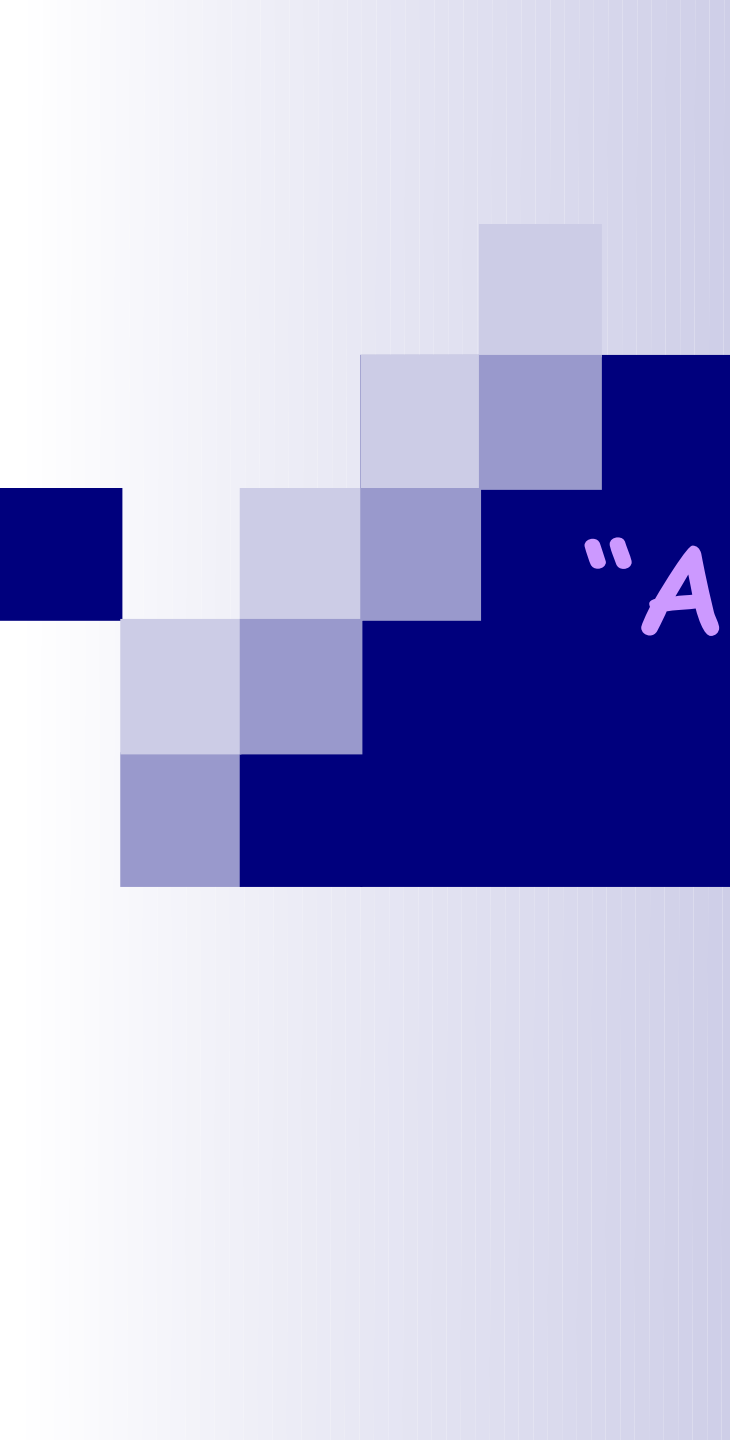




TALASEMİ

"Akdeniz Anemisi"

Dr. Gönül Aydoğan

Hemoglobin

Hemoglobin, kanda solunum organından dokulara **oksijen** dokulardan solunum organına ise **karbondioksit** taşıyan bir protein.

Hb : Hem+ Globin

Hem : 4 Pirol halkası ve bir demir atomundan oluşur.

Globin : 2 farklı globin çiftinden oluşur.

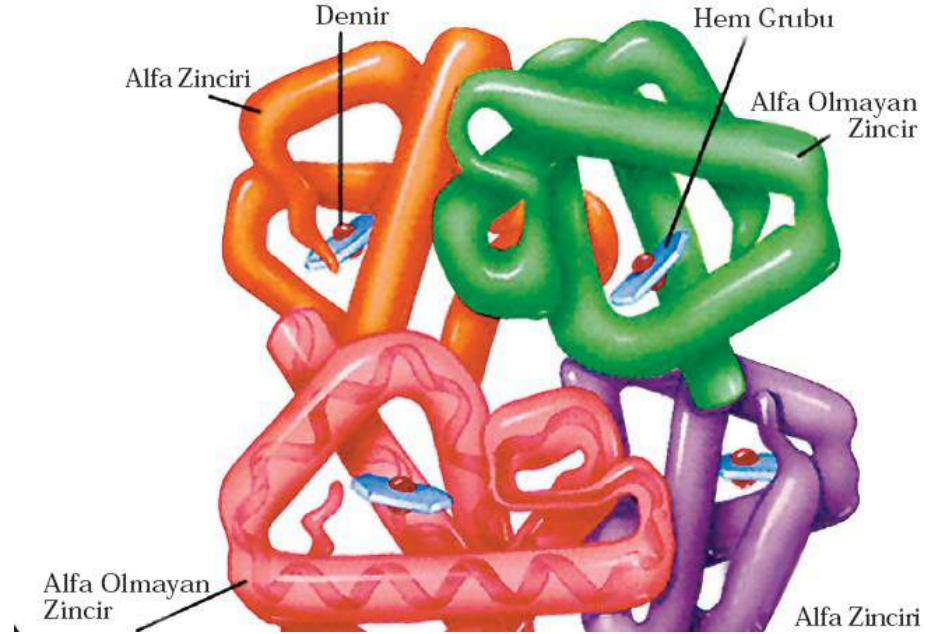
Talasemi - Normal Hemoglobin Yapısı

İki tipte globin zinciri mevcuttur:

İki alfa zinciri turuncu ve mor olarak gösterilmiştir.

Alfa olmayan diğer iki zincir sıklıkla beta globinlerdir, ancak daha az görülen çeşitlerden bir tanesi de olabilirler (delta veya gamma globinler).

Normal olarak bir alfa globin zinciri ve alfa olmayan bir diğer zincir beraber çalışmak üzere çiftleşirler.



Normalde bulunan Hb içerikleri:

Normal embriyonik hemoglobinler

Hb Gower1: $\zeta\alpha_2$, $\epsilon\beta_2$

Hb Gower2: $\alpha\alpha_2$, $\epsilon\beta_2$

Hb Portland: $\zeta\alpha_2$, $\gamma\beta_2$

Normal fetal hemoglobinler

HbF: $\alpha\alpha_2$, $\gamma\beta_2$

HbH: $\beta\beta_4$

Hb Barts: γ_4

Normal erişkin hemoglobinleri

HbA: $\alpha\alpha_2$, $\beta\beta_2$

HbA2: $\alpha\alpha_2$, $\delta\beta_2$

Erişkin Hemoglobinleri

- Hb A: %96-98
- Hb A2: %1.5-%3.2
- Hb F: %0.6-0.8



Tanım

Talasemi sendromları, hemoglobin yapısında yer alan globin zincirlerinin sentezinin azalması veya sentezlenememesi ile karakterize hemoglobin bozukluklarıdır.

