlara yönelik bir eğitim çalışması yapılmıştır. Toplam 18 ilçede 540 muhtar ve belediye nikah memurlarına eğitim verilmiştir.

2011 yılında, Sağlık Bakanlığı, Dünya Talasemi Federasyonu, Türkiye Talasemi Federasyonu iş birliği ile Antalya'da 12. Dünya Talasemi Kongresi düzenlenmiştir.

2013 yılında, Sağlık Bakanlığının izni, Antalya İl Halk Sağlığı Müdürlüğü ve Antalya Büyük Şehir Belediye başkanlığı ve Zeytinköy Kalkındırma Derneği iş birliği ile, Zeytinköy'de üç ay süre ile, ücretsiz halk muayenesi ve taramasını amaçlayan

"İNSANA DOKUNMAK" projesi gerçekleştirilmiştir.

2013 yılında Sağlık Bakanlığı, Talasemi Federasyonu iş birliği ile, 6. Uluslararası Talasemi Yaz okulu ve Kongresi düzenlenmiştir.

2014 yılında, Antalya Valiliği, Antalya İl Halk Sağlığı Müdürlüğü iş birliği ile Muratpaşa Üreme Sağlığı Eğitim Merkezinde Antalya, Isparta ve Burdur illerinden gelen 30 ebe ve hemşireye "Evlilik Öncesi Muayene ve Danışmanlık Eğitimi" verilmiştir.

2015 yılında, Akdeniz Ü. Tıp F. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı öğrencileri ile, 14 Mart Tıp Bayramında "Talasemi Farkındalık Projesi" gerçekleştirilmiştir.

2016 yılında, Akdeniz Kan Hastalıkları Derneğinin, İç İşleri Bakanlığı Dernekler Dairesi Başkanlığı tarafından yürütülen PRODES kapsamında kazandığı "Talas Emmi Yerel Yöneticilerle El Ele " projesi ile, 19 ilçede Yerel Yönetici ve Muhtarlara TALASEMİ eğitimi gerçekleştirilirmiştir.

2016 yılında AB Erasmus+ KA1-Bireysel Öğrenme Hareketliliği Gençlik Hareketliliği projesi kapsamında 2016-2 TR01-KA105-035664. No lu Proje ile, Antalya'da 7 ülkeden 50 gençle "THALAS UNCLE-TALAS EMMI" isimli projede talasemi farkındalık programı gerçekleştirilmiştir.

2017-2018 yılında AB Erasmus+ Mesleki Eğitim Programı 2016 Ana Eylem-2 Stratejik Ortaklıklar Mesleki Eğitim yenilik geliştirme projesi "Talasemili Gençlere Daha İyi Bir Yaşam Kalitesi Sağlamak İçin Endokrin Komplikasyonların Teşhisi ve Tedavisi", kısa adı " EQUALITY: EŞİTLİK" olarak gerçekleştirilmiştir. Vakfımızın koordinasyonunda, Antalya Valiliği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya Talasemi Derneği, İtalya'da Ferrara Quisiana Hastanesi ve İspanya'da Barselona Üniversitesi Joseph Carrera Enstitüsü iş birliğiyle yürütülmüştür.

2019-2022 yılında Vakfımız koordinasyonunda, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, İtalya'da Ferrara Quisiana Hastanesi ve İspanya'da Barselona Üniversitesi Joseph Carrera Enstitüsü iş birliğiyle "Göçmenlerde Talasemi Sorunları ve Önlemler" başlıklı EQUALITY PLUS projesi gerçekleştirilmiştir. Bu projede Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ekibi ve Adana, Mersin, Hatay, Gaziantep, Kilis ve Şanlıurfa il sağlık müdürleri tarafından 411 Suriyeli doktora eğitim verilmiştir.

Vakfımız kurulduğu günden bu yana, başta talasemi olmak üzere kalıtsal kan hastalıkları konusunda radyo ve televizyon istasyonlarında, okullarda, belediyelerde, sivil toplum kuruluşlarında ve Antalya ve çevresindeki köylerde düzenli olarak eğitim ve tarama faaliyetleri yürütmektedir.

Ülkemizde bir sivil toplum kuruluşunun kamu sektörüyle iş birliği içinde misyonunu nasıl yerine getirmesi gerektiğine örnek olarak çalışmalarımızı sürdürüyoruz..

**Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Yönetim Kurulu**

*Başkan: Prof. Dr. Duran Canatan*
*Başkan Vekili: Av. Ali Rıza Tıraş*
*Genel Sekreter: Mustafa Ülgüt*
*Sayman: Hayri Oruç*
*Proje Sorumlu Üyesi: Dr. Özlem Zümrüt*
*Kurumlar İletişim Üyesi: Dr. Zekiye Özdemir*
*Basın ve Halkla İlişkiler Üyesi: Gürsel Kaya*

*29 Ekim 2023*