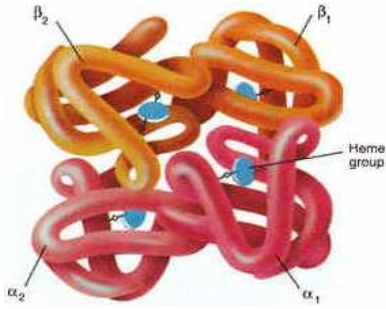


BETA TALASEMİ

Tanım. Dünya üzerinde görülen en yaygın genetik hastalık olarak kabul edilen beta talasemi, yaşamın ilk 6 ayından itibaren ilerleyen hemolitik anemi, kardiyak dekompanseasyon, derin halsizlik, düşük hemoglobin miktarı (Hb 4g/dl), kaşeksi ve hepatosplenomegali bulguları ile semptomatik hale gelmektedir.

Kalıtım. Beta talasemi, hemoglobin beta zincirinde kusurlu ya da yetersiz globin senteziyle karakterize bir anemi çeşidi olarak kabul edilmektedir. Kalıtılan allellerden her ikisinin (homozigot) mutant olması hastalığın majör formu ile sonuçlanmaktadır. Allellerden biri normal diğeri mutant (heterozigot) ise hastalığın minör formu oluşmakta ve β -talasemi taşıyıcılığı söz konusu olmaktadır.



İnsidans. Dünya popülasyonunun yaklaşık %3'ünün (150 milyon) β -talasemi taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. Göç, değişken etnik gruplarla evlilikler, akraba evliliklerinin sıklığı ve popülasyonun rölatif büyüme dağılımı talasemi prevalansını değiştirebilmektedir.

Türkiye insidansı: %2.1

Hasta sayısı: 4.000

Taşıyıcı sayısı: 1.300.000



Tablo.2 Bölgeler göre β -Talasemi Taşıyıcılık İnsidansları

Bölge	İnsidans (%)
Antalya	10.2
Batı Trakya	10.0
Kıbrıs Türkleri	14.8
Ege Bölgesi	3.79
Mersin	4.40

Klinik. Hipokrom mikrositer anemi ve azalmış HbA miktarı hastalığa spesifik olup klinik tablo talaseminin çeşitlerine göre değişmektedir.

a) Talasemi Majör: Yaşamın ilk iki yılında hipokrom mikrositer anemi ortaya çıkmakta ve Hb düzeyi 5g/dl'nin altına kadar inebilmektedir. Belirgin anemi ve hepatosplenomegali tespit edilebilen bu vakalar kan transfüzyonu yapılmazsa kaybedilebilmektedir. Serum demir yüksekliği, demir bağlama kapasitesi düşüklüğü, indirekt bilirubin ve LDH artışları gözlenebilmektedir. Hb elektroforezinde, HbF yüksekliği (%50-90) saptanması tanı koydurucudur. HbA₂ düzeyleri normal bulunabilir ancak HbA₁'ya oranı çok artmıştır.

b) Talasemi Intermedia: Klinik tablosu talasemi majör ve talasemi minör arasında seyreder. Hb elektroforezinde vakaların %90'ından fazlasında görülen %2-5 civarındaki HbA₂ yüksekliği tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF'de %80 artış görülmektedir.

Tablo. 1 β -talasemi Genkart

Hastalık	Kalıtım	Gen	Krm.	Protein
β -talasemi	O.R.	HBB	11p15.5	Hb- beta

Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalık, 11. kromozomda bulunan HBB geninde (hemoglobin yapısına katılan globin proteini beta alt-ünitesini kodlayan) bulunan mutasyonlara bağlı olarak meydana gelmekte ve beta globin zincir sentezinin azalması ya da hiç sentezlenememesi durumu ortaya çıkmaktadır. Üretilen alfa zincirlerine komplementer beta alt ünitelerinin eksikliği nedeniyle hücre içerisinde alfa alt ünitelerinin dengesiz birikimi inklüzyon cisimciklerinin oluşumuna neden olmaktadır. HBB geninde bugüne kadar 200'ün üzerinde mutasyon bildirilmiştir. β -talasemi vakalarının yaklaşık %99'unda bu mutasyonlar (200 mutasyon) tespit edilebilmektedir.

c) Talasemi Minör: Genellikle asemptomatik olan bu bireyler β -talasemi mutasyonlarını resesif olarak kuşaktan kuşağa aktarmaktadırlar. Taşınan mutasyonların saptanarak genetik danışma alınması gelecek nesillerin daha sağlıklı olabilmeleri açısından önem arz etmektedir.