- 
- Talasemi, sentezi bozulan globin zincirinin ismi ile adlandırılırlar:
 α talasemi, β talasemi, $\lambda\beta$ talasemi, $\gamma\lambda\beta$ talasemi ...
 - En sık görülen tipleri α ve β talasemilerdir.
 - α talasemiler Uzak Doğu
 - β talasemiler Akdeniz ülkelerinde daha sıktır.

Tarihçe

- Thomas Cooley tarafından 1925 yılında İtalyan ve Yunan kökenli dört çocukta tanımlanmıştır.
- Bu çocuklarda belirgin anemi, HSM, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri gösterilmiştir
- Akdeniz ülkelerinde hastalığın daha sık olduğu daha sonraki zamanlarda ortaya çıkmıştır

TALASEMİ

Türkiye dahil, tüm Akdeniz ülkelerinde önemli
bir halk sağlığı sorunudur.

Kalıtımla geçen, önlenabilir
bir kan hastalığıdır.

Tedavi maliyeti yüksek ve
yıpratıcıdır.

Korunma ucuz ve kolaydır.



Epidemiyoloji

- Dünyada 269 milyon hemoglobinopati (talasemi ve anormal hemoglobin) taşıyıcısı bulunmakta
- Her yıl 365 bin hasta çocuk doğduğu sanılmaktadır.
- Türkiye β -talasemi taşıyıcılığı %2
- İzmir'de %2.7,
- Antalya'da %5.7,
- Denizli'de %3.6,
- Adana'da %3.9,
- Batı-Trakya göçmenlerinde ise 10.8
- Ülkemizde 1.4 milyon taşıyıcı ve 4500 civarında talasemi hastası bulunmaktadır.

