

Talasemi

Hakkında Herşey

Dr. Androulla Eleftheriou

Çevirenler

Prof. Dr. Duran Canatan

Prof. Dr. Yeşim Aydınok

Çeviri Yardımcıları

Yrd. Doç. Dr. Güçhan Alanoğlu

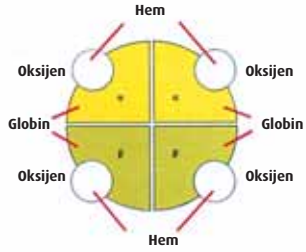
Uz. Dr. Can Balkan

Dr. Aslıhan Oruçoğlu

Dr. Ayça Esra Akkaya

Dünya Talasemi Federasyonu Yayınları(4)

2e Hemoglobin



HEMOGLOBİN VE DEMİR

Hemoglobin (**bakınız 2e**) özelleşmiş bileşik bir protein moleküldür. Kan hücrelerinde bulunur. En önemli fonksiyonu vücudun neresinde ihtiyaç duyulursa oksijeni oraya taşımaktır.

Her bir kırmızı kan hücresinde 300 milyon hemoglobin molekülü mevcuttur.

Hemoglobin molekülleri 2 parçadan oluşur.

(i) Globin olarak adlandırılan protein eşleşmiş çiftler halinde 4 protein zincirinden oluşur. Birkaç tip zincir vardır. Bunlar α -zinciri; α_2 zinciri yada α olmayan zincirler; β_2 , γ_2 , δ_2 , ζ_2 , ϵ_2 . Bunlar da $\alpha_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_2\delta_2$, $\alpha_2\zeta_2$ ve $\alpha_2\epsilon_2$ olarak eşleşirler. (**bakınız 2f**)

(ii) Hem -demir- mitokondri ve sitozol hücrelerinde halka şeklinde sentezlenirler. Hem demirde bulunan demir molekülü vücuttaki oksijen taşınımını sağlar. Bu demirin kolaylıkla bağlanmasını ve oksijenin doku ve hücrelere mükemmel taşınmasını sağlar.

Normal bir yetişkinin vücudunda 4 gram demir bulunur ki bunun %75 i yani yaklaşık 3 gramı hemoglobin sentezinde kullanılır.

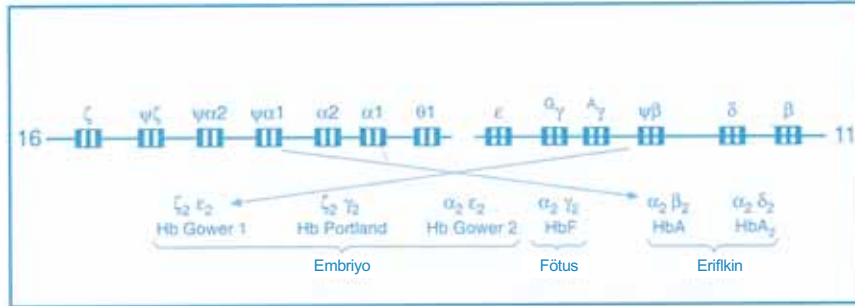
Hemoglobinin (Hb) üretimi ve sentezi birkaç genin kontrolündedir. Kromozom 16 daki α -genleri ve kromozom 11 deki β -, γ -, ve δ - genleri. Alfa zinciri kodlanmasında 4 gen bulunmasına karşın beta zinciri kodlanmasında 2 gen vardır. (**bakınız 2g**). Alfa ve beta zincirinin sentezini kontrol eden genlerin sayısına bakılmaksızın her iki zincir de eşit sayıda üretilir.

2f



2g

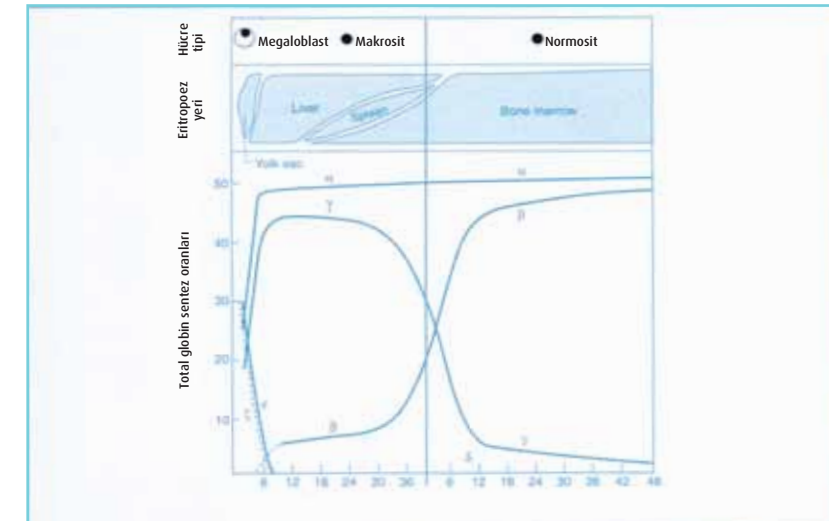
11. ve 16. Kromozomlarda α ve β globin grupları



Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi değişik zincirlerin birleşimi neticesinde değişik tipte hemoglobin meydana gelir ve ayrıca hayatın çeşitli evrelerinde değişik tipte hemoglobin üretilir.

alfa-zincir	alfa-zincir dışı	Hb	Hemoglobin adı	Hayatın hangi evresinde üretildiği
ζ	ϵ	$\zeta_2\epsilon_2$	Gower 1	Hamileliğin ilk 8 haftası
α	ϵ	$\alpha_2\epsilon_2$	Gower 2	Hamileliğin ilk 8 haftası
ζ	γ	$\zeta_2\gamma_2$	Hb Portland	Hamileliğin ilk haftaları, homozigot dış talasemiye bağlı hidrops fetalis
α	γ	$\alpha_2\gamma_2$	Hb F	Hamilelikte 6. haftadan sonra baskın Sağlıklı erişkinde <%1
α	β	$\alpha_2\beta_2$	HbA	Normal fetüste %10 a kadar Sağlıklı erişkinde baskın olan Hb
α	δ	$\alpha_2\delta_2$	HbA2	HbA'nın 1/30'u kadar üretilen minör hemoglobin Sağlıklı erişkinde <%3

2h



2h

Her safhada farklı globinlerin gelişmesi süresince eritropoez

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1:	Kan ve Talasemi	1
	- Kan - yaşam suyu	1
	- Kanın rolü	1
	- Kanın içeriği	3
	- Tam Kan	3
	- Kan grupları	6
	- Kan hastalıkları	7
	- Talasemi major	7
Bölüm 2:	Genetik ve talasemi	9
	- Genler	9
	- Talasemi majora yol açan kırmızı hücrelerdeki defekt	11
	- Hemoglobin ve demir	12
	- Globin sentezinin gen kontrolü	14
	- Talasemi fizyopatolojisi	
	- Beta zincir yokluğu ve alfa zincir fazlalığı	16
	- Talasemi tanısı	18
	- Talasemi tanısında kullanılan hematolojik yöntemler	19
	- Beta-talasemi majorun tedavisi	21
Bölüm 3:	Kan transfüzyon tedavisi	22
	- Transfüzyon tedavisine ne zaman başlanır	22
	- Güvenli transfüzyon temin edilmesi	24
	- Kan grub genotipleri	24
	- Transfüzyon nedir	25
	- Transfüzyon rejimi uygulama	29
	- Transfüzyon rejiminin etkinliğini tayin etme	30
	- Transfüzyon reaksiyonlarını tedavi	34
Bölüm 4:	Demir yükü ve demir şelasyon	38
	- Sağlıklı vücutta demir	38
	- Talasemide demir	38
	- Ne kadar demir vücuda zarar verir	40
	- Desferrioxamine veya Desferal	41
	- Ne zaman şelasyon tedavisine başlanır	42
	- Desferalin verilme yolları	44
	- Desferal tedavisinin etkinliğini değerlendirme	47
	- Desferal dozuna uygun ferritin değerleri	48
	- İdarda demir içeriği	50
	- Desferrioxamine komplikasyonları ve bunlar nasıl önlenebilir	50
	- Gebelik	54
	- Desferrioxamine tedavisine uyum	54
	- Demir atan diğer ilaçlar	55
	- Deferiprone (L1) nasıl çalışır	56
	- Deferiprone diğer yan etkileri	59
	- Deferipronun etkinliği	60
	- Demir atan yeni ilaçlar	61

ISBN: 975 - 00438 - 6 - 3

© Aralık - 2005 ANTALYA

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfının katkıları ile basılmıştır.

Baskı: Retma Matbaa - ANTALYA

Bölüm 5:	Talasemi ile ilgili medikal sorunlar ve tedavisi	62
	- Hipersplenizm	62
	- Splenektomi ve enfeksiyonlar	63
	- Kalb ve endokrin sorunlar	65
	- Kalb komplikasyonları	65
	- Endokrin komplikasyonları	68
Bölüm 6:	Talasemide enfeksiyonlar	76
	- Transfüzyonla geçen enfeksiyonlar	77
	- Hepatit B Virus (HBV)	79
	- Hepatit C Virus (HCV)	81
	- Diğer virüsler	85
	- Yeni patojenler	86
	- Eski patojenlerde yeni endişeler	86
	- Kan güvenliği	87
	- Gelişen dünyada kanın güvenliği ve uygunluğu	88
	- Tedavi edilmeyen hastada ne olabiliriz özet	89
Bölüm 7:	Talasemi intermedia ve diğer talasemiler	90
	- Tanı	91
	- Talasemi intermedianın tedavisi	92
	- Demir birikimi	93
	- Talasemi intermedianın medikal sorunları	94
	- Anormal hemoglobin veya yapısal hemoglobinin varyantları ile ilgili talasemiler	96
	- Birleşik anormal hemoglobinler	97
	- Alfa-talasemi	97
Bölüm 8:	Tedavi rejimleri - mevcut ve gelecek yaklaşımlar	99
	- Kemik iliği transplantasyonu (KIT)	99
	- Kemik iliği transplantasyonu nedir?	99
	- Riski nedir?	100
	- Risk nasıl minimize edilir?	100
	- Bir akrabalıklı kemik iliği transplantasyonunda diğer yaklaşımlar	102
	- Kordon kanı transplantasyonu	103
	- Sonuç	103
Bölüm 9:	Tedavide diğer yaklaşımlar	105
	- Hb F uyarıcıları	105
	- Gen tedavisi	106
	- HLA uygun pre-implantasyon tanı	106

Bölüm 10:	Psikososyal olaylar	107
	- Hasta	107
	- Anne-baba	107
	- Hasta ve aileler	108
	- Bilgi sağlama ve destek	108
	- Talasemi majorlu bebek, genç ve erişkin	109
Bölüm 11:	Ek bilgiler	113
	- Yaşam süresi ve kalitesi	113
Bölüm 12:	Epidemiyoloji ve talaseminin önlenmesi	117
	- Epidemiyoloji	117
	- Önleme	118
	- Önlemenin önemi	119
	- Talasemi nasıl geçer	119
	- Talasemi taşıyıcıları	120
	- Taşıyıcı olduğunuzu bilmek niçin önemlidir	120
	- Diğer anormal hemoglobinler ve hemoglobin bozuklukları	121
	- Alfa-talasemi	122
	- Bir taşıyıcı ortaya çıkarma	123
	- Kime kan testi yapılmalıdır	125
	- Akraba evliliği	126
	- Riskli bir çift için seçimler	126
	- Talasemi için fötüsü test etme	127
SÖZLÜK		131
İNDEKS		142
	Kullanışlı Bilgiler:	145
	- Diyet ve talasemi	145
	- Kalpteki demir içeriğini T2 ölçümü	153
	- Takip kartları	154
	- Kullanışlı web sayfaları	161
	- Kullanışlı yazışmalar	



BÖLÜM 1



KAN VE TALASEMİ

Talasemiler, vücudun yeterli miktarda ve yüksek kalitede kan üretimini engelleyen bir grup hastalıktır. Görebileceğimiz gibi, insan vücudunun yaşamını sürdürebilmesi için kana ihtiyacı olup, bu nedenle insan vücudunun kanla ilgili problemleri ve vücudun bununla baş etmesi yollarını iyi anlamamız önem kazanır.

KAN - 'HAYATIN SUYU'

Kan, vücudun organ ve dokularını besleyen ve atıkları uzaklaştıran hayati bir sıvıdır. Sağlıklı bir yetişkinin vücudunda 5-6 litre arası kan bulunur; bu da toplam ağırlığının % 7-8 ' ini teşkil etmektedir. Kalp kanı, kan damarları denilen 'borucuklar' asıyla bütün vücuda pompalar. Her biri farklı büyüklük ve i_leve sahip arterler, venler ve kılcak damarlar olmak üzere 3 çeşit kan damarı vardır.(bakınız 1a, 1b). Bunlar hep birlikte dolaşım sistemi olarak bilinir.(bakınız 1a).

KANIN ROLÜ

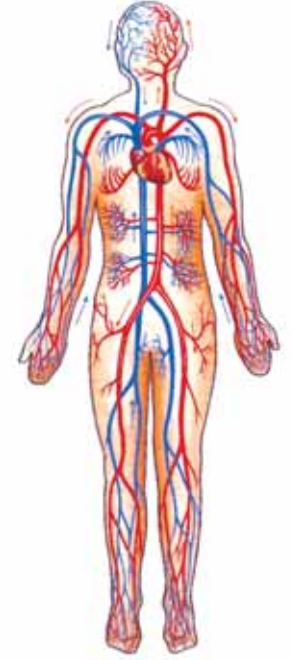
Kan birçok önemli fonksiyonu yürütür:

(i) Oksijen taşınımı: Vücudun, yaşayabilmek için kanın taşıdığı besleyici maddelere ihtiyacı olduğu gibi ; zehirli atık maddelerden kurtulmak için de yine kana ihtiyacı vardır. Örnek olarak , bütün hücrelerin ve yaşayan organizmaların kana ihtiyacı vardır. Yaşayabilmemiz ve fonksiyonlarımızı kullanabilmemiz için havada bulunan oksijeni soluruz. Kan da akciğerlerimizle soluduğumuz oksijeni vücudumuzun diğer bölümlerine taşır.

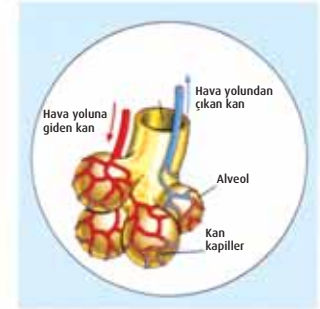
(ii) Ayrıca vücudumuzdaki hücrelerden salınan atık gaz karbon dioksidi de havaya atılabilmesi için tekrar akciğerlerimize taşır. Bunun yanı sıra kan, vücudumuzun ürettiği üre ve ürik asit gibi diğer atık maddeleri de toplayarak böbreklere ve karaciğere taşır. Ve son olarak zararlı maddeler kandan idrar ve feçes yoluyla atılırlar.(bakınız 1c)

1a

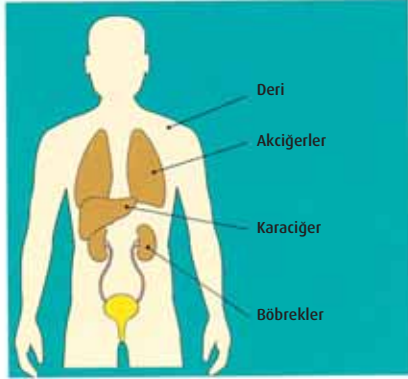
Kırmızı = Temiz kan
Mavi = Kirli kan



1b

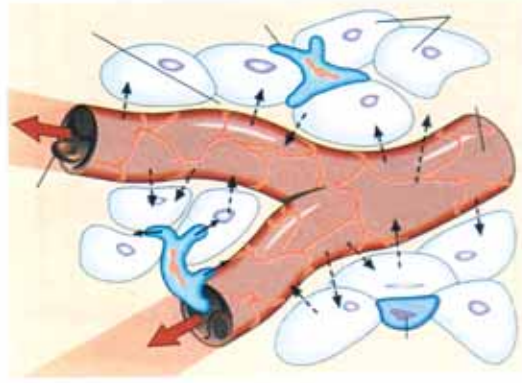


1c



1d

Kapiller duvarlarda doku, sıvı ve kan arasında değişimler

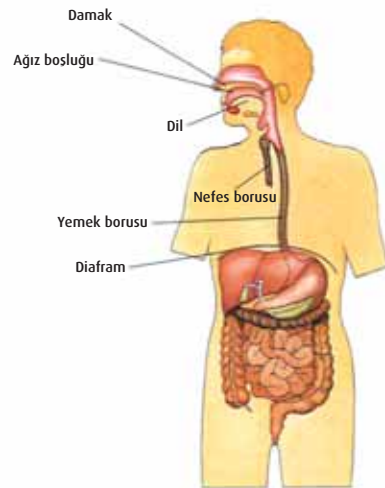


(iii) Kan, vücudumuzun endokrin, seksüel ve üreme sistemleri gibi önemli sistemlerinin çalışmasını ve regüle edilmesini sağlayan ve hormon olarak adlandırılan özel kimyasalları taşır.

(iv) Yiyeceklerin sindirim sistemi tarafından parçalanmasıyla elde edilen protein, yağ ve karbonhidrat gibi besin maddelerini vücudun ayrı kısımlarına taşır. (bakınız 1d, 1e)

(v) Vücudun, enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı koyan bağışıklık sistemi yoluyla savaşmasına yardımcı olur.

1e Sindirim sistemi



KANIN KOMPOZİSYONU

Kan, kemiklerin orta kanalında bulunan ve kemik iliği denen bir doku tarafından üretilir. Çocuklarda kan hücreleri ayrı ayrı vücut dokuları tarafından yapılır. Yetişkinlerde ise kan hücreleri yalnızca kafatasında, omurgada, kaburgalarda ve pelvisteki kemik iliğinde üretilir. (bakınız 1f).

TAM KAN

Tam kan iki parçadan oluşur:

(i) Hüresel olmayan : Hiç hücre taşımayan

(ii) Hüresel olan : Hücre taşıyan

Vücutlarımız trilyonlarca mikroskopik ünitelerden oluşur. Küçük yapı taşları denen bu hücreler çıplak gözle görülmeyecek kadar küçüktür. Çoğu dokularda bunlar birbirlerine yapışmış vaziyettedir. Fakat kanda, bu hücreler yüzer durumdadır. Her hücre üç ana parça veya bölümden oluşur: Nükleus denen iç bölüm, ve nükleusun üstünü saran sitoplazma ve de hücrenin üstünü saran hücre zarı. (bakınız 1g). Ayrıca bu hücre yapısında herbiri özel fonksiyonu olan sayısız daha bir çok yapılar vardır. Bununla beraber, hücrenin büyük bir bölümü sudan oluşur; yanı sıra proteinler, yağlar, karbonhidratlar, nükleik asitler, çözülmüş moleküller ve inorganik iyonlardan oluşur. Hücrelerimizin yükünü çeken atlar ise proteinlerdir ve de vücudumuzda 100.000 değişik tipte protein bulunur. Hücrelerimizdeki proteinlerin bazı fonksiyonları şunlardır:

- Hücrelerimizin yapı taşlarını oluşturur
- Enzimler olarak görev yaparak kimyasal reaksiyonları katalizler
- Hücre yüzeyleri arasındaki iletişimi kontrol eder
- Genlerin ekspresyonunu kontrol eder
- Genetik materyalin replikasyonu

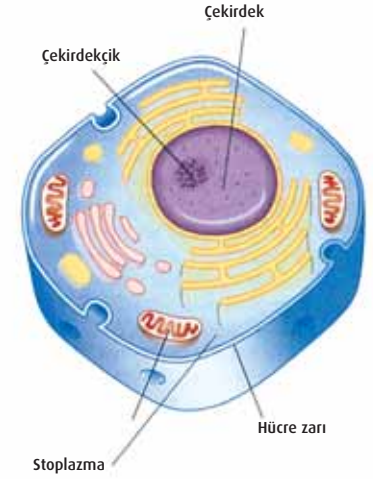
(i) Total kan hacminin %55' ini oluşturan kanın hüresel olmayan sarımsı bölümüne plazma denir.

Plazma, su ve tuzlar kadar çok önemli olan proteinlerin de vücutta taşınmasını sağlar.

Bunlar:

1g

Hücre



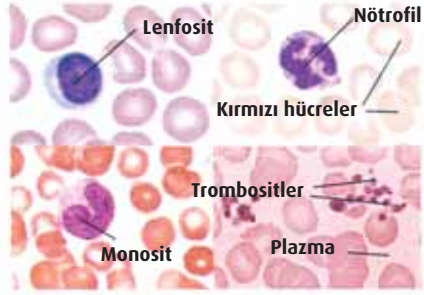
Tipik insan hücresi

1g

Kemik iliği

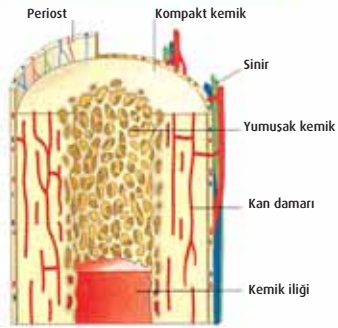


1h Kan yapısı



1f

KEMİK



- **Albümin** : kandaki ana proteindir.
- **Globülinler** : enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı vücudun savunmasına yardımcı olan antikorları içeren gama globülinler bu grupta yer alır.
- **Fibrinojen** : Kanın pıhtılaşmasına yardımcı olarak, yaralanma sonrası kanamanın durmasını sağlar.

(ii) Kanın hücresel bölümü üç tip farklı hücre tarafından oluşturulur:

- Kırmızı kan hücreleri = eritrositler (alyuvarlar)
- Beyaz kan hücreleri = lökositler (akyuvarlar)
- Kan pulcukları = trombositler

Alyuvarlar (eritrositler): Vucutta toplam 4,500,000-5,000,000/mm³ arasında eritrosit bulunur. Bu da total kan volümünün % 45'ini oluşturmaktadır. Eritrositler 100-120 gün ile kandaki hücreler arasında en uzun ömre sahip kan elemanıdır. Eritrositlerin ana fonksiyonu, oksijeni vücutta her bir dokuya ulaştıran hemoglobin denen bileşiğe bağlayarak, bu oksijeni vücuda taşımaktır. Eritrositler kana kırmızı rengini veren 300 milyon kadar çok hemoglobin molekülü içerir. Aslında eritrositler hemoglobinle öylesine doludur ki, diğer hücrelerde bulunan nükleus gibi hücre elemanlarını içermezler. **(bakınız 1h).**

Eritrosit membranı veya dış tabakası, sabun köpüğü gibi oldukça bükülebilir. Bu, hücrenin gereken yerlere oksijeni taşımak için en ince kan damarları olan kapillerlerden geçerken bile kırılmadan birçok yöne kıvrılabilmesini sağlar.

Eritrositler aynı zamanda karbondioksitin dokulardan akciğere taşınmasında önemli bir rol oynayan karbonik anhidraz olarak bilinen enzimi mühim miktarda içerirler.

Beyaz küreler veya lökositler kanın sadece %1' ini oluştururlar. Bunlar; bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi istilacı ajanlara karşı vücudun birinci sıradaki savunmasında hayati bir rol üstlenirler. Lökositler her biri farklı savunma ve enfeksiyonların ve doku hasarının önlenmesine katkıda bulunan çeşitli grup hücre tiplerini içerir. Bunlar genellikle morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar:

•Granülositler veya parçalılar granüler görünümü ve loblu nükleusları nedeniyle böyle adlandırılırlar. Bunlar da laboratuvar da boyanmalarına yani renklerine göre alt gruplara ayrılırlar:

- nötrofiller **(bakınız 1i)** (beyaz kürelerin %72'si), mavi renkte boyanırlar
- eozinofiller **(bakınız 1j)** (beyaz kürelerin %1.5'i), kırmızı renkte boyanırlar
- bazofiller **(bakınız 1k)** (beyaz kürelerin %0.5'i), mor renkte boyanırlar

•Diğer beyaz küreler:

- monositler **(bakınız 1l)** (beyaz kürelerin %4'ü)
- lenfositler (beyaz kürelerin %24'ü) **(bakınız 1h)**

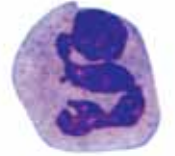
Beyaz küreler, kırmızı kürelerden daha büyük hücreler olup sayıca daha azdırlar (kanda 7000/mm³'de) ve yarı ömürleri 18-36 saat kadar olup daha kısadır.

Trombositler kanda tek ve önemli bir role sahiptirler; bunlar, vücutta hasarlı damarlardan kan kaybını önlerler ve kanı pıhtılaştırarak koagülasyon yolunu başlatırlar. Trombositler vücudun en küçük kan hücreleridirler **(bakınız 1h)**. Kanda yaşam süresi 97-100 gün olan, mm³'de yaklaşık 200.000 trombosit mevcuttur.

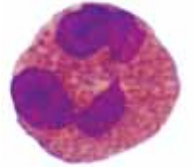
Hem lökositler hem de trombositler her ikisi de nükleus denen merkezi bölüm içerirler ve bunun dış bölümünde ise sitoplazma bulunur.

Eritrositler, lökositler ve trombositlerin her üçü de hemapoietik kök hücre olarak bilinen tek bir öncül hücreden gelişirler. Öncül hücreler oldukça hızlı çoğalırlar. Sadece dört hafta içinde 10 öncül hücre, vücutta her kan hücresinin yerine koymaya yetecek kadar 30 trilyon eritrosit, 30 milyar lökosit ve 1.2 trilyon trombosit yapabilirler.

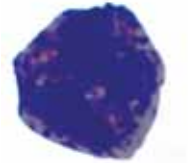
1i Nötrofil



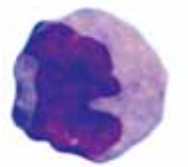
1j Eozinofil



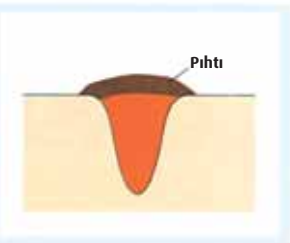
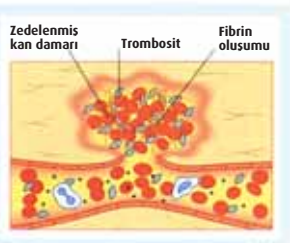
1k Bazofil



1l Monosit



1m Trombositler ne yapar



KAN GRUPLARI

ABO sisteminde A, B, AB ve O diye bilinen dört temel kan grubu mevcuttur. Eritrositlerin yüzeyinde taşıdıkları belirteç veya antijen olarak bilinen proteinin tipine göre belirlenir. Her kişinin kanı A, B, AB ve O'ı içeren bu dört ana gruptan sadece birini taşıyan eritrositlere sahiptir.

- A kan grubu** : Bu eritrositler yüzeylerinde A belirteci taşırlar
- B kan grubu** : Bu eritrositler yüzeylerinde B belirteci taşırlar
- AB kan grubu** : Bu eritrositler yüzeylerinde A ve B belirteçlerini taşırlar
- O kan grubu** : Bu eritrositler yüzeylerinde ne A ne de B belirteçlerini taşırlar.

Eritrositler, kan grupları ile ilişkiz olan Resesus (Rh) antijeni denen başka bir antijen de içerirler. Rh belirteci içeren kan: **Rh pozitif** olarak; Rh belirteci içermeyen kan ise **Rh negatif** olarak adlandırılır.

Yirmiden fazla eritrosit hücre tipi bulunmuşsa da, yukarda belirtilenler en önemli en çok bilinenleridir.

Bir kişinin kan grubunu öğrenmesi için bir çok neden vardır. En önemlisi bir kişiye kan transfüzyonu gerektiğinde bir başka kişiden kanın temini içindir. **(bakınız 1w)**. Kan transfüzyonu öncesinde donörün (kan veren kişi) ve alıcının (kan alacak kişinin) kanları dikkatli bir biçimde karşılaştırılmalıdır ki alıcıda vericinin kanına karşı red ortaya çıkmasın. Çapraz karşılaştırma veya uyusma testi denilen, vericinin kan grubu ve Rh'nının alıcı ile karşılaştırılması kan bankası laboratuvarında yapılmaktadır.

Eğer kan grubu ve Rh'ı uyumlu değil ise alıcının vücudu bağışlanan kanı yabancı misafir olarak algılar ve yıkmaya çalışır. Vücudun yabancı uygunsuz kanla savaşması eğer hızlı bir şekilde tanınmaz ve tedavi edilmezse ciddi hastalıklara hatta ölüme bile neden olabilir.

KAN HASTALIKLARI

Bir çok hastalık kandaki anormalliklerden meydana gelir. Bu anormallikler kanın hangi bölümü etkilendiyse ona göre kategorize edilir. Bunlar kırmızı kan hücrelerinde, beyaz kan hücrelerinde veya koagülasyon hastalıklarında olabilir.

Kırmızı kan hücreleri hastalıklarının içinde talasemi de vardır. Ancak kırmızı kan hücrelerinin en sık rastlanan hastalığı anemi olup vücuttaki kırmızı kan hücreleri sayısının veya hemoglobin seviyesinin çok düşük olması nedeniyle ortaya çıkar. Kanın oksijeni taşıma ve iletme kapasitesinin çok düşük olması nedeniyle hastalarda görülen en sık semptom güçsüzlük ve yorgunluktur. En sık görülen anemi tipi kemik iliğinin yeterli sayıda kırmızı kan hücresi üretememesi neticesi görülen demir eksikliği anemisidir. Bu durumda hastalar demir takviyesi verilerek tedavi edilirler.

Aneminin diğer tipleri ise çok daha ciddidir. Örnek olarak hemolitik anemilerde vücut kırmızı kan hücrelerini çok hızlı bir şekilde yok eder. Talasemi majorda, kırmızı kan hücreleri meydana gelir gelmez yok edilir ve kemik iliği bunu yeterli miktarda üretilip telafi edemez. Bu hastalıklar kalıtsaldır- ebeveynlerinden çocuklarına geçer ve çok şiddetli seyredir. Uzun seneler boyunca bu hastaların tedavi edilemeyeceği ve kaçınılmaz olarak genç yaşta ölecekleri düşünülmüştü. Fakat şimdi biliyoruz ki uygun bir tedavi ile hastalar uzun ve daha uygun bir şekilde hayatlarını sürdürebilirler.

TALASEMİ MAJOR

Daha önceleri Akdeniz Anemisi veya Cooley Anemisi olarak da bilinen Talasemi Major'un sadece Akdeniz etrafındaki ülkelerde görüldüğü sanılırdı. Akdeniz Anemisi veya talasemi Yunanca anlamı olarak 'Thalassa'=Deniz bir başka deyimle deniz etrafında bulunan ülkelere görüldüğü için deniz anemisi olarak ta bilinirdi. İlkelerinde. Hastalık Cooley anemisi olarak da bilinir. Bunun nedeni Dr Perl Lee ile birlikte Amerikalı pediatrist Thomas Cooley'in 1927 yılında ilk olarak hastalığın karakteristik klinik bulgularını İtalyan hastalar üzerinde yaptığı çalışmalarda saptamasındandır.

1w

Grup	Verebilir	Alabilir
A	A ve AB	A ve O
B	B ve AB	B ve O
AB	AB	Tüm gruplar
O	Tüm gruplar	O



Talasemi hastalığının en şiddetli şekli olan Talasemi Major bu kitabın ana konusudur. Bu hastalık dünyanın ılıman bölgelerinde sıkça görülmektedir. Ancak göçler nedeniyle bu hastalık daha önce görülmeyen bölgelerde de görülmeye başlanmıştır. Özellikle Kuzey ülkeleri olan İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Almanya'da , Güney Avrupa ve Asya'dan gelen göçlerle bu sayı oldukça artmıştır.

BÖLÜM 2

GENETİK VE TALASEMİ

Talasemi çocuklara ebeveynlerinden genler yoluyla geçen kalıtsal genetik bir hastalıktır. Bu kan yoluyla, havadan, sudan, fiziksel veya cinsel ilişki yoluyla hastadan bulaşmaz ve ne kötü beslenme ne de medikal durumlar bunun bir nedenidir.

GENLER

Genler kalıtımın biyolojik üniteleri olup, organizmaya hayatı boyunca büyümeyi ve gelişmeyi sağlamak için bütün biyolojik bilgiyi sağlayan benzersiz mavi noktadlardır. Her bir genin anahtar bölümü (deoksiribonükleik asit = DNA) kimyasal bir maddedir.

DNA (bakınız 2a) : DNA'nın merdivene benzer bir yapısı vardır ve bir seri basamakların bağlandığı iki adet paralel yapıdır. Her bir basamak bazlar olarak adlandırılan çift olarak bulunan iki kimyasaldan oluşur. Her bir baz değişik harflerle adlandırılır: C,G,A,T.

C: sitozin

G: guanin

A: adenin

T: timin'dir

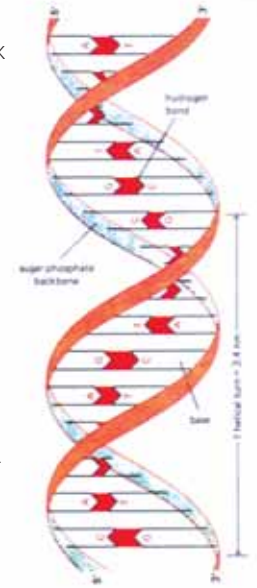
Bu dört baz daima kuralları dahilinde eşleşirler:

A-T ile C-G ile (**bakınız 2a**). Bazların merdiven boyunca sıralanış halleri organizmanın genetik kodunu belirler. Beraber ele alındığında organizmanın DNA sı genom diye anılır.