Tablo.4 Beta Talasemili Hastalarda RBC İndeksi

RBC İndeksi	Normal		Hasta	Taşıyıcı
	Erkek	Kadın	Majör	Minor
MCV	89.1 \pm 5.01	87.6 \pm 5.5	50-70	<79
MCH	30.9 \pm 1.90	30.2 \pm 2.1	12-20	<27
Hb (g/dL)	15.9 \pm 1.00	14.0 \pm 0.9	<7	Erkek: 11.5-15.3 Kadın: 9.1-14.0

Tedavi. β -talasemi majör hastalarındaki düşük Hb düzeyini normale çevirebilmek ve kusurlu hemoglobinlerin gerçekleştirmediği oksijenizasyonu sağlayabilmek için kan transfüzyonu gerekmektedir. Öncelikle β -talasemi tanısının doğrulanması ve aileye tedavi prosedürlerinin açıklanarak ömür boyu sürecek bir terapiye başlanacağı anlatılmalıdır. Demir birikimini ve toksisiteyi engelleyebilmek için demir bağlayan ajanlar özellikle desferoksamine uygulanması yapılmaktadır. Dalağın büyümesi veya sekonder hipersplenizm nedeniyle sıklıkla splenektomi gerekli görülebilmektedir.

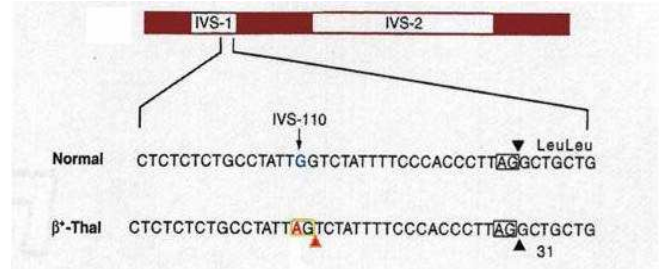
Tablo.3 Hemoglobin Tipleri

Hb Tipi	Normal	Hasta		Taşıyıcı
		Majör	İntermedia	Minör
HbA	96-98%	0	10-30%	92-95%
HbF	<1%	95-98%	70-90%	0.5-4%
HbA ₂	2-3%	2-5%	2-5%	>3.5%

Kemik iliği transplantasyonu; 15 yaşından küçük, demir düzeyleri yükselmemiş, hepatomegalisi olmayan ve HLA doku uyumlu donör bulunabilen β -talasemili çocuklarda başarıyla uygulanabilen bir diğer yöntemdir. HLA uyumlu bir kardeşi olan tüm hasta çocuklara kemik iliği transplantasyonu önerilmelidir. Periferik kandan ve kordon kanından kök hücre nakli çalışmaları da başarılı sonuçlar vermektedir.

Moleküler Genetik. 11. kromozom üzerinde 3 ekzon ve 2 introndan meydana gelen β -globin geni 146 aminoasitlik HBB proteinini kodlamaktadır. Talasemi hastalığına yol açtığı bildirilen yaklaşık 200 mutasyon bulunmaktadır. Araştırmalar sonucu β -globin geni üzerindeki mutasyonların etnik gruplara spesifik dağılım gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde ise değişik etnik kökenlerden gelen insanların bir arada yaşaması ve farklı költürleri birbirine bağlayan bir coğrafyada lokalize olmamız nedeniyle moleküler heterojenitede artış görülmektedir.

Türkiye'de en sık saptanan mutasyon IVS-1-110 (G_A) dahil olmak üzere β -globin geninde görülen en sık 6 mutasyonun taranması ile %70.3 oranında, 12 mutasyon açısından taranması sonucunda ise %83.3 oranında tanı konabilmektedir. Tüm gen DNA dizi analizi tanı değeri en yüksek moleküler genetik metod olarak bilinmekte ve beta talasemi vakalarının %99'una tanı konabilmektedir.



Genetik Danışma. Anne ve baba β -talasemi taşıyıcısı ise doğacak çocukların %25'inin β -talasemi hastası olma riski vardır. Talasemi hastası bir kişinin uygulanan ek tıbbi tedavi gereksinimleri ile birlikte yıllık maliyeti yaklaşık 12.000-15.000\$'dir. Maddi problemlerin dışında hastalığın getirdiği psikolojik yükler de talasemi hastalarının yaşam kalitesini düşürmektedir. Özellikle insidansın yüksek olduğu bölgelerde, evlenecek çiftlere talasemi taraması yapılmalı, taşıyıcılık saptanan kişilere genetik danışma hizmeti verilerek prenatal tanı olanakları hakkında bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır.

Erken Tanı. Ülkemizde evlilik resmi işlemleri için "Akdeniz Anemisi" taşıyıcılık testi yaptırılması zorunludur. Talasemi taşıyıcısı olmak evlenmeye ve çocuk sahibi olmaya engel değildir, ancak talasemi hastası çocuk sahibi olmamak için alınması gereken önlemler bulunmaktadır:

1) Hemoglobin Elektroforezi: β -talasemi taşıyıcılığı saptanmasında kullanılan bu test kolay ve ekonomik bir yöntem olarak bilinmektedir. Güvenilir bir merkezde çalışılan ve normal bulunan hemoglobin elektroforezi sonucu talasemi taşıyıcılığı olasılığını dışlamaktadır.