Batı Trakya %10.8

%6.4

%0.2

%6.4

%4.5-1.7

%4.8

%5.1

%2.6

%2.4

%2.1

%3

%2.6-3

%5.1-7.8

%12-13.1

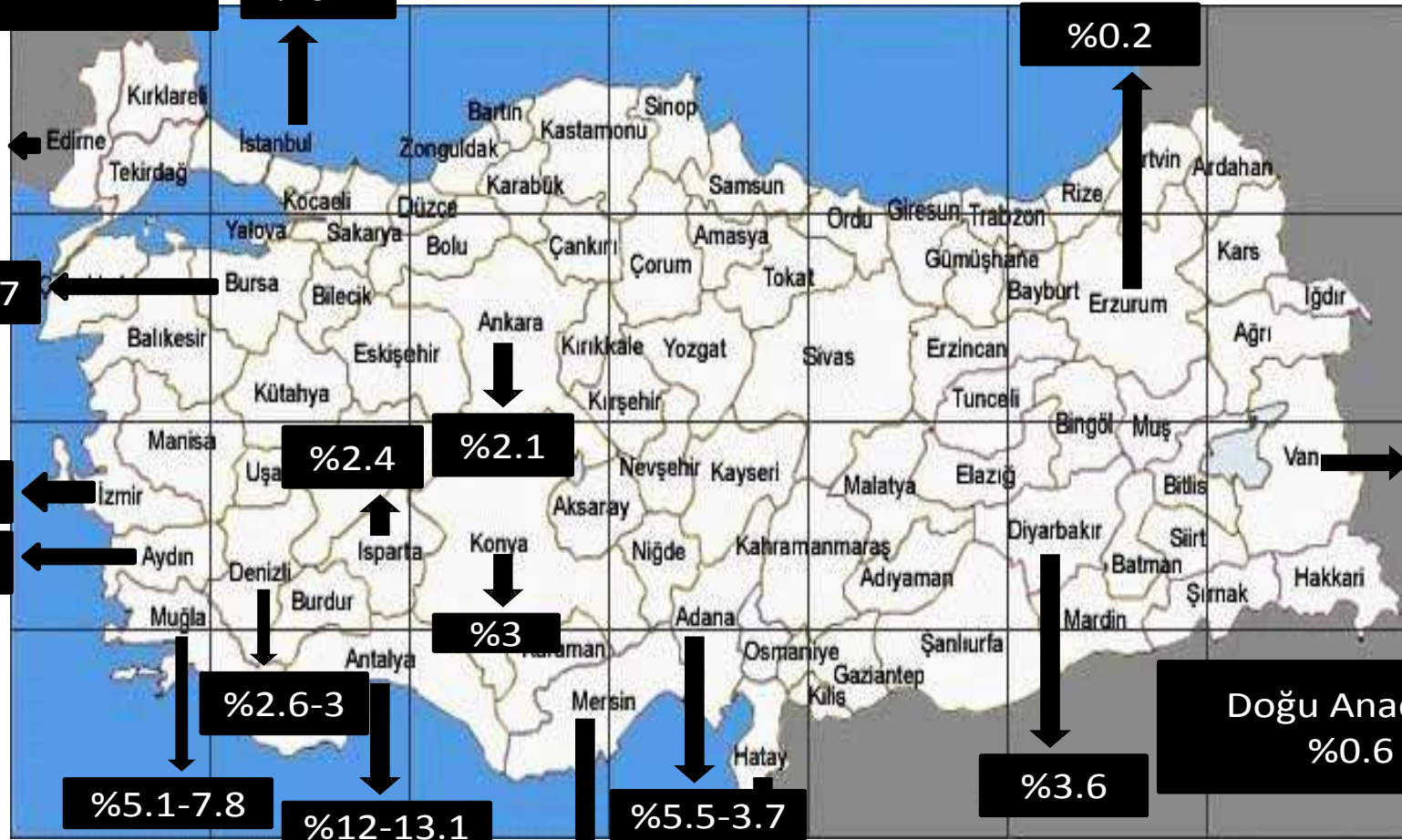
%3.7

%5.5-3.7

%5.9-7.8

%3.6

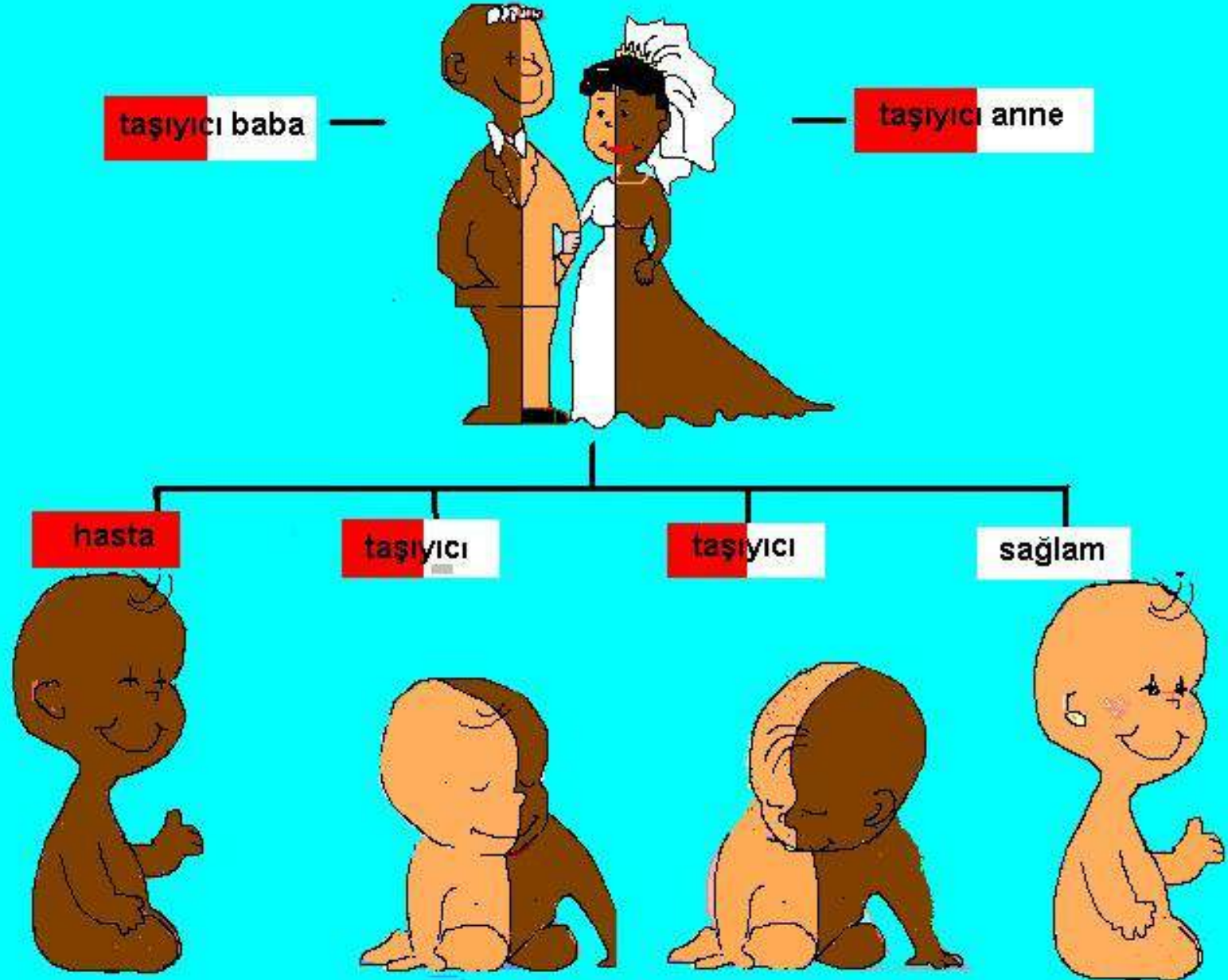
Doğu Anadolu
%0.6



Bazı İllerdeki beta- Thal. Sıklığı

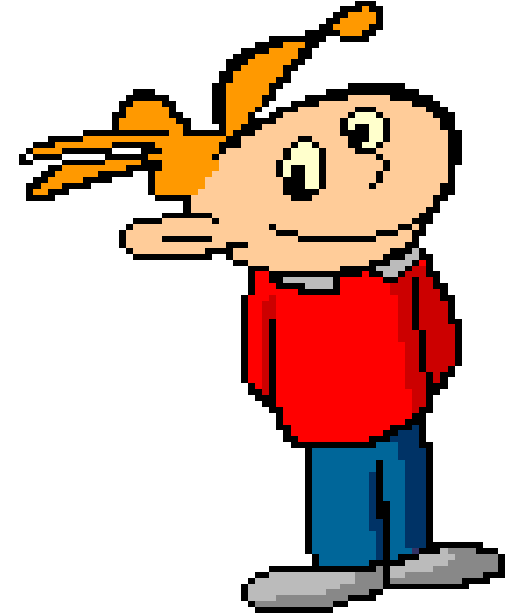
- Antalya % 12-13.1
- Muğla % 5.1-4.6-7.8
- Antakya %5.9-7.8
- İstanbul % 6.4
- Adana % 5.5-3.7
- İzmir % 4.8
- Bursa % 4.5-1.7
- Mersin % 3.7
- Diyarbakır %3.6
- Konya % 3
- Denizli % 2.6-3
- Van % 2.6
- Erzurum % 0.2
- Aydın % 5.1
- Edirne % 6.4
- Isparta % 2.4
- Batı Trakya % 10.8**
- Doğu Anadolu % 0.6**

talaseminin genetik geçiři



Beta Talasemi Minör

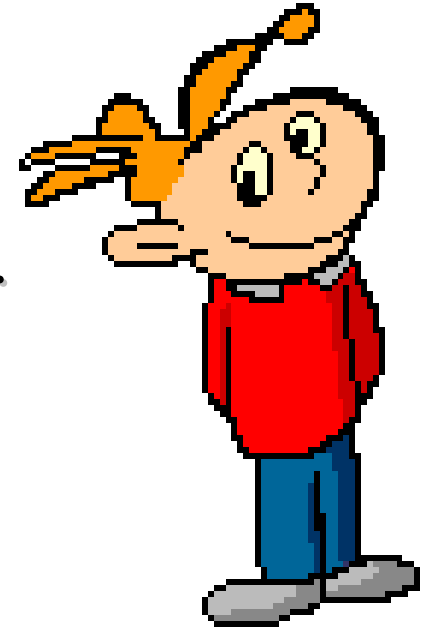
Semptom yok
Hafif Mikrositik Anemi



MIKROSİTER ANEMİ AYIRICI TANISINDA
ÖNEMLİ

Talasemi İntermedia

- Olguların %2-10'unu oluşturur.
- Talasemi Major ile ayırıcı tanı önemlidir.
- Klinik benzeyebilir.
- Hb 7-10gr arasındadır.
- Çoğunlukla transfüzyona gerek duyulmaz.

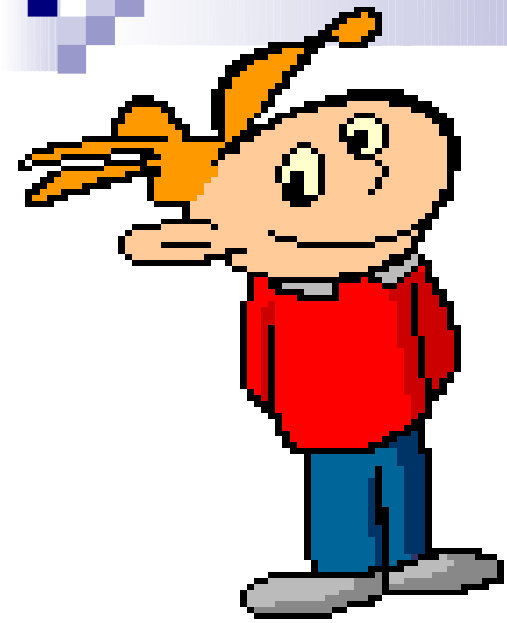


Talasemi intermedia

- Daha hafif klinik gidişe karşın
hepatosplenomegali,
kemik değişiklikleri,
intestinal demir emiliminin yüksek oluşu
aşırı demir yükü ve ilişkili organ
disfonksiyonları gelişir.
- Diyetteki demir azaltılır.
- 1mg/gün folik asit önerilir.

Talasemi İntermedia Transfüzyon kararı

Kardiak komplikasyonlar,
Patolojik kırıklar,
Kemik iliği genişlemesi,
Büyüme geriliği,
Hipersplenizm geliştiğinde,
Akut infeksiyonlar sırasında verilir.



