

Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Talasemi, α , β , γ , δ olarak tanımlanan hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapılıyorsa β^+ talasemi adı verilmektedir. Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcı ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır.

Beta Talasemide Klinik Sınıflama;

1. Sessiz taşıyıcı: Hematolojik olarak normal
2. Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot): Hafif hipokrom mikrositer anemi
3. Talasemi intermedia (hasta, homozigot): Transfüzyon ihtiyacı fazla olmayan
4. Talasemi major (hasta, homozigot): Transfüzyona bağımlı

Sessiz Taşıyıcı:

- Globin sentezinde orta derecede azalma (en sık -101 promotor mutasyon) vardır.
- Hb A₂ düzeyleri ve periferik yaymaları normal, MCV hafif düşük olabilir.
- Her iki ebeveynin sessiz taşıyıcı olduğu homozigot çocukta orta derecede bir anemi (Hb 6-7g/dl, nadiren transfüzyon gereksinimi) ve hepatosplenomegali görülür.

Beta Talasemi Taşıyıcılığı (BTT): Üç farklı tipte olabilir.

1. Yüksek A₂ ile olan β talasemi taşıyıcılığı

- En fazla görülen tiptir,
- HbA₂: %3,5-8, HbF: %1-5'dir,
- β^+ veya β^0 mutasyonlarla olan heterozigotlar farklıdır.
- Klinik fenotipi β globin geni mutasyonunun β globin zincir üretimi üzerindeki etkisi belirler.

- β^+ taşıyıcılarda MCV ve MCH daha yüksektir. Homozigot çocuklarında transfüzyona bağımlı anemi görülürken, bazen de talasemi intermedia fenotipi olabilir.

2. Yüksek A₂, yüksek F ile olan β talasemi taşıyıcılığı

-Farklı bir varyanttır. Hem A₂ hem de Hb F (%5-20) yüksektir. β gen delesyonu varken, δ ve γ genleri sağlamdır.

3. Normal A₂ ile olan β talasemi taşıyıcılığı

-Sessiz taşıyıcılardan ayrılmalıdır. Sessiz taşıyıcılardan farkı, hipokrom mikrositer anemi oluşudur (Hb A₂ seviyesi sınırdadır).

-Hem β hem δ geni defektlidir (aynı kromozom veya karşı sağlam kromozomda).

-Ebeveynlerden biri bu tip, diğeri klasik taşıyıcı ise homozigot çocukta ağır klinik tablo görülür.

BTT tanısı konarken aşağıdaki hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

- Demir eksikliği anemisi
- Alfa Talasemi taşıyıcılığı
- Kronik hastalık anemisi

BTT'lığında; eritrosit ve mikrositizmin olması, RDW'nin normal saptanması ayırıcı tanıda önemlidir.

BTT'da herhangi bir tedavi vermeye gerek yoktur. Ancak genetik danışmanlık mutlaka verilmeli ve hasta anne, baba ve kardeşleri taşıyıcılık yönünden taranmalıdır.

Beta Talasemi İntermedia (BTİ):

-Homozigot talasemidir, ancak klinik bulgular Beta Talasemi Major (BTM) kadar ağır değildir.

-Enfeksiyon, cerrahi ve bazı özel stres durumları dışında Hb'leri 6-10g/dl düzeyindedir.

-İlerleyen yaşla kemik iliği genişlemesine bağlı kemik değişiklikleri görülür.

-Ekstramedüller hematopoez kitleleri saptanabilir.

-Artmış demir emilimi sonucu demir birikim bulguları görülebilir.

BTİ'de Laboratuvar Bulguları:

- Hematokrit (Hct), eritrosit sayısı ve eritrosit indekslerinde (MCV, MCH,MCHC) azalma, RDW'de artış,
- Periferik yaymada; eritrositlerde ağır hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target hücreleri, polikromazi, basofilik noktalanma ve normoblastlar,
- Retikülosit düzeyinde hafif artış (% 2-4),
- Hemoglobin elektroforezi (HE); Hb A azalır (%10-20), Hb F artar (%70-80), Hb A₂ normal sınırlarda
- Moleküler (DNA-PCR) yöntemler,
- Anne ve babada BTT'nin gösterilmesi ile tanı konur.