(**bakınız 2 b**) ve insan genomu binlerce gen içerir.

Organizmanın biyolojik fonksiyonlarını yürütebilmesi ve yapılandırılabilmesi için -protein gibi- gerekli moleküllere emri DNA sağlar. Genden molekül yapma işlemi, hücre içinde biyolojik bir mekanizma neticesi genle taşınan bilginin okunması sayesinde olur. Bu bilgi DNA benzeri olan ribonükleik asit veya bir başka deyişle RNA molekülüne kopyalanır. DNA gibi RNA da guanin adenin ve timin (G;A;T) bazlarını içerir fakat sitozinin (C) yerine RNA daki dördüncü baz urasildir. RNA nın DNA dan farkı çift iplikli merdivene benzer yapı yerine tek olmasıdır. Mesajcı RNA (mRNA), DNA nın biyolojik mekanizmalarını çalıştırarak protein gibi biyolojik ürünlerini hücrelere ulaştırır.

2a DNA



ÇİFT DNA SARMALI

2a DNA

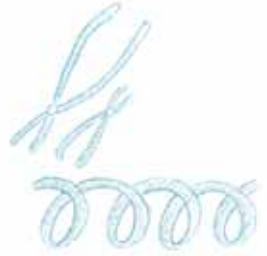


2b Genom



2c

Kromozomlar



İnsan organizmasının karmaşık biyolojik fonksiyonlarını yürütebilmesi için çok büyük sayıda genlere ihtiyacı vardır. Bu genler birbirine kenetlenmiş hücreler halinde DNA denen oldukça uzun parçalar üzerindedir ve kromozom olarak adlandırılır. Her bir insan hücresinde (sperm ve yumurta hücreleri hariç) biri anneden biri de babadan olmak üzere herbir kromozomdan iki kopya vardır.

Değişik türde organizmalar değişik sayıda kromozomlara sahiptir. İnsanlarda toplam 46 adet olmak üzere 23 çift kromozom vardır **(bakınız 2 c)**. 22 çift veya 44 adeti erkeklerde ve dişilerde aynıdır ve otozom olarak adlandırılır. Sadece bir çift iki seks kromozomumuz cinsiyeti belirler. İnsan herbir çift kromozomun birini annesinden diğerini de babasından alır.

Seneler süren araştırmalar neticesinde hastalıklara ve genetik bozukluklara sebep olan çok sayıda gen tespit edilmiştir.

Genetik bozukluklar 4 kategoriye ayrılabilir:

1- Kromozom anormallikleri: Bütün bir kromozomun veya büyük bir bölümünün yokluğu, duplikasyonu veya değişmesiyle olur.

2- Tek gen bozuklukları : Bunlar gen seviyesindeki değişiklik veya mutasyondan meydana gelir ve tek genin sentezini değiştirir veya engeller.

3- Multifaktöriyel : Bu bozukluk çevre etkisi sonucu genlerin değişimi (mutasyonu) ile sonuçlanır. Patolojik durumun adlandırılabilmesi için çeşitli faktörlerin biraraya gelmesi gerekmektedir.

4- Mitokondrial : Bu bozukluk hücre sitoplazmasının içinde küçük bir yapı içine yerleşmiş, hücrenin enerji istasyonu olup mitokondri olarak bilinen non-kromozomal DNA'nın değişimi (mutasyonu) neticesinde ortaya çıkar. **(bakınız 2d)**.

Talasemi tek gen bozukluğu olarak bilinir. Tek gen bozuklukları 1865'te bir din adamı olan Gregor Mendel tarafından açıklanan 4 ana biçimden biriyle ebeveynlerinden çocuklarına geçer:

(i) Otozomal dominant

(ii) Otozomal resesif

(iii) X'e bağlı dominant

(iv) X'e bağlı resesif

(ii) Her iki ebeveynin katkısı ile (otozomal resesif) veya

(iii) Seks belirleyici kromozomun bir ebeveyndeki anormalliğinde (X'e bağlı dominant)

(iv) Seks belirleyici kromozomun her iki ebeveynin etkisiyle (X'e bağlı resesif)

Talasemi tek gen bozukluğu olup anne- babadan çocuğa geçen ve otozomal resesif olarak adlandırılan bir kalıtsal motiftir.

Otozomal bir hastalık erkekleri ve kadınları anormallik otozomların birinin üzerindeyse aynı şekilde etkiler; çocuğun cinsiyetini belirleyen kromozomun üzerindeyse etkilemez.

Resesifin manası; çocuğun defektif geni hem annesinden hem de babasından alması gerekir ki; kliniği şiddetli giden talasemi major gelişebilir.

Hem anneden hem de babadan kalıtsal olarak defektif gen alanlar homozigot olarak adlandırılır, β -talasemi durumunda bunlar homozigot β -talasemi hastaları olarak isimlendirilir. İlaveten bunlar Talasemi Major, Akdeniz Anemisi veya Cooley Anemisi olarak da bilinirler. Bu kişilerde bu hastalıkla ilgili her türlü semptom gelişebilir.

Birebeveyninden normal gen, diğerinden ise bozuk gen alanlar heterozigot veya β -talasemi durumunda β -talasemi heterozigot olarak adlandırılırlar. Kullanılan diğer ifadeler karakteristik talasemi taşıyıcıları veya talasemi minördür. Bu kişilerde hastalığın semptomları görülme de, bunların hasarlı genlerini kendi çocuklarına geçirme olasılıkları vardır.

TALASEMİ MAJORU OLUŞTURAN KIRMIZI KAN HÜCRELERİNİN HASARI

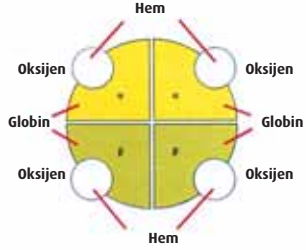
Bölüm-1 de anlatıldığı gibi talasemi kalıtsal yoldan geçen ve kanın genetik bozukluğundan meydana gelen ve spesifik olarak kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin moleküllerinin anormal sentezi sonucu ortaya çıkar.

2d

Mitokondri



2e Hemoglobin



HEMOGLOBİN VE DEMİR

Hemoglobin (**bakınız 2e**) özelleşmiş bileşik bir protein moleküldür. Kan hücrelerinde bulunur. En önemli fonksiyonu vücudun neresinde ihtiyaç duyulursa oksijeni oraya taşımaktır.

Her bir kırmızı kan hücresinde 300 milyon hemoglobin molekülü mevcuttur.

Hemoglobin molekülleri 2 parçadan oluşur.

(i) Globin olarak adlandırılan protein eşleşmiş çiftler halinde 4 protein zincirinden oluşur. Birkaç tip zincir vardır. Bunlar α -zinciri; α_2 zinciri yada α olmayan zincirler; β_2 , γ_2 , δ_2 , ζ_2 , ϵ_2 . Bunlar da $\alpha_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_2\delta_2$, $\alpha_2\zeta_2$ ve $\alpha_2\epsilon_2$ olarak eşleşirler. (**bakınız 2f**)

(ii) Hem -demir- mitokondri ve sitozol hücrelerinde halka şeklinde sentezlenirler. Hem demirde bulunan demir molekülü vücuttaki oksijen taşımını sağlar. Bu demirin kolaylıkla bağlanmasını ve oksijenin doku ve hücrelere mükemmel taşınmasını sağlar.

Normal bir yetişkinin vücudunda 4 gram demir bulunur ki bunun %75 i yani yaklaşık 3 gramı hemoglobin sentezinde kullanılır.

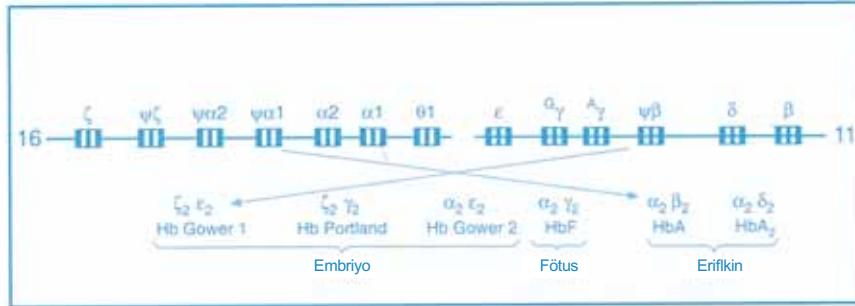
Hemoglobinin (Hb) üretimi ve sentezi birkaç genin kontrolündedir. Kromozom 16 daki α -genleri ve kromozom 11 deki β -, γ -, ve δ - genleri. Alfa zinciri kodlanmasında 4 gen bulunmasına karşın beta zinciri kodlanmasında 2 gen vardır. (**bakınız 2g**). Alfa ve beta zincirinin sentezini kontrol eden genlerin sayısına bakılmaksızın her iki zincir de eşit sayıda üretilir.

2f



2g

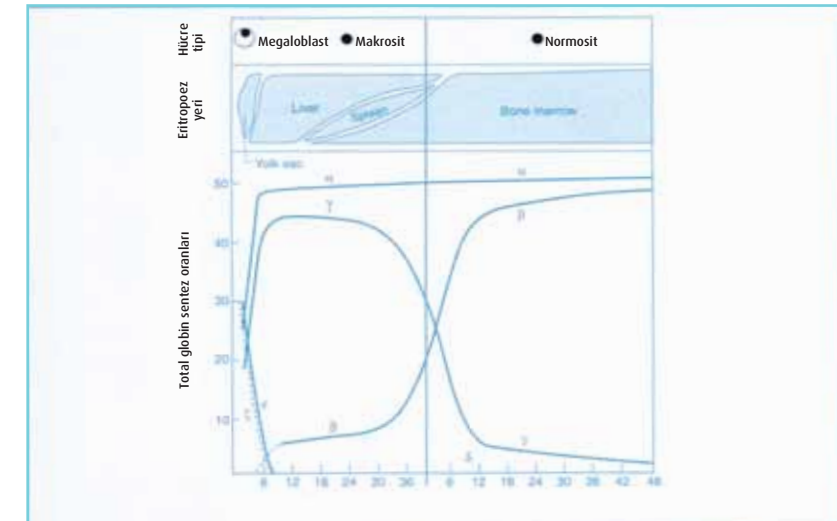
11. ve 16. Kromozomlarda α ve β globin grupları



Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi değişik zincirlerin birleşimi neticesinde değişik tipte hemoglobin meydana gelir ve ayrıca hayatın çeşitli evrelerinde değişik tipte hemoglobin üretilir.

alfa-zincir	alfa-zincir dışı	Hb	Hemoglobin adı	Hayatın hangi evresinde üretildiği
ζ	ϵ	$\zeta_2\epsilon_2$	Gower 1	Hamileliğin ilk 8 haftası
α	ϵ	$\alpha_2\epsilon_2$	Gower 2	Hamileliğin ilk 8 haftası
ζ	γ	$\zeta_2\gamma_2$	Hb Portland	Hamileliğin ilk haftaları, homozigot dış talasemiye bağlı hidrops fetalis
α	γ	$\alpha_2\gamma_2$	Hb F	Hamilelikte 6. haftadan sonra baskın Sağlıklı erişkinde <%1
α	β	$\alpha_2\beta_2$	HbA	Normal fetüste %10 a kadar Sağlıklı erişkinde baskın olan Hb
α	δ	$\alpha_2\delta_2$	HbA2	HbA'nın 1/30'u kadar üretilen minör hemoglobin Sağlıklı erişkinde <%3

2h



2h

Her safhada farklı globinlerin gelişmesi süresince eritropoez

GLOBAL SENTEZİNİ KONTROL EDEN GENLER

β -talasemi majorun oluşmasına sebep olan en önemli bozukluk hemoglobinin globin kısmını kontrol eden β -zincirinin oluşumunda etken olan gene bağlıdır.

Bu genin bozulması halinde ya hiçbir β -zinciri üretilmez veya çok az miktarda üretilerek kırmızı kan hücrelerini birtek alfa zinciriyle bırakır. Bu dengesizlik hemoglobinin fonksiyonunu en iyi şekilde yürütebilmesi için alfa ve beta zincirlerinin her ikisini de içermesini engeller. Netice olarak eritropoezis (yunanca erythra-kırmızı hücre ve poesis üretme kelimeleri bileşimi) olarak bilinen kırmızı hücrelerin oluşumunu şiddetle etkiler. Beta globin zincirinin bozulmasına sebebiyet veren genden daha önce bahsetmiştik. Beta globin geninin normal fonksiyonunu etkileyen 200 den fazla mutasyon tespit edilebilmiştir. Mutasyonun tipine bağlı olarak globin sentezinin çok fazla veya daha az etkilenmesi ise talasemi hastalığının hafif veya ağır seyrini belirler. Bazı mutasyonlar ılımlı (β^{++}) sahip olup (zincirinin oluşmasında gerekli (β^+) üzerinde etkendir. Oysa diğerleri (β^0) kaçınılmaz olarak üretimi ortadan kaldırır.

Bu nedenle her iki ebeveynden (+ geni almış olan hastalarda büyük bir olasılıkla daha hafif bir talasemi formu geliştirirken, tersine her iki ebeveynden (o geni alanlarda (globinin nerdeyse hiç olmamasından dolayı büyük bir olasılıkla en ağır talasemi formu görülür. Kalıtsal olarak karışık gen alanlarda ise sonuç olarak nasıl bir fenotip gelişeceğinin söylenmesi zordur. $\beta^+\beta^{++}$ veya $\beta^+\beta^0$ veya $\beta^{++}\beta^0$ gibi.

(β - talasemilerde görülebilecek olasılık örnekleri aşağıdadır.

β^0/β^0	-- Talasemi major
β^+/β^+	-- Talasemi major
β^{++}/β^{++}	-- Talasemi intermedia (hastalığın daha hafif şekli)
β^+/β^{++}	-- Talasemi major/Talasemi intermedia

GENOTİP/FENOTİP

Belli bir genin mutasyonu (genotip) ile hastalığın klinik olarak ağırlığı arasında bir korelasyon bulunur (fenotip); yukarıda anlatıldığı gibi çok önemlidir. Üç değişik genin β^{++} , β^+ ve β^0 kombinasyonları hastalığın ağır veya hafif seyirlerinin derecesini belirler. Aynı zamanda değişik ülkeler kendilerine özgü gen kombinasyon ve mutasyon sıklıkları gösterir.

Ağır (o), az ağır (+) ve hafif mutasyonlar (++) aşağıda gösterilmiştir:

β^{++} mutasyonlar	β^+ mutasyonlar	β^0 mutasyonlar
-101,-87, -88, 28	IVS1-110	IVS1-1
IVS1-106	IVS11-745	IVS11-1
	IVS1-5	IVS1-(-25)
		C39

Birkaç sayıda başka genetik durumlar hastalığın ağırlığını azaltabilir. **Bunlar:**

(i) Azalmış alfa zincir sentezi. Örnek olarak bazı talasemi major hastaları kalıtsal olarak alfa zincir sentezini azaltan mutasyona, ilaveten de α - zincir sentezini azaltan mutasyona sahip olurlar. Böyle durumlarda alfa ve beta zincirleri arasındaki dengesizlik azalarak hastalık daha zayıf seyreder.

(ii) Gama zincir sentezinin artması. Normal yetişkin kanında bir çift alfa zinciri ve bir çift gama zinciri bulunan ($\alpha 2\gamma 2$) yaklaşık %1 fetal hemoglobin HbF bulunur. Talasemi hastaları HbA yokluğunu HbF in üretimini artırarak dengelemeye çalışırken, gama zinciri üretimini artırmış olurlar. Ancak bu yükselme, HbA fonksiyonunun yerini tutması için yeterli değildir. Bununla beraber bazı talasemi hastalarında fetal hemoglobinin (HPFH 'nin =fetal hemoglobinin kalıtsal sürekliliği) kalıtsal direnci saptanır ki HbF daha yüksek seviyelerde görülebilir ve yetişkinlik çağlarında da devam eder. Hastalar ayrıca gama globin genlerinin uyarılmasıyla ilgili başka kalıtsal mutasyonlar almış olabilirler. Örnek (xmn polimorfizmi) veya başka durumlar; $\delta\beta$ -talasemi ki fetal hemoglobinin sentezini yetişkinlerde %5-20 artırarak globin zincirlerinin dengesizliğini azaltmak suretiyle talaseminin ağır seyrini azaltır.

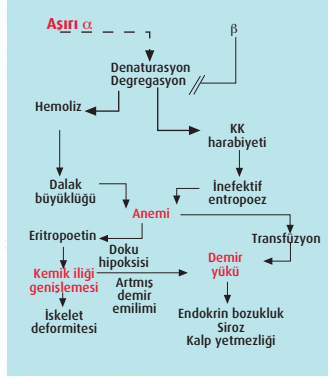
TALASEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ BETA ZİNCİR EKSİKLİĞİ VE ALFA ZİNCİR FAZLALIĞI

Hamilelik döneminde fetusun kanında (HbF) fetal hemoglobin mevcuttur ve daha önce de bahsedildiği gibi bir çift alfa zinciri ve bir çift de gama zinciri bulunur ($\alpha_2\gamma_2$). Bu hemoglobinin de daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde bulunan hemoglobin gibi aynı görevi görür ve oksijeni vücudun diğer kısımlarına taşır. Doğumdan sonra altı ay süreyle fetal hemoglobin görevini sürdürür. Bundan sonra yerini ise aşamalı olarak iki alfa zinciri ve iki beta zincirinden ($\alpha_2\beta_2$) oluşan yetişkin hemoglobini alır. (HbA)

Talasemi majorda ise ya hiç beta zinciri üretilmeyip ya da çok az miktarda üretildiğinden bu normal yetişkin hemoglobin sentezini engelliyerek kırmızı kan hücrelerinin oksijen taşıma kapasitesine ciddi şekilde zarar verir. Bu duruma çocuğun vücudu fetal hemoglobin üretme şeklinde reaksiyon verir. Ancak bu da çocuğun büyüme alanı olan vücudunda yetişkin hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin yerini alamaz.

Beta zincirinin yokluğu veya azlığı daha başka olumsuz etkiler de yaratır. Vücut yeterli miktarda β -zinciri üretimine devam edip, onlarla eşleşme yaratacak β -zincirini yeterli miktarda üretemeyince fazla kalan β -zinciri birikmeye başlar. β -zincirinin fazlalığı kırmızı kan hücrelerinin oluşumunu engelleyerek üretimi %95 oranında düşürür ve olgun kırmızı kan hücrelerinin az miktarda olması nedeniyle şiddetli anemi geliştirir.

Buna ilaveten sistemde dolaşan olgun kırmızı kan hücreleri, kendi zarlarına zarar vererek, kendi yıkımlarını hızlandırır ve bu da aneminin şiddetini artırır. Kırmızı kan hücrelerinin yıkımı hemoliz olarak bilinir. (Latince haem-kan ve lysis-yıkılma anlamındadır.) Hemoliz hemoglobin metabolizmasının bir ürünü olan ve kırmızı kan hücrelerinin hasarı neticesinde salıverilen sarı kimyasal bir madde olan bilirubini yükseltir. Bilirubin yüksek seviyede salınımı, talasemi major hastalarının gözlerinin ve derilerinin sarımsı bir renk almasına neden olur. (Bazen 'ikterik' olarak olarak anılır.)



Talaseminin yol açtığı şiddetli anemi nedeniyle, hastalar solgun, yorgun- anormal hızlı kalp atışı olan taşikardiden mustariptirler. Çünkü kalp kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasını telafi etmek için daha hızlı atmaya başlar. Ancak bu da kalbi büyütür. Hastalar fiziksel olarak daha az gelişirler ve normal fiziksel aktivitelerini yürütmek zorlaşır. İsrarlı anemi tedaviye cevap vermez olur. Çocuklar güçsüz, laterjik (uykulu), huzursuzdur ve gerektiğinden çok ağlarlar.

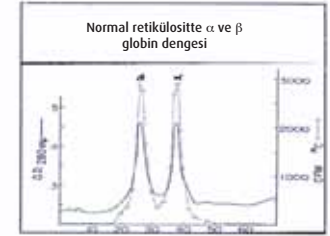
Şiddetli anemi vücutta çeşitli savunma mekanizmalarını da tetikler. Bunların en önemlisi kemik iliğinin çoğalması (hiperaktivitesi) dir. Daha önce de anlatıldığı gibi kırmızı kan hücreleri kemik iliklerinde yapılır. Sistemdeki düşük kırmızı kan hücrelerini karşılayabilmek için kemik iliği büyüklüğünün 30 katı genişler. Bu genişleme kemiklerde de genişlemeye, kafatası deformasyonuna, üst dişlerin protrüzyonuna, kaburga kemiklerinin ve omurganın çarpıklığına yol açar. Kemikler daha incilir (osteopeni) ve kolay kırılır hale gelirler.

Kırmızı kan hücreleri dalak içerisinde filtre edilirler. Bu organ normal olarak kırmızı kan hücrelerinin yaşam döngülerinin sonunda parçalanmalarından sorumludur. Ancak talasemi hastalarında dalak, hiperaktif kemik iliği tarafından üretilen çok fazla sayıda kırmızı kan hücreleri ile basetmek zorunda kalır. Bunun sonucu olarak dalagın kendisi fazla kan hücrelerini parçalamak için (hipersplenizm olarak bilinir) fazla aktif hale gelir ve büyümeye başlar. Eskimis kan hücrelerini parçalamasının yanı sıra fazla aktif olan dalak, bazı beyaz kan hücrelerini, trombositleri ve genç kırmızı kan hücrelerini de parçalayarak anemiyi daha da kötüleştirir. Normal Hb molekülleri olmadığı için talasemi hastalarının sistemde dolaşan kırmızı kan hücreleri anormal şekildedirler ve genelde dalakta yakalandıkları (biriktikleri) için dalagın genişlemesini sağlar. Sonunda da dalagın kendisi de karşı atağa geçerek kırmızı kan hücreleri üretmeye başlar ve anemiyi artırır (ekstramedullar eritropoiez) ve kendi büyümesini artırır.

Talaseminin patofizyolojisindeki ana neden α -zincirindeki fazlalık ve buna bağlı α ve β -zincirlerindeki sayısal dengesizliktir ve bu hastalığa fonksiyonel değişikliklerin eşlik etmesi söz konusudur.

Asırı α globin zincirleri

- Esas anemi sebebi
- Kemik iliğinde çekirdekli hücreler çöker
- İnefektif eritropoeze yol açar
- Olgun kırmızı hücreler çöker
- Hemolize yol açar
- Proteolize yol açar



— Absorbans
○-○-○ Radyoaktivite



— Absorbans
○-○-○ Radyoaktivite

TALASEMİNİN TANISI

Talasemi ile doğan bir çocuk, hastalıkla ilgili gözle görülebilir herhangi bir belirti göstermez. Özellikle ebeveynler testten geçirilmemişse, doğum öncesi testler yapılmamışsa ve de ailede etkilenen başka bir çocuk bulunmuyorsa, laboratuvar testleriyle bile bir tanı konulamayabilir. Bu erken dönemde talasemi tanısının konulamamasının sebebi HbF i oluşturan alfa ve gama globin zincirlerinin yeterli miktarda fetal hemoglobinin mevcut olması nedeniyle dengelenmiş olması ve küçük çocuğun daha önce anlatılan kırmızı kan hücrelerinin üretilmesinden etkilenmemiş olmasıdır.

Bu çok küçük yasta da çocuğun talasemi tanısı moleküler tekniklerle belirlenip ebeveynlerinden aldığı mutasyonlar saptanabilir. Ancak bu test anne babanın doğumdan sonra taşıyıcı olduklarını öğrenmeleri halinde bir soru işareti doğurup incelenebilir. Fakat ne yazık ki çok iyi yürütülen yenidoğan tarama programlarında bile talasemi major tanısı bu kadar erken dönemde netice vermeyebilir. Ancak taramadan hemoglobin E veya hemoglobin S farklılıklarını ortaya koyma açısından yararlanılabilir.

Çoğu durumlarda talasemi major tanısı 2 yaşından önce konulabilir. Fakat talasemi intermedia tanısının konulması daha uzun süreyi alabilir. Aşağıdaki tablo bazı araştırmacıların yaptıkları neticeleri göstermektedir.

Talasemi major (TM) ve talasemi intermedia (TI)

(Modell ve Berdovkas 1981) da görülme yaşları

YAŞ (SENE)	TM	TI
<1	%75-62	%4-11
1-2	%35-29	%11-30
>2	%9-11	%22-59

TALASEMİ MAJOR TANISINDA KULLANILAN HEMATOLOJİK METODLAR

1. Hematolojik endeks.

Bu hematolojik parametreler elektronik bir aygıt (kırmızı hücre sayıcı) tarafından ölçülür. Bununla kırmızı kan hücrelerinin büyüklüğü, hacmi ve ihtiva ettikleri hemoglobinin miktarı ölçülür. Kırmızı kan hücrelerinin büyüklüğü hacmi ve içlerindeki hemoglobinin miktarı 2-6 g/dl gibi belirli bir şekilde azalır veya düşerse talasemi tanımı yapılabilir. Talasemi hastalarında sıklıkla bulunan hematolojik göstergeler aşağıdaki gibidir:

	Ortalama	Aralık
Hb g/dl	6,8	3,9-9,3
MCH pg	20,9	15-26
MCV FL	65,8	57-75
MCHC g/dl	30,9	26-34

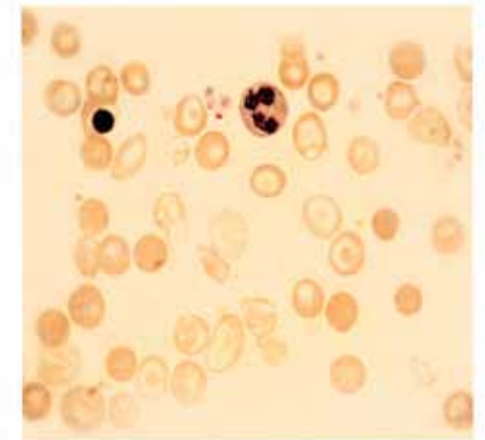
Çok sayıda olgunlaşmamış kırmızı kan hücreleri (çekirdekli), beyaz kan hücrelerinde artış olarak gözükülebilir. Bunlar hücre sayıcı tarafından yanlışlıkla beyaz kan hücresi olarak bildirilirse de daha ileri yapılan tetkikte yanlış sayım olduğu ortaya çıkar.

2. Kan filmi ve Kırmızı kan hücreleri morfolojisi

Mikroskop altında incelendiğinde kırmızı kan hücreleri normallerinden daha soluk (hipokromik) ve daha küçük (mikrositik) ve çok önemlisi çoğunlukla anormal şekillerde (anizositozis ve poikilositozis) görülürler.

3. Hemoglobin elektroforezi

Bu işlemde hemoglobin moleküllerini HbA, HbA2 ve HbF yapan proteinlerin ayrışması sağlanır. Fetal hemoglobinin normalden yüksekliğinde ve %20-90 arasında değişmesinde talasemi tanısı endikedir. Normal yetişkin hemoglobininde HbA2 %3'e kadar olabilir, hiç görülmeyebilir, azalmış veya biraz yükselmiş olabilir.



4 -Moleküler metodlar

Bunlar tanıda doğrulama ve daha spesifik bilgi elde etmek için kullanılan (örneğin bu duruma neden olan mutasyonların bakıldığı) DNA araştırması ile yapılan özelleşmiş yollardır. Bu bilgilendirme tanı koymanın yanısıra hastalığın klinik şiddetini de belirtmektedir.

Hematolojik parametrelerin yanısıra α , β , ve Y genlerindeki kalıtsal mutasyonların araştırılması talasemi teşhisinin doğrulanmasında ve ne tür bir klinik tedavi verileceğinde en önemli klinik adımlardır. Gerçi (β -talasemi major teşhisi oldukça dümdüz basit bir teşhistir ama bazı zorluklar çıkabilir; özellikle sıtma gibi yaygın bir hastalığın söz konusu olduğu gelişmekte olan ülkelerde, teşhis biraz karmaşık olabilir. Örnek olarak sıtma anemiye ve dalak büyüklüğüne (splenomegali) sebep olur. Gerçi laboratuvar bulguları oldukça farklı olsa da, hastaların durumunun tam kontrol edilebilmesi ve teşhisin doğru konulabilmesi için bu hastaların ilk önce anti malarial ilaçlarla tedavileri gerekir.

Diğer başka durumlar da aneminin ve splenomegalinin artmasına, HbF seviyesinin yükselmesine neden olabileceğinden ilave klinik ve laboratuvar testlerinin uygulanması zorunlu olur. Talasemide tedaviye başlanmadan önce hatırlanması gereken en önemli faktör doğru teşhisin konup ondan sonra tedaviye geçilmesidir.

Temel Hemoglobin Bozuklukları

α -globin zincir bozuklukları

a-talasemiler

HbH hastalığı

α -talasemi hidrops fetalis
(=Hb Bart's hidrops fetalis)

β -globin zincir bozuklukları

Orak hücre bozuklukları

Orak hücre anemisi (HbSS)

HbS/ β -talasemi

HbSC hastalığı

HbSD hastalığı

Diğer nadir oraklaşma bozuklukları

(β -talasemiler

β -talasemi major

β -talasemi intermedia

HbE/ β -talasemi

Diğer nadir talasemiler

β -TALASEMİ MAJORUN TEDAVİSİ

Son üç dekattan fazladır klinik inceleme ve araştırmalarla belirlenmiştir ki talasemi major tedavi edilebilir bir durumdur. Çalışmalar gösteriyor ki güvenli ve uygun kanın verildiği düzenli transfüzyon tedavisi ile beraber etkili demir şelasyonu hastaların yaşam süresi ve kalitesini arttırmaktadır.

Talasemide bu tavsiye edilen tedavi rejimi anemi ile savaş ve bunun sonucunda hastalığın kendisi ve anemiyi tedavi için verilen kan transfüzyonları sonucu gelişen progresif doku demir birikiminin önlenmesi üzerine odaklanmıştır.

BÖLÜM 3



KAN TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Düzenli kan transfüzyonu talasemi majorlu hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve kalitesinin artmasını sağlayan en önemli etkenlerden biridir. 1960 lar dan sonra talasemi tedavisinde ki en can alıcı noktadır.

Eğer etkin bir şekilde düzenlenmezse ciddi anemi ve talasemi majora özgü kemik iliği aşırı genişlemesi şunlara öncülük eder.

- Gelişmede gerilik
- Yüz ve diğer kemiklerde deformiteler
- Kırılgan kemikler ve kemik kırıkları
- Normal fiziksel aktivitelerde bozulma

Hayat boyu düzenli kan transfüzyonu en azından talasemi majorun tam şifası gerçekleşene kadar yan etkilerin oluşumunu engellemek için kullanılacaktır.. Bununla beraber kan transfüzyonuna başlamadan önce bir çok faktör göz önünde tutulmalıdır. Bu bölümde şu konular tartışılacaktır.

1. Kan transfüzyonu ne zaman başlanmalıdır?
2. Güvenli transfüzyon nasıl temin edilebilir?
3. Ne transfüze edelim?
4. En uygun kan transfüzyon tedavi rejimini nasıl yerleştirelim?

Transfüzyon tedavisine ne zaman başlanmalı

Transfüzyon tedavisi ancak talasemi major tanısı kesinleşince başlanmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi talasemi major tanısı aşağıdaki kriterlerle kesinleştirilmelidir.

1. Laboratuvar testleri (Örn: Hematolojik, moleküler yada hemoglobin elektroforez ve diğer laboratuvar testleri (HPLC yüksek performanslı sıvı kromatografisi)
2. Genetik analiz: (ve (talasemi mutasyonları, Xmn1 restriksiyon enzim bölgesinin analizi (Bu analiz hastalığın ciddiyetinin öngörülmesi ve tedavi rejiminin belirlenmesinde faydalıdır.)



Aneminin ciddiyeti genellikle kandaki hemoglobin (Hb) düzeyi ile belirlenir. Kanda desilitrede (dl=1/100 litre) gram (gr) olarak ölçülür. Hemoglobin sıklıkla laboratuvar da kan sayımı yapan özel aletler ile yapılır. Sahli denilen eski hemoglobin ölçme metodu da güvenilirdir. Normal hemoglobin erkeklerde 13-16gr/dl, kadın ve çocuklarda 11-14gr/dl dir. Hem kadın hem de erkekte 8-11gr/dl seviyeleri orta dereceli anemi, 8 gr/dl den düşük değerler ciddi anemi olarak kabul edilir.

Hastalara transfüzyon tedavisi laboratuvar ve moleküler çalışmalar ile talasemi tanısı kesinleştikten sonra şu durumlarda başlanmalıdır.

- İki hafta aralıkla iki defa hemoglobinin 7 gr/dl altında saptanması. Çok sıklıkla 6-7 gr/dl arası değerleri hastalar tolere edebilirler ancak bu hastaların transfüze edilmemesi kararı kuvvetli klinik deneyim ve çok yakın izlem gerektirir.
- Hemoglobin düzeyleri 7 gr/dl üzerinde olunca şu fiziksel özellikler eşlik ediyorsa;
 - Yüz değişiklikleri
 - Gelişmede gerilik ve kilo kazanımında kısıtlanma
 - Kemik kırıkları
 - Tümör kitleleri oluşturan ekstrameduller hematopoez.