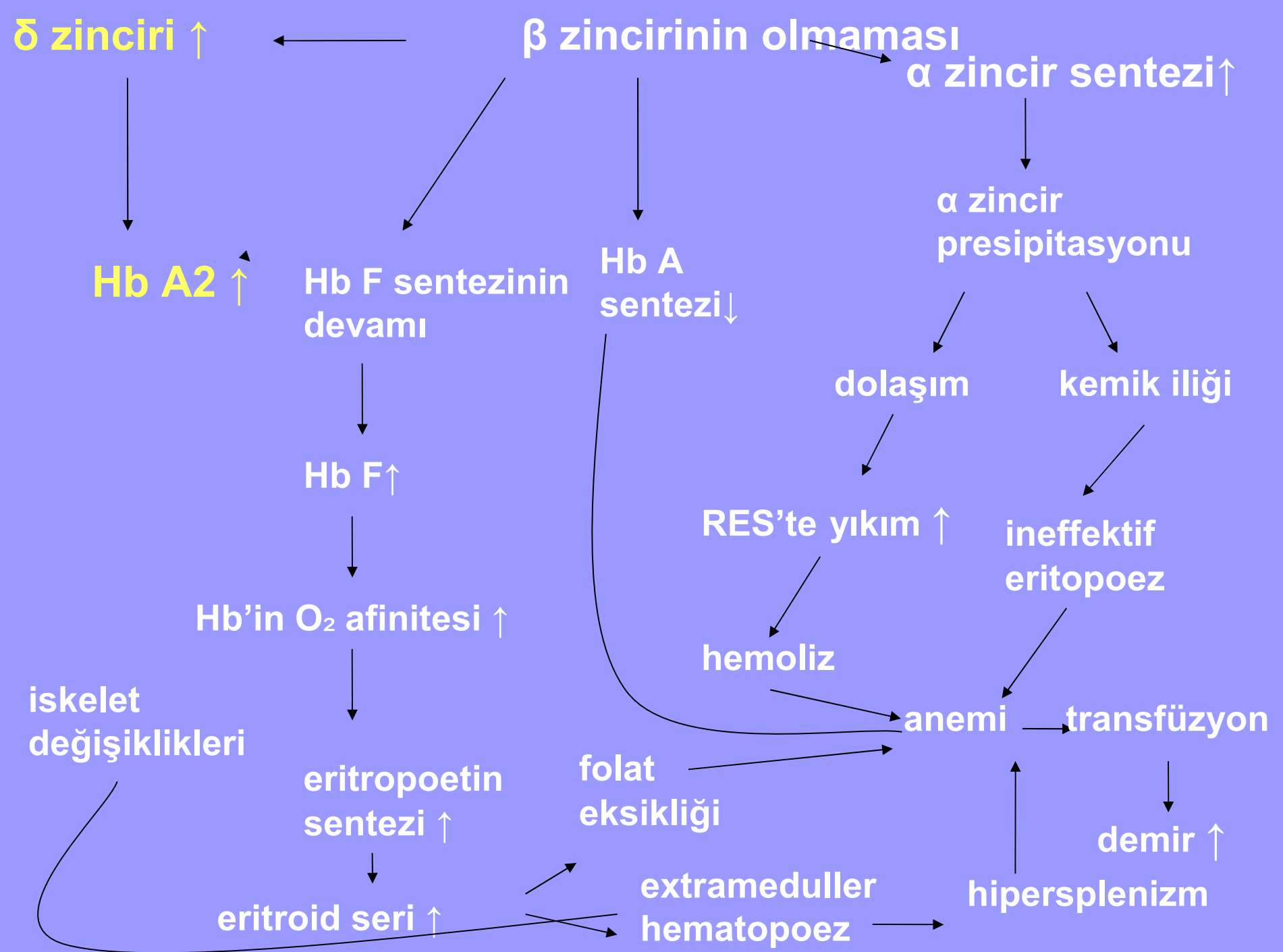
Beta Talasemi Major

Beta globin sentezinde değişik derecelerde azalma (β^0 , β^+ ve varyantları)

Alfa globin sentezinde artış ve ve hücreiçi erimeyen birikmeler

Buna bağlı erken hücre ölümleri (inefektif eritropoez)

Splenik sekestrasyona bağlı azalmış eritrosit yaşam süresi



Klinik

Çabuk yorulma

Anemi

Sarılık , safra taşları

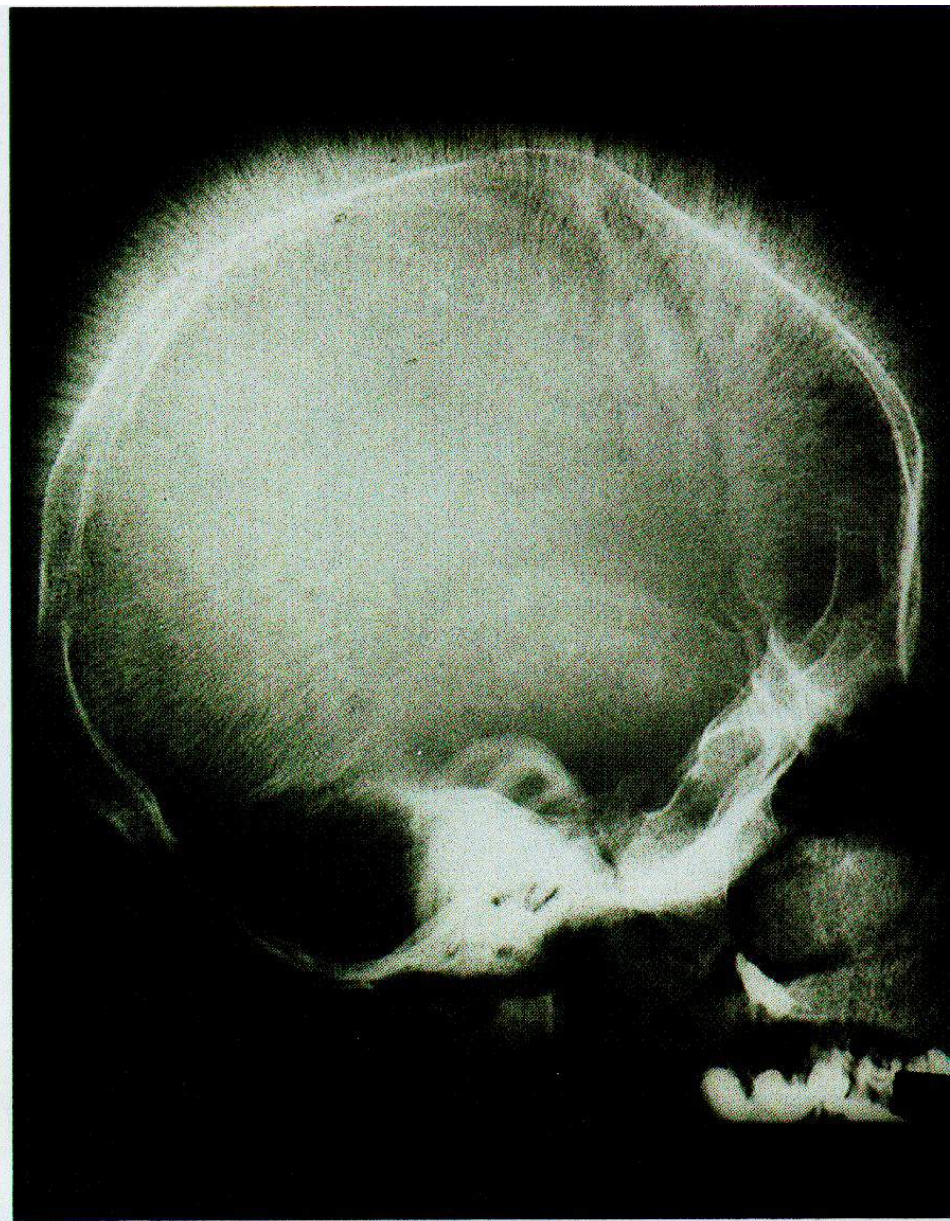
Hepatosplenomegali,hipersplenizm

Anormal yüz görünümü

Büyüme gelişme geriliği , puberta gecikmesi

Bacak ülserleri

Bronz cilt rengi



Hematolojik Bulgular

Hipokrom mikrositer anemi

Retikülositoz

Lökopeni ve trombositopeni (hipersplenizm)