BTİ'de Tedavi ve İzlem:

- Büyüme-gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali gelişimi yönünden izlem
- Kan transfüzyonu (Bkz. BTİ'de Kan Transfüzyon Endikasyonları)
- Demir şelasyonu (Bkz. BTM'de Demir Şelasyon Tedavisi)
- Splenektomi (Bkz. BTM'de Splenektomi Endikasyonları)

BTİ'de Kan Transfüzyon Endikasyonları:

Hemoglobin düzeyinin 7gr/dl altına düşmediği durumlarda, BTİ düşünülmelidir. BTİ'li hastalarda aşağıdaki bulguların varlığında kan transfüzyonu düşünülmelidir;

- Egzersize tahammülsüzlük
- Büyüme ve gelişmede duraklama
- Yüzde tipik kemik değişikliği
- Splenomegali, hipersplenizm
- Ekstramedüller hematopoez
- Bacak ülserleri
- Patolojik kırıklar
- Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon
- Enfeksiyon ve gebelik dönemleri

Beta Talasemi Majör (BTM):

- Klinik bulgular genellikle 6 ay–2 yaş arasında ortaya çıkar.
- Anemi ve eritrosit morfoloji bozuklukları en erken 6. haftada,
- Splenomegali ise en erken 8. haftada görülür.
- Hasta soluktur, büyüme geriliği, ve karında şişlik mevcuttur.
- Hafif sarılık, hepatosplenomegali tespit edilir.
- Kısa boy, büyük baş, belirginleşmiş abdomen inspeksiyonda göze çarpar
- Maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar hastalarda görülen iskelet kusurları arasındadır.

BTM’de Laboratuar Bulguları: Beta talasemi intermedia ile aynıdır. Ancak HE’de genellikle HbA sentezi daha az ve HbF total hemoglobinin %80’den fazladır.

BTM’de Tedavi ve İzlem:

1. Güncel tedaviler
 - a) Eritrosit transfüzyonu
 - b) Demir şelasyon tedavisi
 - c) Splenektomi
 - d) Komplikasyonların izlem ve tedavisi
2. Küratif tedavi
 - Kök Hücre Transplantasyonu (KİT)

a) *Eritrosit transfüzyonu:* Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesinde yapılması gereken tetkikler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Beta Talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesi yapılması gereken tetkikler

Belirli aralıklarla Hb ölçümü ve G6PD enzim düzey tayini
Eritrosit Rh (D,C,c,E,e) ve Kell antijenleri tayini
HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-CMV ve anti-HIV tayini

-Ağır anemi ile ilişkili klinik bulguları olan, büyüme ve gelişme geriliği, ve/veya talasemik yüz değişikliği ve/veya ilerleyici splenomegali olan hastalarda transfüzyon başlama kararı alınmalıdır.

-BTM'lu hastalarda hipertransfüzyon tedavisi önerilmektedir. Hipertransfüzyon tedavisinde; transfüzyon öncesi hemogloblin düzeyinin 9-10 g/dl'nin altına indirilmeden, ortalama 12 g/dl civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit (7 günden kısa) verilmesi önerilmektedir.

Tablo 2: Beta Talasemi Majörlü Hastalarda Eritrosit Transfüzyon İlkeleri

Hemogloblin düzeyi	transfüzyon öncesi 9-10 g/dl olmalı, transfüzyon sonrası Hb 15 g/dl'i aşmamalıdır
Transfüzyon hızı	4-5 ml/kg/saati geçmemelidir. Özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda volüm yükü dikkate alınmalıdır.
Transfüzyon miktarı	10-20 cc/kg
Transfüzyon sıklığı	3-4 hafta aralıklarla
Transfüzyon ürünü	Lökositi azaltılmış (<1 x 10 ⁶ / Unite) eritrosit süspansiyonu

b) Demir Şelasyon Tedavisi: Bu tedavinin amacı; vücutta demir birikiminin önlenmesi, mevcut demir birikiminin azaltılması ve böylece artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir.

BT'li hastalarda Demir Şelatör başlama kriterleri;

-Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası, serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelasyonunun başlanması önerilmektedir.

BTM'li hastalarda demir birikiminin izlenmesi:

-Şelasyon tedavisinin amacı; serum ferritini 500–1000 ug/l, karaciğer demirini 3-5 mg Fe/g kuru karaciğer ağırlığı ve kardiyak MRI (T2*) düzeyini >20 ms üzerinde tutmaktır.

-Serum ferritin düzeyine en az 3 ay aralıklarla bakılmalıdır.