2) Beta Talasemi Mutasyon Analizi: Hemoglobin elektroforezinde taşıyıcılık saptanması durumunda beta talasemi mutasyon analizi önerilmektedir. Beta talasemi vakalarında uygulanan en sık 6 mutasyondan oluşan genetik analiz sonucunda yaklaşık %70-75 oranında tanı konabilmektedir.

3) DNA Dizi Analizi: Hemoglobin elektroforezinde taşıyıcılık saptanması halinde tüm gen DNA dizi analizi yapılabilmektedir. Tanı değerinin daha yüksek olması (%99) nedeniyle ya beta talasemi mutasyon analizi test sonucu normal bulunan hastalar için önerilmekte ya da hemoglobin elektroforezi sonucu taşıyıcılık saptanan hastalarda doğrudan uygulanabilmektedir.

Tablo.5 Ülkemizde En Sık Görülen Mutasyonlar

Mutasyon	Total (%)	Frekans (%)
IVS-I-110 (G→A)		39,2
IVS-I-6 (T→C)		9,5
Kodon 8 (-AA)	%70.3	6,1
IVS-I-1 (G→A)		5,5
IVS-II-1 (G→A)		5,4
IVS-II-745 (C→G)		4,6
"-30 (T→A)"		3,8
Kodon 39 (C→T)		3,1
Kodon 5 (-CT)		2,2
Kodon 8/9 (+G)	%13.0	1,5
Kodon 44 (-C)		1,3
IVS-I-5 (G→C)		1,1
Total	%83.3	83.3

4) Prenatal Tanı: Doğum öncesi dönemde bebeğe ait örneklerden (amnion sıvısı, koryon villüs biyopsisi, kordon kanı) genetik inceleme olanağı bulunmaktadır. Prenatal analizlerin teknik olarak daha zor koşullarda gerçekleştirilmesi ve uzun zaman alabilmesi nedeniyle anne ve babaya ait mutasyonların önceden saptanması tavsiye edilmektedir.

Koryon villüs biyopsisi (CVS): Gebeliğin 10. haftasından itibaren plasentadan ultrason kontrolü altında 5 mg kadar koryon villüs parçasının alınmasıdır.

Amniosentez: Prenatal tanıda bir diğer seçenek olan amniosentez gebeliğin 15. haftasından sonra fetusun içerisinde bulunduğu amniotik sıvıdan yaklaşık 20 ml örnek alınarak inceleme yapılması yöntemidir.

5) Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT): Gebeliğin sonlandırılmasını etik, psikolojik veya dini nedenlerle istemeyen aileler için son yıllarda uygulanan bir yöntem de preimplantasyon genetik tanıdır (PGT). PGT, embriyoların anne rahmine yerleştirilmesinden önce genetik tanı yapılması işlemidir. PGT sonrasında yine de



CVS veya amniosentez yapılması da önerilmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajı gebelik sonlandırma riskini en aza indirmesidir. Dünyada %3 oranında hata payı bildirilmiştir. Bu yöntemin dezavantajı, prenatal tanıya göre daha masraflı oluşudur.

Ayrıca, talasemi hastası bir çocuğu bulunup, kemik iliği veya kordon kanı nakli amacıyla doku uyumlu bebek meydana getirmek isteyen çiftlere PGT yöntemi uygulanabilmektedir.

Referanslar

1. Nelson Textbook of Pediatrics; Behrman & Kliegman & Jenson; 17th edition; America 454 (9) 1632-1636; 2004
2. Başak N. Molekular Pathology of β -Thalassemia in Turkey; Hemoglobin, 31 (2) 233-241; 2007
3. Yeşilipek M.A. Stem Cell Transplantation in Hemoglobinopathies, Hemoglobin, 31(2):251-256, 2007
4. Kutlar F. Diagnostic Approach To Hemoglobinopathies, Hemoglobin, 31 (2): 243 - 250, 2007
5. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N. Thalassemia; Medical Journal of Bakırköy, 2 (2) 2006
6. Ankara Üni. Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik www.medicine.ankara.edu.tr
7. www.talasemi.net
8. www.akhav.org

Kendi Kelimeleriyle: Talasemi...

1978'in 9 Temmuz'unda en mutlu iki insan eminim annem ve babamdı. Artık bir oğulları vardı; artık 3 kişiydiler. Ve bilemezlerdi mutluluklarının sadece 6 ay süreceğini...