Periferik kan yaymalarında ;hedef

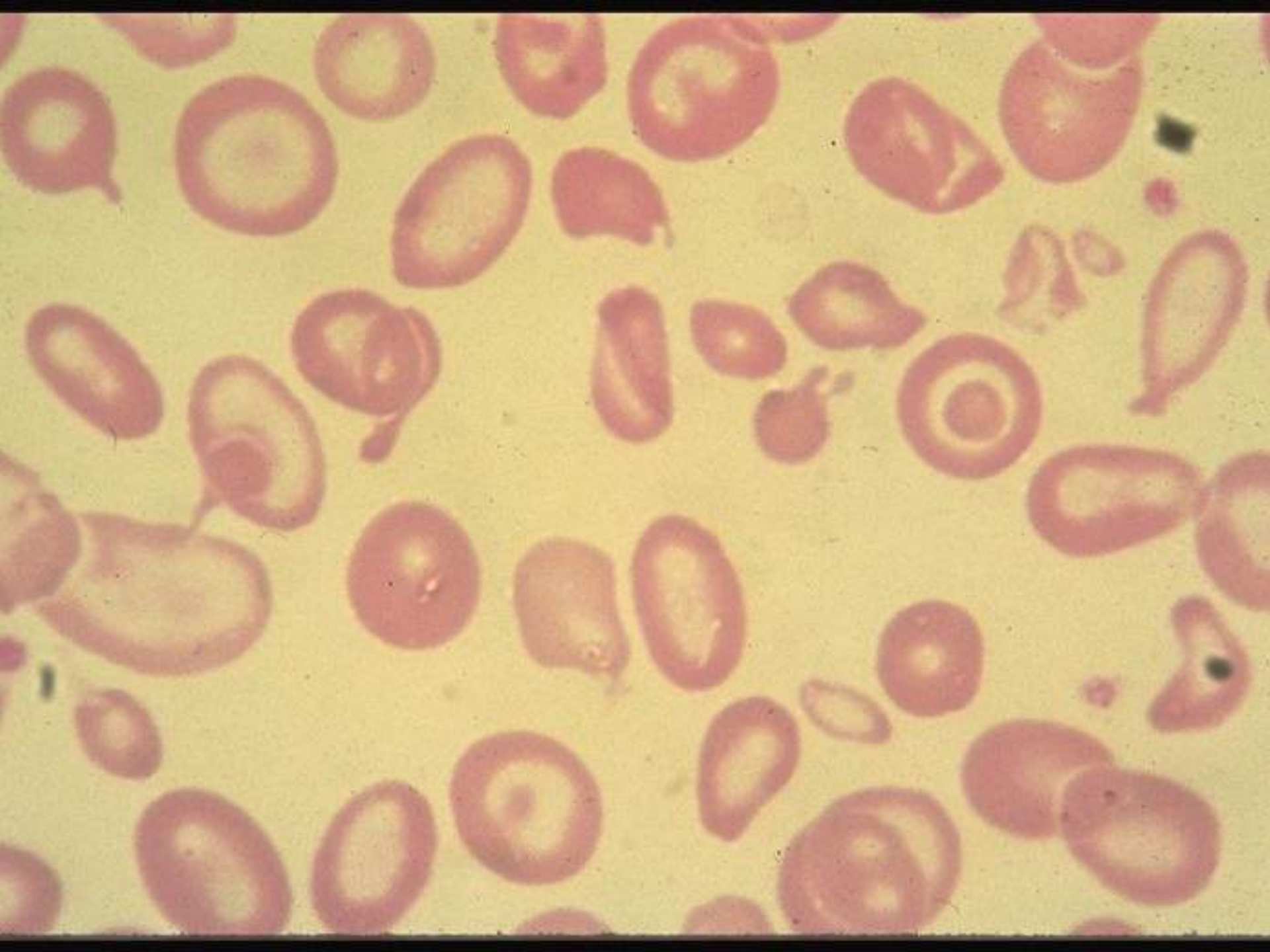
hücreleri,anizositoz,çekirdekli

eritrositler,polikromazi,bazofilik noktalanma

Kemik iliği:eritroid hiperplazi

Yüksek serum ferritini





Tanı

Anemi bulguları

Periferik yaymada eritrosit morfolojisi

Hemoglobin elektroforezi

HPLC

DNA analizi

Tanıda yapılacaklar

Hasta bilgileri kaydedilir.

Aile bilgilendirilir ve genetik danışma verilir.

Talasemi izlem karnesi çıkarılır.

Kan grubu/subgrub tayini yapılır.

Hepatit A ve B aşılması başlatılır.

Aile taraması ve genetik mut. tayini yapılır.

İDEAL TEDAVİ KOŞULLARI

Deneyimli talasemi merkezi

Poliklinik koşulları

Yataklı tedavi koşulları

İzlemde devamlılık

Deneyimli çalışma grubu

Hematolog/ deneyimli uzman

Kardiyolog, Endokrinolog, Ps

Ç.Cerrahı, Sos. Hizm. Uzm.

Hekim-Hasta-Aile işbirliği

TEDAVİ

1. Kan Transfüzyon
2. Splenektomi
3. Demir Şelasyon Tedavisi
 - Desferroxamine
 - Deferiprone
 - Deferasiroks
4. Destek Tedavi
 - Viral Bulaş Kontrolü ve izlem
 - Osteoporoz
 - Kalp Yetmezliği-Aritmi
 - Karaciğer Yetmezliği
 - Diabetes Mellitus
5. Kök Hücre Transplantasyonu
- 6-Gen tedavisi



Kan Transfüzyonu

Amaç:

Aneminin düzeltilmesi (dokulara O₂ temini)