Bu kriterler saptanıyorsa kan transfüzyonu geciktirilmeden başlanmalıdır.



Güvenli transfüzyon temin edilmesi

Yeterlilik ve ulaşılabilirlik

• Talasemililer için kan transfüzyonu hayat boyu devam edeceği için sağlık otoriteleri bu hastalara yeterli, devamlı kan desteği sağlayabilmek için kan donasyon politikaları geliştirmelidirler.

Enfeksiyon ajanlarının geçişinin engellenmesi

• Kan transfüzyon tedavisi hasta için mümkün olduğunca en güvenilir şekilde olmalıdır. Bunun anlamı kan yolu ile geçme riski olan enfeksiyon ajanları virusler, bakteriler ya da parazitler açısından ürün mümkün olduğunca en az riski taşınmalıdır. Kan donasyonları ile geçen enfeksiyon ajanlarının nakil olasılığını azaltmak için sağlık otoriteleri şu konuları sağlamalıdır.

- Sağlıklı donörlerin düzenli, gönüllü olarak kan vermesi için kan donasyon hizmetleri geliştirmelidir. Paralı donasyon önlenmelidir.

Gerekli kan ünitelerine karşılık olarak hasta yakınları veya arkadaşlarından kan vermeleri istenmemelidir.(Yerine koyma donasyonu)

- Tüm donör kanları hepatit (B,C), HIV1+2 (AIDS nedeni) sifiliz açısından taranmalıdır. Bazı ülkelerde sık görülen enfeksiyonlar-sıtma gibi- taranmalıdır.

- Kan bankalarına hizmet veren kan transfüzyon servisleri, laboratuvarlar kanı depolama, kanın nakli gibi durumlarda uluslararası standartlar sağlamalıdır.

Kan grup genotipi

Diğer faktörlere ek olarak hastalar mümkün olduğunca önemli kan grup sistemleri açısından test edilmeli, tiplendirilmelidir. Örneğin hastaların kan grupları, Rhesus pozitif veya negatif olarak belirlenmeli ayrıca Kell, Kidd, Duffy grupları da belirlenmelidir. Bir kere transfüzyon başladıktan sonra mevcut tüm kan gruplarını saptamak zorlaşacaktır. Bu nedenle ilk transfüzyon başlanmadan tüm eritrosit genotipinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. İdeal olarak her transfüzyondan önce hastalar yeni antikorlar açısından test edilmelidir. Hasta ile verici uyumsuzluğunu en aza indirmek için hasta ile verici kan grup sistemleri mümkün olduğunca uyumlu olmalıdır. Tümünü uydurabilmemiz mümkün olmadığında en azından en sık görülen sistemler ABO, Rhesus ve Kell sistemleri açısından uyumlu olmalıdır.

Ne transfüze edelim

Vericiden elde edilen kana tam kan denir. Alyuvarlar, plazma, akyuvarlar ve trombositleri içerir. Bir ünite denen tam kan 450 ml den oluşur. Plazma, akyuvarlar ayrıştırıldıktan sonra 250 ml alyuvar (Eritrosit) kalır. Buna bir ünite eritrosit süspansiyonu denir. Torbanın içine antikoagulan sıvılar, besleyici maddeler eklenir. Eklenen maddeler kanın nasıl işlem gördüğüne göre değişir.

Talasemi majorlu hastaların eritrositleri azdır. Bu nedenle hastalar tam kanın içindeki plazma, akyuvar, trombositleri içermeyen ve kendilerinde eksik olan yalnızca eritrosit süspansiyonunu almalıdırlar. Eğer hasta tam kan alırsa hastanın dolaşım sistemi yüklenecektir. Kalp yetmezliği, akciğerde sıvı tutulumu gibi istenmeyen etkiler oluşabilir. Tam kandan akyuvar ve trombositlerin uzaklaştırılması ile kan transfüzyonu sırasında ve sonrasında olabilecek ateş gibi yan etkilerin azaltılması mümkün olabilecektir. Her ne kadar bu bulgular tedavi edilebilirse de komplikasyonların azaltılabilmesi için hastanın ihtiyacı olan ürün verilmelidir.

Eritrosit süspansiyonları nasıl elde edilir

Eritrosit süspansiyonu tam kanın özel aletler ile laboratuvarda santrifüj edilerek elde edilir. Tam kanın içindeki plazma ve akyuvarlar % 70 oranında ayrılmış olur. Santrifügasyondan sonra eritrositler torbanın dibinde kalır, plazma, akyuvarlar, trombositler yukarıda kalıp kolayca ayrılabilir.



Eritrosit süspansiyonu içine antikoagulan gibi bazı solüsyonlar konur. Bu madde hücrelerin birbirine yapışmasını engeller. Besleyici solüsyonlar ise eritrositlerin hem yaşamını uzatır hem de kalitelerini korur. SAGM (Salin, adenin, glukoz, mannitol), PAGGS-M (Fosfat, adenin, glukoz, guanozin, salin, mannitao), AS-3 (Nutrisel sistemi) ve ADSL (adenin, dekstroz, salin, mannitol) bazı eklenen maddelerdir. CPD (sitrat, fosfat, dekstroz), CPDA-1 (sitrat, fosfat, dekstroz, adenin) ve CP2D (sitrat, fosfat, çift dekstroz) antikoagulan maddelerdir. Avrupa'da eritrositlerin yaşamını idame ettirebilmeleri ve 42-48 gün saklanabilmeleri için CPD/SAG-M, Amerika'da CPDA-1/AS-3 ya da CP2D/AS-3 kullanılmaktadır.

Talasemili hastalar 7 günden daha eski eritrosit süspansiyonu almamalıdır. Yukarıda bahsedilen eklenen maddeler olsa da hastalara 2 haftalıktan daha eski kan verilmemelidir. Çünkü uzun süreli saklanan eritrosit süspansiyonlarının talasemili hastalara faydalı olduğuna dair çalışma mevcut değildir.

Kanın kalitesi ve güvenliğini arttırabilmek için sunlar yapılabilir:

1. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu: Transfüze edilen kanda proteinlerin olması orta- ciddi reaksiyonlara neden olur. Santrifüj etme ile % 70 oranında tam kandan plazma ve proteinlerden temizlenebilir. Eritrosit süspansiyonlarının kalitesinin daha da arttırılabilmesi mevcut plazma ve proteinden tuzlu su ile eritrosit süspansiyonunun yıkanması ile sağlanabilir. Çoğu hastaya bu işlem gerekmemektedir. Eritrositler bir defa yıkandıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.:

2. Lökositten fakir eritrosit süspansiyonu: Lökositlerin en az düzeye indirilebilmesi istenmeyen yan etkilerin azaltılması için Uluslararası kılavuzlar uyarınca akyuvarların (Lökositler) 1×10^6 hücre/eritrosit süspansiyonu az olmalıdır. Bu reaksiyonların nedeni olarak lökositler, onlardan salınan kemokinler sorumlu tutulmakta ve ateşe neden olmaktadır. Ek olarak lökositlerden arındırma ile normal kan bankacılığı pratiğinde taranılmayan lökositler tarafından taşınan enfeksiyon ajanları (yersinia enterokolitica, CMV, EBV, B19 ve HAV) uzaklaştırılmış olur.



Lökositleri azaltma yöntemleri (Lökosit azaltılması yada lökosit deplesyonu)

1. Filtrasyon. Verici kanında ki lökositlerin uzaklaştırılmasının en iyi yolu kan torbalarına bağlanan özel filtrelerdir. Uluslararası kılavuzlar filtrasyonun kan alındıktan 4-8 saat sonra ertelenmesini ve bu süreçte ürünün kan dolabında saklanması önermektedir. Filtrasyonda ki bu gecikme lökositlerden bazı maddelerin salınmasına ve özellikle yersinia enterokolitica gibi bakterilerin öldürülmesini sağlamaktadır. Filtrasyon kan bankasında yada hasta başında uygulanabilir. Bununla beraber yatak başı filtrasyon başarı ile lökositleri uzaklaştırır ancak kalite kontrol konusunda garanti verilemez.

Genç talasemi majorlu hastalarda kemik iliği nakli planlanıyorsa yada uygulanmışsa lökosit filtrasyonu daha da önem kazanmaktadır. Çünkü lökositler sitomegalovirus (CMV) denen virus ile ilişkilidir. CMV; ilik nakli yapılmış hastalar gibi yoğun savunma sistemi zayıflamış hastalarda ölüme dahi varabilen ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Eğer bir kan bankası plazma ayırımı, yıkama yada filtrasyon yapamıyorsa vericiden alınan tam kan 40C de 24-48 saat tutulmalı, istenen eritrositlerin dipte toplanması için fırsat verilmelidir. Böylece torbanın üst kısmında buffy coat denen; içinde plazma, lökosit, trombosit içeren bölüm bazı laboratuvar aletleri ile ayrılabilir. Ancak, bu girişim filtrasyona göre 1000 defa daha az etkindir.

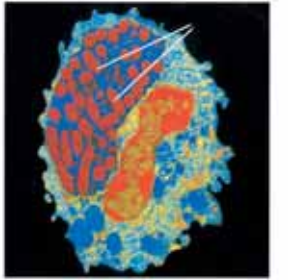
Değişik lökosit ayırıştırma tekniklerinin etkinlikleri

- Dolapta bekletilip doğal olarak buffy coat ayrıştırılan kanda (1.2×10^9 lökosit/ünite) kalır.

Kan filtresi



Bakteri ile dolu fagosit



- Santrifügasyon ile ayrılan eritrosit süspansiyonunda veya salin ile yıkanması ile kanda (1×10^7 lökosit/ünite) kalır.
- Yatak başında filtre edilen eritrosit süspansiyonunda (5×10^6 lökosit/ünite) kalır.
- Kan bankası laboratuvarında filtre edilen eritrosit süspansiyonunda (5×10^6 lökosit/ünite) kalır.
- Depolama öncesi filtre edilen eritrosit süspansiyonunda (1×10^6 lökosit/ünite) kalır.

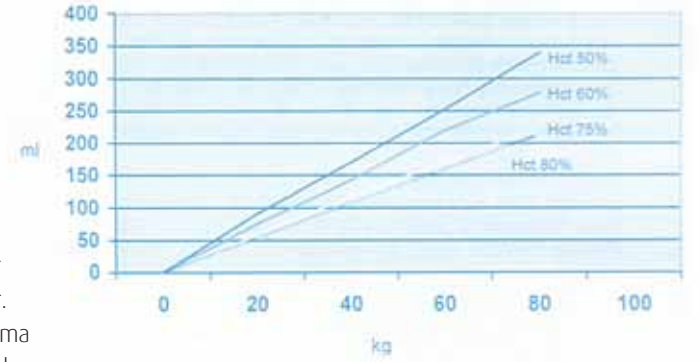
İdeal olarak tüm talasemi majorlu hastalar depolama öncesi filtre edilmiş, yıkanmış, tam uyumlu, tam çaprazlaştırması yapılmış, antikoagulan ve besleyici maddeleri eklenmiş eritrosit süspansiyonları almalıdırlar. Ancak bazı hastalarda özel önlemler alınmalıdır.

1. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu; kanında IgA denen özel proteini içermeyen hastalar ve kan transfüzyon tedavisi ile allerjik reaksiyon gözlenen hastalarda uygulanmalıdır. IgA eksikliği olan hastalarda filtrasyona rağmen ateş gözlenmektedir. Bu olgularda transfüzyon öncesi yıkama işlemi gerekebilir.
2. Tam olarak çaprazlama yapılamayan nadir kan grubu antijenleri olan hastalarda dondurulmuş eritrositler temin edilmelidir. Avrupa ve Amerika'da nadir kan gruplarına ait eritrositler %40 lık gliserol denen özel solüsyonlarda -60°C de 10 seneye kadar saklanabilmektedir.
3. Graft versus host hastalığını önleyebilmek için kemik iliği nakli uygulanmış yada uygulanması planlanan hastaların eritrositleri ışınlanmalıdır.
4. Kan transfüzyonu sonrasında lökositler ile sık sık reaksiyon gözlenenlerde lökosit azaltılmış eritrositler kullanılmalıdır. Ayrıca lökosit azaltılması yeni tanı almış genç, kemik iliği nakli planlanan hastalarda sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunu önlemek yada transplant sırasında CMV'in yeniden çıkmasını önlemek amacıyla uygulanmalıdır.

Transfüzyon rejiminin düzenlenmesi

Gereken kan hacminin hesaplanması

Hastaya verilecek kan hacminin miktarı ve ne hızda verileceği hastanın yaşına, klinik durumuna, transfüze edilecek üründe ki koruyucu maddeye, vericinin hematokriti (hemoglobine benzer bir parametre), hedef hemoglobine göre belirlenir. Orta dereceli transfüzyon rejimlerinde (Hiper yada super de olabilir.) hastalara sıklıkla çoğu talasemi uzmanınca önerildiği gibi kilogram başına 10-15ml konsantre eritrosit verilir. Transfüzyon 3-4 saatte uygulanır (Vericinin eritrositlerinin hematokriti %75 kabul edilerek). Her 2-5 haftada bir transfüzyon uygulanır. Splenektomi yapılmamış hasta ortalama olarak her yıl kilogramı başına 180 ml , splenektomi yapılmış hastalar ise 133 ml saf eritrosit ihtiyacı duyarlar



3a

Hastanın hemoglobininde 1 gr yükseltmek için kan miktarı

TIF'in Talaseminin klinik düzenleme rehberinden

Eğer hastada kalp sorunları varsa yada transfüzyon 5 g/dl altında iken başlanıyorsa ufak miktarda kan yavaş hızda uygulanmalıdır. Örneğin: Saatte kilogram başına 2-5 ml eritrosit. Bir hastanın tam olarak ne kadar kan ihtiyacı olduğunu hesaplamak için değişik tablolar ve grafikler tıp çalışanları için oluşturulmuştur. **Tablo 3a Tablo 3b**

3b

Kan transfüzyon rehberi

Hedeflenen Hb değeri	Donör hematokrit yüzdesi			
	50%	60%	75%	80%
1 g/dl	4.2 ml/kg	3.5 ml/kg	2.8 ml/kg	2.6 ml/kg
2 g/dl	8.4 ml/kg	7.0 ml/kg	5.6 ml/kg	5.2 ml/kg
3 g/dl	12.6 ml/kg	10.5 ml/kg	8.4 ml/kg	7.8 ml/kg
4 g/dl	16.8 ml/kg	14.0 ml/kg	11.2 ml/kg	10.4 ml/kg

TIF'in Talaseminin klinik düzenleme rehberinden

Transfüzyon rejimleri hastanın hemoglobininin transfüzyon öncesi 9-10.5gr/dl ve transfüzyon sonrası da 15gr/dl yi aşmayacak şekilde olmalıdır. Bu rejim uygulanarak hastalar şunları yaşayacaklardır.

- Kemik iliğinde en az genişleme
- Normal büyüme ve artmış fiziksel aktivite
- Dalakta genişleme olmaması veya minimal olması
- Baş ağrısı ve burun kanaması gibi artmış viskoziteye bağlı tromboembolik komplikasyonların azalması

- Demirin organlarda birikiminin azalması
Transfüzyon aralıkları belirlenirken hastanın işi yada okul programı, transfüzyon merkezine uzaklığı göz önünde tutulmalıdır. Mümkün olduğunca hastanın hayat tarzı ile tıbbi ihtiyaçlarını en uygun şekilde karşılayacak transfüzyon programı yapılmalıdır.

Kan transfüzyon rejiminin etkinliğini değerlendirme

Bir kan transfüzyon programının etkinliği her hafta hemoglobindeki düşme ile ölçülür. Bu değer dalağı alınmamış hastalarda haftada 1g/dl/hafta, dalağı alınmış hastalarda ise 1.5 gr/dl/haftayı geçmemelidir.

Eğer hemoglobin daha fazla bir hızla düşüyorsa şu nedenler araştırılmalıdır:

- Eritrositlere karşı alloimmunizasyon (Bakınız:Transfüzyon ilişkili reaksiyonlar)
- Genişlemiş, büyümüş dalak (hipersplenizm), ve/veya karaciğerde büyüme (Hepatomegali). Eğer bir hasta yılda kilogram başına 200ml den fazla kana ihtiyaç gösteriyorsa büyümüş dalak araştırılmalıdır.
- Kanın kalitesinde yetersizlik, eritrositlerin yaşam ömrü kısa, fonksiyonları daha etkin.
- Kanama (Örneğin:gastrointestinal sistemden)
- Enfeksiyona bağlı eritrosit yıkımının artması (Örneğin:Sıtma)

Tedavi rejiminin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için hemoglobin düzeyleri her transfüzyon öncesi ve sonrası ölçülmelidir. Eğer bu mümkün olamazsa, hemoglobin düzeyleri haftada bir, 15 günde bir yada hasta transfüzyon aldıça ölçülmelidir.

Transfüzyon ilişkili reaksiyonlar

Kan transfüzyonu bir hastada istenmeyen yan etki denen yada komplikasyon olarak tanımlanan reaksiyonlara neden olabilir. Genel olarak transfüzyon reaksiyonları (TR) denir



TR transfüzyon sırasında yada sonrasında oluşan tüm istenmeyen olayları kapsar. Yaklaşık olarak kan transfüzyonlarının % 4 ünde istenmeyen yan etkiler oluşmaktadır. Bu oran kanın kalitesi yetersiz ise daha da yükselecektir. Bir kan transfüzyonu yabancı bir maddenin --vericinin kanının-- hastaya verilmesini kapsar. Aynı organ veya kemik iliği nakillerinde olduğu gibi hastanın bağışıklık sisteminin yanıt vermesi beklenir. Esasında her tıbbi girişimin hem faydası hem de zararı vardır. Ancak bu olası yan etkiler konusunda tıp personeli eğitimli olmalıdır.

Kan alan bir hastanın karşılaşılabileceği reaksiyonlar iki kategoriye ayrılabilir.

1. İmmun mekanizma ile oluşan transfüzyon reaksiyonları--hastanın bağışıklık sistemi transfuze edilen kana yanıt verir.
2. İmmun mekanizma dışı nedenlerle olan transfüzyon reaksiyonları-Hastanın bağışıklık sistemi dışında nedenlerle oluşan reaksiyonlar

Tüm reaksiyon tipleri transfüzyon sırasında yada hemen sonra olabilir. (Akut reaksiyonlar) --transfüzyonun başlangıcından sonra hemen daha birkaç mililitre kan gittikten sonra yada transfüzyon işlemi bittikten hemen sonra --yada reaksiyon daha gecikmeli olup muhtelif günler, haftalar yada çok daha uzun süre sonra ortaya çıkar.

Aşağıdaki tablolar (1,2,3) oluşabilecek kategori 1 ve 2 reaksiyonları, sıklığını göstermektedir. (Bu bölümde çoğu sıradan okuyucunun anlayamayacağı bazı tıbbi terimler kullanılmaktadır. Bu nedenle kitabın arka bölümündeki açıklamalı sözlük kullanılabilir. Hastaların ve yakınlarının bu terimlere ulaşabilmelerinde kolaylık sağlanması ile tıp çalışanları ile daha iyi iletişim kurabilmeleri umut edilmektedir.)

İmmun mekanizma ile oluşan transfüzyon reaksiyonları

3c Tablo 1

Akut	Sıklık	Gecikmiş	Sıklık
Hemolitik (Intravaskuler)	1/25000	Alloimmun	1/100
Anafaktik	1/50000	Hemolitik(Ekstravaskuler)	1/2500
Febril Non-hemolitik	1/100	Trombosit refrakterliği	1/10
Allerjik (Urtikarial)	1/100	Graft vs Host Hastalığı (GVHD)	nadir
Transfüzyon ilişkili Akut			
Akciğer Hasarı(TRALI)	1/10000		

3d Tablo 2

Immun Dışı mekanizma ile oluşan transfüzyon reaksiyonları

Akut	Sıklık	Gecikmiş	Sıklık
Hemolitik(In vitro)		Metabolik demir yükü	uzun süreçte
Metabolik		Enfeksiyöz	
Koagulopati	nadir	1. Bakteriyel	
Hipotermi	nadir	Gram negatif	1/15000
Sitrat toksisitesi	nadir	Gram pozitif	1/2000
Hipokalsemi	nadir	2. Viral*	
Hiperkalemi	nadir	HBV	1/60000
		HCV	1/100000
		HIV 18.2	1/700000
		HTLV 18.2	1/650000
		CMV	7/100
		E-B	1/200
		B19	nadir
		3. Prionlar: Creutzfeld Jakob	?
		4. Parazitik** (Örn Sıtma)	nadir
Embolik	nadir		
Dolaşım yükü	1/10000		

* Viral bulaş sıklığı ülkeler arasında toplum sağlığı ve kan bankalarının kalitesi ve bu hastalıkların lokal sıklığına göre belirgin fark gösterir. Bu tabloda belirtilen sıklıklar son yıllarda Avrupa ülkelerinden bildirilen verilere dayanmaktadır.

** Gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha fazladır.

3e Tablo 3

Transfüzyon ilişkili reaksiyonların nedenleri, oluşum zamanı, semptomları

Reaksiyon Zamanı	Zamanlama	Nedeni	Semptomlar
Akut hemolitik	Birkaç ml kan infuzyonu sonrasında	ABO uyumsuzluğu	Dispne, göğüste sıkışma, hipotansiyon, şok, böbrek yetmezliği
Anafilaktik	"	Konjenital IgA Eksikliği	Kızarıklık, kaşıntı, nefes darlığı, kusma, ishal, göğüs Ağrısı, hipertansiyon, suur
Hava embolisi	"	Sisteme hava girmesi	Öksürük, döküntü, göğüs ağrısı, şok
Bakteryal bulaş Ishal Sepsis	Transfüzyonun sona ermesine yakın yada bittikten sonra	Transfüze edilen kanda bakteri geçişi	Ates, döküntü, kusma, ishal hipotansiyon, şok, böbrek yetmezliği, DİK
Dolaşım Aşırı Yükü	"	Transfüzyonun çok hızlı verilmesi	Nefes darlığı, siyanoz, sistolik basıncın artması
Transfüzyon ilişkili akut Akciğer hasarı TRALI	"	Hastanın lökositleri ile vericinin anti lökosit antikorlarının etkileşmesi	Nefes darlığı, siyanoz öksürük, hipotansiyon
Febril hemoliz dışı Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)	"	Hastanın antilökosit antikorları ile vericinin lökosit antijenlerinin etkileşmesi depolama sırasında oluşan sitokinler neden olur	Başka bir tıbbi nedenle açıklanamayan 10C veya daha fazla ateşte yükselme
Allerjik(Urtiker)	"	verici kanındaki Allerjik yabancı allergenler ile hastanın antikorlarının hasta allergenlerinin etkileşmesi	urtiker, döküntü, lokalize ödem

3e Tablo 3

Transfüzyon ilişkili reaksiyonların nedenleri, oluşum zamanı, semptomları

Reaksiyon Zamanı	Zamanlama	Nedeni	Semptomlar
GVHD Graft vs Host hastalığı	3-30 gün	Hastanın HLA antijenleri verici T lenfositlerini Aktive eder. *İmmun yetm. Hastalar Konjenital IgA Eksikliği *Intrauterin transfüzyon alan fötüsler *Exchange transfüzyon yapılan yeni doğanlar *akrabalarından kan alanlar	Ateş, enterokolit Sulu ishal, dermatit eritrodermi, pansitopeni
Alloimmun Reaksiyonlar	3-7 gün	Belli eritrosit antijenlerine karşı hastanın antikor geliştirmesi verilenin kanın Hemoliz olması	hafif ateş, döküntü, hafif sarılık, Hb de açıklanamayan düşme oluşumunu azaltmak için transfüzyon 3 yaşından önce başlanmalıdır.
Gecikmiş hemolitik		Yukarıdaki gibi transfüzyon öncesi testlerde Antikorlar saptanamayabilir.	

Transfüzyon reaksiyonlarının tedavisi

Transfüzyon ilişkili reaksiyonların prognozu reaksiyonun ciddiyetine bağlıdır. Aşağıda bu reaksiyonların nasıl tedavi edilebileceği özetlenmiştir.

Ciddi komplikasyonlar:

* Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu AHTR, anafilaktik, sepsis (bakteriyel bulaş) ve hava embolisi - Transfüzyon durdurulur. İntravenöz olarak sıvı verilir. DIK, böbrek yetmezliği, sok oluşmaması yada oluştu ise tedavi etmek için değişik ilaçlar kullanılır.

- * Dolaşım sisteminin aşırı yüklenmesi oksijen ve diüretikler ile tedavi edilebilir.--İdrar çıkışı için
- * Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı -TRALI uygun solunum desteği ile aşılabılır.
- * Gecikmiş hemolitik anamnestic yanıt ve alloimmunizasyon kortikosteroidler ile azaltılabilir.
- * Graft vs Host Hastalığı GVHD için uygun destek tedavi yapılmalıdır.
- * Virus bulaşı varsa hangi virus söz konusu ise ona göre tedavi edilir.
Hafif komplikasyonlar
- * Febril hemoliz dışı transfüzyon reaksiyonları FNHTR Antipiretikler ile aşılabılır.
- * Allerjik (Urtikeryel) Döküntü ve kaşıntı antihistaminikler ile azaltılabilir.

Transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi

Transfüzyon servisleri; optimal transfüzyon prosedürlerinin devam ettirilmesi ve kontrolü ayrıca hastaların sağlık ve güvenliklerini sağlanmasını temin etmelidirler.Tıp personeli transfüzyon standartları ve protokollarına çok sıkı uymalıdır. Transfüzyon ilişkili ölümlerde en sık bildirilen hata yanlış hasta dolayısı ile yanlış kan grubu tayinidir.

1. Kanın tiplendirilmesi ve çapraz karşılaştırılması çok net olmalıdır.Örnek alınmadan önce hastanın tüm ismi ve soyadı, doğum tarihi tüpteki etikete yazılmalıdır. Ayrıca transfüzyon istem formundaki veriler ile karşılaştırılmalıdır.
2. İnfüzyon sırasında kullanılan tüm aletler üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılmalıdır.
3. Her kan ürünü uygulanmadan önce acaba bakteriyel kontaminasyon ipucu var mı -koyu mora giden renk değişikliği, pıhtı yada hemoliz ve son kullanımı geçmiş mi kontrol edilmelidir.
4. Hasta ile kan ünitesi arasında uygunluk testlerinin sonucu ünitenin üzerindeki etiketten kontrol edilmelidir.

5. Hastanın kayıtlarına transfüze edilen kanın tüm detayları not edilmelidir. Böylece eğer gerek olursa vericilere geri dönülebilir.
6. Hasta transfüzyon boyunca özellikle transfüzyon reaksiyonlarının en sık olduğu erken dönemlerde çok dikkatli olarak gözlenmelidir.
7. Kan komponentleri önerilen sürede klinik olarak etkinlik, güvenilirlikleri bozulmadan verilmelidir.
8. Soğuk kanın hızla verilmesi zararlı olabilir. Dondurulmuş örnekler çok özenle taşınmalıdır. Çok kolay kırılabilir.
9. Transfüzyonun etkinliğinin takip edilebilmesi için transfüzyon öncesi ve sonrası parametreler not edilmelidir.
10. Gözlenen herhangi bir reaksiyon dikkatle not edilmeli ve rapor edilmelidir. Tüm ciddi komplikasyonlar araştırılmalıdır. (Transfüzyon sonrası alınan kan örneği, kullanılmayan kan ürünü, kan verme seti serolojik uyumsuzluk olasılığı ve bakteriyel kontaminasyon açısından kültür almak açısından kan bankasına gönderilir.)
11. Tekrarlayan TR olursa ABO ve Rh dışı düzensiz antikorların varlığı araştırılmalıdır. Tekrarlayan febril hemoliz dışı transfüzyon reaksiyonu olursa lökositten fakir ürünler kullanılmalıdır.
12. Akılda tutulması gereken bir konu da geç ortaya çıkan kan transfüzyonu ilişkili bir hastalığın başlamasıdır. Eğer bir verici serolojisinde değişiklik oluyorsa bu vericiden kan alan hastalar tıbbi takibe alınmalıdır.
13. Kan bankalarının kullanılan kan ürünlerinin kalitesini garantileyen bir kalite kontrol sistemini oturtmaları gerekir.

Bu sistem şu konuları temin etmelidir:

1. Verici seçimi, kanın alınması, üretim, laboratuarda testlerin yapılması, depolama ve kan ürünlerinin dağılımı Good Manufacturing Practice -lyi Klinik Uygulamalar-çerçevesinde yapılmalıdır.

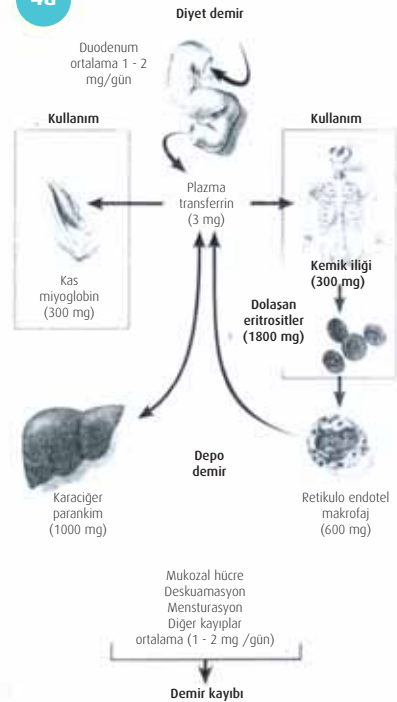
2. Çalışanların görevleri ve sorumlulukları çok açık belirlenmelidir.
3. Doğru materyal kullanılmalıdır.
4. Internal kalite kontrol sistemi düzenli olarak yerine getirilmelidir.
5. Olabilecek hatalar tamamıyla rapor edilmelidir ve bu hatalardan ders alınmalıdır.

Avrupa'da ve Amerika'da çoğu hastanede Kan Transfüzyon Komiteleri mevcuttur. Komite; kan transfüzyon servisi ve en çok transfüzyon yapan kliniklerin temsilcilerinden oluşmaktadır. Bu komiteler transfüzyon pratiğinin etkinliğini arttırmak amacıyla şunları uygulayabilirler.

1. Lokal klinik aktivitelere uyarlanabilen kan transfüzyon politikalarını belirlemek
2. Kan transfüzyon pratiğinde düzenli gelişmeleri iletmek
3. Kan transfüzyonuna bağlı olası istenmeyen etkileri analiz etmek, gerekli düzeltici önlemleri almak

BÖLÜM 4

4a



DEMİR YÜKÜ VE DEMİR ŞELASYONU

Bu kitapta daha önce ki bölümlerde de anlatıldığı üzere talasemi vücutta demir birikmesine neden olur. Talasemili hastalarda demir iki ana yoldan gelir: * dietten* transfüze edilen kandan. Eğer bu fazla demir yerinden kaldırılmazsa karaciğer ve kalp gibi önemli organlarda hasara neden olur. Bu nedenle talasemili hastaların vücutlarından demiri uzaklaştırmak için şelatörler denen özel ilaçlar kullanılmalıdır.

Sağlıklı bedende demir

Normal sağlıklı bir erişkinde demir depoları yaklaşık olarak 4 gram olup bunun 3 gramı eritrositlerde hemoglobin yapımı için kullanılır. Daha önce de anlatıldığı gibi eritrositler olgunlaşınca ve ölünce hemoglobinleri hem ve globin denen parçalara ayrılır. Ortaya çıkan hem;transferin denen bir protein molekülü ile taşınarak yeni eritrosit yapımı için kullanılır. Globin denen protein amino asit denen moleküllerden oluşmaktadır ve yeni globin yapımında yeniden kullanılır.

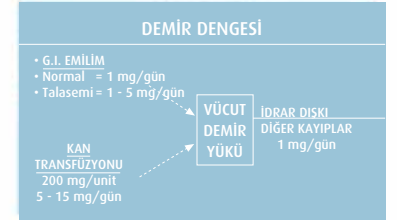
Tüm bu işlemler göstermektedir ki normal sağlıklı bir erişkinde en kıymetli demir yeniden kullanmakta, ancak çok az bir kısmı atılmaktadır. Sağlıklı bir erişkinde günde sadece 1 mg demir atılmaktadır. Kayıp çoğunlukla idrar, gaita ve deri, kadında adetler ile olmaktadır. Bu yollar kaybedilen demir diyetle gastrointestinal sistemden emilen demir ile yerine konur. **4a**

Talasemide demir

Hiç transfüzyon almamış talasemi intermedia ve talasemi majorlu hastalar ciddi boyutta ki anemiyi karşılamak için belirgin olarak gastrointestinal sistemden demir emilimini (sağlam bireylerde yılda 0.0015gram iken talasemililerde 2-5 gram emilmektedir.) ne kadar demir emileceğini aneminin ciddiyeti, arttırmakta yeni eritrosit yapımında kullanılmaktadırlar.