-Karaciğer MRI-R2 yada T2* yılda bir kez yada tedavi değişikliği yapıldığı ya da serum ferritin düzeylerinin tedavi etkinliğini değerlendirmede yetersiz olduğu hastalarda

-Kardiyak T2* MRI değerlendirmesinin 10 yaştan itibaren başlatılması, değeri >20 ms ise her 2 yılda bir, 10-20 ms ise yıllık, <10 ms ise 6 ay, kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise her 3 ayda bir yapılması önerilmektedir.

BT'li hastalarda Demir Şelatör seçenekleri:

- Desferrioksamine (Desferal®, DFO)
- Deferiprone (Ferriprox®, DFP)
- Deferasiroks (Exjade®, DFX)
- Kombinasyon tedavileri

Tablo 3: Beta Talasemi Tedavisinde Kullanılan Demir Şelatörlerinin Karşılaştırılması

	Desferoksamine(DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasiroks(DFX)
Doz	25–60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20–40 mg/kg/gün
Yaş	2yaş>	2 yaş> (6 yaş altında deneyim sınırlı)	2yaş>
Uygulama	PE (SK,IV) 8–12 saat , 5 -7g/hafta	Oral (tablet-süsp.) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma ömrü	20–30 dak	3–4 saat	8–16 saat
Atılım	İdrar-Dışkı	İdrar	Dışkı
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/ nötropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, Total, direk bilirubin ve hemogram tayini

SK; subkutan, IV; intravenöz

Hangi Şelatörü Tercih Edelim?

- Her BTM'li hasta için bireyselleştirilmiş şelatör tedavileri talasemi tedavisinde deneyimli uzmanlar-merkezler tarafından yapılmalıdır.

-DFO konvansiyonel tedavidir. Çocuklarda 20-30 mg/kg, erişkinlerde 40-60 mg/kg haftada 5-6 kez, 8-12 saatlik subkutan infüzyonla verilmesi önerilir,

-DFO'ya uyum problemi olan hastalara; 20-40 mg/kg/gün DFX, ya da 75-100 mg/kg/gün DFP verilmesi önerilir,

-Hedef serum ferritin düzeylerini 500-1000 ng/ml arasında sürdürmektir. Düzenli transfüzyon alan hastalarda serum ferritin düzeyi 500'ün altına indiğinde, şelatör toksisite bulguları gelişmedikçe, şelatör dozu düşürülmeli ancak tedavi kesilmemelidir. DFO alan hastalarda doz ayarlamasında teropötik indeks dikkate alınmalıdır. Teropötik indeks = DFO (mg/kg/gün) / serum ferritin < 0.025 olmalıdır.

Şelasyon düzenlemeleri nasıl olmalıdır?

1. Serum ferritini >1500ug/L ve kardiyak T2*MRI >20 ms olan hastalarda şelasyon seçenekleri:

-Hasta DFO alıyorsa; hasta uyumu değerlendirilir, DFO dozu artırılır. DFX monoterapi yada DFP/DFO kombinasyon tedavi seçenekleri düşünülür.

-DFX alan hastada; hasta uyumu değerlendirilir, DFX dozu artırılır yada DFP/DFO kombinasyon tedavisine geçilmesi düşünülür.

-DFP alan hastada; hasta uyumu değerlendirilir, DFP dozu artırılır ya da DFX monoterapi ya da DFP/DFO kombine tedavisine geçilmesi düşünülür.

-DFP/DFO kombinasyon tedavisi alan hastada; hasta uyumu değerlendirilir, DFP dozu, DFO sıklığı artırılır yada DFX monoterapisine geçilir.

2. Serum ferritini >1500ug/L, ancak kardiyak T2*MRI yapılamayan hastalarda uygulanan şelasyon ile serum ferritin seviyelerinin istenilen düzeylere gerilemesi sağlanamıyorsa, DFO 40-50 mg/kg/gün haftada 3-7 kez ve DFP 75-100 mg/kg/gün haftada 7 kez olacak şekilde kombinasyon tedavisi uygulamasına geçilmesi önerilebilir.

3. Kardiyak T2*MRI 10-20 ms olan hastalarda şelasyon seçenekleri:

3.1. Serum ferritin >1500ug/L;

-DFO 40-50 mg/kg/gün haftada 3-5 kez ve DFP 100 mg/kg/gün haftada 7 kez olacak şekilde kombinasyon tedavisinin uygulanması önerilebilir.