Normal fiziksel görünüm

Normal büyüme ve cinsel gelişme

Kaliteli psiko-sosyal yaşam

Komplikasyonların önlenmesi/ertelenmesi

TRANSFÜZYON PROBLEMİ

**TRANSFÜZYONLAR
YARARLI OLMAKLA
BİRLİKTE
BİRÇOK KEZ
TRANSFÜZYON
ALAN HASTALARDA
VÜCUTTA DEMİR
BİRİKİR**



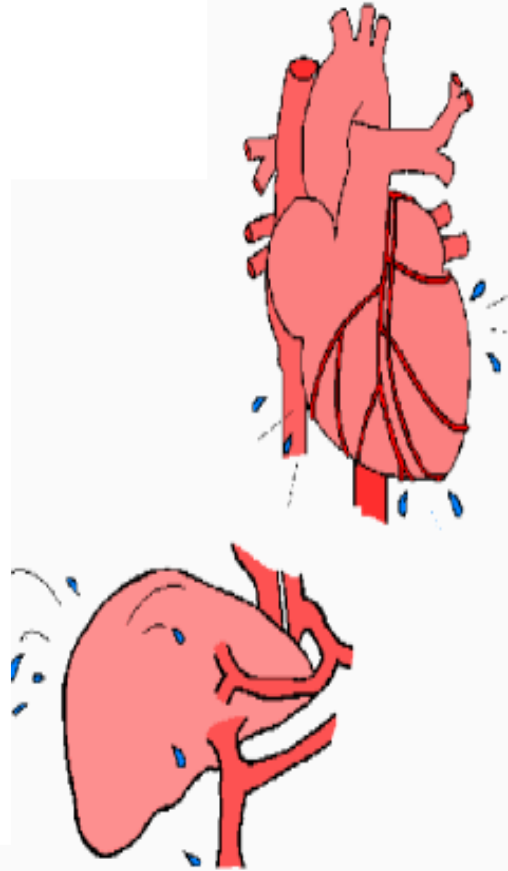
New red cells



Old red cells:
leftover Iron

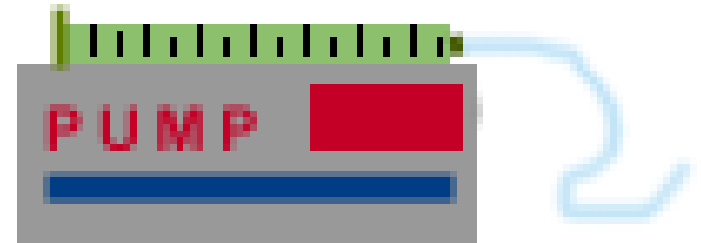
Demir Yüğü

VÜCUTTA DEMİR
BİRİKİMİ ÖZELLİKLE
KALP VE
KARACİĞERDE
HASARA YOL AÇAR



Şelasyon Yöntemleri

Parenteral	(DFO)
Oral	(Deferipron, Deferasiroks)
Karışık	(DFO + Deferipron)

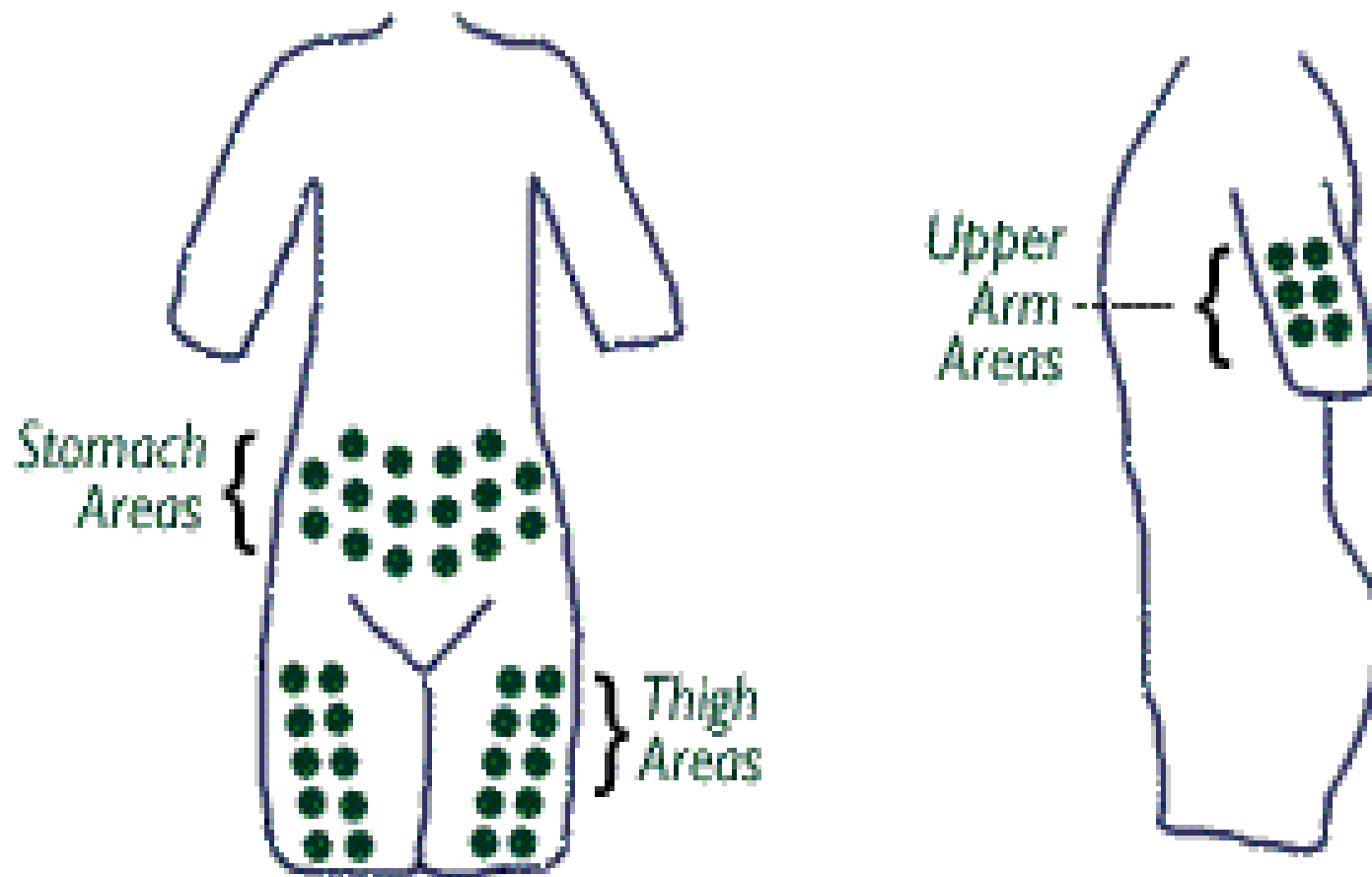


DFO(Desferal)

Başlama: 10-15 transfüzyon sonrası
2.5- 3 yaşlarda
Ferritin 1000 ng/L ve üzeri

Doz, süre: 25-40 mg/kg x 5-7 gün/hafta

Veriliş şekli: İnfüzyon pompası s.c.ya da iv



Desferal İnfüzyon Yerleri

Desferal Komplikasyonları

- Lokal deri reaksiyonları
- Enfeksiyon
- Ciddi allerji

DOZLA İLİŞKİLİ:

- Görme
- İşitme
- Büyüme Hızı
- Kemik

Göz muayenesi
Odiyogram
Oturma uzunluğu

Tibia ve vertebra grafileri
Kemik yaşı

Deferipron

- Deferipron "Standart tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu demir yükünün tedavisi"nde 75 mg/kg/gün 3 dozda kullanılabilen oral demir şelatörüdür.
- 6 yaş altı çocuklarda deneyim sınırlıdır. En ciddi yan etkisi, ilacın bırakılması ile gerileyen **agranulositoz**dur. Bu yan etkisi nedeniyle 7-10 gün aralarla hemogram izlemi gereklidir.

Deferasiroks

- Deferasiroks suda eriyebilen formuyla >2 yaş demir yüklü olguların tedavisinde 20-30 mg/kg/gün tek dozda uygulanan bir diğer oral demir şelatörüdür.
- Serum kreatinin düzeylerinin ayda bir kez izlemi, renal toksisite izlemi açısından uygundur.