Ne kadar demir emileceğini aneminin ciddiyeti belirler özetle anemi derin oldukça kemik iliği genişleyerek daha fazla daha fazla eritrosit üretmeye çalışır ve sonuçta daha fazla demire ihtiyaç duyulur. Gastrointestinal sistemden demir emilmesinde etkili başka faktörlerde rol oynar. Örneğin C vitaminin varlığı emilen demir miktarını artırırken çay ve bazı tahıl cinsleri azalmaya neden olur. Bununla beraber gastrointestinal sistemden demir emilimini azaltmanın en etkin yolu hastaya iyi bir hemoglobin düzeyi sağlanmasıdır. Bu nedenle transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi 9 gram/dl olacak şekilde düzenli kan transfüzyonu yapılması çok önem kazanmaktadır. Yetersiz transfüzyon yapılan hastalarda fazladan 1-5 mg/gün (yada ortalama 0.4-2gr/yıl) demir gastrointestinal sistemden emilebilir.



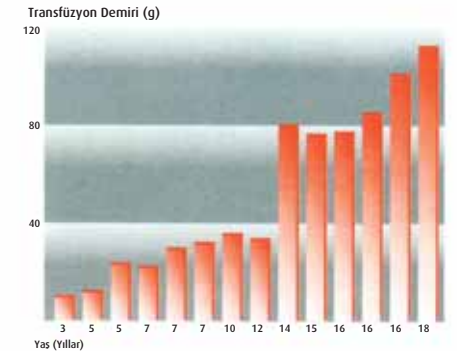
Bununla beraber hastalardaki demir yükünün ana kaynağı kan transfüzyonlarıdır. Gerçekte kan transfüzyonları ile alınan demir diyet yoluyla gastrointestinal sistemden emilenden çok fazladır. Sonuç olarak düzenli kan transfüzyonu alan hastalar için demir bağlayıcı ve vücuttan atıcı ilaçların kullanılması çok önemlidir. Her eritrositin mililitresinde (ml) yaklaşık olarak 1.16 mg demir vardır.

Ortalama olarak bir torba kanda 250 ml eritrosit vardır. 250x1.16 yada 200-290mg demir içerir. Hayat boyu kan transfüzyonu alan hastalarda eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan demir vücutta biriken demirin ana kaynağını oluşturmaktadır. Örneğin: yılda 30 ünite kan alan bir hastada yılda fazladan 6 gram (15-16mg/gün) demir birikecektir. Vücut bu fazla demiri atabilecek yeteneğe değildir. Sonuçta dokularda ve organlarda yığılma oluşur. Eğer bu biriken demir tıbbi girişimlerle yerinden kaldırılamazsa ileri derecede zararlı olup (talaseminin çoğu bilinen komplikasyonlarına neden olur.

Demirin aşırı birikimine bağlı olarak oluşan klinik semptomlar genellikle 10 yaş civarında ortaya çıkar ancak karaciğerde demirin zararlı etkileri çok daha genç çocuklarda görülmektedir. Karaciğer hasarı ki fibrosis olarak bilinir transfüzyon başladıktan sonra 2 yıl içinde başlar. Ciddi karaciğer hasarı (siroz) eğer fazla olan demir temizlenmezse ayrıca hastada

4b

Yaşla transfüzyon artışına bağlı transfüzyon demir artışı



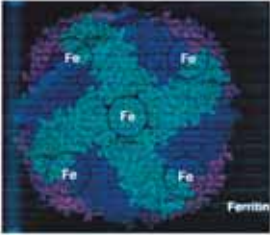
hepatit B ve/veya hepatit C varsa 10 yaşından evvel oluşabilir. Kalp hastalığı talasemi majorda en sık görülen ölüm nedeni olup transfüzyon tedavisinin başlamasından sonra 10 yıl içinde bildirilmiştir. Kalp yetmezliği sıklıkla 15 yıl veya daha fazla zamanda oluşur. Demir birikimi talasemili hastalarda gecikmiş seksüel gelişime neden olmakta kız ve erkek hastaların yarısını etkilemektedir. Ek olarak kadınlarda demir birikimi gebe kalmalarında zorluklara (olguların %25i) neden olmaktadır. Sıklıkla diabetes mellitus gelişimine yol açmaktadır. Uzun dönem sonra fazla demir kemik komplikasyonlarına neden olur. Tiroid ve paratiroid gibi önemli organlara hasar verir. Bu nedenle hastalara fazla demirin temizlenmesi için gerekli tedavi uygulanmalıdır. Aksi takdirde hastanın hem hayat kalitesini hem de süresini etkileyen çok ciddi yan etkiler oluşacaktır.

Aşırı demir nasıl zarar veriyor?

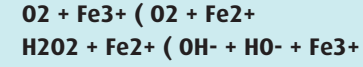
Vücutta demir biriktikçe (ister talaseminin kendisinden, ister kan transfüzyon sonrası ister her ikisinin sonucu olarak) demir esas taşıyan protein transferrin doyma noktasına gelir. Demir bağlanmamış transferrin bulamayınca bağlı olmayan demir ki vücut için çok zararlıdır kanda serbest dolaşmaya başlar. Demir dokularda depo proteinleri olan ferritin 4c veya hemosiderine bağlanarak depolanır. Bu proteinlere bağlanan demir serbest demire göre daha az zararlıdır. Bununla beraber ferritin ve hemosiderin yıkılarak yeniden serbest demir oluşmaktadır. Hasta her hangi bir nedenle hastalandığında da demir depolarından salınmaktadır.

Transferrine bağlı olmayan demir yani transferrine bağlanacak yer kalmayıp açıkta kalan demir; stabil değildir. Çok kolaylıkla negatif yük-elektron-- kazanabilir veya kaybedebilir. Eğer demir elektron kazanırsa üç değerlikli halinden --ferrik form yada 3+ demir--iki değerlikli haline --ferröz form yada 2+-- döner. Demir böyle iki ve üç değerlikleri arasında devamlı değişim yaşarsa serbest radikaller denen fazlalığında vücutta ileri derecede hasara yol açan çok zararlı maddeler oluşur. Serbest radikallerin olduğu en iyi bilinen tepkime Fenton reaksiyonu olarak bilinmekte ve şöyle basitçe özetlenebilir.

4c Ferritin molekülü



Hidroksil HO radikal oluşumu



Desferrioksamin (DFO) ya da Desferal

Vücut demiri atmada etkin olmadığı için demiri uzaklaştırmanın tek yolu demir bağlayıcı denen demir şelatörleri denen ilaçlardır. Demir ile bileşik yapıp idrar ve/veya gaitadan atılmasını sağlar. Desferrioksamin (DFO) üretime giren şelatör ilaçtır. İlk defa 1960 da üretilmiştir. 4d 1970 başlarında talasemi major tedavisinde piyasaya sunulmuştur.

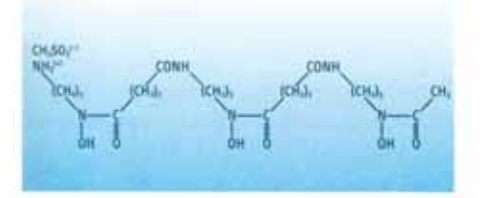
DFO iki yolla çalışmaktadır: Birinci yol yavaş olup DFO demiri bağlayarak ferrioksamin 4e denen maddeyi oluşturarak vücuttan atılımını sağlar. DFO nun ikinci rolü hızlı olup serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerinin azaltılmasıdır.

DFO vücuttaki iki ana demir kaynağının -havuzunun- demirini bağlar. Birinci havuz eritrositlerin yıkımı ile oluşan demirdir. DFO tarafından bağlanan demir havuzunun % 70 ini oluşturmaktadır olup idrar ile atılır. DFO tarafından bağlanan ikinci demir havuzu karaciğerde olup vücuttaki en büyük demir deposunu oluşturmaktadır. Karaciğerde depolanan demir iki maddenin- ferritin ve hemosiderin- karaciğer hücreleri tarafından parçalanması ile elde edilir. Hepatositlerdeki DFO demir ile bağlanır ve gaita ile atılır. DFO halen bağlı demir ile bağlanmaz.

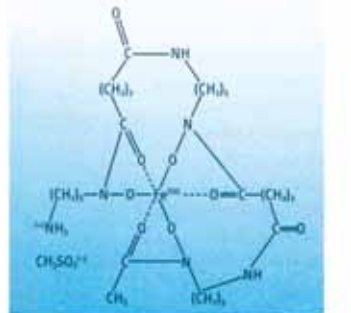
Her DFO molekülü bir atom demiri bağlayarak ferrioksamin oluşur.4e Bu demektir ki eğer DFO %100 etkili ise her gram DFO yaklaşık 93 mg demir atılımını sağlar. Bununla beraber gerçekte böyle olmaz. Etkinlik seviyesi DFO dozuna, verilmiş yoluna, demir moleküllerinin boyutuna, vücuttaki C vitamini düzeyine ve şelatör tedavisine hastanın uyum derecesine göre değişir.

Vitamin C nin rolü: Vitamin C bir redükte edici ajandır. Demirin 3+ den 2+ dönüşümünü sağlar. 2+ değerlikli demir 3+ değerlikli demire göre vücutta daha kolay hareket eder.

4d Desferalin aktif maddesi Desferrioksamin B



4e Ferrioksamin B





Ayrıca DFO gibi selatörlere çok daha kolay bağlanan demir tipidir. Bu nedenle 2+ değerlikli demir--ferröz form-"bağlanabilir " demir olarak kabul edilmektedir. 3+ değerlikli demir ise immobil demir olup karaciğer gibi organlarda ferritin yada hemosiderin şeklinde depo edilir. Bu proteinlerden demir ayrılmasını arttırmanın bir yolu DFO ile birlikte vitamin C eklenmesidir.

Uzmanlar talasemili hastaların her gün vitamin C almasını önermektedirler. İdeali DFO ile aynı anda uygulanmasıdır. Bununla beraber vitamin C eklenmesi DFO tedavisi başlanmasından birkaç hafta sonra başlanmalıdır.

Önerilen günlük vitamin C dozları 10 yaşın altındaki çocuklarda 50 mgr, daha büyük çocuklarda 100 mgr. dir. Dozlar 200mg/gün geçmemelidir. Diyetinde düzenli taze portakal suyu veya portakal olan hastalara ek olarak vitamin C desteği gerekmez. Örneğin bir büyük portakalda 75 mg vitamin C varken 100 ml taze portakal suyunda 50mg mevcuttur. Hem ilaçlar hem de destek tedavilerde dozlar mutlaka hekim kontrolü altında ayarlanmalıdır. Çok fazla vitamin C nin çok fazla demiri ayıracağı ve hastaya zararlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle DFO almayan hastalara vitamin C özellikle zararlı olabilir. Çünkü vitamin C ile ayrılan ve serbest kalan demir doku hasarına yol açar.

Demir selasyon tedavisine ne zaman başlanmalı

Talasemi majorlu hastalar düzenli kan transfüzyonu almaya başladıktan sonra hemen mutlaka DFO tedavisi başlanmalıdır. DFO yetersiz kan transfüzyonu nedeni ile oluşmuş problemleri örneğin anemi, kemik değişiklikleri, karaciğer, dalak büyüklüğü gibi problemleri çözemez. DFO hiç transfüzyon almamış yada 10 yaşın üzerinde olsalar da yetersiz transfüzyon almış hastalar yada demir yükü olduğuna dair bulguları olan hastalara verilmemelidir.

Genel kural olarak hastalar 10-20 transfüzyon aldıktan sonra yada ferritin düzeyi 1000µg/l düzeylerine çıktıktan sonra selasyon tedavisi başlanmalıdır.

Desferriksamini hazırlama, saklama ve kullanımı

DFO nun vücuttan demiri ayırabilmesi için en etkin yolun bulunması ve ilacın aşırı kullanımına bağlı toksik etkilerini en aza indirmek için çalışmalar bilim adamları ve doktorların 30 yıldan daha fazla zamanını almıştır.



DFO molekülleri büyük olduğu için gastroentestinal sistemden emilimi çok azdır. DFO uygulamanın en iyi yolu ya subkutan (deri altı) yada venden intravenöz uygulamadır. Aynı zamanda DFO çok hızla elimine olduğu için (yarı ömrü 5-10dakika) ilaç kanda sabit bir değere ulaşmak için mümkün olan en uzun sürede verilmelidir. DFO; özel olarak tasarlanmış bir pompa yoluyla deri altında--8-12 saati geçecek şekilde-haftada en az 6 gün enfüze edilmelidir. Her hasta için tam doz; hastanın yaşı, demir yükü, klinik durumuna göre hesaplanmalıdır. Genel olarak, çocuklarda ortalama doz beden ağırlığı başına 20-40mg/kg geçmemelidir. Çünkü yüksek dozlar büyümeyi geciktirecektir. Erişkinlerde standart doz 30-50mg/kg dir.

DFO hazırlanması

DFO ; 500 mg ya da 2 gramlık üniteleri olan beyaz toz formunda bir ilaçtır. Her ünite kuru beyaz tozu içeren cam şeklinde olup kullanımından önce %10 dilue edilmelidir. Örneğin 500mg lık ilaçtan %10 luk solüsyon yapabilmek için 5 ml distile su toza eklenir. (Distile su eczanelerden elde edilebilir). Tozun tamamı ile erimesi için solüsyon birkaç dakika bekletilir. Solüsyonun çalkalanmaması gerekir. Tozun erimesine yardımcı olmak için şişe elin içinde veya masa gibi bir düz yüzeyde döndürülmelidir. Toz tamamı ile çözüldükten sonra solüsyon enjektöre çekilmeli ve küçük pompaya yerleştirilmelidir. Pompa yaklaşık olarak 8-12 saate gidecek şekilde ilacın vücuda verilmesini ayarlar. Ilacın verileceği saatin ayarına göre enjektörden ilaç serbestleştirilir. Bazı çok kullanılan pompalarda ;enjektörde tıkanma olduğunda ya da ilaç bittiğinde uyarıcı ses veren sistem mevcuttur.

DFO nun saklanması

Hazırlanmış DFO solüsyonu oda ısısında (230C) de en fazla 24 saat saklanabilir. Sıcak iklim bölgelerinde hazırlanan solüsyon eğer hemen kullanılmayacaksa daha serin bir yerde örneğin buzdolabında 40C de saklanmalıdır. Solüsyon buzdolabında beş güne kadar saklanabilir. Bununla beraber, eğer solüsyon renk değiştirirse, bulanık olursa hemen imha edilmelidir.





DFO solüsyonu; kullanımından 2 saat önce buzdolabından dışarı çıkarılmalı ve vücut ısısına gelmesi için imkan verilmelidir.

DFO ayrıca bir eczacı tarafından steril şartlar altında subkutan yada intravenöz kullanım için hazırlanabilir. Önceden hazırlanan DFO 40C de 2 hafta stabil kalır. Hazırlama işlemi eczacı tarafından değil de hasta tarafından yapıldı ise solüsyon bir veya iki günden fazla bekletilmemelidir. Çünkü steril olmayabilir. Steril olmayan solüsyonun enjekte edilmesi çok zararlı olabilir.

DFO nun subkutan uygulanması

DFO yu subkutan uygulamak için ilacı içeren enjektör pompanın içine oturtulur. Deriye uygulanacak çok ince iğne ile sonlanan plastik tüple bağlantı kurulur.Daha sonra DFO deri ile kas yada yağ arasındaki boşluğa serbest bırakılır.

Yıllar geçtikçe eski modellere göre pompalar daha küçük, daha hafif hale getirilmektedir. Böylece pompalar daha az belirgin hale gelmiştir. Gün boyu giysilerin altından rahatlıkla uygulanabilmektedir. Bununla beraber çoğu hasta günlük aktivitelerini engellememesi için gece boyu pompayı kullanmak istemektedirler.

DFO nun düzenli olarak kullanımı talasemili hastaların sağlıklı bir hayat sürmesinde çok önemli rol oynar. Fakat, DFO ile demir selasyon tedavisi zor-ağırli--zaman isteyen, günlük yaşam ile zor uyuşan bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle hastalar basta olmak üzere hastayı takip eden kişiler-doktor, hemşire, ebeveynler-tedavinin daha kolay olabilmesi için yollar aramaktadırlar. Özellikle adolosanlar tedavini daha etkin olması için yapılacak çalışmaları daha da önemsemektedirler. Ayrıca DFO nun yapabileceği lokal reaksiyonlar ve diğer komplikasyonlar açısından çaba sarf edilmelidir.

DFO nun diğer verilis yolları

Yukarıda tarif edildiği üzere DFO nun subkutan uygulaması dışında ilaç birkaç değişik yoldan da verilebilir. Her birinin kendince avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

24 saat devamlı infüzyon

Bu metod DFO nun venden verilmesini kapsar. Ciddi demir yükü olan ve kardiyak komplikasyonları olan hastalarda infüze edildiği sürece diğer metodlara göre çok hızlı bir şekilde demirin toksik etkilerini azaltmaktadır.

Bununla beraber devamlı intravenöz infüzyon belirgin riskler taşımaktadır. Özellikle kateterin devamlı kalması pıhtıların oluşumuna ve enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenlerle bu metod ancak çok özel, istisna durumlarda kullanılmalıdır:

- 1. Ciddi demir yükü-Örn: sebat eden ferritin yüksekliği >2500µg/l ve/veya karaciğer demir konsantrasyonu >15µg/g/kuru karaciğer ağırlığı -Karaciğer biopsisi ile belirlenir.**
- 2. Demir yükü sonucunda oluşan kalp komplikasyonları**
- 3. Yüksek serum ferritin ve/veya karaciğer demir konsantrasyonu olan gebelik planlayan bayan hastalar**
- 4. Ferritin ve karaciğer demir birikimine bakılmaksızın kemik iliği nakli planlanan veya kronik aktif hepatiti olan hastalarda devamlı intravenöz yol demirin uzaklaştırılması için kullanılabilir.**
DFO nun devamlı intravenöz infüzyonu 50mg/kg/gün haftanın yedi günü özel büyük venlere ulaşan kalıcı kateterler ile yapılmaktadır.

Bu tip kateterler nispeten daha pahalıdır. Bu hastalar çok sıkı ve dikkatli tıbbi takip gerektirir. Bu metodun en sık görülen komplikasyonu ciddi enfeksiyonlar ve trombozdur. Antikoagulan denen özel ilaçlar pıhtılaşmayı önlemek amacıyla kullanılabilir. Enfeksiyonu önlemek amacıyla kateter çevresindeki derinin temiz tutulması için gerekli azami özen gösterilmelidir. Hastalar cilt bakımı, temizliği konusunda bilgilendirilmeli ve eğer beklenmeyen bir etki gözlemlendiğinde, döküntü, ateş, ciltte kızarıklık hassasiyet artışı olduğunda hemen tıbbi yardım alması konusunda

8-12 saatlik intravenöz infüzyon

Subkutan ve 24 saatlik uygulamalara alternatif bir diğer uygulama yolu da DFO nun 8-12 saatlik uygulanmasıdır. Subkutan uygulamada ciddi, lokalize problemler olursa bu yol kullanılabilir. Subkutan infüzyonda olduğu gibi 40-50mg/kg/gün, 8-12 saat süre ile haftada 5 günden fazla olmak üzere uygulanabilir. Bununla beraber ciddi demir yükü olan ve ek olarak kardiyak komplikasyonları olan olgularda 24 saatlik infüzyon kadar etkin bir yöntem değildir.

Intravenöz DFO kullanımı çok dikkatli olarak, özen gösterilerek ve mutlak gerekli olduğunda yapılmalıdır. Çünkü kullanılan damarlar hasarlanmakta kan transfüzyonu için uygunluğunu kaybetmekte ayrıca yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır.

Kan transfüzyonu sırasında intravenöz DFO uygulanması

Bazı tıp merkezleri hastaya kan transfüzyonu uygularken aynı zamanda da DFO da vermektedirler. Bununla beraber DFO kesinlikle direkt olarak hastaya verilen kanın içine katılmamalıdır. Çünkü kanı kontamine edebilir yada reaksiyona neden olabilir. Genel olarak hastanın transfüze edilen kanının içine bilimsel olarak zarar vermeyeceği gösterilmedikçe kesinlikle hiçbir madde eklenmemelidir.

Kan transfüzyonu sırasında DFO intravenöz vermek için ihtiyaç duyulan DFO dozu normal salinde çözülmelidir. DFO solüsyonunu taşıyan torbanın iğnesi kan torbasının y-birleştirici noktasına bağlanmalıdır. Hastaya 4 saat üzerinde sürede verilmelidir. Eğer tercih edilirse infüzyon sırasında bir pompa takılabilir. Sıklıkla DFO nun infüzyonu için gerekli süre kan transfüzyonu için gerekli olandan daha uzundur.

Kan transfüzyonları sırasında sadece DFO uygulanması-örn: Her 2-4 haftada bir-son derece sınırlı etkiye sahiptir. Bununla beraber DFO desteği yetersiz ise bu tek seçenek olabilir. Diğer taraftan bazı merkezler hastaların günlük tedavilerine ek olarak kan transfüzyonları sırasında intravenöz DFO uygulamakta böylece demir şelasyon tedavisinin etkinliğini arttırmaya çalışmaktadırlar.

DFO intramusküler uygulanması

Talasemi tedavisinde DFO ilk defa intramusküler yolla kullanılmıştır. Bununla beraber bu uygulama yolu subkutan yada intravenöz yol kadar etkin değildir.

Intramusküler su özel durumlarda halen kullanılmaktadır. Örneğin: DFO nun çok pahalı olduğu ve bu nedenle çok az dozlarda kullanılabildiği yada infüzyon pompalarının temin edilemediği ülkelerde. Diğer taraftan sunu da belirtmek gerekir ki hangi yolla alınırsa alınsın en az miktarda da olsa DFO almak hastalar için iyidir. Sonuç olarak herhangi bir alternatif yoksa DFO intramusküler kullanılabilir.

Diğer bir teknik ise 500 mg ı 5 ml distile suda eritmek ve kol veya bacak kasından uygulamaktır. Doz ikiye bölünüp, günde 2 dozda verilir. Bu yöntem de bazı araştırmacılar tarafından etkin bulunmuştur.

DFO tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Hastanın tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılacak bir yöntem karaciğer ve diğer dokularda depolanmış demirin tahmin edilmesidir.

Karaciğer çok yüksek miktarda demiri depolayabilir. Bu miktar tüm demir depolarının % 70 yada daha fazlası yaklaşık olarak 20 gramdır. Vücutta fazladan demir olunca karaciğerde depolanabilir. Eğer karaciğer dolu ise başka dokularda birikir. Demir kanda transferin denilen proteine bağlanırken karaciğer ve diğer dokularda depolanmış demir ferritin ve hemosiderin denen proteinlere bağlanır. Ferritinin ufak bir kısmı karaciğerden kaçarak kan dolaşımına karışır. Böylece demir yükünü belirlemek için kanda ferritin düzeyine bakılır.

Kanda ferritin (yada serum ferritini) normal değeri erkeklerde 250(g/l, kadınlarda 10-120(g/l dir. Kanda 1(g ferritin depolardaki 8 mgr demire karşılık gelir. Talasemi majorlu hastaların demir seviyeleri yüksek olduğu için ferritin değerlerinin de belirgin yüksek olacağı ön görülebilir.

Ferritin seviyeleri karaciğer demir depoları hakkında bilgi verirken diğer dokularda ki özellikle kalp gibi organlarda depo hakkında yeterli fikir verememektedir. Ek olarak; enflamasyon, viral yada bakteriyel enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalığı ve vitamin C eksikliğinde serum ferritin değeri etkilenmekte, demir depoları gerçeğinden yüksek veya düşük saptanmaktadır.

Bununla birlikte serum ferritin düzeyleri olası demire bağlı komplikasyonların belirlenmesinde önemli bir endektir. Örneğin seneler boyunca serum ferritin düzeyleri devamlı olarak 2500µg/l altında ise hastada kalp komplikasyonlarının görülmesi düşük olasılıktadır. Bu nedenle amaç ferritin düzeylerini 1000-2000µg/l arasında tutup, her 3 ayda bir ferritin düzeyine bakarak gerekirse tedavide ayarlama yapılmasıdır. Diğer bir önemli konu ise DFO ya bağlı toksik etkilerin ortaya çıkışını gözlemektir. Çünkü bu etkiler DFO yüksek dozlarda verildiğinde ve ferritin 1000µg/l altına düştüğünde gözlenmektedir.

Ferritin düzeylerinin DFO dozlarının ayarlanmasında kullanılması

Terapötik indeks (TI) denen formül ile hastaya verilecek ideal DFO düzeyi ferritin seviyeleri kullanılarak hesaplanır.

$$TI = \frac{\text{Ortalama günlük doz (mg/kg)}^*}{\text{Serum ferritin (mg/l)}}$$

Hedef TI değerinin her hangi bir zamanda 0.025 altında tutulmasıdır.

* DFO nun ortalama günlük dozu her tedavide uygulanan doz, haftada uygulanan total sayı ile çarpılır ve haftanın gün sayısı 7 ye bölünür.

Son yıllarda vücut demir miktarını daha sağlıklı belirleyebilmek amacıyla bir çok yeni testler geliştirilmiştir. Bu testler serum ferritini ile kombine bir şekilde çalışmakta özellikle karaciğer ve kalpte ki demir yükü hakkında daha doğru tahmin elde edilmeye çalışılmaktadır.

Karaciğer Demir Konsantrasyonu (KDK)

Karaciğer demir konsantrasyonunun ölçülebilmesi için karaciğer biopsisi denen işlemle bir parça karaciğer dokusu alınıp demir miktarı ölçülmelidir.

Karaciğer biopsisi özel bir iğne ile karına ve karaciğere girilerek yapılır. Genellikle lokal anestezi uygulanır. İşlem sırasında ultrason rehberliği tercih edilir. Demir yükünün en doğru şekilde tahmini için en az 1mg kuru ağırlık olmalı, doku örneğinde siroz yada fibrosis olmamalıdır. İnceleyecek tıp personelinin bu konuda deneyimli olması son derece önemlidir. Her ne kadar ultrason rehberliğinde hastane şartlarında yapılan karaciğer biopsisinin çok düşük komplikasyonu varsa da sonuçta girişim invaziv bir işlem olup hastaların ve/veya ebeveynlerinin tam olur desteği gereklidir.

Yapılan araştırmalar sonucunda eğer demir seviyeleri 7mg/g kuru karaciğer ağırlığının altında tutulabilirse kalp yada karaciğer hastalıkları riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. 15 mg/g dan yüksek değerlerde ise yüksek kardiyak ölüm tehlikesi mevcuttur. Bununla beraber yukarıda söz edilen karaciğer demir konsantrasyonlarının kardiyak risk açısından ne kadar gerçeği yansıttığı konusunda araştırmalar devam etmektedir. Serum ferritin söz konusu olduğunda total demir yükü özellikle de kalpte demir yükü konusunda bu tekniğin ne kadar doğruyu ifade ettiği tartışmalıdır. Son yapılan çalışmalar vücut total demir yükünü göstermede en güvenilir yöntemin karaciğer demir konsantrasyonunun 10.6mg/kg faktörü ile çarpılması ile elde edilen değer olduğunu göstermiştir.

Karaciğer biopsisi ayrıca demirin hepatositler ve kupffer hücreleri arasında dağılımı, karaciğerde inflamasyon, fibrosis yada siroz gibi hasar varlığı hakkında fikir verir.

Yeni non-invaziv metodlar; SQUID-Superconducting Quantum Interface Device- gibi demir depolarının en doğru gösterilmesi için kullanılmaktadır. SQUID; demirin konsantrasyonunu ölçmede demirin paramagnetik özelliklerini kullanmaktadır. Mutfak buzdolabının mıknatıs kuvveti kadar bir magnetik alan yaratmaktadır. İşlemden önce ultrason desteğinde rahat bir şekilde yatar pozisyonda karaciğerin yeri birkaç dakikada belirlenir. Sonra yatak SQUID aletinin altına gelecek şekilde yerleştirilir.

4f

SQUID (Karaciğer demir ölçüm sistemi)



Aletin vücuda değen tek parçası ılık su ile doldurulmuş balondur. Balon yavaşça üst abdomene yerleştirilir. Alet ölçümlerini yaparken nefesini birkaç defa 1-2 saniyelğine tutmalıdır. Altı yaşın altındaki çocukların düzgün durabilmeleri için sedatize edilmeleri gerekebilir. Obez yada 10 kilogramdan zayıf hastalar bu yöntem için uygun değillerdir. Maaalesef bu teknik çok pahalı olup her yerde ulaşılammaktadır. Şu anda Avrupa'da bes merkezde ve Kuzey Amerika'da mevcuttur. Bununla beraber eğer tedavi eden hekim mutlaka gerekli görüyorsa diğer ülkelerden hastalar bu merkezlere gidip tetkiklerini yaptırabilirler.

Demir yükünü ölçen bir diğer yöntem yine demirin paramagnetik özelliğinden faydalanarak ölçüm yapan magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemidir. Bu metotla elde edilen sonuçlar karaciğer biopsisi ile elde edilen kimyasal analiz sonuçları ile korelasyon göstermiştir. MRI in avantajı ulaşılabilme kolaylığıdır. Ayrıca MR in kalpteki demir yükünü belirlemede en faydalı yöntem olduğu gösterilmiştir.

İdrarda demir miktarı

DFO ile şelasyon tedavisinin etkinliğini göstermek için kullanılabilir bir diğer yöntem 24 saatlik idrarda demir miktarının ölçülmesidir. Bununla beraber DFO ile idrarda atılan demir miktarı günden güne değişim gösterdiği için test sınırlı klinik önem taşımaktadır.

DFO ilişkili komplikasyonlar ve bunların çözüm yolları

Lokal deri reaksiyonları

En sık görülen lokalize reaksiyon kaşıntı, kızarıklık, şişme, ağrı ve yaygın rahatsızlık hissidir. Aşağıdaki ipuçları bu tip reaksiyonların azaltılmasında yardımcı olacaktır:

1. İğneyi kan damarları yada sinirlere yakın yerlere uygulamaktan sakınmak, böylece hasar verme ve/veya kanama riskini azaltmak
2. DFO nun doğru oranlarda eritildiğinden emin olmak (500mg DFO için 5 ml su). Eğer gerek duyulursa ekstra su dilüsyon için eklenebilir.

3. Enjeksiyon için seçilen bölgeler değiştirilmelidir. Batın sıklıkla en uygun bölgedir. Bazı hastalar üst kol ve bacağa uygulamayı tercih etmektedir. Bununla beraber, lokalize reaksiyonlar her hangi bir zamanda her hangi bir bölgede gelişebilir. Bu nedenle vücudun değişik bölümlerini kullanmak önem kazanmaktadır. Zaman içinde uzun süreli kullanım ile enjeksiyon yerlerinin çevresinde şişlikler oluşmasına neden olmaktadır. Uygulama yerlerinin devamlı değiştirilmesi ile bu durum önlenebilir. Bir diğer yol ise pompayı ayarlarken hiyaluronidaz denen bir maddenin plastik enjektöre az miktar çekilmesi ve uygulanmasıdır.

4. DFO tedavisine başlamadan 30-60 dakika öncesi Emla denen topikal anestetik kremlerin uygulanması ağrıyı azaltabilir. DFO uygulamadan sonra şişme olursa etkilenen bölgeye ılık kompres uygulanabilir. Kızarıklık, hassasiyet artışı, kaşıntı yada şişme için bazı doktorlar heparin kremlerini önermektedirler.

5. Eğer DFO uygulaması çok hızlı olursa şişlik oluşabilir. Bu nedenle enfüzyon hızı kontrol altında olmalıdır.

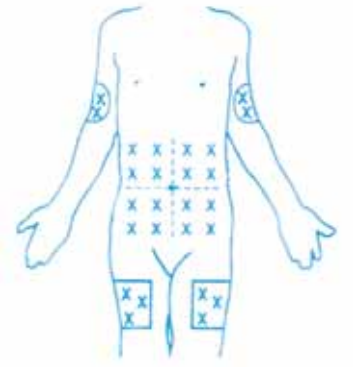
6. DFO enfüzyonu öncesi antihistaminik verilebilir yada çok ciddi olgularda 5-10 mg hidrokortizon DFO solüsyonu içine eklenebilir.

7. Piyasada değişik tipte enfüzyon pompaları bulunmaktadır. Hastalar bazen pompalarının tipini değiştirerek daha rahat edebilmektedirler. Balon pompalar en yeni tiplerdir. Bunlar eskilere göre daha küçük, hafif ve sessizdirler. Zaman kaybı azalmaktadır. Ayrıca eczacı tarafından steril olarak önceden hazırlanmış DFO kullanımı çok daha rahattır. Bu pompaların avantajları sonucunda hastalar demir şelasyon tedavisine daha sıcak bakmaktadır. Bununla beraber bu pompaların çok pahalı olması geniş çaplı kullanımını kısıtlamaktadır.

8. Hastalar değişik tipte iğneleri kullanmak istemektedirler. Bazı hastalar ufak, hafif iğneler tercih etmektedirler. Bunlar 25 gauge yada daha ufak kelebek set denen iğneler olup deri yüzeyine 45 derece açı ile uygulanmaktadır. Bazı hastalar ise deriye dik olarak uygulanıp özel bantlar ile tesbit edilen iğneleri tercih etmektedirler.

DFO ilişkili reaksiyonlar eğer yukarıda ki belirtilen metodlar ile engellenemezse DFO ya intra venöz yolla verilebilir yada alternatif selatörler gündeme gelebilir.

İnfüzyon yerleri



DFO ya ciddi alerji

DFO ya karşı ciddi alerji nadirdir. Semptomlar genel olarak kendini kötü hissetme, baş dönmesi, yaygın kızarıklık yada şişme ve nefes almada zorluk, ateş, kas ağrıları şeklindedir. Eğer bu semptomlar gözleniyorsa DFO uygulaması durdurulmalıdır.