- DFX monoterapisi 40 mg/kg/gün dozda uygulanabilir

3.2. Serum ferritin <1500ug/L;

- DFX, serum ferritin 500-1000ug/L arasında korunmak üzere titre edilerek 40 mg/kg/gün önerilebilir.

- DFP, serum ferritin düzeylerini istenen seviyelerde korumak kaydıyla, 100 mg/kg/gün önerilebilir. DFP ile serum ferritin yükseliyorsa, DFP/DFO kombinasyonu düşünülebilir.

4. Kardiyak T2*MRI <10 ms olan hastalarda şelasyon seçenekleri:

- Yoğun şelasyon tedavisinin uygulanması önerilir (tablo 4).

Tablo 4. Yoğun Şelasyon Tedavi Uygulamaları

-Port kateteri ile DFO 50-60 mg/kg/gün sürekli infüzyon ile verilir.

-DFO 40-50mg/kg/gün haftada 6-7 kez, 12-24 saatlik infüzyon şeklinde (SK yada İV olarak) ve DFP 100mg/kg/gün haftada 7 gün verilir.

Şelatör toksisitesinden kaçınmak için serum ferritin izlenmelidir. Serum ferritin düzeyleri progresif olarak azalarak 500-1000ug/L altına indiyse, şelasyon sıklığı değiştirilmeksizin DFO dozunun azaltılması önerilir.

c) Splenektomi:

Endikasyonları;

-Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu yok ve eritrosit süspansiyonu kalitesi yeterliyken, transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9.5 g/dl arasında sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 ml/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalarda,

-Hipersplenizm bulguları olan hastalarda önerilmektedir.

-Splenektomili çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır.

-Splenektomiden 3-6 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza, meningokok aşılı yapılmalı, splenektomi sonrasında ise oral yada parenteral penisilin profilaksisi sürdürülmelidir.

d) BTM'de görülen komplikasyonların izlem ve tedavisi:

1. Kardiyak komplikasyonlar:

-Kalpte demir birikimine bağlı olarak gelişen kardiyak komplikasyonlar hastalarda en sık ölüm nedenidir.

-Klinik olarak, göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, aritmi görülür.

-Hastalar 10 yaşından sonra yılda bir kez, EKG, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ve kardiyak MRI T2* ile izlenmelidir. MRI T2* da >20 ms normal, 20-10 ms orta, >10ms ağır kardiyak demir birikimi olarak adlandırılır.

2. Endokrin Komplikasyonlar:

Anemi, tedaviye bağlı demir birikimi ve nütrisyonel eksiklikler sonucu

-Büyüme geriliği,

-Pubertede gecikme, hipogonadizm,

-Kemik yapısında zayıflık ve kolay kırılma

- Diabetes mellitus

-Hipotiroidi

-Hipoparatiroidi

-Üreme fonksiyonlarında bozukluk hastalarda görülen endokrin komplikasyonlar arasındadır.

-Tanıdan itibaren her hastalar 3 ay aralarla boy ve ağırlık, pubertal gelişim, 10 yaş üzerinde yıllık oral glukoz tolerans testi, tiroid fonksiyon testleri, kemik yoğunluğu ölçümü ile değerlendirilmeli ve herhangi bir bozukluk saptanması halinde uygun ileri tetkik ve tedaviler önerilmelidir.

3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar:

-Enfeksiyon nedenleri; kan transfüzyonları, splenektomi, demir birikimi ve demir şelayon (DFO) tedavisi olarak sıralanabilir.

- BTM'li hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için çocukluk dönemi rutin aşı programı mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca, kronik eritrosit transfüzyonu alan hastalarda Hepatik virüsler ve HIV açısından yılda bir kez tarama yapılmalıdır.

-Hastalarda demir birikimine bağlı olarak Yersinia enterokolitika ve Klebsiella enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı akılda tutulmalıdır. DFO kullanan hastalarda ateş ykseklıği nedeni aydınlatılmıncaya ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar DFO sonlandırılmalıdır. DFP kullanan hastalarda agranülositoz gelişimi şiddetli enfeksiyon nedeni olabileceğinden, hemogramın haftalık monitorizasyonu ve özellikle ateşli hastalık sırasında lökosit sayısının görülmesi önemlidir.