1979 yılı başlarında biricik oğullarının renginde solukluk fark etmeye başladılar, iştahsızlık sonucu zayıflamaya, kusmaya ve avazı çıktığı kadar bağırmağa başladı. Birkaç doktor muayene etti, o dönemde tam teşhis konulamadı ama bir doktor demir eksikliği teşhisiyle demir iğneleri yazdı. Bembeyaz çocuk bir ayda simsiyah olmuştu ve yanlış tedavi sonucu uygulanan demir iğnelerinin siyahlığı ömür boyu çıkmayacaktı. Çok geçmeden yeni doktorlar arandı tetkikler sonucu TALASEMİ yani "Akdeniz Anemisi" teşhisi konuldu. Bu ağır bir kan hastalığıydı ve o yıllarda hastaların 18-20'li yaşlarda kaybedileceği görüşü yaygındı. Annem ve babam anlamıştı nerde hata yaptıklarını, talasemi taşıyıcısı olduklarını o zamana kadar bilmiyorlardı, böyle bir hastalıktan haberdar değillerdi. Ama çok geçti talasemi hastası bir çocukları vardı artık...

Çocukluğumla ilgili hatırlayabildiğim ilk şey bir odanın içinde kol ve bacak damarlarım bitmiş vaziyetteyken kafamı kazıyıp damar bulmakla uğraşan, son çare olarak kafatasımın üzerindeki damarlardan kan vermeye çalışan bir doktordur. Her seferinde bu sefer son diyerek götürüyordu annem beni ve bir türlü sonu gelmiyordu. Her ay ortalama 2 ünite kan alıyordum. Herkes sokakta oynarken gelen arabanın beni götüreceğini öğrenmişim artık.

Okula başladım. Yaşıtlarımla eşit olabildiğim tek okul ilkokul olacaktı. Çünkü yıllar geçtikçe talasemi kendini daha fazla hissettirecek, daha çok yıpratıcak ve zarar vermeye başlayacaktı. 10 yaşında iken annem ve babama daha fazla yük olmamak ve onları daha fazla üzmemek adına tedavi merkezine tek başıma gitmeye başladım. Desferal diye vücuttaki demiri atıcı bir iğneyi her gün 8 saat süreyle özel bir pompa yardımıyla kullanmam gerektiğini öğrendim. Pompa sayesinde

günlük aktivitelerimi yaparken bile ilacı alabileceğimi öğrenmişim fakat pompa yoktu. Ve ben 6 yıl geç kalmışım bu tedaviye başlamak için. Her kan alışımında vücuduma fazla miktarda demir giriyor ve uzaklaştırılmadığı için karaciğer, kalp, pankreas gibi organlarda birikerek her geçen gün ölüme sebebiyet veriyordu. Ama 6 yıl geç kalmanın bedelini önce şeker hastalığıyla sonra da kalbimdeki problemlerle ağır bir şekilde ödedim. İsyan ediyordum, bu benim suçum değildi! Anne babamı da suçlayamazdım o zamanlar taşıyıcılıklarını tespit etmeleri mümkün değildi şimdiki gibi! Ne çare, cahillik işte! 17 yaşından sonraki 4 yıl cehennem gibiydi. Ölüm korkusu hat safhadaydı ve durmadan araştırıyordum. Kan bulmak artık bir derd olmuştu. Kan bankalarının önünde çok bekledim akşamlara kadar. Parası verilip alınabilecek bir şey değildi kan. Muhtaçtım açıkçası...

1999'un başlarında internette kendi hastalığımı aramaya başladım. Neler yazıyordu? Diğer bölgelerdeki hastalar ne durumdaydı ve benim annem babam gibileri var mıydı? Yeni hasta doğumları engellenebilir olduğu halde sadece Antalya'da her hafta 3-4 hasta çocuk doğuyordu o yıllarda. Yurt genelindeki hastalar nasıl tedavi oluyorlardı ve insanların talasemi hastaları için kan verme isteklerini nasıl arttırabiliriz. Talasemi hastalarını bilinçlendirmek ve taşıyıcıların benim gibi hasta çocuk sahibi olmamaları adına dikkatli olmalarını sağlamak için 1999 yılında www.talasemi.net sitesini kurdum. Bir gün bu hastalıkla ölüp gidecektim ama başkaları benim yaşadıklarımı yaşamamalıydı.

Bugün 29 yaşımı doldurmak üzereyim. Umudum ülkemde bir tane bile talasemili çocuk olmaması. Yeni "Annem ve Babam"ları taşıyıcılıkları konusunda bilinçlendirip çocuklarının hasta doğmasını engelleyebilmek. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde 1978 den sonra talasemi hastası çocuk dünyaya gelmemiş. Onlar bu problemi çözmüşlerse biz de başarabiliriz.

Tayfun Aksoy