Bu genel reaksiyonlar DFO tedavisinin başlamasından hemen sonra görülmeye eğilimindedir. Bununla beraber düzenli tedavi alan hastalar gelişmekte olan semptomları fark edeceklerdir. Her hangi bir olguda ciddi alerji görüldüğünde desensitizasyon denen yöntem ile tedavi edilmelidir. DFO ufak miktarlar ile başlanarak hidrokortizon desteğinde giderek artan dozda artırılarak uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemi çok yakın tıbbi gözlem gerektirmektedir. Semptomlar ortadan kaybolana kadar tekrar edilerek sonuçta başarılı olunmaktadır. Eğer bu tedavi ile başarısız olunursa hastaların DFO kullanması durdurulmalı alternatif selasyon yolları -deferipron gibi- denenmelidir.

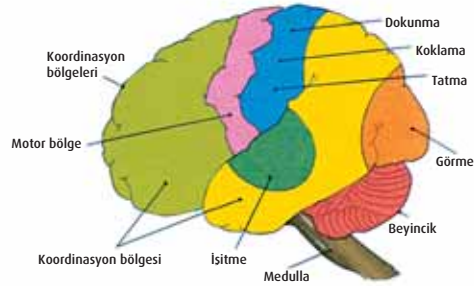
DFO nun yanlış kullanımına bağlı komplikasyonlar

Aşağıda belirtilen komplikasyonlar esas olarak genç hastalarda yüksek dozlarda DFO kullanımı ve ferritini düşük yani demir yükü az olan hastalara uygulanımı sonucu oluşmaktadır.

* Duyma problemi (ototoksosite) Kulak çınlaması, özellikle yüksek frekanslı seslere karşı işitme kaybı

* Görme problemleri (okuler toksisite) Gece körlüğü, görmeye kısıtlanma, renkli görmeye bozulma, katarakt, diğer göz bozuklukları

4g Beynin görev yerleri



Eğer DFO dolaşımında demire bağlanmadan dolaşırsa yüksek dozlarda kullanıldığında görme ve duymada problemlere neden olmaktadır. Bununla beraber diabetes mellitusu olan yada psikotropik ilaç kullanan hastalar uygun dozda DFO alsalar dahi bu komplikasyonların gelişme riski mevcuttur. Çünkü mevcut durumlar DFO nun santral sinir sistemine ulaşmasının artışına neden olur.

Eğer görme ve/veya duyma problemi gelişirse belli bir zaman için DFO kesilmelidir. Komplikasyon ortadan kalktığı yada düzeldikçe düşük dozlarda ilaç yeniden başlanmalıdır. Bu komplikasyonlar erken tanınır ve gerekli önlemler alınır geri döndürülebilir. Bu nedenle DFO alan hastaların muayenelerinin özellikle audiometrik (kulakla ilgili) ve oftalmolojik (gözle ilgili) dahil olmak üzere düzenli yapılması çok önem kazanmaktadır.

Büyümede yavaşlama ve kemik (iskelet) değişiklikleri: Ferritini düşük hastalara yüksek dozda DFO uygulanırsa büyüme gecikebilir. Risk faktörleri tedaviye 3 yaşından önce başlaması ve önerilen dozdan -çok küçük çocuklarda > 35mg/kg -yüksek verilmesidir. Dozların azaltılması büyüme gelişimini hemen DFO öncesi seviyelerine getirir. DFO nun büyüme üzerindeki etkisi kollar yada vücudun kısa kalmasıdır. Bu etki kemik veya eklemlerde metafizlerde displazi sonucu olup X-ray filmler ile saptanır. Demir birikimi gibi diğer faktörler de talasemide büyümeyi etkiler. Bununla beraber yüksek DFO dozuna bağlı büyüme geriliği olduğunu tanımak zor değildir. Bu hastaların büyüme hormonuna yanıt vermeyeceğini unutmamak gerekir. Bu tip değişiklikleri olan hastalar düzenli kontrol edilmelidirler çünkü bunlar geri dönüşümsüzdür.

Yersinia enterokolitika ile enfeksiyon: DFO kullanımı ile yersinia enterokolitika denen bakteri ile enfeksiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Bakteri, parazit ve diğer patojenler gibi tüm canlılar büyüebilmek için demire ihtiyaç duyarlar. Demiri elde edebilmek için çoğunun özel yapısı mevcuttur. Bununla beraber yersinia kendi kendine demir elde edebilme yeteneğinde değildir. Aksine ferriksamin reseptörlerine bağımlıdır. Ferriksamin demir DFO ya bağlandıktan sonra oluşan komplekstir. DFO demirin doğal olarak taşıdığı moleküldür. Buna siderofor denir. (Latince sidero demir, for taşıma) Sonuçta DFO yersiniaya demir sağlayarak onun büyümesine imkan verir. Demir yükü olan hastalarda Yersinia enfeksiyonları son derece ciddi olmaktadır. Eğer DFO uygulanmaya başladıktan sonra risk daha da artmaktadır. Bu nedenle yersinia enfeksiyonlarının hızla tanınması ve uygun antibiyotiklerle tedavisi çok önem kazanmaktadır. Enfeksiyon semptomları karın ağrısı, ishal,

eklem ağrıları, ates yada boğaz ağrısı olabilir. Eğer bu semptomlar gözlenirse DFO kesilmeli ve bulgular ortadan kalkana ve antibiotik tedavisi sona erene kadar kadar başlanmamalıdır. DFO kullanımı ile ilişkili olabilecek klebsiella yada mantar enfeksiyonları bildirilmiştir.

Ancak yersinia gibi sıklıkla bildirilmemiştir. Hastalar sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Açıklanamayan ates olduğunda mutlaka tıbbi yardım almaları gerekliliği hastalara vurgulanmalıdır. Böyle bir durum olduğunda kesin tanı konana kadar DFO kullanımı durdurulmalıdır.

DFO ile ilişkili nadir komplikasyonlar: DFO çok hızlı infüze edilmemelidir. Çünkü aniden kızarma, kan basıncının düşmesi (hipotansiyon), kalp hızının (taşikardi) artması hatta şok gelişebilir. Böbrek hasarı ve ciddi solunum problemleri (ARDS Erişkin solunum sıkıntısı sendromu) DFO yüksek dozda intravenöz yolla 10mg/kg/saatte veya daha fazla dozda verildiğinde gözlenir.

Gebelik

Zamanımıza kadar yapılan çalışmalar halen gebelik sırasında DFO nun güvenilirliği konusu netleşmemiştir. Şu an için demir selasyonu ihtiyacı olan gebelerin ilk üç aylarında DFO kullanmaması önerilmelidir. Yüksek oranda demir yükü olan yada ciddi kalp problemleri olan gebeler gebeliğin daha ileri evrelerinde düşük dozda 20-30mg/kg/gün ile belirgin yan etki olmadan kullanılabilir. DFO tedavisi emzirme döneminde tekrar başlanmalıdır.

Desferrioksamin tedavisi ile uyum

DFO kullanımına bağlı ağrı ve diğer komplikasyonlar açısından hastalar her konuda tedavileri için desteklenmelidir. Doktorlar, hemşireler, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları gibi profesyoneller aile bireyleri ile dayanışma içinde hastalara DFO tedavisinin devamı için umut vermeli teşvik etmelidirler.



DFO tedavisi zor, zaman isteyen, ağrılı ve pahalı ve hayat boyu devam edecek bir tedavidir. Her ne kadar DFO tedavisi hayat kurtarmakla birlikte ani bir fayda sağlamaz. Örneğin bir kan transfüzyonundan sonra rahatlama olmaktadır ancak DFO nun faydaları uzun dönemde demir yükünün zararlı etkileri önlenince ortaya çıkacaktır. DFO nun faydalı etkileri hemen belirmediği için çoğu hasta demir yüküne ait problemleri yaşar. Hatta gelişmiş

ülkelerde dahi DFO ya çok rahatlıkla ulaşılabilmesine karşın tedavinin uygulanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Hastalar adolosan ve erişkin döneme geçtikçe günlük fizik, mesleki, sosyal ve şahsi aktivitelerini kısıtlayacak bu tedavide sorunlar yaşanmaya başlar.

Gelişmekte olan ülkelerde düşük survival hızları genellikle ilaca ve pompalara ulaşmada zorluklara bağlı iken gelişmiş ülkelerde tedaviye uyumdaki yetersizliğe bağlıdır. Fakat her ne kadar hastalara tedavileri, pompaları temin edilse, uyumları sağlansa da hastalar her zaman ulusal talasemi dernekleri, tıbbi personel, ebeveynler ve diğer hastalar tarafından yardıma ve tesviğe ihtiyaç duyarlar. TIF destek açısından çok önemli bir kaynaktır. Hükümetlerin tedavileri desteklemesi ve korunma programlarının geliştirilmesinde rol oynamaktadır.

Demir selasyonunda diğer ilaçlar

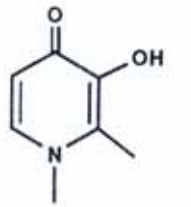
Deferipron (1.2 dimetil-3-hidroksipirid-4-bir,L1)

Deferipron ya da L1 diğer haplar gibi ağızdan alınan bir ilaçtır. Bilim adamları gelişimin erken evrelerinde uzun dönem anlaşmaya varamamışlardır. İlacın uzun dönem güvenilirliği ve hayvanlar üzerinde ki yan etki çalışmalarının yetersizliği ruhsat alımında gecikmelere neden olmuştur. Deferipron 1995 de Hindistan'da ilk defa ruhsat almıştır.



4h

L1 Molekülü



Özellikle toksisite nedeniyle DFO verilemeyen yada önerilen dozda ilacın uygulanamadığı hastalarda kullanılmıştır. 2000 de Avrupa'da da özel izin ile yada 'istisna durumlar' başlığı altında uygulanmaya başlanmıştır. Deferipron Avrupa'da Nisan 2002 de Apotex firmasının sorumluluğunda piyasa sunulmuştur. Bununla beraber Amerika Birleşik Devletlerinde FDA onayı halen alınmamıştır. Avrupa Topluluğunun sağladığı onay ile deferipron yalnızca DFO kullanamayan veya DFO nun etkisiz olduğu gösterilmiş hastalarda kullanılabilir.

Zaman ile Avrupa ve Amerika'da deferipron kullanılarak kontrollü çalışmalar başlanmıştır. İlaç 1990lardan beri gelişme içinde olan firma tarafından olası yan etki ve etkinlik çalışmaları amacıyla sağlanmıştır. Esas Hindistan'da olmak üzere bazı gelişmekte olan ülkelerde deferipron yasal izninden çok önce kullanılmıştır. Bir çok sebeple ilacın kullanımı klinik çalışmaların dışında kalmıştır. Çünkü alternatifi olan DFO çok pahalı olup hastaların buna ulaşımı çok güçtür. Ayrıca Hindistan'da yerel üreticiler tarafından ilaç nispeten ucuz satılmaktadır.

Deferipron (L1) nasıl çalışır?

Üç molekül L1 bir demir atomu bağlayarak kompleks oluşturur. Bu kompleks idrar ile atılır. DFO gibi gaita ile atılmaz. Molekül ağırlığı küçük olduğu için deferipron mideden hızla absorbe olarak 45-60 dakika içinde kanda yüksek konsantrasyona ulaşır. DFO ya göre daha yavaş olarak kandan temizlenir. Örneğin çoğu hastanın kanında uzun süre aktif kalır. İlaç alımından sonra 5-6 saat içinde %90 serbest ilaç olarak bulunur.

Deferipron (L1) kullanımı

Çoğu hastaya hastanın kilosu başına 75mg L1 ,3 doza bölünerek önerilmektedir. Bu doz ve şekilde L1 verme ile DFO nun demiri ayırma etkisinin % 65i oranında etki sağlanabilmektedir. (1a) Ferritin düzeyi çok yüksek olan ve daha önce DFO yu iyi kullanamamış olan hastalar ferritini 2500µg/L düşük olanlara göre L1 tedavisinden en büyük faydayı görmekteyler.

Deferipron ve DFO birlikte kullanımı

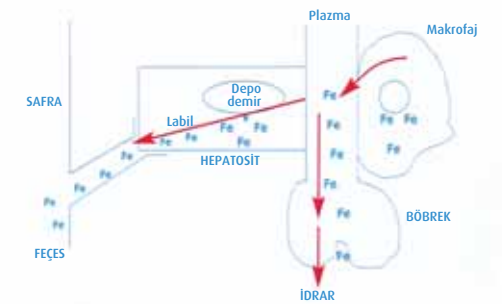
Son yıllarda yapılan bir çalışma sonucunda L1 ile DFO nun kombine edilmesi atılacak demirin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Çünkü iki ilaç vücudun değişik yerlerinden demiri ayırmaktadır. Çalışmada ferritin düzeyleri birbirine benzer 2 grup alındı. Bir gruba DFO, diğerine L1 verildi. Kalbin MRI görüntüleri iki grup arasında karşılaştırıldı. DFO ya göre kalpten demiri ayıklamada deferipron daha etkili iken karaciğerden ayırmada DFO daha etkin bulunmuştur.

Yukarıdaki bulgular araştırmacıları kalpten daha fazla demir ayırabilmek amacıyla DFO ile L1 kombinasyonu fikrine götürmüştür. Ufak hasta grupları ile yapılan çalışmalarda hastanın yiyecek ve kan transfüzyonu ile vücuda giren demir ile idrar ve gaitada ne kadar demir atılmakta olduğu hesaplanmıştır. Sonuçta her iki ilacın birlikte verilmesi ile dışarı atılan demir daha fazla olmuştur. (2)

L1 ve DFO nun kombine edilmesi çalışmasının öncül sonuçları göstermektedir ki deferipron daha küçük moleküldür. Hücrelere daha kolay ve hızla girebilmektedir. DFO molekülü büyük olduğu ve yavaş hareket ettiği için bu bölgelere ulaşamamaktadır. Deferipron bu nedenle hücrelerin içine girer ve demiri bağlar. Böylece daha stabil selatör olan DFO hazır hale getirir. Bu yolla idrar yada gaitadan atılır. Bununla beraber deferipron ve DFO değişik yollarla etkili olduğu bilirse de demiri ayıklamada kesin mekanizma halen aydınlatılmamıştır.

Son yıllarda L1 ve DFO ile ilgili değişik protokoller Avrupa'daki tıp merkezleri tarafından uygulanır hale gelmiştir.

4j Tasıma etkisi



İki ilacın birlikte kullanımı ile belirgin bir yan etki gözlenmeksizin en azında bir yıl veya daha fazla verilmesi sonucunda etkinlikte belirgin artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar ilaçları daha uzun kullanılabilirliği konusunda çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Böylece ilaçların aynı anda birlikte, arka arkaya yada değişimli olarak kullanımı ile hangisinin daha faydalı olacağı sorularının yanıtları alınabilecektir.

L1 in yan etkileri

L1 in istenmeyen en ciddi yan etkisi lökositlerde özellikle nötrofillerde sayısal azalma olmasıdır. Bu hücreler vücudun enfeksiyonlara karşı önemli rol oynayan hücrelerdir.

Nötrofillerde orta derecede düşme (500-1500/mm³) nötropeni, 500/mm³ olunca agranulositoz olarak kabul edilir. L1 etkinliği üzerindeki çalışmalar nötropeninin daha sık görüldüğü, agranulositozun ise çok az olguda izlendiğini göstermiştir. Bununla beraber deferipronun kesilmesi ile bu etki geri dönebilir. Bu nedenle L1 kullanan hastaların lökosit sayımları ve formül lökositlerin en az 2-3 haftalık aralıklarla yapılması gerekir. Eğer hastalarda enfeksiyona ait bulgular ortaya çıkarsa kontroller daha sık yapılmalıdır. Enfeksiyonun ilk bulgusu ateş, boğaz ağrısı gelişirse L1 hemen kesilmeli ve tam kan sayımı yapılmalı, uygun antibiyotik başlanmalıdır. Çoğu vakada beyaz küre sayıları normale döner ve deferipron yeniden başlanabilir. Ancak L1 tedavisi beyaz küre sayısının 3000/mm³, nötrofil sayısının 1000/mm³ ve trombosit sayısının 100000/mm³ ve üzeri olmasından sonra yeniden başlanması önerilmektedir. Bu yan etkilerin ışığı altında L1 reçete etmeden önce hepatit B ve/veya C ile enfekte; interferon tedavisine aday talasemili hastalara azami özen gösterilmelidir.

Deferipronun diğer yan etkileri

1. L1 kullanan bazı hastalarda eklemlerde özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı ve şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma olmaktadır. Eklemlerde şişme; yüksek ferritin değeri olup yüksek dozda (75/mg/kg/gün daha yüksek) L1 alan hastalarda görülmektedir. Her ne kadar bu yan etkinin oluşum mekanizması tam anlaşılammışsa da L1 ile başka havuzlardan eklemlere demirin yer değiştirmesi sonucu oluşan enflamasyon ile oluştuğu söylenebilir. Doz azaltılması yada ilacın tamamen kesilmesi bu yan etkiyi geri döndürecektir. Eklem ağrıları için ağrı kesiciler önerilebilir. Eğer analjezikler ve/veya L1 dozunun azaltılması semptomlarda düzelmeye sağlamazsa hastanın tümüyle ilaçları kesmesi gerekmez. Bununla beraber eğer eklem ağrısına şişlik eşlik ederse hastalara ilacı kesmesi önerilmelidir. Daha sonra ufak dozlarla ilaç yeniden başlanabilir. Ancak hasta çok sıkı takip edilmelidir. Çünkü eklemlerde ağrı ve şişme yeniden oluşabilir.

2. Bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal ve karın ağrısı L1 kullanan hastalarda gözlenebilir. Semptomlar sıklıkla hafif olup tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Antiasitler ve antiemetikler genellikle semptomları azaltır. Ek olarak L1 yiyecek ile alınırsa bulantı azalır.

3. L1 kullanan hastalarda çinko eksikliği gelişebilir. Çinko; cildin gelişimi ve büyüme gibi birçok fonksiyonda gerekli bir madde olup L1 demiri olduğu gibi çinkoyu da bağlamaktadır. Özellikle diabet riski olan hastalarda çinko düzeylerinde düşme gözlenmektedir. Bu problem L1 alan hastalara çinko verilmesi ile aşılabılır. L1 tedavisi ile gelişim için gerekli başka maddelerin de azalması oluyor mu kontrol edilmelidir. Talasemi majorlu hastaların demir selasyon tedavisinde hedef yalnızca zararlı, toksik, fazla demirin vücudu terk etmesi ancak yararlı metallerin kalmasıdır.

4. Karaciğer toksisitesi: çok merkezli bir çalışma sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde ALT de yükselme şeklinde gözlenmektedir. Geçici olup sıklıkla Hepatit C li hastalarda izlenmektedir, karaciğer fonksiyonlarında dalgalanma olan az bir hasta grubunda L1 kesmek gerekir. Bir çalışmaya göre DFO ya göre L1 kullanan hastalarda karaciğer fibrosisi daha hızlı gelişebilir (4). Ancak İtalya'dan 56 talasemili hastanın karaciğer biopsilerini 3 bağımsız patolojici incelemiş ve fibrosis gelişimini destekler bulgu saptamamışlardır (5). Bununla beraber bu konunun aydınlatılması için prospektif çalışmalar yürütülmelidir. L1 tedavisi ile oluşan yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi çoğu çalışmada %13-30 olarak bildirilmiştir(7).

Deferipron etkinliği

L1 ilacının etkinliğini gözlemek ve yan etkilerini kontrol edebilmek amacıyla şu aşamaların adım adım geçilmesi gerekir.

1. Her 3 ayda bir ferritin ölçülmelidir.
2. Her hafta yada en az 2-3 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır.
3. Her 3 ayda bir 24 saatlik idrar tetkiki yapılmalıdır. Özellikle L1 da önemlidir çünkü DFO ya göre L1 tüm demiri idrar yolu ile atar.
4. Ayda bir karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır.
5. 3-6 ayda bir çinko düzeylerine bakılmalıdır.

Hastanın klinik durumunu en iyi bilen hekim testlerin aralıklarını belirlemelidir. Mümkün olduğu oranda karaciğer biopsisi (a), SQUID kullanımı (b), MRI (c) karaciğer (a+b) ve kalp (c) demir içeriği hakkında en doğru fikri verir.

Son 15 yıl içinde L1 etkinliği ve güvenilirliği konusunda veriler toplanmaya başlanmıştır.

Bu verilerin özeti şöyledir (6).

* Deferipron bazı hastalarda serum ferritinini ve demir konsantrasyonunu düşürmektedir. İlaç 4 yıl veya daha fazla güvenle verilebilir. İdrarla atılan demir miktarı artırılabilir.

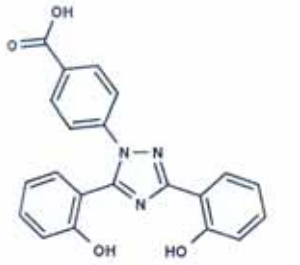
1. Deferipron dozunu 75/mg/kg/gün dozu arttırmak
2. Deferipron tedavisine DFO eklemek.

Tüm bilim adamları talasemi tedavisinde ilacın yüksek dozda kullanımı yada DFO ile kombine edilmesi ile oluşabilecek etkilerin belirlenebilmesi için ileri çalışmaların yapılması konusunda hem fikirdirler. Böylece kullanılacak hasta profili daha aydınlanmış olacaktır. Maalesef hem deferipron hem de DFO gelişmekte olan ülkelerde fiyatları nedeniyle gerçek yerini bulamamaktadır.

Demir atılımında yeni ilaçlar

Oral şelatör olarak yeni ilaçlar araştırılmaktadır. DFO yu üreten Novartis firmasının ürettiği ICL670 denen ilaç şu an insanlarda çalışmaya başlamıştır. İlacın güvenilirliği, etkinliği ve uygun dozları belirlenmiş olup insanlarda çalışmaları faz III aşamasındadır. 2002 sonuçları çok umut vericidir. 20 mg/kg/gün kullanımı ile karaciğerden demir atılımı DFO nun 40mg/kg/gün dozu ile aynı etkinliğe sahiptir. 2005 yılı itibarıyla ilacın Avrupa ve Amerika'da kullanım onayı olacaktır (8). Talasemili hastaların tedavi seçeneklerinin iyileştirilebilmesi için yeni oral aktif ilaçların çıkması umut edilmektedir.

4k ICL670A Molekül



BÖLÜM 5

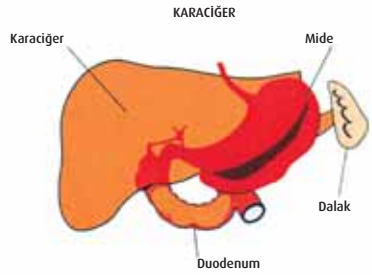
TALASEMİ İLE İLGİLİ MEDİKAL SORUNLAR VE TEDAVİSİ

Talasemi major tedavisi son yirmi yılda dramatik bir gelişme göstermiştir. Özellikle batı ülkelerinde olmak üzere hastaların yaşam süreleri ve yaşam kalitelerinde ciddi iyileşme görülmüştür. Buna rağmen halen talasemi major hastalarının bir kısmında, yetersiz kan transfüzyon tedavisi, kan ve kan ürünlerinin güvenilirliğinin düşük olması veya desferrioksamine tedavisinin yetersiz kullanımı gibi hastalığa yada yetersiz veya düşük kaliteli tedaviye bağlı problemlerle karşılaşmaktadır.

Hipersplenizm

Bir çok talasemi major hastası dalak ile ilgili komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Normalde dalak 20-30 ml kırmızı kan hücresi içermektedir. Oysaki yetersiz transfüzyon alan, sürekli olarak orta dereceden ciddi dereceye anemisi mevcut olan hastalarda, dalak 1000 ml veya daha üzerinde kan bulundurabilir. Sebebi dalağın ekstra medüller eritropoez görevine bağlı olarak kırmızı kan hücresi sentezlemesidir. Ekstramedüller eritropoez vücudun anemi ile mücadelesi esnasında kırmızı kan hücrelerinin normal üretim yeri olan kemik iliği dışındaki organlarda üretilmesine denir.

Dalağın vücuda giren bakteri parazit gibi mikropları süzerek vücudu enfeksiyonlardan korumak gibi görevleri vardır. (5b) Bunun yanında ömürleri tükenmiş olan kırmızı kan hücrelerini yıkarak hemoglobini globulin ve demir parçalarına ayırarak tekrar kullanılabilir hale getirmekte bir diğer görevidir. Talasemi major hastalarında bu döngü işlememekte, bunun yerine demir ya dalakta depolanmakta veya kan dolaşımına salınarak tekrar dalağa transfer edilmektedir. Talasemi hastalarında ayrıca kırmızı kan hücreleri anormal şekillidir ve dalaktan geçerken dalağa yapışıp kalmaktadır. Sonuç olarak dalak gitgide büyür ve beraberinde karnıda büyütür.



Hastalıkla mücadele eden dalak hiperaktif hale gelir ve buna hipersplenizm denir. Dalak hastalık nedeniyle transfüzyon yapılan kırmızı kan hücrelerini de yıkar, bunların sonucunda hasta her kan transfüzyon sonrası daha fazlasına ihtiyaç duyar ve anemi ile mücadelede transfüzyon yetersiz hale gelir. Yanı sıra hiperaktif bir dalak sadece kırmızı kan hücrelerini değil beraberinde beyaz kan hücreleri ve trombositleri de yıkar.

Hipersplenizm önlenemezse, dalak vücuda zararlı hale gelmeye başlar ve bu dönemde dalağın ameliyat ile alınması gerekir, bu işleme splenektomi denir. Splenektomi talasemi hastalığını tedavi etmez sadece büyük bir dalağın ortaya çıkardığı sorunları çözümler. Dalağın ameliyat yoluyla alınmasına karar vermeden önce bazı faktörlerin dikkatlice gözden geçirilmesi gerekir.

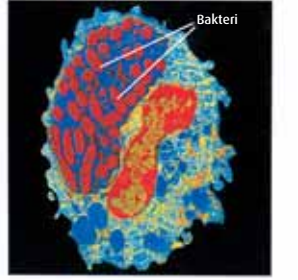
Bu faktörleri şöylece sıralayabiliriz:

1. Dalak 6 cm'den uzun olmalı veya karında rahatsızlığa neden olmalı
2. Diğer talasemi komplikasyonları olmaksızın hastanın transfüzyon ihtiyacı artması: transfüzyon ihtiyacının 1,5 kat artması veya 200-220ml/kg/yıldan daha fazla kan transfüzyonu ile ortalama hemoglobin seviyesinin sağlanması
3. Hastanın yaşının 5'ten büyük olması. Daha önceden de vurgulandığı gibi dalak vücuda enfeksiyonlardan koruyan önemli bir organdır. Dalağın alınması hastanın ciddi enfeksiyonlarla karşılaşma riskini artırmaktadır. 5 yaşından küçük çocuklarda immün sistemde yeterince gelişmediğinden bu risk ciddi derecede artmaktadır. Splenektomi önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olarak düşünülmekte ve eskiden belirtildiği kadar tehlike arz etmemektedir ve ek olarak parsiyel splenektomi ve embolizasyon teknikleri gelişmiştir ve bu yöntemlerle immün fonksiyonlar korunabilmektedir.

Splenektomi ve enfeksiyonlar

Splenektomiyi takiben en önemli risk ciddi enfeksiyonlarla karşı karşıya kalmaktır. Splenektomili hastalarda en ufak bir enfeksiyon bile ölümcül olabilecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilir.

5b Bakteri Dolu fagosit



Bakteri tespit etmiş bir nötrofil



Bu enfeksiyonlar genellikle streptokokal enfeksiyonlar veya menenjitlerdir. 5 yaşından küçük hastalarda bu risk daha yüksektir. 2 yaşın altındaki hastalarda ise bu risk çok daha fazla artabilmektedir. Özellikle splenektomiden sonraki 1-4 yılda olmak üzere hastalar hayatları boyunca enfeksiyonlara karşı daha yüksek risk taşımaktadır.

Splenektomili hastalarda enfeksiyon riskini azaltmaya yönelik başlıca uygulamalar şöyle sıralanabilir.

1. Immünoprofilaksi: Pnömonokok, heamofilus influenza ve meningokok aşılı ile aşılama: Ameliyat yapılmadan 2 hafta önce aşılama yapılmalı ve tavsiye edilen dönemlerde dozları tekrarlanmalıdır.

2. Kemoprofilaksi: Antibiyotikler özellikle oral penisilin preparatları, 2 yaşından küçüklerde 125 mg bid, 2 yaşından büyüklerde 250 mg bid olacak şekilde kullanılmalıdır; fakat hastanın penisilin kullanmasında bir sorun varsa diğer antibiyotiklerde kullanılabilir. Antibiyotik kullanma süresi klinikten kliniğe değişiklik göstermektedir, örneğin bazı uzmanlar antibiyotik kullanımını 18 yaşına kadar bazıları ömür boyu, bazıları ise splenektomiyi takiben 2 yıl boyunca kullanmayı tavsiye etmektedir. Hastalar enfeksiyon riskini değerlendirmek amaçlı yakından takip edilmelidir.

3. Eğitim: Hastalar ve aileleri enfeksiyon belirtileri açısından eğitilmeli, yurt dışına gidecek olan hastalar seyahat öncesi gidecekleri yerde sık görülen enfeksiyonlar açısından kemoprofilaksi yapılması gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir.

4. Trombosit sayısının yükselmesi açısından yakın takip gerekir. Özellikle trombosit sayısının 800.000/mm³ üzerine çıkması halinde 50-100mg aspirinin günlük kullanımı trombosit sayısını normale gelinceye kadar tavsiye edilir.

Splenomegali ve hipersplenizm önlenmesi açısından Hb seviyelerinin 9-10g/dl üstünde tutularak dalağı korumaya almak gerekir.

Böylece dalağın büyümesi geciktirilebilir, dahası önenebilir. Dalak boyutlarını normal sınırlarda tutmak ayrıca kan transfüzyon ihtiyacını minimalde tutmak açısından da önemlidir.

Kalp ve Endokrin komplikasyonlar

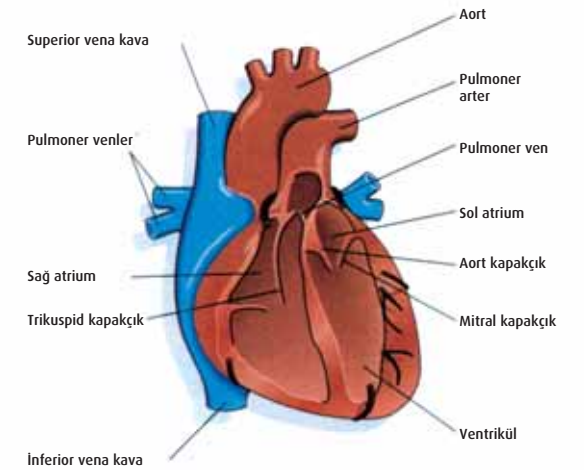
Genellikle aşırı demir yüklenmesine ikincil olarak talasemi major hastaları sıklıkla kalp, karaciğer ve endokrin organlarla ilgili problemler yaşarlar. Kalpten farklı olarak yetersiz veya az kan transfüzyonu yapılan hastalarda nadiren karaciğer ve endokrin organların fonksiyon problemi yaşanır. Çünkü endokrin problemler çoğunlukla kan transfüzyonları ve beraberinde yetersiz demir selasyon tedavisi alan hastalarda görülür ve yetersiz transfüzyon alan hastalar bu komplikasyonların gelişmesine zaman kalmadan ölürlür.

Fazla demir alımının sonuçları;

Kalp	: Biventriküler yetmezlik, Aritmiler
Pitüiter bez	: Hipogonadotropik hipogonadizm, Osteoporoz
Endokrin bez	: Diabet, Hipotiroidi, hipoparatiroidi
Karaciğer	: Fibrozis, siroz, özellikle aktif hepatit C durumunda

Kalp Komplikasyonları

Kalp komplikasyonları transfüzyonu yetersiz yapılan hastalarda siktir. Bu hastalarda kronik anemi varlığında kalpte artan demir yükü sonucu kalp zorlanır ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Transfüzyon yapılmayan veya az yapılan hastalar yirmili yaşlara ulaşamazlar ve bu hastalarda ölümün en sık nedeni olarak kalp rahatsızlıkları karşımıza çıkar.



Yeterli transfüzyon alan hastalarda Desferoksamin rejimi doğru ve yeterli uygulanmazsa veya hastalar desferoksamin temininde güçlüklerle karşılaşılırsa demir yüklenmesine bağlı kalp sorunları ile karşılaşabilirler. Daha önceden de belirtildiği gibi, kan transfüzyonları ile vücutta önemli derecede demir yükü oluşur, ve çeşitli organlarda depo edilir. Kalpte biriken ekstra demir yükü kalbin fonksiyonlarını azaltır ve enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı daha hassas hale getirir. Sonuç olarak kalp kası gücünü kaybeder, kalbin vücuda kan pompalama miktarı kısıtlanır. Yeterli transfüzyona rağmen yetersiz selasyon yapılan hastalar yirmili yaşlara ulaşmadan ölürlür.