Şelasyon Tedavisinin İzlemi

Serum ferritini: En sık kullanılan test.

İnflamasyon ve infeksiyonda artar.

C vitamini eksikliğinde azalır.

Serum ferritini-yaşam süresi ilişkisi hakkındaki bilgiler sınırlı.

< 2500 ng/dL olanlarda kardiyak hastalık daha az, survi daha iyi.

Kardiyak T2 [★]MR: >20mSn

AMAÇ: Serum ferritini < 2500 ng/dL , T2[★] MR sonucunu >20mSn tutmak ve şelasyonu buna göre ayarlamak.

Beslenme

Demirden fakir

- Yeterli kalsiyum, vitamin içeren diet
- Şeker hastalığı gelişenlerde diabet diyeti,
- Gebelerde: Özel ihtiyaçlara göre diet



Aşılama

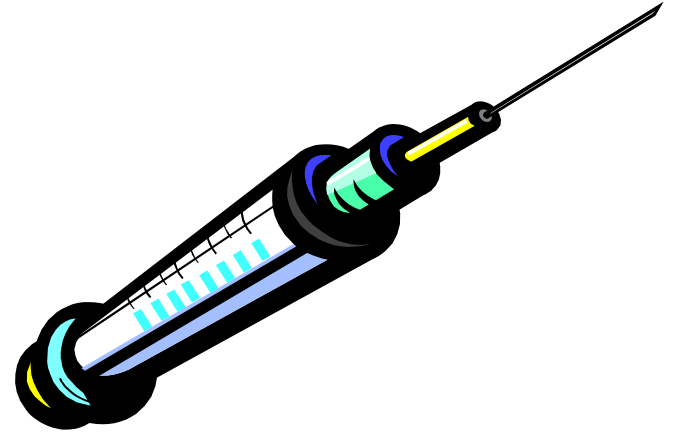
Rutin aşılama programı (öz.
Hepatit B) her yıl
gözden geçirilmelidir

Yıllık influenza aşısı

Yıllık PPD

2 ve 5 yaşında pnömokok
aşısı

Splenektomi öncesi
pnömokok, Hemophilus
influenza ve meningokok
aşısı



Splenektomi

- Yıllık kan tüketimi 250 ml/kg/yıl'ı aşan olgularda hipersplenizm geliştiği kabul edilir.
- Talasemi intermedia olgularındaysa dalak boyutlarının >7 cm olması ve/veya hemoglobin seviyelerinde düşüş splenektomi endikasyonudur.
- Splenektomiden 4-6 hafta önce menengokok, pnömokok ve hemofilus influenza aşıları yapılmalı,
- Splenektomi sonrası en az 2 yıl ve >16 yaşa kadar penisilin proflaksisi başlatılmalıdır.

Kemik İliği Transplantasyonu

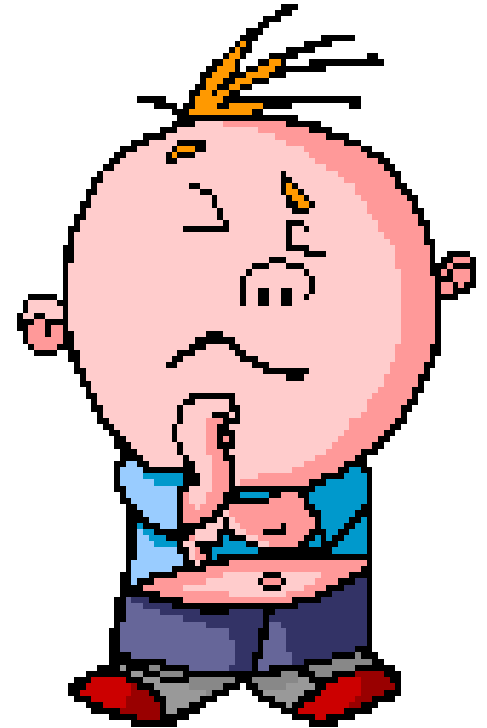
Tek **küratif** tedavi yöntemidir.

Başarı oranı **%58 - %91** ' dir.

Kök hücre kaynaęı olarak;

HLA uyumlu kardeş /anne-baba

kemik iliği, periferik kan, kordon kanı
kullanılabilir.



KIT İçin Uygun Adaylar

Düzenli şelasyon uygulanan,
Karaciğer <3cm olan ,
Karaciğerde fibrozis olmayan,
Uygun kan transfüzyonu alan,
Tam uyumlu vericisi olan hastalardır.

Gen Tedavisi

Deneyisel çalışmalar sürmektedir.

Kesin tedavi yöntemi

Genetik Danışma



- **Yıllık eğitim Programı**
Hastalığın daha iyi anlaşılması
Adolesanlara üreme ile ilgili bilgiler
- Fertilite problemleri için jinekolog yardımı
- Gebelik süresince prenatal tanı

Komplikasyonlar

Endokrin bozukluklar

Karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliği

Kalb yetmezliği,ileti bozuklukları

Kemik deformiteleri

Osteoporoz

Talasemide İzlem

Hastalığın kendisine ait komplikasyonlar
büyüme ve cinsel gelişmede gerilik
hormonal bozukluklar
kalp ve karaciğer yetmezliği
iskelet sistemi ve kemik metabolizması
bozuklukları
Kan transfüzyonlarına bağlı yan etkiler
Tedaviye uyum

TM'li olgularda yaşa göre komplikasyonların dağılımı

Yaş grubu (yıl)	Komplikasyon Ø n (%)	Bir komplikasyon n (%)	> Bir komplikasyon n (%)
10-14	21 (49)	19 (44)	3 (7)
15-20	4 (19)	8 (38)	9 (43)
21-30	2 (18)	2 (18)	7 (64)

Düzenli transfüzyon almak ve Desferal pompasını düzenli kullanmak, oral şelatörleri düzenli almak tedavinin temelidir

Organ yetmezlikleri açısından düzenli kontroller ve testler yapılmalı, büyüme ve ergenlik izlenmelidir

Tedaviye uyum için sosyal ve psikolojik destek sağlanmalıdır



Hastalık Komplikasyonları ve İzlem:

Hastalar

- kardiyak,
- hepatik
- endokrin fonksiyonları (büyüme/ gelişme, tiroid, paratiroid, glukoz intoleransı ve kemik hastalığı) yönünden izlemelidir.

Talasemide izlem

	İZLEM	SIKLIK
BÜYÜME	Boy/oturma boyu	3 ayda bir
	El bilek grafisi	Yılda bir
BİYOKİMYA	Üre, kreatinin, ALT, AST, açlık kan şekeri, ferritin, Ca, P, Alk.F	3 ayda bir
GÖZ/ KULAK	Fundoskopi, ERG, Odiometri	Yılda bir
KARDİOLOJİ	EKG, EKO, T2*MR (>8yaş)	Yılda bir
ENDOKRİN	TFT, TRH, OGTT, BMD (>10 yaş)	Yılda bir
	>13 yaş kız, >14 yaş erkek ve pubertal LHRH	Yılda bir

Yıllık maliyet

20 kg'lık hasta

- Desferal: 8800 TL
- Ferriprox: 5590 TL
- Exjade: 19698 TL

50 kg'lık hasta

- Desferal: 19610 TL
- Ferriprox: 13885 TL
- Exjade: 61467 TL

Talasemi kontrol programı

Evlenecek olan çiftlerin, talasemi taşıyıcılığı açısından taramaları ve her ikisinin de taşıyıcı olduğu (risk altındaki) çiftlerin belirlenmesi

- $OE\bar{V} < 80$ fl ve $OE\bar{H}b < 27$ pg olan olguların hemoglobin elektroforezi ile HbA^2 , HbF ve anormal hemoglobinler için değerlendirilmesi
- Risk altındaki çiftlere, genetik danışma verilmesi ve çocuk sahibi olmak istediklerinde prenatal tanı önerilmesi.