4. Hepatik Komplikasyonlar:

-Hepatik virüsler ve karaciğerde demir birikimine bağlı olarak ilerleyici karaciğer hasarı- siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir.

-Hepatik komplikasyonların izlemi için, her 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, Direk/indirek bilirubin) izlenmelidir.

-Karaciğer demir birikimi tayini için mümkünse karaciğer MRI (R2 yada T2*) yapılmalıdır.

-Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda anti viral tedavinin başlanması önerilmelidir.

BTM’li hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar izlem planı tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
Hepatit belirleyicileri HIV HBV aşısı Karaciğer testleri Kan grubu (alt gruplar) Mutasyon Analizi	Tam kan sayımı Sistemik muayene Karaciğer testleri (yüksekse)	Boy, Ağırlık Ferritin, Kan şekeri, Böbrek, Karaciğer ve Kemik Testleri	<u>Kardiak:</u> Tele, EKG EKO (gerekirse)	<u>Endokrin:</u> sT4, TSH (>8y) OGTT (>8y) Kemik yaşı ve kemik dansitesi (>8y) Puberte değerlendirmesi (>8y) FSH, LH, Östrodiol, Testesteron (gerekirse) <u>Kardiyak:</u> Tele , EKG, EKO Holter EKG (gerekirse) Kardiyak T2*MRI (>10y) <u>Hepatik:</u> PT, aPTT Hepatit virus taraması <u>Göz muayenesi</u> <u>Diş muayenesi</u> <u>İşitme testi</u>	<u>Kardiyak:</u> 24 sa. Holter, <u>Hepatik:</u> Karaciğer biyopsisi

Kök Hücre Transplantasyonu:

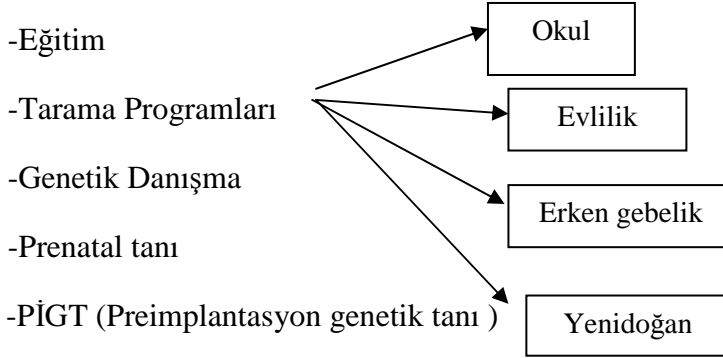
- Tek küratif tedavi yaklaşımıdır.
- Bütün BTM'li hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa doku grupları (HLA) araştırılmalı, donörü olma olasılığı değerlendirilmelidir.
- HLA uygun kardeş donör bulma şansı % 25 gibidir.
- Kök hücre (kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord kanı) transplantasyonu yapılır.
- Halen en sık uygulanan, HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre transplantasyonudur.
- Hepatomegali, karaciğer biyopsisinde fibrozis varlığı, şelasyon tedavisine uyuma göre hastalar Sınıf I, II ve III olarak sınıflandırılmıştır.

Risk Sınıflaması KİT-Beta talasemi

	Şelasyon	Hepatomegali	Fibrozis
Sınıf I	Düzenli	Yok	Yok
Sınıf II	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-
Sınıf III	Düzensiz	Var	Var

Günümüzde BTM'nin kesin tedavisi kök hücre nakli ile mümkündür. En iyi sonuçlar hastalığın erken döneminde yani henüz talaseminin ve onun konvansiyonel tedavisinin organ hasarı yapmadığı hastalarda alınmaktadır. Bu nedenle HLA uyumlu kardeşi olan BTM'li hastalara kök hücre nakli mümkün olduğu kadar erken dönemde uygulanmalıdır.

Beta Talasemi Önleme Programları:



Prenatal tanı:

1. Fetal kan örneklerinden;
 - Fetal kanda globin-zincir sentezi 19-20. haftalardadır.
2. Amniyosentez
 - İkinci trimester,15 haftadan sonra
3. Koryon –villus örnekleri
 - 10–11 haftalarda Fetal DNA analizi yapılır

Kaynaklar

1. TIF-Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd revised edition 2008
2. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK - 2008.
3. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*, May 2008; 93: 741 – 752.
4. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2008, 9:515–525.