Kalbin perikardı, miyokardı, kapakları ve iletici sistemi gibi parçaları aşırı demir yükünden etkilenebilir. Kalbin her bir parçası aşırı demir yükü sonucu farklı fonksiyon bozukluklarına yol açar, (aritmiler) kalp atım hızı bozuklukları, kalp kasının gevşeme kusurları, (diastolik disfonksiyon), pompa gücünün azalması (sistolik disfonksiyon), dokularda sıvı birikmesi (plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, asit, periferik ödem) ve kalp yetmezliğinin diğer belirtileri ortaya çıkabilir.

Aynı zamanda aşırı demir yükünün sonucu olarak hiçbir semptom olmadan ciddi kardiyak hastalıklarda gelişebilir. Çarpıntı, senkop, nefes darlığı, mide üzerinde ağrı, egzersiz esnasında kolayca yorulma, bacaklarda şişlik gibi semptomların varlığı açısından talasemi major teşhisi konulduğu andan itibaren yakın takip altına alınmalı, ve kalp komplikasyonları gelişmeden önlem alınmalıdır. Çünkü bu semptomlar geliştiği esnada kalp hastalığı çoktan ileri düzeye gelmiş olabilir. Fakat kalp hastalığı gelişse dahi etkin selasyon tedavisi ile kalbin fonksiyonları tekrar normal düzeylere getirilebilir.

Kalp fonksiyonlarının monitorizasyonu

Talasemi hastaları senede en az bir kere tam bir kardiyolojik değerlendirmeden geçmelidir. Eğer kardiyolojik problemleri varsa bu sayı daha da artırılabilir.

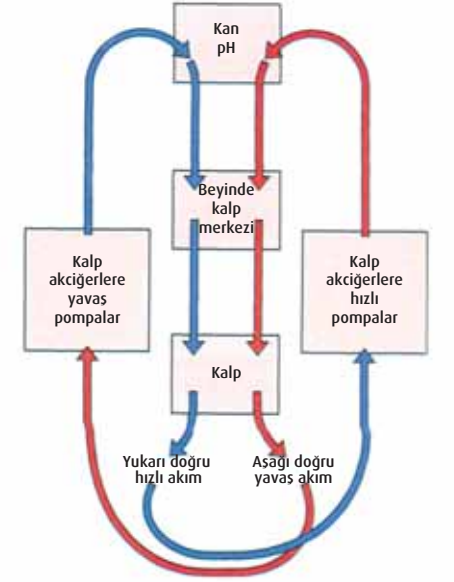
Yıllık muayenede yapılması gereken testleri şöyle sıralayabiliriz:

- Öykü (tüm semptomların detaylı olarak tanımlanması) ve fizik muayene
- **Akcığer filmi:** Kalbi değerlendirmek amaçlı çok daha teknolojik metodlar mevcut olsa da hem bu metodların uygulanamayacağı göz önünde tutularak hem de akciğer filminin tek başına bize kalp, kalp büyüklüğü, akciğerler hakkında değerli bilgiler vermesi açısından, aynı zamanda herhangi bir ekstra medüller kitle hakkında uyarıcı olmasından günümüzde hala önemini korumaktadır.
- **EKG (elektrokardiogram):** Özellikle beraberinde egzersiz yapılırken değerlendirilirse aritmiler ve kalp odalarının fonksiyonunu değerlendirmek açısından önemlidir.
- **24 saat EKG:** Holter (24 saatlik kalp fonksiyonlarını değerlendirilmesi) kısa EKG kayıtlarıyla gösterilemeyen patolojileri değerlendirmek amaçlı kullanılabilir bir yöntemdir.
- **Ekokardiyogram:** Kalp odalarının büyüklüklerinin değerlendirilmesinde ve kalbin her bölümünün fonksiyonlarının değerlendirilmesinde başvurulabilir.
- **MUGA SCAN:** Kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan radyoizotop incelemesidir. Egzersiz yaparken daha doğru bilgi edinilmesine rağmen, hasta istirahat halindeyken değerlendirme tercih edilmelidir..

Kalp hastalığını önlemek veya hastalıkla mücadele etmek amaçlı bir dizi önemli husus mevcuttur.

- Kardiyak komplikasyon olmayan hastalarda hemoglobin seviyeleri tavsiye edilen düzeylerde tutulmalı. (hemoglobin seviyesi: 9,5-10 gr/dl)
- Kardiyak komplikasyonu olan hastalarda kalbin iyi oksijenizasyonu sağlamak amaçlı transfüzyon öncesi hemoglobin seviyesi 10-11 gr/dl arasında bulundurulmalı ve hastalara sık ama az miktarda eritrosit transfüzyonu yapılmalı, kalp yetmezliği teşhisi konulmuş hastalarda doktor önerisiyle her transfüzyon esnasında diüretik verilmeli. Kalp hastalığı olan hastalarda veya yüksek demir yükü olan hastalarda 24 saatlik desferoksamin infüzyonu (subkutan veya intravenöz kataterle 50-60 mg/kg/gün dozunda) gibi yoğun bir demir selasyon tedavisi programına alınmalı.
- Desferoksamin ve deferipron beraber kullanımının daha kısa sürede kardiyak demir yükünü azalttığı yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir.

5c Kalbin Homeostatik kontrol özeti



Günümüzde ciddi kalp hastalıklarında dahi yoğun selasyon tedavisinin varolan patolojiyi kısa sürede geriye çevirdiği gösterilmiştir. Buna rağmen en iyisi daha hastalık gelişmeden talasemi hastalarını selasyon tedavisi programına almaktır. Kalp dokusundaki demir yükünü değerlendirmek güçtür. Magnetik rezonans görüntüleme konusunda ki son gelişmeler kalpdeki demir yükünü değerlendirmek açısından bize umut vaat etmektedir.

Kısacası,talasemi major hastalarında kalp komplikasyonları depo edilen doku demirini uzaklaştırmak için selasyon tedavisinin yanında kalp kası fonksiyonlarını koruyan konvansiyonel ilaçları da içermelidir, örneğin;

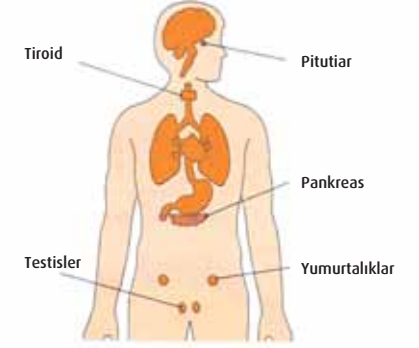
- Kalbin pompa fonksiyonunu koruyan ilaçlar: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI)
- Konjestif kalp yetmezliğinde solunum sıkıntısını gideren diüretikler
- Kalp ritmindeki bozuklukları gideren ilaçlar (anti aritmik ilaçlar)

Hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm gibi endokrinolojik problemler veya vitamin C eksikliğide kalp hastalıklarına sebep olabilir. Ama genellikle altta yatan sebebi düzeltmekle kalp problemleri çözülebilir.

ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR

Endokrin sistem içinde birçok glanduler doku mevcuttur.-pitüiter, tiroid, paratiroid, adrenaller, pankreas beta.hücreleri, erkeklerde testis ve kadınlarda yumurtalıklar.

Bu bezler hormonların oluşturulup salgılanmasında görevlidir. Ayrıca bu dokular demir depolanmasına maruz kalacak kadar duyarlıdır.Hayatlarının erken dönemlerinde selasyon tedavisi almaya başlasalar dahi talasemi hastaları sıklıkla endokrin komplikasyonlarla karşılaşılır. Endokrin komplikasyonlar büyüme geriliği , puberte gecikmesi , diyabet, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve yetişkinlerde seksüel fonksiyon bozukluğu olarak sıralanabilir (5d)



Endokrin Bez	Hormonlar	Hormonların görevi
Tiroid bez	Tiroksin	Büyüme
Paratroid bez	Paratroid	Kalsiyum kontrolü
Langerhans	İnsülin	Şeker kontrolü
Langerhans	Glucagon	Şeker kontrolü
Adrenal	Aldosteron	Sodyum kontrolü
Adrenal	Adrenalin	Stress
Testisler	Testosteron	Erkek seks karakterleri
Overler	Estrogen	Kadın seks karakterleri
Overler	Progesteron	Fötüs için uterusu hazırlar
Pituitar bez	Tropik Hormonlar	Bez kanalları kontrolü
Pituitar bez	Prolactin	Süt yapımı
Pituitar bez	Büyüme hormonu	Büyüme kontrolü

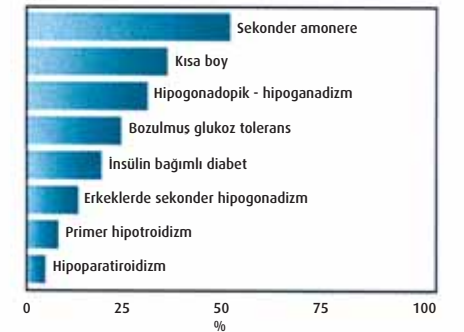
Büyüme:

Talasemi major hastalarının 30-50%sinde büyüme geriliği görülmektedir.Kronik anemi, hipersplenizm, demir yükü, desferoksamin toksisitesi, hipotiroidizm, puberte gecikmesi, hipogonadizm ve kronik karaciğer hastalıklarının hepsi büyüme hormonu eksikliği veya resistansı, beslenme bozuklukları, genetik predispozisyon, emosyonel stresler eşliğinde büyümeyi negatif yönde etkiler.

Yeterli tedavi almayan hastaların yoğun olduğu ülkelerde, kronik anemi ve beslenme bozuklukları büyüme geriliğinin temel sebebi iken, iyi tedavi alan hastaların yoğun bulunduğu ülkelerde selasyon tedavisinin yeterli yapılmamasına bağlı demir yükü büyüme geriliğinin olası nedenidir.

Yeterli transfüzyon ve selasyon tedavisi alan hastalarda yüksek doz desferioksamine tedavisi kemik seviyesinde toksisiteye sebep olarak büyüme geriliğine sebep olabilir.

5d Talasemi majorde endokrin komplikasyonların yüzdesi



Büyüme geriliğinin etkili tedavisi altında yatan sebebi iyi ayırt etmekle başlar.Çocukluk döneminden başlayarak yetiskinliğe kadar dikkatli ve düzenli kontroller çok önemlidir.Büyüme hormonu salgılama ve fonksiyonu ölçümleri, farklı sonuçlar vermesine bağlı olarak büyüme hormonunun tedavi amaçlı kullanımı halen tartışmalıdır..

Büyüme geriliği ve hipogonadizm

Puberte başlangıcında, hipotalamus-beynin pitüiter beze en yakın kısmı-gonadotropin salgılatıcı hormon adında bir hormon salgılamaya başlar. GnRH pitüiter bezi uyarır ve pitüiter bez gonadotropinleri salgılamaya başlar: folikül uyarıcı hormon, lüteinizan hormon. Bu hormonlar testis ve yumurtalıklardan;erkeklerde testesteron ve dişilerde progesteron ve estradiol salgılanmasına neden olur. Bu hormonlar tüm vücutta dolaşarak erkek ve dişi cinsiyet organlarının gelişmesi ve üreme kapasitesine ulaşmasını sağlar. Pitüiter bezden üretilen FSH ve LH serbest demirin zararlı etkilerine karşı daha duyarlıdır.

Gecikmiş puberte ve hipogonadizm değişik ülkelerden bildirilen çeşitli yayınlarda en sık endokrinolojik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Gecikmiş puberte seksüel gelişimin hiç olmaması olarak tanımlanır. Bir başka deyişle dişilerde13 yaşına kadar meme gelişimi, erkeklerde 16 yaşına kadar testiküler büyümenin olmamasıdır. Eğer 16 yaşına kadar hiç puberte ile ilgili belirti yoksa hastada hipogonadizm tespisi konulur. Erkeklerde testis ve penis küçük kalır, dişilerde memeler gelişmez ve menstrüel siklus başlamaz (primer amenore).Bu durum genel olarak önemli psikolojik problemlere sebep olur.

Gecikmiş pubertenin etkin tedavisi altında yatan sebebin belirlenmesi ile başlar. Fazla demir depolanması bireysel farklılıklar göstererek farklı gelişim basamaklarını etkiler. Her vaka detaylı incelemeye ihtiyaç gösterir. Demir selasyon tedavisi bu komplikasyonların önlenmesinde hayati önem taşır.Buna ek olarak seks steroidleri (erkeklerde testesteron ve bayanlarda östrojen) reçete edilerek seksüel gelişim ve cinsiyet organların gelişimi sağlanır.

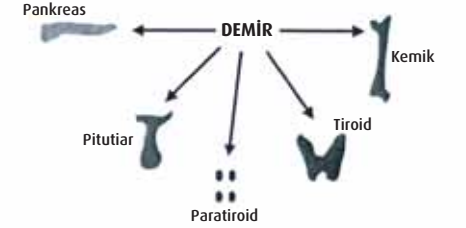
Hasta normal seksüel gelişimde olsa bile cinsiyet organları fazla demir yükü nedeniyle etkilenebilir. Fazla demir pitüiter ve cinsiyet organlarına zarar verebilir. Bu durumda dişilerde menstrüel siklus durabilir (sekonder amenore),erkeklerde azalmış semen ve impotans infertiliteye sebep olur.

Hipotiroidizm

Tiroid bezi boyunda yer alır ve hayatın ilk yıllarında beyin gelişiminde sonraki yıllarda ise büyüme ve gelişmede önemli görevleri vardır. Tiroid bezinde üretilip salgılanan tiroxin, bireyin tüm vücudunun enerji ihtiyacını ve metabolizmayı karşılar.Oysaki fazla demir tiroid bezinde depolanınca salgılama fonksiyonunu kaybeder ve primer hipotiroidizme neden olur. Primer hipotiroidizmi olan hastalar aşırı üşürler ve kendilerini uykulu hissederler ve genellikle mental ve fiziksel yavaşlama görülür.Tiroid dokusunun demir nedeniyle zarar görmesi kalbin fonksiyonlarının da bozar.Fakat patolojiye her zaman klinik belirtiler eşlik etmez ve tanı sadece laboratuvar testleri ile konabilir.(TSH,T3 ve T4)10 yaşından sonra bu testlerin yıllık olarak kontrol edilmesi gerekir. Laboratuvar testleri ile hipotiroidizm tespitini konursa (TSH yükselmesi normal veya azalmış T4 seviyeleri ile birlikte),klinik semptomlar ortaya çıkmış olsun yada olmasın, tedavide tiroksin kullanılabilir.

Hipoparatiroidizm

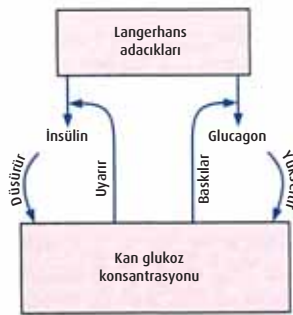
Tiroid bezine yapışmış şekilde bulunan 4 adet paratiroid bezi mevcuttur. Bu bezlerin temel fonksiyonu PTH uyarısı ile birlikte vücut kalsiyum seviyelerinin kontrolüdür. Demir yükü paratiroid fonksiyonlarını baskılar ve hipoparatiroidizme neden olur, vücutta kalsiyum seviyesinin düşmesine neden olur, bu duruma hipokalsemi denir aynı zamanda fosfor seviyesindeki değişikliklerde kliniğe eşlik eder. Vücutta kalsiyum ve fosfor seviyelerinin değişmesi bazı klinik semptomlara sebep olur. Düşük kalsiyum seviyesi bacaklarda ve kollarda seyirmelere, kramplara ve kas spazmlarına neden olur.



Generalize konvülsiyonlar ve kalp fonksiyonlarındaki bozulmalar daha geç bulgulardır. Serum kalsiyum, fosfor, PTH ölçümleri teşhis koymada yardımcıdır. Vitamin D ve kalsiyum verilmesi metabolik bozukluğu düzeltmede etkilidir. Nadir vakalarda ciddi spazm mevcutsa intravenöz kalsiyum verilebilir.

Diabetes mellitus

Kronik demir eşliğinde kronik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar ve genetik faktörler glukoz dengesinde bozulmalara sebep olarak diabet gelişimine sebep olur. Diabetes mellitus açlık kan sekerinin 126 mg/dl 'nin üstünde olması, spot kan sekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Glukoz intoleransı ise glukoz alımını takiben yeterli insülin cevabının oluşmamasıdır. Talasemi major hastalarının yaklaşık yarısında glukoz intoleransı mevcuttur, 10-30%'i hayatlarının bir devrinde diabetes mellitus geliştirir. Aile fertlerinin özellikle birinci derece akrabaların birinde-anne, baba-diabet varsa diabet gelişme riski artar.



Diabet vücudun glukoz metabolizmasının bozulması ve glukozun hücre içine alınarak kullanılmasında bozukluğa bağlı olarak gelişir. Glukoz metabolizmasından sorumlu organ pankreas, pankreas midenin yanında yer alır ve beta hücreleri aracılığıyla insülin üretir. Demir beta hücrelerine zarar verebilir, vücudun şekeri kullanma fonksiyonu kaybolur, ve şeker vücutta birikir.



Orta ciddiyette diabeti olan hastalarda, hiç klinik semptomu olmayan ve ancak laboratuvar testleri ile teşhis edilebilen glukoz intoleransı mevcuttur.

Araştırmalar diabet gelişmeden önce glukoz intoleransının olduğunu göstermektedir. İnsülin rezistansı olarak adlandırılan dönemde dikkatli monitorizasyon gereklidir. Yoğun şelasyon tedavisinin yanında hastalar diyet yapmalı ve kilo vermelidir.

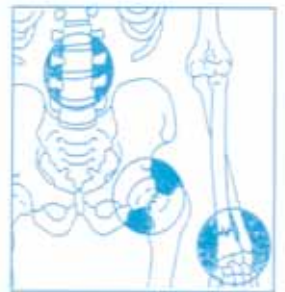
Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus tanısı yemeklerden önce ve sonra kan glukoz seviyeleri ölçülerek konulur. Örneğin, sabah kahvaltı yapmadan önce aç olarak 7 mmol/l =126 mg/dl seviyesinde veya üstünde glukoz seviyesi diabet tanısını koydurur. Kan glukoz seviyesinin yemeklerden sonra 11mmol/l ;200mg/dl üstünde olması diabet teşhisi koydurur.75 gram glukozun verilmesinden 2 saat sonraki ölçümde 8-11 mmol(140-200mg/dl) olması bozulmuş glukoz toleransını gösterir.10 yaşından sonraki her talasemi major hastasına yılda en az bir kere glukoz tolerans testi yapılmalıdır.

Diabetes mellitus varlığında, hastalığın daha ciddi bir formu olarak, insülin yapımı ciddi şekilde bozulmuştur, ve hastalar subkutan insülin enjeksiyonuna ihtiyaç duyarlar. Diabet tedavi edilebilir bir hastalıktır. Fakat tedavinin en önemli basamaklarından birisini de ailenin ve arkadaşların desteği oluşturur. Diabet hastalarının kan şekeri seviyelerini günde 3 veya 4 kere ölçmeleri gereklidir. Evde glukometre ile yapılan bu monitorizasyonun doktorun hastanın ihtiyaçlarına göre insülin seviyelerini ayarlaması açısından faydası vardır. Diğer laboratuvar ve klinik testler diabet komplikasyonlarının takip edilmesi açısından önemlidir. Böbrek fonksiyonlarının ve göz fundus özelliklerinin aralıklı değerlendirilmesi de diabetin en önemli iki komplikasyonunun yakından takibi açısından önemlidir. Talasemi hastalarının düzenli desferrioksamine tedavisi alması diabet gelişme riskini düşürür.

Osteoporoz

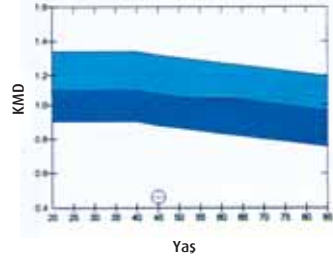
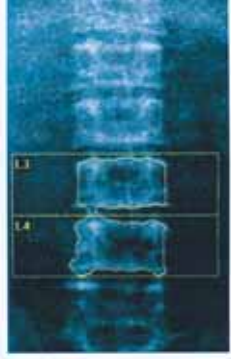
Talasemi hastalarında ince ve kırılabilir kemikler çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişir. Osteoporoz, anemi, kemik iliğinin aktivitesinin artmasına bağlı, diette kalsiyumdan fakir gıdaların alınması, kemiklerde demir miktarının artması, beslenme bozuklukları, gecikmiş puberte veya hipogonadizm ve diğer ilgili endokrin problemlere bağlı, genetik faktörler, osteoporoz gelişmesine neden olur.

5e Osteoporotik kırıkların tipik yerleri



5f

Osteoporozlu bir hastada DEXA sonuç örneği



DEXA sonuçları özeti:

Bölge	Alan (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L3	13.78	5.93	0.430	-6.1	39	-5.9	40
L4	14.83	7.30	0.492	-5.9	43	-5.7	44
Toplam	28.61	13.23	0.463	-6.0	41	-5.8	42

DSÖ Klasifikasyonu: Osteoporoz
Kırık riski:Yüksek

Osteoporozlu hastalarda fiziksel aktivite kısıtlanır ve kemiklerde deformiteler gelişir,ciddi kırıklar oluşabilir. Omurga ve kalça kemiklerinin DEXA metodu ile kemik dansitelerinin ölçülmesi ile osteoporoz tespiti konulabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteopeni kemik dansitesinin -1 ve -2.5 arasında olması ,-2.5 in altında olması ise osteoporoz olarak adlandırılmaktadır.

Kemik hastalıklarının önlenmesinde ilk planda, düzenli kan transfüzyonu, iyi bir şelasyon, endokrinopatilerin tedavisi, düzenli egzersiz ile önlenmesi önemlidir. Osteoporozu önlemek için hastaların sigara kullanmaması, kalsiyumdan zengin gıdalarla beslenmesi, düzenli egzersizin yanında vitamin D preparatlarının kullanılma-sıyla sağlanır. Osteoporoz geliştiğinde bifosfonatlar gibi bazı ilaçların kullanımı (pamidronat,aledronat) fayda sağlayabilir.

Üreme

Talasemili kadın hastalar güvenle gebe kalabilirler. Fakat gebe kalmaya karar vermeden önce doktoruyla birlikte hastalığın durumunu iyice değerlendirmeleri gerekebilir.

Gebe kalmaya karar veren hastalar öncelikle detaylı bir klinik ve psikolojik muayeneden geçmelidir.

Normal menstrüel siklusü olan talasemili kadın hastalar kolayca gebe kalabilir ama primer veya sekonder amenoreesi olan kadın hastalar gebelik öncesi ovulasyon indüksiyonu amaçlı hormonal tedaviye ihtiyaç gösterebilir. Azospermisi olan erkek hastalar ise çoğunlukla bir yıllık hormon tedavisine cevap verirler.

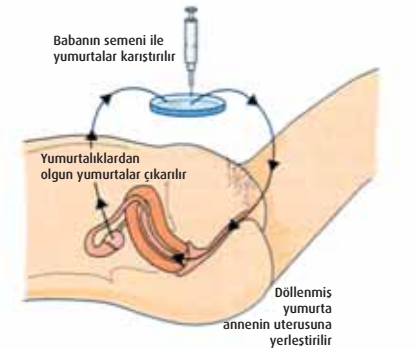
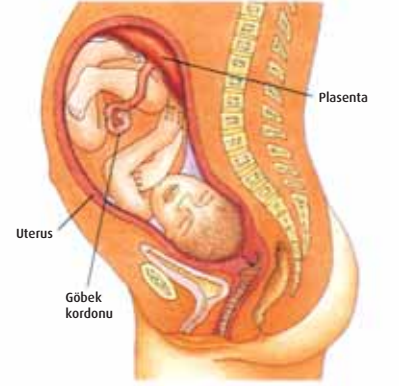
Hastanın hamile olduğu anlaşıldığı anda şu incelemelerin yapılması gerekir:

1. Desferoksamin kullanımı gebelik anlaşılır anlaşılmaz kesilmeli, çünkü ilacın fetüse etkisi açık değildir. Fakat hayvan deneyleri embriyoya ciddi zarar verdiğini göstermiştir. Eğer hastanın demir yükü kalp yetmezliğine sebep olacak kadar fazla ise gebeliğin son dönemlerinde düşük doz 20-30 mg/kg /gün desferoksamin kullanabilir.
2. Hemoglobin seviyesini normal sınırlarda tutmak amaçlı (10-15 gr/dl) gebelere daha sık transfüzyon yapılmalıdır.
3. Kalp fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Düşük ferritin seviyeleri ile gebeliğe başlayan kadınlar, yüksek ferritin düzeyleri olanlara göre daha iyi kalp fonksiyonlarına sahiptirler.
4. Diabetes mellitusu veya diğer endokrinopatileri olan hastalar daha yakından monitorize edilmelidir

Üreme problemleri için etkin tedavi alan birçok hasta son yıllarda çok sağlıklı çocuklar doğurabilmiştir. Eşlerin her ikisi de talasemi major hastasıysa ve sağlıklı çocuk doğurmak istiyorsa döllenme laboratuvar ortamında tamamen vücut dışında yapılmalı ve bu hastalara multidisipliner yaklaşılmalıdır:kardiyolog, jinekolog, hematolog, pediatrist, endokrinolog çalışma ekibinde bulunmalıdır.

Sonuç olarak ,talasemi major ve talasemi intermediyada hastaların çocuk sahibi olmak istemesi doğaldır. Örneğin Kıbrıs'ta talasemili 62 kadının 50'si talasemi major 12'si talasemi intermediya olmak üzere ortalama yaşı 25 olan 90 gebelik takip edilmiştir:

- 14 tanesinde invitro fertilizasyon ve inseminasyon tekniğiyle gebelik sağlanmış.
- 87 sağlıklı bebek doğmuş, 69 miadında doğum;4 ikiz gebelik ve 1 üçüz gebeliği içeren 12 preterm eylem;7 düşük;2 ölü doğum olmuş.Eylem komplikasyonu hiçbir vakada gelişmemiş, geçici kalp komplikasyonları 9 hastada görülmüş.





TALASEMİ HASTALARINDA ENFEKSİYONLAR

Talasemi hastalarının normal popülasyona göre daha yüksek enfeksiyon riski var, buna sebep olan faktörleri şöylece sıralayabiliriz:

- Anemi
- Splenektomi
- Demir yükü
- Kan transfüzyonları
- Desferoksamin kullanımı

Anemi

Transfüzyonu yeterli yada hiç almayan hastalarda anemi pnömoni gibi enfeksiyonların temel sebebiyken batı ülkelerinde bu problemle daha nadir karşılaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kan transfüzyon olanakları daha kısıtlı olması nedeniyle anemi daha sıklıkla enfeksiyonların altında yatan sebep olarak yer almaktadır.

Splenektomi

Erken dönemde tedaviye başlanmamış veya dalağın alınması zorunlu hale gelmiş hastalarda streptokokus pnömoni, hemofilus influenza ve neiseria menenjit gibi patojenlere bağlı olarak ciddi enfeksiyonlarla karşılaşmaktadır. Dalağı alınmış hastalarda diğer bakteriyel, viral, parazit ajanlarda kolayca ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Daha önceden de belirtildiği gibi dalak vücudu enfeksiyonlardan koruyan önemli bir organdır.

Demir yükü

İyi transfüzyon alan fakat yeterli selasyon tedavisi almayan hastalar enfeksiyon açısından yüksek risk taşımaktadır. Bunun sebebi enfeksiyona neden olan patojenlerin demirin üstünde taşınması; demir vücutta ne kadar fazla ise bu organizmaların büyümesinin o kadar kolay olması, ve ciddi enfeksiyonlara sebep olması yatar.

Bu konuda en iyi tanımlanan enfeksiyöz ajan yersinya enterokolitikadır. Sağlıklı bireylerde bu mikroorganizmanın hiçbir zararlı etkisi yoktur, oysaki demir yükü fazla olan hastalarda yersinya kolayca ürer ve hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara sebep olur.

Bakteriyel enfeksiyonlara sebep olma açısından demirin fonksiyonunu değerlendirmek amaçlı daha ileri incelemelere gerek olsa da viral enfeksiyonlarda demirin fonksiyonunu irdeleyen güvenilir bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmayla (hepatitlerve AIDS gibi) enfeksiyöz ajanların patojenitesinde demirin fonksiyonlarını ve uygun tedavilere cevabını incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları talasemi major hastalarında kronik viral hepatit B ve C gibi hastalıkların çok kötü prognozu olduğu görülmüş. Kronik viral hepatitler tedaviye daha az cevap vermişler.

Kronik viral hepatiti olan hastalarda selasyon tedavisinin prognozda önemli rolü vardır. HIV'i olan talasemi major hastalarında 40 mg/kg'ın altında desferrioksamine tedavisi ile birlikte 1935 µg/litrenin üstündeki ferritin seviyeleri sonucu enfeksiyon kliniği çok daha kötü olabiliyor.

Özet olarak demir yükü talasemi hastalarında enfeksiyonların daha ciddi olmasına sebep olabiliyor çünkü:

1. Patojenlerin büyümesi için besin kaynağı olabiliyor.
2. Enfeksiyöz mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan enzimlerin bileşenleri olarak görev alır.
3. Vücut hücrelerinin inflamasyon karşısında koruyan antioksidanların uzaklaştırılmasına sebep oluyor.
4. Vücudun enfeksiyonlara karşı korunmasında önemli fonksiyonu olan hücrelerin zarar görmesine sebep oluyor.

Transfüzyona bağlı gelişen enfeksiyonlar

Kan transfüzyon yoluyla enfeksiyonların yayılması sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Kan transfüzyonu hayat kurtarıcı olsa da hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir.



Bir çok organizma kanda bir süre canlılığını koruyabilir ve transfüzyon esnasında hastaları enfekte edebilir.

Hepatit B, Hepatit C, HIV 1-2 başta olmak üzere klinik olarak önemli olan bir çok mikroorganizma ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da gelişmiş kan transfüzyon merkezleri, aşılama programları, verici kan taramaları ve yüksek kalite halk sağlığı merkezleri ile bu hastalıkların dağılması belirgin derecede azalmıştır. Bu ülkelerde HBV, HCV, HIV enfeksiyonları neredeyse sıfıra inmiştir. Oysa gelişmekte olan birçok ülkede olanakların yetersizliğine bağlı olarak, kan transfüzyonları nedeniyle gelişen hastalıklar hala çok sıktır. Sonuç olarak ,gelişmekte olan ülkelerde talasemi major hastaları günümüzde de kan transfüzyonu yoluyla enfekte olabilmektedir. Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon yanında tedavilerle de karaciğer ciddi hasar görmektedir.Karaciğer hastalığı endüstrileşmiş ülkelerde özellikle talasemili yaşlı hastalarda sekellerin ve ölümlerin temel sebebi iken, gelişmekte olan ülkelerde neredeyse tüm hastaların ölümünün temel sebebidir.

Hepatit B virüs enfeksiyonu

Etkili ve güvenilir aşıları ve yüksek kaliteli, laboratuvar tarama testlerine rağmen kronik hepatit B enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı problemi olarak ciddiyetini korumaktadır. Hepatit B virüs enfeksiyonları kan transfüzyonları ile,cinsel ilişki ile gebelik veya doğum esnasında anneden çocuğuna bulaştırılabilir.Talasemi major hastaları hepatit B enfeksiyonuna kan transfüzyonu yolu ile yakalanabilir .

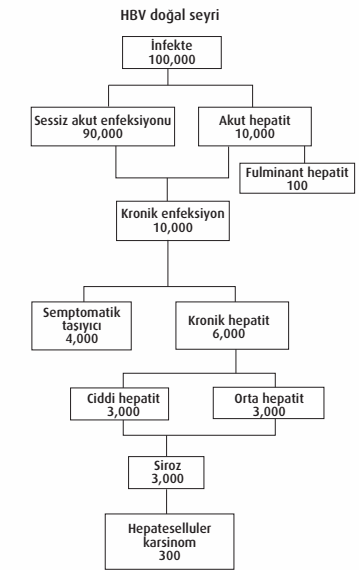
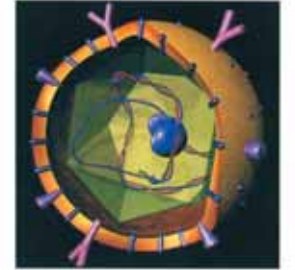
HBV enfeksiyonları bazı kurallara uyularak önenebilir, bunlar;

1. Vericilere uygun kan tetkikleri yapılarak,
2. HBV aşılama ve sterilizasyon programları hazırlanarak,
3. Vertikal bulaşmayı önleyerek;enfekte anneden çocuğa geçiş gibi,

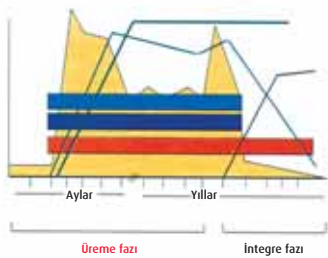
HBV Doğal Seyri

HBV ile enfekte olan hastaların 5-10%'u kronik aktif hastalık gelişir veya kronik taşıyıcılar olur ve eğer önlem alınmazsa enfekte anneden doğan çocukların karaciğer hastalığı geliştirme riski çok yüksektir.Hepatit B ile enfekte olan hastaların 25-30 %'unda ilerleyici karaciğer hastalığı gelişir. HBV ile enfekte olmuş talasemi major hastalarının ciddi karaciğer hastalığı geliştirme riski ülkeden ülkeye aşılama programları,tarama metodlarının kullanım oranları,bölgesel hastalık prevalansına göre değişiklik gösterse de yüksektir.