Prenatal tanı

Risk altındaki çiftlerde, hasta çocuk sahibi olma olasılığı, her gebelikte %25'tir.

- Önce moleküler genetik (DNA) analizi yapılır ve taşıdıkları mutasyon saptanır.
- Gebeliğin 12. haftasında korion villus örneği alınıp DNA analizi yöntemi ile talasemi mutasyonlarını taşıyıp/taşımadığı yani hasta olup/olmadığı saptanır.
- Fetusun hasta (homozigot talasemi) olduğunun saptanması durumunda aileye tıbbi abortus önerilir.
- Fetus tamamen normal (%25) veya sadece taşıyıcı (%50) ise doğum beklenir.

Hasta grubumuzdaki komplikasyonlar

- Bu çalışmada merkezimizde talasemi major tanısı ile izlenen hastalardaki büyüme geriliği ve puberte gecikmesi sıklığının, bu komplikasyonların olası nedenlerinin, verilen şelasyon tedavilerinin etkinliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem ve gereçler

- Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde talasemi major tanısı ile takipli sık kan transfüzyon ihtiyacı olan altı yaş üstü **59 beta talasemi** major hastası çalışmaya dahil edilmiştir.
- Hastalar yaş dağılımı açısından 6-9 yaş, 10-19 yaş ve 20 yaş üstünde olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalar pretransfüzyonel hemoglobin düzeyini 9 - 10,5 g/dl arasında tutmak için düzenli olarak 2-3 haftada bir eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmekteydi.

Yöntem ve gereçler

- Her bir olgu için ad, soyad, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ebeveyn boyları, hedef boyu, tanı tarihi, tedavisi, aylık transfüzyon sayısı, puberte evresi, son iki yıla ait ferritin ve son bir yıla ait hemoglobin ortalaması, kemik yaşı, TSH, serbest T4, LH, FSH, östradiol veya testosteron, kortizol, IGF-1, IGFBP-3 bilgilerini içeren bir çalışma formu oluşturuldu.
- Hastalarımızın hepsi şelasyon tedavisi almakta idi. Tüm hastalarımıza ilk şelasyon tedavisi olarak DFO başlanmıştı.
- Hastalar aldıkları şelasyon tedavisi açısından 4 gruba ayrıldı.
 - 1) Deferoksamin
 - 2) Deferepiron
 - 3) Deferasiroks
 - 4) Deferoksamin ve deferepiron birlikte kullananlar.

Olgularımızda Saptanan Endokrin Bozukluklar

<i>Endokrin Bozukluklar</i>	<i>Olgu sayıları (%)</i>
Büyüme geriliği	27,1
Hipogonadizm	17
Hipotiroidizm	6,8
Puberte gecikmesi	13,5
BH eksikliği	15,3
Adrenal yetmezlik	0

Büyüme Parametreleri

- Yaş grupları ile boy kısalığı arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- Tüm olgular incelendiğinde toplam 21 hastanın (%35,6) yıllık büyüme hızı yetersiz bulundu.
- Ortalama boy SDS değeri $-1,33 \pm 1,26$ iken hedef boy SDS değeri $-0,92 \pm 0,92$ olarak hesaplandı ve bu fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$).
- Olgularımızın %37,3'ünde (22 hasta) kemik yaşı geriliği mevcut idi. Büyüme geriliği olan hastalarda kemik yaşı anlamlı olarak daha geri tespit edildi.
- Toplam 3 hastamızda subklinik hipotiroidi, 1 hastamızda klinik hipotiroidi tespit edildi. Klinik hipotiroidi saptanan olguda santral hipotiroidi mevcut idi.

Büyüme Parametreleri

Ferritin Düzeyi 2500 ng/dl sınır alındığında hastaların büyüme geriliği açısından karşılaştırılması

	BOY SDS		<i>p</i>
	<-2	>-2	0,015
Ferritin<2500	6 Olgu	31 Olgu	
Ferritin>2500	10 Olgu	12 Olgu	

Büyüme hormonu uyarı testi

- Olgularımızın 26'sına (%44,1) klonidin ile büyüme hormonu uyarı testi yapıldı. Bu hastaların 5 tanesinde (%8,5) BH'nun yetersiz olduğu görülmüş, 4 tanesinde (%6,8) kısmi eksiklik saptanmıştır.
- IGF-1 değerleri düşük olan ve uyarı testi yapılan toplam 23 hastanın 16 tanesinde (%69) BH normal saptandı. Aynı şekilde IGFBP-3 değeri düşük ve BH uyarı testi yapılan 25 hastanın 17 tanesinin (%68) BH'nu yeterli bulundu.

Puberte Bozuklukları

- Puberte çağında olan hastalarımızın %30'unda (8 hastada) puberte gecikmesi mevcut idi.
- Kız hastalarda puberte gecikmesi anlamlı olarak daha fazla görüldü.
- Tüm olgular içinde sadece 2 kız hastamızda hipergonadotropik hipogonadizm tespit edildi.
- Ferritin ortalaması > 2500 ng/dl olan hastaların puberteye anlamlı olarak daha geç girdiği saptandı.

Puberte bozuklukları

Hipogonadizm ile 2 yıllık ferritin ortalamaları arasındaki ilişki

		Olgu sayısı	Ferritin Düzeyi	p
HIPOGONADİZM	VAR	10	2598±1209	0,038
	YOK	17	1640±1029	

Sonuçlar-1

- Hastalarımızın boyları, hedef boylarından anlamlı olarak daha düşük saptandı.
- Serum ferritin düzeyi >2500 ng/dl olan hastaların boyları anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Sonuçlar-2

- Kız hastalarda puberte gecikmesi anlamlı olarak daha fazla görüldü.
- Ferritin ortalaması > 2500 ng/dl olan hastaların anlamlı olarak puberteye daha geç girdiği bulundu.
- Hipogonadizmi olan hastaların boyu anlamlı olarak daha kısa tespit edildi.
- Hastaların aldıkları şelasyon tedavileri ile büyüme geriliği, büyüme hızı, hipotiroidi, kemik yaşı geriliği ve hipogonadizm arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Total Osteopati Oranı

- Çalışmaya alınan β -talasemi major'lu hastaların Z skoru değerleri DEXA yöntemi ile hesaplandığında, **ortalama** değeri **$-1,46 \pm 0,87$** ve **ortanca** değeri **$-1,35$** olarak bulundu.
- Hastaların kemik mineral yoğunluğu belirgin olarak **düşüktü**.
- Hastaların **%50'sinde osteopeni** ve **%16'sında osteoporoz** saptandı.

TALASEMİLİLERİMİZ için
UZUN ve KALİTELİ bir
YAŞAM DİLEĞİMİZDİR.