Yayınlanan bilgilere göre, tüm dünyada ki 2-35 % talasemi major hastası hepatit B taşıyıcılarıdır. Hastaların 20-90 % 'ı hayatlarının bir yerinde bu hastalıkla bir şekilde karşılaşmıştır. Gelişmiş ülkelerde hepatit B hastalarının çoğunluğu yaşlı ve daha aşılama ve tarama programları gelişmeden önceki dönemlerde enfekte olmuş hastalardır.Gelişmekte olan ülkelerde ise her yaşta hasta hepatit B virüsü ile enfekte olmaya devam etmektedir.



6a Kronik HBV' nin serolojik profili



Talasemi hastalığı tespiti konur konmaz, transfüzyonlar başlamadan önce, hastanın hepatit B enfeksiyonu ile daha önceden karşılaşmış olma ihtimali veya taşıyıcı olma açısından değerlendirilmesi gerekir.

Eğer hastada bulaşma yoksa yaşına bakmaksızın aşılmalıdır. Talasemili her hasta yıllık olarak hepatit B enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Bu testler yüzey antijeni (Hbsag), HBV 'ye karşı antikorları (anti-HBs), e-antijeni (eAg), e antijenine karşı antikorları (anti HBe), çekirdeğe karşı antikorları (anti-HBc) içermektedir. Kronik hepatit B taşıyıcılarını belirlemek amaçlı sık olarak test yapılması tedaviye doğru zamanda başlamak açısından önemlidir. Talasemi major hastalarında HBV' ye bağlı karaciğer hasar, artmış demir yükü ile birlikte daha da artabilir, bu nedenle tedaviye erken zamanda başlaması gerekir.

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinin amacı HBV enfeksiyonunu baskılamak ve HBV enfeksiyonunun sonuçlarını önlemektir. HBV enfeksiyonunun tedavisi son yıllarda önemli derecede gelişmiştir. HBV enfeksiyonu alfa rekombinan interferon ile birlikte antiviraller ve diğer ilaçlar kombine edilerek tedavi edilir. Alfa interferon immün sistemi modüle edebilen bir kimyasal olarak kronik aktif hepatiti olan 25-40 % hastada tam tedavi sağlayabiliyor. Son günlerde geliştirilmiş olan bir diğer ilaçta Lamivudindir. Lamivudin (epivir TM-HBV 3TC) yalnız başına veya interferon ile birlikte kronik HBV tedavisinde kullanıldığında çok başarılı sonuçlar alınmaktadır. Fakat bu ilaçta 14-32 % civarlarında ilk yılda 67% ilerleyen 4 yılda rezistans gelişme ihtimali mevcuttur ve bu major dezavantaj olarak kabul edilir. Adefovir dipivoxil adlı oral olarak kullanılabilen ve yeni kullanıma girmiş olan ilaçlar, Lamivudine kadar etkilidir ve rezistans oranı düşüktür. Pegylated interferon, interferonun yeni bir türü olarak ve entecavir HBV enfeksiyonunun tedavisinde araştırma aşamasında olan yeni ilaçlardır.

Tedavide hangi ilacın kullanılacağı konusunda uzman karar vermeden önce mutlaka bir hepatolojist ile birlikte hastayı değerlendirmelidir. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan bu ilaçlar yurtdışından olsa bile ulaşılabilir ve karaciğer hastalıklarını siroz ve hepatosellüler karsinoma dahil tedavi edebilir.

Hepatit C nin doğal seyri (6b)

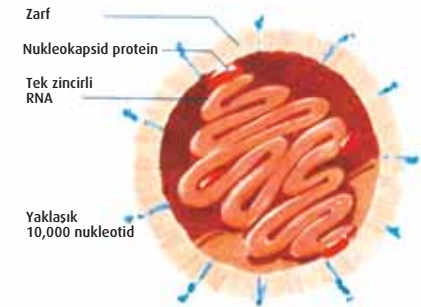
HCV enfekte olmuş insanların 80 %'inde bir ömür boyu kalıcı kronik enfeksiyona sebep olur. HCV kan transfüzyonu dışındaki yollarla kolayca bulaşmaz. HCV için henüz etkili ve güvenilir bir aşı geliştirilememiştir. HCV enfeksiyonunun önlenmesinde en etkili yöntem vericinin kanını titiz bir şekilde incelemektir. HCV diğer ajanlardan farklı olarak uzun bir inkübasyon dönemine sahiptir, bu yüzden uzun süre yaygın olarak kullanılan laboratuvar teknikleriyle kanda tespit edilemeyebilir. Bu dönem içinde enfekte kan, transfüzyon yapılabilir ve hasta enfekte olabilir. HCV testi yapmak bu pencere dönemini atlamamak amaçlı daha fazla dikkat gerektirir.

HCV hastalığı

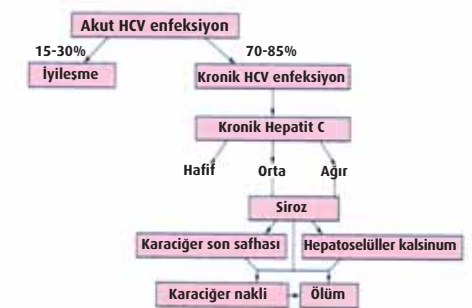
Kronik taşıyıcıların 20%'si orta derecede karaciğer hastalığı geliştirir (fibrosis), 20%'si daha ciddi hastalık geliştirir (siroz ve hepatosellüler karsinoma). Siroz kronik hepatit C hastalıklarının 10-20%'sinde 10 yıl içinde gelişir. Hepatit C enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir.

Hepatit C enfeksiyonlarının 6 başlıca çeşidi vardır. Hepsinin farklı coğrafik dağılımı ve klinik önemi vardır. Dünya genelinde talasemi major hastalarının 10-80 %'i virüsle enfekte haldedir ve talasemi major hastalarında kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden biridir.

HCV virus



HCV doğal seyri



6b

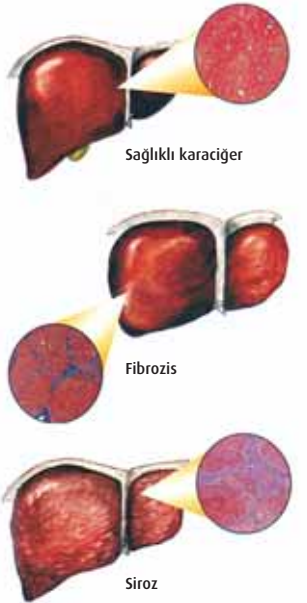
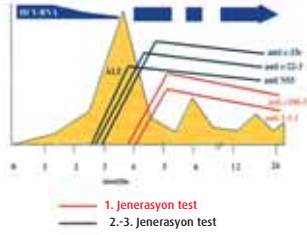
6c

HCV genotiplerinin global coğrafik dağılımı



6d

HCV'nin serolojik seyri



Hepatit B 'de olduğu gibi demir yükü karaciğer hasarının artmasına yol açan ek faktör olarak yer alır. HCV ile enfekte talasemi major hastalarının hepsinin etkin demir şelasyon tedavisi alması ve yılda bir HCV açısından inceleme yapılması gerekir.HCV ve HBV 'nin her ikisinin de aynı anda olması talasemi major hastalarında oldukça sıktır (10-80%) ve karaciğer hastalığının çok hızlı ilerlemesine neden olur.

Kronik hepatit C tedavisi

İlk olarak, tedaviye yanıt 10-25 % gibi düşük olsada monoterapi a-interferondur. Buna rağmen kronik hepatit C tedavisi son yıllarda önemli derecede ilerleme kaydetmiştir. Son günlerde tavsiye edilen tedavi rejimi a-interferon tedavisi ile birlikte ribavirin kombine etmektir. Ribavirin tedavisi hemolize (=kırmızı kürelerin parçalanması) neden olabilir. Bunun sebebi kırmızı kan hücrelerin ATP seviyesinin önemli derecede düşmesi olabilir. Talasemi major hastaları ribavirin tedavisi alırken daha ciddi hemoliz oluşur ,daha sık transfüzyon ihtiyacı gösterir, ve ek olarak daha sık şelasyon tedavisine ihtiyaç duyar. Son günlerde pegylated interferon yalnız ya da ribavirin ile kombine şekilde kullanılarak cevap oranları yükseltilebilir.Tedavinin süresi ve tipi hangi hepatit alt sınıfı ile enfekte olduğuna göre değişir, ve, özellikle tip 1 daha zor tedavi edilir.

Tedavi seçeneği bir hepatolojistle birlikte belirlenmelidir Yeni tedavi rejimleri ile birlikte başarı oranı 10-25%'ten tip 1 dışındakilerde 60%'lara, tip 1'de ise 48%lere kadar yükselmiştir.

HBV ve HCV hastalıklarının her ikisinin de tedavisi çok pahalıdır ve bir çok gelişmekte olan ülkede bu ilaçlara ulaşmak çok güçtür.

HBV ve HCV enfeksiyonunun bulaşma şansı yüksek olan dış fırçaları, jiletler bireye özel olmalıdır. HBV enfeksiyonu çok daha bulaşıcıdır, fakat aşılama programlarıyla neredeyse tamamen bulaşma riskini ortadan kaldırmıştır.

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)

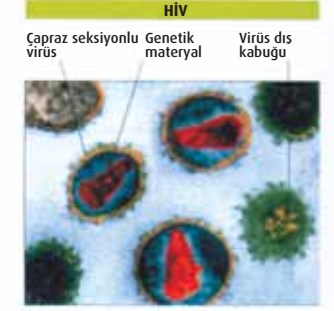
HIV kazanılmış immün yetmezlik sendromuna neden olan virüsdür(AIDS).

HIV retrovirüs ailesine mensup vücutta saldırdığı hücre ve çoğalma açısından farklılık gösteren bir patojendir. Lenfositler (CD4 +) beyaz kan hücreleri vücutta virüsü taşıyan en önemli hücrelerdir.Virüs hücrelere girdikten sonra DNA'nın bir parçası haline gelir ve kalıcı hale geldikten sonra lenfositler içinde çoğalarak hücrelere zarar verir. Lenfositlerin bağışıklık sisteminde önemli görevleri vardır.Fakat lenfositler bir kere bir retrovirüs tarafından enfekte edilince ,enfeksiyonlara karşı vücudu koruma fonksiyonlarını kaybederler. Tedavisiz HIV hastalığı 7-11 yıl içinde ciddileşir klinik semptomlar daha erken ortaya çıkabilir ve ciddi hastalık haline gelmesi için zaman kalmayabilir. Erken dönemde enfekte birey hiç klinik laboratuvar bulgusu göstermeyebilir ve bu hastalar asemptomatik olarak adlandırılır. Bir kere semptomlar geliştiğinde ve laboratuvar bulguları ortaya çıktıktan sonra hastalık hızla ilerler,virüs çoğalma hızı artar ve birey AIDS hastası olarak adlandırılır.

Tedavi edilmemiş AIDS hastalarında ölümün temel sebebi etkin immün sistem yokluğunda hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. Neredeyse her patojen ölümcül hastalığa neden olabilir ve bunların arasında pnömosistis kaninide yer alır.

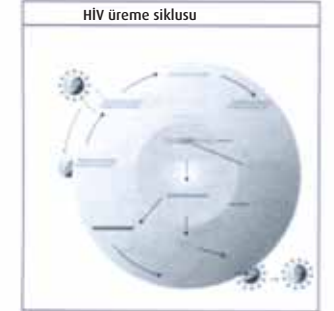
AIDS bireyden bireye kan yoluyla ,korunmasız cinsel ilişki yoluyla yada anneden bebeğine geçer.(=buna vertikal yolla geçiş denir)

6e



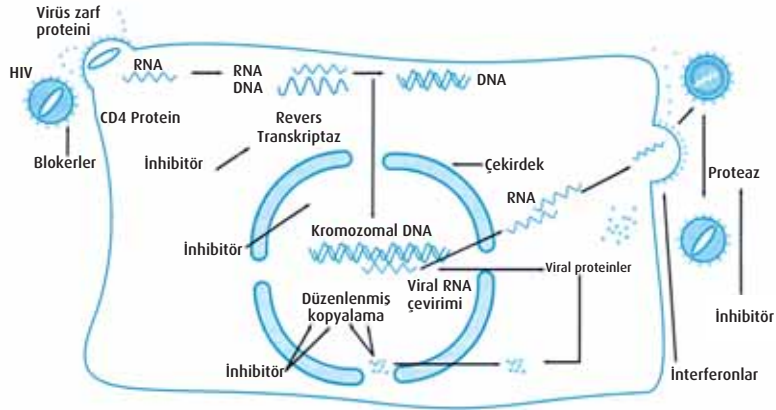
HIV virüsleri

6f



HBV,HCV 'de olduğu gibi HIV açısından da transfüzyon öncesi gelişmiş merkezlerde özenli incelemeler yapılmalıdır. HIV yayılımını önlemek amaçlı çok sayıda partnerle ilişkiden kaçınılmalı ve korunmamış cinsel ilişki önlenmelidir. HCV 'de olduğu gibi HIV içinde henüz bir aşısı geliştirilememiştir.

Antiretroviral ilaçlar gibi virüslerin hücreye girişleri veya çoğalmaları esnasında veya değişik viral gelişim evrelerinde etki eden sayısız ilaç 1996 yılından beri klinik olarak kullanıma girmiştir. İkili,üçlü,veya daha çoklu kombinasyonlar halinde kullanılan ilaçlar, uluslar arası rehberler yoluyla sürekli olarak güncellenmektedir.Bu ilaçlar hastalıkların gelişimini bilimsel olarak değiştirmeyi sağlamıştır. HIV hastalarının yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri bu ilaçlar sayesinde önemli derecede gelişmiştir. Anti retroviral ilaçlar sayesinde vertikal (anneden çocuğa gebelik yada doğum esnasında geçiş) geçişte önemli



6g

İlaç etkilesimi için HIV yaşam sirkülüsünü gösteren fırsatlar

derecede azalma görülmüştür. Fakat HBV, HCV'de olduğu gibi HIV tedavisinde de kullanılan ilaçların maliyeti çok pahalıdır, özellikle fakir ülkelerde bu ilaçlar, ulaşılamayacak kadar pahalı olabilmektedir. Talasemi major hastalarında HIV diğerlerine göre daha az sıklıkla karşılaşılsa da, çok merkezli yapılacak çalışmalarla bu sayıların artması olasıdır.

Çok geniş miktarda mikroorganizmada kan yoluyla geçebilmektedir. Bu enfeksiyonlar normalde klinik olarak çok önemli olmasada talasemi major hastalarında hemolitik süreç nedeniyle yada bağışıklık sistemlerinin baskılanmasına bağlı olarak önemli hale gelebilir.

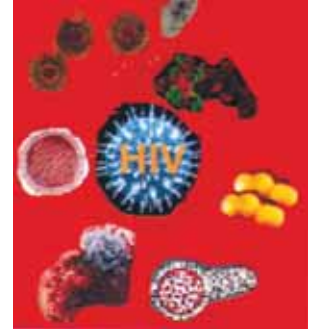
Diğer virüsler

Parvovirüs B19

Parvovirüs B19 gibi viral ajanlarda kan yoluyla geçebilir. Normalde bu virüsün geçiş yolu kan değildir. Virüsün talasemi major hastaları yada orak hücreli anemide önemi kırmızı kan hücrelerine etki ederek aplastik krizlere yol açmasıdır. Parvovirüs B 19 enfeksiyonunun tipik klinik prezantasyonu hastaların hemoglobin seviyesinde ani bir düşme ve retikülosit sayısında azalmadır. Hastalık kesin olarak teşhis edildiğinde, tedavisi bu ajanla mücadele edecek olan yeterli antikorla yüklü tam kan transfüzyonları yoluyla yapılır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan kemik iliği transplantasyonuna gitmiş olan yada HIV ile enfekte olan hastalarda, virüs daha ciddi kronik ve klinik komplikasyonlara sebep olabilir.

Sitomegalovirüs

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sitomegalovirüs enfeksiyonları çok ciddi olabilir. Transplantasyon hastalarında bu virüs önemli enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Bu virüsün en önemli özelliği enfekte ettiği hücrelerde kalıcı olması ve ansızın tekrar aktive olabilmesidir.Bu virüs talasemi major hastalar, transplantasyon adayı ise yada transplantasyon yapılacaksa daha da önemli olmaktadır.



Malarya ve Jagas Hastalığı

Transfüzyon sonrası malarya ve jagas hastalığının görüldüğü neredeyse 50 yıldan beri bilinen bir gerçektir. Plasmodium çeşitleri ve tripanozoma kruzi çeşitleri sırayla malarya ve jagas hastalığının patojen mikroorganizmalarıdır, buzdolabında saklanmış kan ürünlerinde en az 2 hafta, ve hatta taze donmuş plazmada bile yaşayabilir.

Endemik ülkelere gidilmesi sonucunda endemik ülkelerden endemik olmayan ülkelere malarya ve jagas hastalığının yayılımı olmaktadır, bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Birliği, Amerikan sağlık otoriteleri, Uluslar arası kan transfüzyon Servisleri, beraberce kan yoluyla geçen bu hastalıklarının önlenmesine yönelik çalışmalar yapmaktadır ve transfüzyon kanlarını özenli bir şekilde test etmektedir.

Yeni Patojenler

Yeni patojenler;1995-1998 yılları arasında tanımlanmış olan yeni hepatit virüsleridir, bunlar;hepatit G (HGV veya GBV-C), SEN-V ve TT virüsleridir.

Bu patojenlerin kan yoluyla geçtiği ispatlanmış olsa da karaciğere ne ölçüde zarar verdiği halen açık değildir.

Eski Patojenlerle ilgili yeni bilgiler

Creutzfeld Jacobs ve bu ajanın yeni bir çeşidi, (vCJD) ve deli dana hastalığı gibi hastalıklar sinir sistemini etkileyen ölümcül hastalıklardır. Bu hastalıklar gerçek bir virüs yerine prion proteini tarafından oluşturulur. Yapıları nedeniyle diğer patojen ajanlar arasında sıralanamaz (mikroplar, bakteriler, parazitler). Bu hastalıklar hakkında bilinenler kesin veya tam olarak açık olmamakla birlikte insan vücudu bu prion proteinleri, zararlı yapılar haline getirerek yavaş ilerleyen nörolojik ölümcül hastalıklara sebep olmaktadır.Hastalık yıllardan beri bilinmekle birlikte Creutzfeld Jakob hastalığının ve yeni çeşitlerinin önemi 1990 'lı yıllardan itibaren ölüm sonrası yapılan incelemeler sonucu anlaşılmıştır. 2001 Aralık'tan itibaren,113 vaka Birleşik Krallık'tan, 4 vaka Fransa'dan ve 1 'er tane İrlanda cumhuriyeti ve Hong Kong'dan bildirilmiştir.



CJD hastalığının tüm yeni varyantları dana eti yenmesi ile birlikte ortaya çıkmıştır. Geçiş insanlardan üretilen hormonların (büyüme hormonu) kullanımıyla ve kornea transplantasyonu ile de bildirilmiştir. Beyin cerrahi operasyonları esnasında yetersiz sterilizasyona bağlı veya elektroenseleografik aletlerin kullanımıyla da ortaya çıkmaktadır. Kan transfüzyonu ile geçtiğine dair henüz elimizde bir bilgi bulunmamaktadır.Buna rağmen hastalığın ciddiyetinden dolayı ve lenfatik dokuda prion protein bulunmasından dolayı, Birleşik Krallıkta bu hastalıkların kan yoluyla geçmesini önlemeye yönelik çeşitli politikalar geliştirilmeye çalışılmaktadır.Bu politikalara bir örnek olarak kan ürünlerinin tümünün lökosit filtresinden beyaz kan hücrelerini uzaklaştırmak amaçlı geçirilmesidir.

Kan Güvenliği

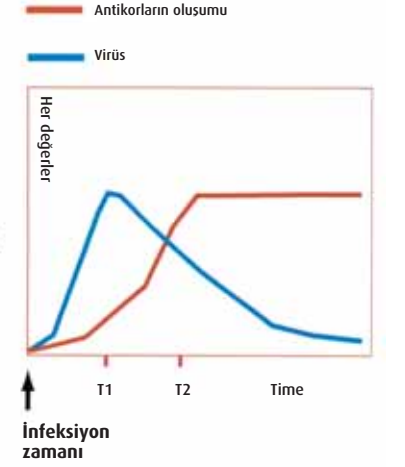
Transfüzyonla enfeksiyöz mikroorganizmaların geçmesini önlemeye yönelik uluslar arası çalışmalar yapılmaktadır. Kan güvenliğini sağlayıcı kurallar şöyle sıralanabilir:

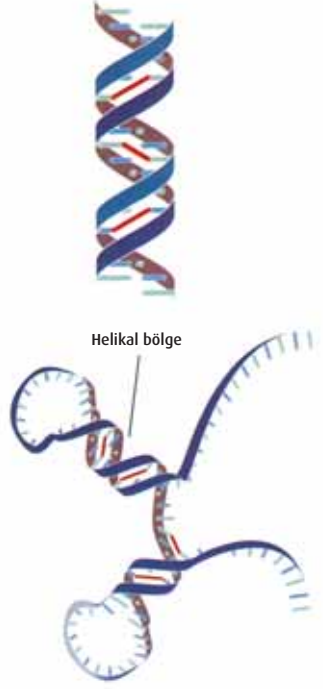
1. Düzenli olarak güvenilir, gönüllü vericilerden kan alınmasını sağlanmalı
2. HIV,HBV,HCV,Sifiliz ve bunun gibi sık hastalıklar, kan transfüzyon merkezlerinde serolojik olarak transfüzyon öncesi incelenmeli
3. Aşılama ve sterilizasyon gibi diğer önleyici yöntemleri kullanmak

Son yıllarda bazı merkezlerde özelleşmiş DNA laboratuvar teknolojileri ile nükleik asit testleri (NAT) ile tarama yapmak mümkün hale gelmiştir ve bu sayede kan transfüzyonları sonucu gelişen enfeksiyonlardan korunma daha olası hale gelmiştir.

Bakteriyel kontaminasyon

Virüslere ek olarak bakteriler gibi diğer mikroorganizmalarda kolaylıkla kanda kolonize olabilir ve hastaları kolaylıkla enfekte edebilir. Gerçekte bakteriyel kontaminasyon, viral kontaminasyona oranla 50-250 kere daha fazladır. Genellikle kontaminasyon kolayca gelişebilir,ve kolayca önlenir. Örneğin, kontaminasyonun en basit sebebi, hijyen kurallarına uyulmamasıdır.





Vericinin derisi, iğne, derisinden girmeden önce özenle temizlenmelidir. Aksi takdirde, iğne, vücuda girdiği esnadan itibaren deri yüzeyindeki bakteriler hızla kan içinde kontamine olmaya başlar.

Kan transfüzyonu güvenliği ile ilgili yeni çalışmalar

Patojenlerin kontaminasyonunu önleyici yeni yöntemler yeni teknikler sayesinde (patojenlerin DNA 'larının yok edilmesi gibi yöntemler) sayesinde enfeksiyonların önlenmesi daha olası hale gelmektedir. Bu yöntemle kısaca patojen inaktivasyonu denmektedir. Bu yöntemle, ilk aktivasyon öncesi dönemde, daha patojenler bilinmeden, kontaminasyonu önlemek mümkün olacaktır. Araştırmalar ve klinik çalışmalar son safhalarda olmakla birlikte Avrupa'da trombositler için uygulanmaya başlanmıştır. Daha gelişmiş çalışmalar kırmızı kan hücrelerini de kapsar şekilde yapılmak üzere çalışma aşamasındadır.

Gelişmekte olan ülkelerde kan güvenirligi ve ulaşılabilirliği

Çoğu gelişmekte olan ülkede, endüstrilemiş ülkelere oranla, kan yoluyla geçen enfeksiyon sıklığı yüksektir. Çoğu gelişmekte olan ülkede, hastaların kan ürünlerini temini güçtür. Kan transfüzyon servislerinin, aşılama programlarının, verici seçme programlarının standartları Avrupa ve Birleşik Amerika'ya göre çok daha düşüktür.

Finansal kaynaklar, ihtiyaçlar ve politik dengesizlik, kan güvenirligi konusunda olması gereken kalitenin düşük olmasına neden olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir araştırmaya göre talasemi major hastalarının 80%'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta fakat hastaların sadece 40%'ı gereksinimleri olan kan ürününe ulaşabilmektedir. Sadece vericilerin 16%'ısı kan transfüzyon güvenliği açısından tam incelemeye alınabilmekte, 43% kan tam olarak test edilmemektedir. Sonuç olarak HIV, HCV, HBV enfeksiyonları kan transfüzyonları yoluyla rahatlıkla geçebilmektedir. Hem ulusal, hem de evrensel olarak kan transfüzyonlarının güvenliği ve ulaşılabilirliği açısından daha dikkatli ve özenli çalışılması gerekmektedir.

Tedavi edilmeyen talasemi majörlü hastada olan olayların özeti

Yetersiz transfüzyonla etkilenen organlar

■ Yüz deformitesi

■ Hipersplenizm

■ Kan (anemisi)

■ Patolojik kırıklar

■ Erken epifiz kapanması

* Kemik iliği genişlemesine bağlı

Yetersiz şelasyonla etkilenen organlar

■ Pituitar bez

■ Tiroid bez

■ Paratiroid bez

■ Kalp

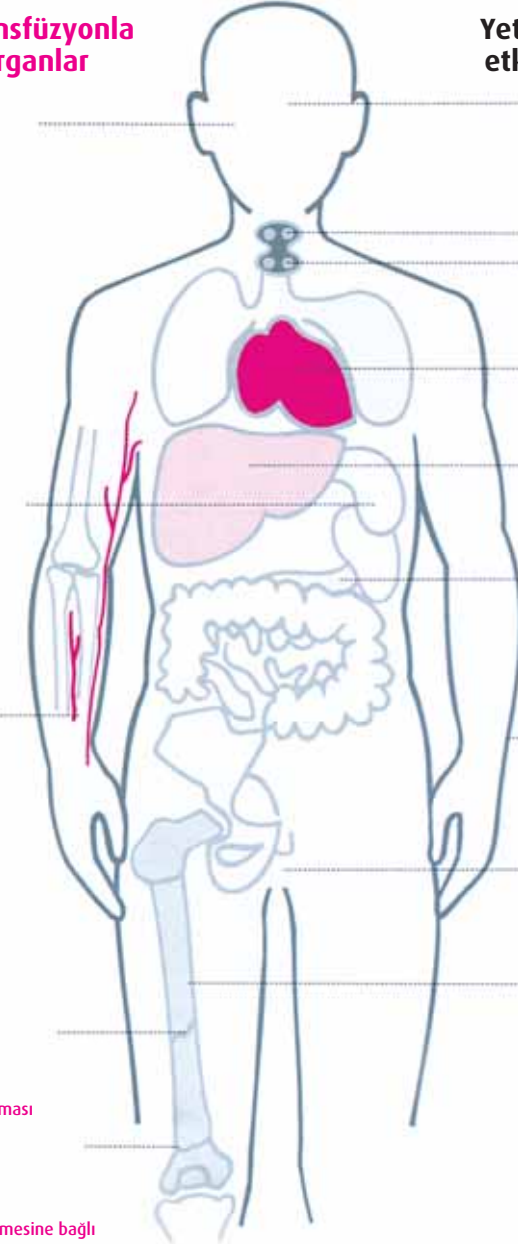
■ Karaciğer

■ Pankreas

■ Deri pigmentasyonu

■ Genital

■ Kemik ve eklem ağrısı osteoporoz



BÖLÜM 7

TALASEMİ İNTERMEDIA VE DİĞER TALASEMİLER

Talasemi intermedia, hem anne hem babasından etkilenmiş olan β -genini alan bireyleri ifade eden bir tıbbi durumdur. Bir başka deyişle bu kişiler β -Talasemi için homozigot olan bireylerdir. Fakat bu olgular, talasemi majorlu hastalardan daha hafif bir klinik gidiş gösterirler. Talasemi intermedialı hastaların izleminde hemoglobin düzeyi 6-9 g/dl arasında tutulmaya çalışılır ve bunun sağlanması için düzenli olarak kan transfüzyonu gerektirmezler.

Ancak, talasemi intermedia hakkında yapılmış olan araştırmalar gerçekte bu hastalığın klinik bulgular bakımından çok geniş bir yelpazeye sahip olduğunu ve bir kısmının da ağır olabileceğini göstermektedir. Ağır olguların çoğunda 2 - 6 yaş arasında iken hastalığa ait klinik ve laboratuvar bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların büyüme ve fiziksel gelişimleri normale göre daha yavaş olmakla beraber, β -Talasemi majorlu hastalar için şart olan düzenli kan transfüzyonlarına gerek duymaksızın iyi bir yaşam kalitesine sahip olabilirler. Daha hafif olan talasemi intermedialı olgularda ise erişkin döneme kadar herhangi bir klinik bulgu görülmeyebilir. Bu olgularda sadece hafif düzeyde bir anemi (8 - 10 g/dl) vardır ve nadiren kan transfüzyonu gerektirirler.

Eritrositlerin hızlı yıkımı ve organ içinde birikimi nedeniyle talasemi majorlu olgularda olduğu gibi dalak büyüyebilir (splenomegali). Bu durum, talasemi intermedialı hastalardaki aneminin daha ağır seyretmesine neden olabilir. Böyle durumlarda hastalar daha düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyabilirler. Bu olgularda dalağın cerrahi olarak çıkarılması (splenektomi) komplikasyonları düzeltebilir. Ancak, splenektomi gibi oldukça ciddi bir kararın yetkin bir uzman tarafından alınması gerekir. Aneminin iyileştirilmesi yanında hastanın sağlığı ile ilgili tüm ayrıntıların ve olası bir enfeksiyon riskinin en iyi şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

Bölüm 2'de tanımlandığı üzere, talasemi majordaki semptomların ana nedeni,

β - zincirlerinin doğal bir esi olan β -zincirlerinin aşırı artması ve bu serbest β -zincirlerinin eritrositler içinde anormal olarak birikmesidir. β -zincirleri tek başlarına kırmızı kan hücrelerinin olgunlaşma sürecinin hemen hemen tüm evrelerini bozar ve ciddi bir anemi yanında daha önce anlatılan diğer durumlara neden olur.

Yukarıda daha önce belirtildiği gibi, aşırı artmış olan β -zinciri miktarının azaldığı durumlarda talasemili hastaların daha hafif bir klinik tablo sergilemelerini beklemek mantıklıdır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar bunun gibi pek çok durumun varlığını göstermiştir :

- (i) Normale göre daha az olmakla beraber bir miktar β -zinciri üretebilen β^+ geni varlığında, bu zincirler β -zincirleri ile çift oluştururlar ve böylece serbest β -zincirlerinin sayısı azalır. Çok hafif klinik durumlar ile ilişkili olan β^+ mutasyonları bazen β^{++} olarak ifade edilmektedir.
- (ii) α -zinciri sentezinden sorumlu olan gen üzerindeki defekt sonucunda α -zincir üretimi azalır. Bu durum, α ve β zincirleri arasındaki bozulmuş olan dengenin düzelmesini sağlayabilir.
- (iii) γ -zincir üretiminden sorumlu γ gen aktivitesinin artmasıyla bu zincirler α -zincirlerine bağlanarak fetal hemoglobin ($\alpha^2\gamma^2$) üretiminin artmasına ve böylece serbest α -zinciri miktarının azalmasına neden olmaktadır. $\delta\beta$ -Talasemi, herediter persistan fetal hemoglobinemi (HPFH) ve γ geninin XmnI olarak adlandırılan özel bir bölgesindeki değişiklikler γ -zincir üretimini kolaylaştıran durumlardır.

Yukarıda belirtildiği gibi uzman doktorlar bir hastanın DNA'sında meydana gelen hasarın tipini ortaya koyarak o hastanın durumu hakkındaki bilgilerini büyük ölçüde artırırlar. Böylece o hasta için en uygun olan tedavi programının hazırlanması kolaylaşır. Bu tip moleküler araştırma yöntemleri talaseminin tedavisinde önemli ölçüde yarar sağlar.

Tanı

Talasemi intermedianın tanısında, talasemi intermediayı talasemi majordan ayırt etmek için bazı klinik ve laboratuvar bilginin ortaya konması gerekir. Ancak moleküler laboratuvar tekniklerdeki etkileyici ilerlemeye rağmen bu her zaman kolay değildir. Yine de aşağıdakiler bazı yararlı ve basit ayırım kriterleri olarak kullanılabilir **(Tablo 7a)**.

TALASEMİ BELİRTİLERİ

	MAJÖR	INTERMEDIA	MINÖR
Klinik	Bebeklikte başlayıs	Geç başlayıs	Asemptomatik
Dolasım	++++	+++++	0-+
Sarılık	+++	++++	0-+
Kemik değişikliği	++++	+++++	0
Yüz değişikliği	+++++	0-++++	0
Hematolojik			
Anemi	++++	+++++	0-+
Kırmızı küre	↓	↓	N - ↑
Mikrositoz	+	+	+
Çekirdekli hücreler	+++++	++++	0
Biokimyasal			
HbF	10-95+%	10-95+%	N veya <10%
HbA2	N veya ↑	N veya ↑	N veya ↑ (>3.5%)

TALASEMİ İNTERMEDİANIN İZLEMİ

Talasemi intermedida en önemli soru kan transfüzyon tedavisine ne zaman başlanması gerektiğidir. Kronik anemi sonucu gelişen aşağıdaki durumlar kan transfüzyon tedavisini gerektirir :

- Büyüme geriliği
- Anormal kemik kırıkları
- Kalp ile ilişkili komplikasyonlar
- Yüzde oluşan kemik deformiteleri
- Normal fiziksel aktivitenin azalması
- Hipersplenizm (dalağın aşırı büyümesi nedeniyle kan hücrelerinin anormal yıkımı)

Talasemi majorda olduğu gibi, herhangi bir komplikasyonun ortaya çıkısının hızlı bir şekilde tanımlanması amacıyla hastaların düzenli fiziksel ve laboratuvar kontrollerinin yapılması gereklidir. Ayrıca talasemi intermedialı hastalar, talasemi majorlu hastalara göre daha geç yaşlarda kan transfüzyonuna başladıkları için daha önce tanımladığımız reaksiyonların (alloimmünizasyon) olası gelişimine karşı özellikle dikkat göstermek önemlidir.

Sonuç olarak, talasemi intermedia terimi, homozigot β -Talasemiden daha hafif hasta-lık formları ile heterozigot taşıyıcılardan daha ağır formdaki hastalığa sahip olgulardaki son derece geniş klinik ve hematolojik bulguları tanımlamak için kullanılır.

Çünkü bu reaksiyonlar sıklıkla geç yaşta başlayan transfüzyonlarda ortaya çıkar. Bu nedenle hastanın ve donörün kanlarının tiplendirilmesi ve uygunluğunun dikkatlice yapılması gerekir. Talasemi intermedialı hamile kadınların kan transfüzyonuna gereksinimleri olabileceği ayrıca vurgulanması gereken bir noktadır.

DEMİR ŞELASYONU

Talasemi majorda olduğu gibi, talasemi intermedialı hastalarda aşırı demir yüklenmesinin nedenleri şunlar olabilir :

- Kırmızı kan hücrelerinin bozulmuş üretimi
- Kırmızı kan hücrelerinin artmış parçalanması
- Barsaklardan demir emiliminin artması

Talasemi intermedialı hastalarda demir birikimi ile ilgili daha az araştırma bulunmaktadır. Ancak bir çalışma her yıl talasemi intermedialı bir hastanın vücudunda 2-5 gram (0.1 mg/kg/gün) demirin biriktiğini göstermiştir. Buna göre normalden % 20-70 oranında daha fazla demir diyetten emilmektedir. Daha geç yaşlarda (çoğu olguda 10 yıl sonra) talasemi intermedialı hastalar düzenli kan transfüzyonu alan talasemi majorlu hastalar ile aynı oranda demirle ilişkili komplikasyon riskine sahiptir.

Talasemi intermedialı hastalarda demir şelasyonuna ne zaman başlanacağına karar verirken karşılaşılan bir zorluk hastanın gerçek vücut demir yükünün tayinidir. Çünkü serum ferritin düzeyleri, talasemi majorda olduğu gibi, çok sağlıklı bir değerlendirme kriteri değildir. Bu nedenle karaciğer biyopsisi veya daha yeni, daha duyarlı ve daha az travmatik yöntemler olan SQUID veya MRI aracılığıyla demir konsantrasyonunun ortaya konulması önerilir.

Demir şelasyon tedavisine başlama kararı alındığında talasemi majorda olduğu gibi desferrioksamine (Desferal) kullanımı önerilmektedir. Ancak talasemi intermedida bir haftada en çok 2 veya 3 gün cilt altı infüzyonu gereklidir. Demir şelasyon tedavisi alan talasemi majorlu hastalarda kullanılan izlem protokolünün benzeri talasemi intermedialı hastalarda da kullanılabilir.

Talasemi intermedialı hastalar barsaktan normale oranla çok daha fazla demir emdikleri için demir içeren yiyeceklerden (örneğin; ispanak, karaciğer ve bazı kuru baklagiller) ve demir takviyesinden uzak durmalıdırlar.

Siyah çayın öğünlerle beraber içilmesi barsak tarafından emilen demir miktarını azaltmaya yardım eder.

TALASEMİ İNTERMEDİALİ HASTALARDAKİ MEDİKAL SORUNLAR

(1) Kemik Değişiklikleri : Anemiyi yenilemek için vücudun daha fazla kırmızı kan hücresi üretmeye çalışmasının bir sonucu olarak gelişen hiperaktif kemik iliği kemiklerin daha kırılabilir, ince ve eğri olmasına neden olur. Böylece hastaların büyümesi olumsuz etkilenir ve kırıklara karşı duyarlı hale gelirler. Ancak düzenli kan transfüzyonları sayesinde ciddi kemik problemlerinin üstesinden gelinir.

Osteoporoz : Hastalara osteoporozdan korunmak için egzersiz yapmaları ve diyetlerindeki kalsiyumu arttırmaları önerilir. Kalsiyum ve D vitamini kapsülleri de ayrıca yarar sağlayabilir. Sigaradan uzak durulmalıdır. Bazı doktorlar bifosfonatların ağız veya damar yoluyla kullanımının yararlı olduğunu göstermişlerdir. Ancak bifosfonatların osteoporozu engellediği konusundaki kanıtlar halen yetersizdir.

(2) Kemik iliğinin genişlemesi veya hiperaktivitesi ve folik asit : Talasemi intermedialı hastaların kemik iliği anemiyi yenmek için daha fazla kırmızı kan hücresi yapmaya çalışır. Kemik iliği her zamankinden daha aktif olduğu için hasta bazı vitaminlere özellikle de folik asite normalden daha çok ihtiyaç duyar. Yetersiz folik asit talasemi intermedialı hastalardaki anemiyi alevlendirebilir. Folik asit doğal olarak et ve yeşil sebze gibi yiyeceklerde bulunur. Ancak ilave olarak günde bir tablet folik asit alınması hastanın bütün ihtiyaçlarını karşılar.

(3) Safra kesesi taşları : Talasemi intermedialı hastalar normale oranla daha sık safra kesesi taşı (kolelitiazis) geliştirebilirler. Safra kesesi taşları kırmızı kan hücreleri parçalandığı zaman ortaya çıkan yan ürünlerden (safra pigmentleri) yapılırlar. Safra taşları karaciğerin yakınındaki bir organ olan safra kesesinde birikirler ve burada karın ağrısına yol açacak şekilde tıkanmaya neden olabilirler. Safra taşlarının varlığı ultrason ile ortaya konabilir. Karın ağrısı eğer devam edecek olursa safra taşları cerrahi olarak alınabilir.

(4) Bacak ülserleri : Talasemi intermedialı hastalarda vücudun bazı bölgelerindeki yetersiz dolaşım ve oksijenlenme sonucu özellikle daha geç yaşta hastalarda ayak bileği etrafında sıklıkla ülserler gelişir.

Bu ülserler dirençli ve tedavisi zor olma eğilimindedir. Ancak, hemoglobin düzeylerini yükseltmek amacıyla uygulanan düzenli kan transfüzyonları ve böylece dokulara giden oksijen miktarının artırılması, günde 1-2 saat ayak ve bacakların kalp seviyesinin üzerine yükseltilmesi ve ayak bileklerini koruyan çorap giyerek ayak ucu hafif yükseltilmiş yatakta uyunması bir miktar rahatlama sağlayabilir. Çinko-sülfat tabletleri, fetal hemoglobini arttırabilecek eritropoetin ve bütiratlar gibi ajanlarla birlikte veya tek başına hidroksiüre kullanımı da bazen yardımcıdır.

(5) Böbrek komplikasyonları : Talasemi intermedialı hastalar arasında bildirilen diğer bir tıbbi problem de kandaki aşırı ürik asit varlığı sonucunda gelişen böbrek hasarıdır. Ürik asit, aşırı aktif kemik iliği sonucunda oluşan önemli bir atık üründür. Allopürinol adı verilen bir ilaç üretilen ürik asit miktarını azaltmaya yardımcı olabilir.

(6) Ekstramedüller eritropoez - Kemik iliği dışındaki bölgelerde kırmızı kan hücresi yapımı : Erken yaşlardan başlayarak düzenli kan transfüzyonu alan talasemi majorlu hastalarda kemik iliğinin aşırı aktivitesi baskılanır. Ancak talasemi intermedialı hastalar böyle düzenli kan transfüzyonu almazlar. Bu nedenle de özellikle kaburga ve omurga kemiklerindeki ilik dışında başka alanlarda da yüksek düzeyde kırmızı kan hücresi yapmaya devam ederler. Bu alanlarda kan yapan dokuların oluşturduğu kitleler X ışınları ile görüntülenebilir.

Omurgaya yakın bölgelerde kırmızı kan hücresi üretimi omuriliğin etrafında aşırı baskıya neden olduğunda nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu tip bir aktivite X ışınları veya daha duyarlı bir yöntem olan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) aracılığıyla ortaya konabilir. Bu tip durumlar genellikle fazladan kan yapımını baskılayan ve böylece oluşan kitleleri azaltan kan transfüzyon tedavisiyle kontrol altına alınabilir. Ciddi nörolojik komplikasyonlar ortaya çıktığında radyoterapi gibi daha aktif tedavi yöntemleri gerekebilir.

(7) Kalp ve karaciğer komplikasyonları : Kronik anemi kalp problemlerine yol açarken aşırı demir yükü hem kalp hem de karaciğerde hasar oluşturabilir. Her iki durum da talasemi majorda olduğu gibi tedavi edilir.

"ANORMAL HEMOGLOBİN" VEYA YAPISAL HEMOGLOBİN VARYANTLARI İLE İLİŞKİLİ TALASEMİLER

Anormal hemoglobinlerin yapıları normal hemoglobinden farklıdır bazen davranış farkı da gözlenmektedir. Önemli anormal hemoglobinler şunlardır :

- Hemoglobin S (HbS)
- Hemoglobin C (HbC)
- Hemoglobin E (HbE)
- Hemoglobin D (HbD)
- Hemoglobin Lepore

Bu hemoglobinlerin genetik geçişleri β -Talasemide olduğu gibidir. Örneğin, normal hemoglobin açısından bir gen ve anormal hemoglobin S, C, E veya D açısından bir gen alan bireyler sırasıyla HbS, HbC, HbE ve HbD taşıyıcıları olarak adlandırılırlar. Taşıyıcılar aynı β -Talasemi taşıyıcılarında kullanılan laboratuvar testleriyle saptanırlar.

HOMOZİGOT ANORMAL HEMOGLOBİN

Bireyler ebeveynlerinin birinden bir anormal hemoglobin (HbS, C, E veya D) ve diğer ebeveyninden bir başka anormal hemoglobin (HbS, C, E veya D) geni alabilirler. Ancak, her iki ebeveyninden de hemoglobin S geni alan bireyler klinik açıdan önemli bir hastalığa sahip olurlar. Bu hastalığa homozigot HbS veya Sickle Cell Anemi (Orak Hücreli Anemi) adı verilir. Homozigot HbS, C, E veya D'ye sahip olguların çoğunluğunda bir hastalık gözlenmez. Bu yüzden klinik açıdan önemli değildirler.

ANORMAL HEMOGLOBİNLERİN β -TALASEMİ İLE BİRLİKTELİĞİ

β -Talasemilerin en sık birlikte görüldüğü anormal hemoglobinler şunlardır :

- HbS / β -Talasemi
- HbE / β -Talasemi

HbS / β -Talasemi : Talasemi major veya talasemi intermediadan çok orak hücreli anemiye benzer bir klinik durum oluşturur.

HbE / β -Talasemi : Talasemik özelliklere sahip anormal hemoglobin varyantının en sık karşılaşılan şeklidir. Güneydoğu Asyada çok yaygındır. Bu birliktelik çok geniş klinik semptom yelpazesine sahiptir. Klinik açıdan β -Talasemi / HbE semptomların ciddiyetine bağlı olarak üç düzeyde sınıflandırılabilir :

• **hafif β -Talasemi / HbE :** Güneydoğu Asyadaki hastaların % 15'ini oluşturur. Bu hasta grubu hiçbir klinik probleme sahip değildir ve hemoglobin düzeyleri 9-12 g/dl arasında seyreder.

• **orta β -Talasemi / HbE :** Bu grup hastaların çoğunluğu β -Talasemi intermediadakilere benzer klinik semptomlar geliştirir. Hemoglobin düzeyleri 6-7 g/dl arasındadır.

• **ağır β -Talasemi / HbE :** Bu gruptaki hastalar talasemi majordaki kadar ciddi bir kliniğe sahiptir. Hemoglobin düzeyleri 4-5 g/dl seviyesindedir. Bu hastalar talasemi majorlu hastalar gibi tedavi edilir.

Kan transfüzyonları : Bu hastalığa sahip olgular hipertansiyon, konvülsiyon (havale) ve serebral hemoraji (beyin kanaması) gibi önemli komplikasyonlar açısından transfüzyon sırasında yakından izlenmelidir. Serebral hemoraji nedeniyle ölümlere yol açan yüksek kan basıncını kontrol edebilmek için antihipertansif ilaçlar kullanılabilir. Ciddi anemisi olmayan hastalar kan transfüzyonu almamalıdır.

α -TALASEMİLER

İnsan α -globin geni çifttir (hem anne hem de babadan bir çift gen gelmektedir) ve 16. kromozom üzerinde bulunur. Büyük bir DNA parçasını içeren bir veya her iki α -globin geninin kaybı sentezlenen α -zinciri miktarını azaltır.

Eğer bir gen kaybedilirse, birey sessiz veya taşıyıcı tip $\alpha\alpha / \alpha-$ şeklinde tanımlanır.

Eğer 2 gen kaybedilirse birey $\alpha \alpha / -$ veya $\alpha- / \alpha-$ olarak tanımlanır. Eğer 3 gen kaybedilirse aşırı β -zinciri yapımı sonucunda oluşan Hb/H hastalığına sahip olur.

Bu hastalık orta dereceli bir hemolitik anemi, splenomegali ve bazı ilaç ve enjeksiyonlara karşı gelişen akut hemolitik krizler ile karakterizedir. Eğer 4 gen de kayıp ise Hidrops Fetalis (veya Hb Barts) ortaya çıkar. Bu durumda fetus rahim içinde ölür.

BÖLÜM 8

KULLANILAN TERAPÖTİK REJİMLER VE YENİ YAKLAŞIMLAR

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU (NAKLİ) = (KİT)

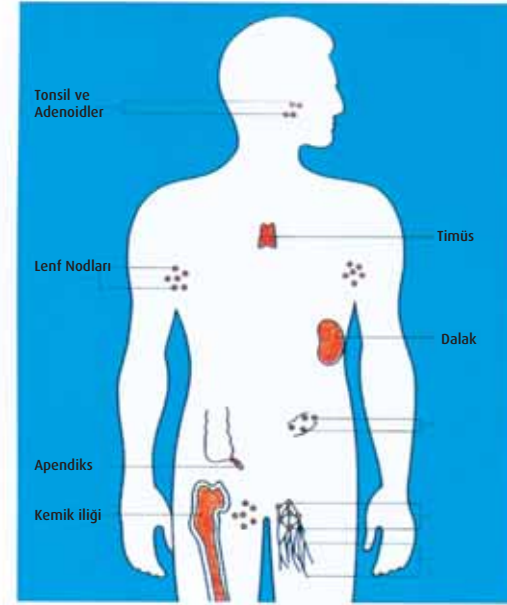
Başarılı bir şekilde uygulandığı takdirde, kemik iliği transplantasyonu Talasemi Major hastalarına tam bir iyileşme sağlayabilir. 1981 yılında başlayan KİT bu güne kadar 1500 vakada uygulanmıştır.

'KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU' NEDİR?

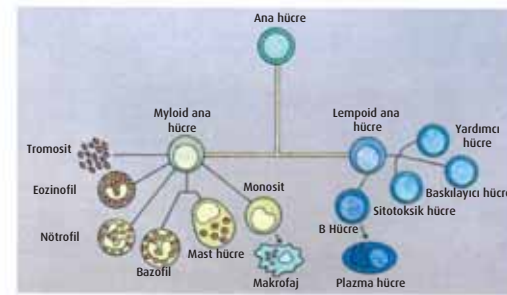
Kemik iliği kemiklerin içinde bulunan (**bakınız 8a**) kandaki bütün hücreleri oluşturan süngerimsi bir dokudur. Yetişkinlerde kaburga kemiklerinde, sternumda, kafatasında, kalça kemiklerinde ve omurga kemiklerinde bulunur; ancak yeni doğanlarda daha başka kemiklerde de bulunur. Kemik iliğinde kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositlerin üretildiği kök hücreler bulunur.

Kemik iliği transplantasyonu donör olarak adlandırdığımız sağlıklı bir kişiden alınan ve alıcı olarak adlandırdığımız hastaya verilen (bağışlanan) kemik iliğidir. Hastanın sağlıklı kemik iliği ilk önce ilaçlarla veya ısınlama ile tahrip edilir. Genellikle donörün kalça kemiğinden alınan sağlıklı ilik, hastanın damar yoluna normal kan nakline benzer bir şekilde sıvı olarak verilir. Donörün iliği alıcının kanına verildikten sonra donörün kemik iliği hücreleri, normal sağlıklı kan hücrelerini üretebilecekleri büyük kemiklere ulaşırlar ve işlem 2-3 hafta sürer.

8a



8b



RİSKLER NELERDİR?

Her ne kadar işlem çok çok başarılı olsa da bazı riskler taşır. Bu nedenle her bir vakada riskler ve kazanımlar hesaba katılmalı ve ondan sonra transplantasyon yürütülmelidir. En iyi neticenin elde edilebilmesi için kemik iliği, tam doku uyusmasının sağlanabileceği erkek veya kız kardeşlerden alınmalıdır.

Donörün iliği alıcının yerini almadan önce enfeksiyon veya kanama şeklinde komplikasyonlar gelişebilir. Daha ileri bir komplikasyon ise (greft versus host hastalığı) vericinin hastayı yabancı olarak algılamasıdır ki; bu da deride, barsaklarda ve karaciğerde hafif- ciddi hatta ölümcül problemlere neden olur.

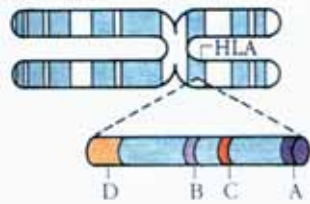
Uzmanlar talasemi ile ilgili olarak aşırı demir yüklenmesi, kronik hepatit, kalp ve endokrin problemleriyle KIT'den sonra daha kolay bisedildiğini hatta bazı hasarlı organların bile iyileştüğünü saptandığını belirtmişlerdir. Bununla beraber hastalar ömürleri boyunca dikkatlice takip edilmelidirler. KIT'den sonra hastada transplantasyondan önce birikmiş fazla demirin atılması gerekmektedir. Bu, selasyon veya sadece haftada 1-2 kan alımıyla başarılabilir. Örnek olarak damardan 14 günde bir kilo başına 6 ml kan alımı yapılabilir.

Ancak KIT'in sadece kemik iliğini tedavi ettiğinin anlaşılması çok önemlidir. Bu nedenle hamile kalmayı planlayan hastaların genlerinin talasemiden etkilenmesinin kalıcı olduğu ve bu etkilenen genlerin bebeklerine geçebileceği hatırlatılmalıdır.

RİSKLER NASIL EN AZA İNDİLİR?

a) Donörün seçimi: Riskin en aza indirgenmesinde en önemli yol, hastanın doku tipiyle vericinin doku tipinin tam uyusmasıdır.

İdeal donör, alıcının HLA'sına tam uyan ikiz kardeş olanıdır. İkinci en uygun verici ise alıcının kardeşlerine en yakın HLA karakteristiği gösterendir. Erkek veya kız kardeşten uygun verici 4'de 1 (%25)'dir. Aile dışında uygun verici bulmak ise çok zordur.

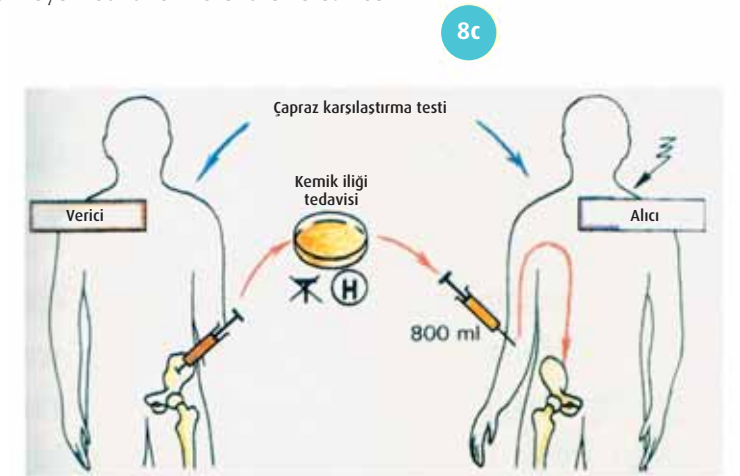


Doku tiplerini belirleyen genler beyaz küreler üzerinde belirlenen İnsan lenfosit antijeni (HLA) genleri olarak adlandırılır. Bu antijenler arasında HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR kemik iliği transplantasyonunda en önemli rolü oynarlar. HLA-A bölgesinde 59; HLA-B'de 118; HLA-C'de 36; HLA-DR'de ise 137 antijen bulunur. Bütün bu sistemde daha birkaç HLA lokusu ve 500 gen bulunur ki bunlar milyonlarca mümkün kombinasyonlar yaratabilir. Ancak bu genler zincirler halindedir ve takım olarak miras alınırlar.

Kız ve erkek kardeşler, anne ve babalarının her birinden birer takım aldığından takımların benzeme oranları %25 olabilir. Her hangi kardeşten birinin dokularının uyusması ve aynı zamanda talasemi olmaması ihtimali büyük oranda ailenin genişliğine bağlıdır. Ortalama olarak KIT yapılacak hastaların sadece %30'u uygun akraba donörü bulabilirler.

Bu nedenle akrabalık dışı uygun ilik bulma arayışlarının zorluğu tasavvur edilebilir. Teorik hesaplamalar HLA profilinin kişiden kişiye değiştiğini ve akrabalık dışı faktörün milyona ulaştığını gösteriyor. Alıcı ve verici kemik ilikleri arasındaki uyum emniyet açısından çok önemli olup, uyum azaldıkça başarı da belirli bir şekilde azalır. Bu nedenle birinci derece akrabalar ve aile arasında uygun donör bulunması ihtimali kalmazsa diğer kişilere yönelinebilir. Buna ilaveten donörün kemik iliği fonksiyonlarının olgunlaşabilmesi için en az 3 yaşında olması gerekmektedir.

Yakın senelerde akraba bağı olmayan donörler ve alıcılar arasındaki transferi gerçekleştirebilmek için eşleşme teknikleri geliştirilmeye odaklandı ve donörler adına geniş bir havuz oluşturuldu; kayıtlar oluşturuldu. Dünyanın dört bir yanından gönüllü olan donörlerin test edilebilmeleri için isim ve adresleri alınarak HLA karakteristikleri listelendi. Böylece HLA eşleşmesine uygun bir alıcı bulunduğu an donör haberdar edilerek transplant olanağı sağlandı.



Akrabalık dışı kayıt alma fikri ilk 1987 yılında başlatıldı ve şu anda kayıtlı 3.5 milyon potansiyel donör listelenmiş ve kayda alınmış durumda ki bunların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da bulunmaktadır. Her ne kadar akrabalık dışı donörlerle çalışmalar yürütülse de riskleri azaltabilmek için daha fazla çalışma ve araştırma yapmak gerekir. Çünkü bu riskler hala akrabalar arası eşleşmelerden bir hayli yüksektir.

b) Alıcının (hastanın) seçimi: Bazı hastalar KİT (kemik iliği nakli) 'nde diğerlerinden daha fazla risk altındadır. Bazı risk faktörleri ve sınıflandırması şunlardır:

- Büyümüş karaciğer; 2cm'den daha büyük
- Hasarlı karaciğer; karaciğer fibrozisi veya skarı
- Demir yüklenmesinin kötü kontrolü

Bu faktörler doğrultusunda hastalar üç kategoriye ayrılırlar ve her birinin başarı oranı değişiktir. Mesela;1.kategoride risk faktörünün bir tanesi varsa 3.'de bütün risk faktörleri bulunur.

Daha ileri bağımsız bir risk faktörü de hastanın yaşıdır. 16 yaş üzeri hastalardaki başarı oranı, daha genç hastalardan daha zayıftır. (Aşağıdaki tabloya bakınız.)

Çocuk (16 yaş)	Sayı	Yaşam yüzdesi	Hastaliksız yaşam yüzdesi
Grup 1	121	95	90
Grup 2	272	85	81
Grup 3	125	78	59
Yetişkinler (17-22y)	70	70	66

(Pesaro Deneyimi 1995)

İdeal olarak KİT yapılacak hastanın 16 yaş altı, sağlam karaciğere sahip, demir yüklenimi az ve de HLA eşleşmesine uygun kardeşinin olması gerekmektedir. Yukarıdaki tabloda da belirtildiği gibi transplantasyonda sağkalım oranları 16 yaş üzeriwalarda daha düşüktür.

TAM UYGUN KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONUNDA DİĞER YAKLAŞIMLAR

Doktorlar transplantasyonla ilgili olarak başarı oranını arttırmak ve komplikasyonları gidermek için uygun aile dışı donörleri,

uygun kardeş olmayan aile fertlerini ve uygun olmayan anne ve babalarla ilgili olarak çalışmaktadırlar. Bir görüş tedaviyi değiştirmek ve transplantasyondaki prosedüründe riski azaltıcı değişiklik yapmak. Ancak sonuçlar genelde değişiklik gösterdiğinden riskler ve faydalar her vakada ayrı ayrı değerlendirmeye alınmalıdır. (Aşağıdaki tabloya bakınız.)

Talasemide alternatif donörlerin KİT neticeleri

- 29 talasemi major hastası, yaşları 1.1-33y (ortalama 6 yaş)
 - 6 HLA uygun akraba
 - 2 uyuşmayan akraba
 - 13 uyuşmayan erkek - kız kardeşler
 - 8 uyuşmayan anne -baba
- Reddetme / başarısız %55 (uyuşmayan tiple ilgili değil)
- Akut GVHD I-IV %47
- Kronik GVHD %38
- Sağ kalım (FU 7.5y) %65
- Transplant ölümü %34 (%50 GVHD, %30 infeksiyon)

(Gaziev ve ark., Pesaro BMT 2000)

SONUÇ

Kemik iliği transplantasyonu tam anlamıyla uyan kardeşlerden yapıldığı takdirde iyileşme şansı çok yüksektir ve ölüm riskini iyi seçim yapılmış hastalarda %5'lere indirir. Transplantasyonda riskleri daha da azaltma çalışmaları sürdürülmekte olup, buna tam uyuşma göstermeyen donör kardeşler de dahildir.

KORDON KANI TRANSPLANTASYONU

Bir başka transplant tekniğinde etkilenmiş bir büyük çocuğu olan annenin karnındaki fetüsün HLA karakteristiğinin incelenmesidir. Eğer fetüsün HLA'sı büyük çocuğunkine uygun ise kan hücrelerinin yapımından sorumlu kök hücrelerden zengin plasenta ve göbek kordonunda kalmış kan hasta çocuğa kemik iliği yerine verilir.

Ancak bu teknikteki en önemli kısıtlama donörün kordon kanının alıcının kilosuna başına minimum sayıda çekirdekli hücre ($>1 \times 10^7$) bulundurulması gerekmektedir.

İlk başarılı kordon kanı transplantasyonu yapıldığı 10 seneden fazla olmuştur. O zamandan beri dünya çapında 500 operasyon yapılmıştır. Ayrıca bu tedavi talasemi major hastalarının iyileştirilmesinde de başarılı olmuştur. Ancak başarı oranlarını arttırmak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Talasemiler için kordon kanı transplantı:

Transplantasyon yapılmış çocuk sayısı:	10
Hayatta kalan çocuk sayısı:	10
İyileşen çocuk sayısı:	4
Talasemi tekrar etmiş çocuk sayısı:	4

(Rocha et al, 1998, Eurocord)

Bu tip transplantasyonların avantajları:

- Kordon kanı göreceli olarak enfeksiyöz mikro organizmalardan arındırılır
- Transplante dokunun reddilmesi riski daha azdır, çünkü GVHD'e neden olan T-lenfositler doğumda tam anlamıyla fonksiyonel değildir. (bu talasemi hastalarında tam teyid edilmelidir)
- Konvansiyonel KİT'na göre daha az HLA uygunluğu gerekmektedir

Mümkün avantajların daha iyileştirilmiş neticelere vardığını gösteren sonuçlar şu ana kadar yetersizdir.

Aynı gönüllü kan bankalarında olduğu gibi şimdi de kordon kanı saklama ağı merkezleri kurulma çalışmaları yavaş yavaş başlamaktadır. Uygun muameleden geçirilmesi halinde kordon kanı $-19 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de 20 yıl saklanabilir. 200 transplant vakasının yararlandığı, 7000 örneğin toplandığı en büyük kordon kanı bankası New York Kan Merkezidir. Bu merkezden kan elde edilip transplant yapma ederi 28000 \$'dır. Ayrıca Almanya, Fransa, İngiltere, İtalya, Belçika, Hollanda, İspanya'da kurulmuş kordon kanı bankaları mevcuttur.

GEN TEDAVİSİ

Talasemi major tedavisindeki son yaklaşım kemik iliğindeki kök hücrelerin içine sağlıklı genlerin transferidir. Son 10 yılda hastaların kök hücrelerine sağlıklı genlerin transferi üzerine yapılan biyolojik çalışmalar konusunda müthiş gelişme olmuştur. Son yıllarda transfer için retrovirüslerin kullanılması ümit vaat etmektedir. Fakat önemli bir problem sağlıklı genlerin beta zincir miktarında ve kalitesinde artış olmasına sebep olmaktadır.

Ek olarak, virüslerin yerleştirilmesinin transfer esnasında sonuçları tartışmalıdır ve diğer geberle interferansda olası bir problemdir.

İMLANTASYON ÖNCESİ HLA-UYGUNLUĞUNUN TEŞHİSİ

Son yıllarda ,pre-implantasyon genetik teşhis veya PGD adındaki yeni bir teknik üzerinde durulmaktadır, etkilenmiş çocuğun HLA 'sı ile talasemi olmayan HLA'sı uygun döllenen yumurtanın kadınların döl yatağına implante edilmesi tekniğidir. Böylece yeni çocuk ikizine mükemmel bir kemik iliği vericisi olabilmektedir. Bu metod gerçek bir etik tartışma olsada tedavi açısından umut vaat etmektedir. Yakın gelecekte gelişmiş teknikler sayesinde yaygın olarak kullanılabilir.

PSİKOSOSYAL KONULAR

HASTA

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, talasemi major hastaları ciddi engellere sahiptir. Hastalığın fiziksel ihtiyaçları, etkilenmiş ülkelerde toplumun bilgisizliği hastaların, ebeveynlerin ve ailelerin talasemi ile mücadele ederken ciddi, emosyonel streslere maruz kalmasına neden olur. Hayatları süresince , hastalar çeşitli duygulara sahip olmasına neden olur.

- Engellenme, keder, düşmanlık, düşkünlüğü
- Depresyon, endişe, ölüm korkusu, güven eksikliği,
- İzolasyon, sinirlilik, çaresizlik, sevgisizlik hissi, güvensizlik, korunmasız hissetme
- Kendine saygı eksikliği hissetme ve bunun gibi bir çok durum.
- Oysaki, hastaların pozitif duygulara sahip olması da sağlanabilir, güven, cesaret, daha çabuk olgunlaşmaları için, daha yaratıcı, cesur, güçlü olabilmeleri için teşvik edilmeleri gerekir.

AİLE

Benzer pozitif ve negatif duygulara çocukları üzerinde sorumluluk hisseden ailelerin kendisinde sahiptir. İlk teşhis anında çoğu aile sok geçirir. Hastalık ve tedavisi hakkında yeterli bilgilendirilmemiş ülkelerde, çocuklarının uzun süreli prognozu açısından önemli olan yoğun ev bakımı hakkında hazırlıksızdırlar. Talasemi teşhisi çiftlerin ilişkisi açısından da önemli problem yaratabilir, bazen boşanma ve ayrılmaya neden olabilir. Bazen hastalık teşhisi çocuklarına destek ve korumayı sağlayabilmek için ailelerin ilişkisini güçlendirebilir. Talasemi teşhisi almış çocukların aileleri daha fazla ilgi göstermek isteyebilir, ve ailenin diğer mensuplarına olan ilgi azabilir.

BÖLÜM 10



HASTALAR VE EBEVEYNLERİ

Uzun süreli kan transfüzyon ve demir şelasyon tedavisinin getirdiği baskı ile hastalar ve aileleri tarafından hissedilen duygular çoğunlukla ciddi davranış bozukluklarına neden olabilir. Diğer kalıtsal hastalıklarda olduğu gibi, sosyal baskılar nedeniyle talasemi hastaları ve aile mensupları hastalığı çok yakın akrabalarda dahil saklayabilir. Gelişmiş ülkelerde dahi bilgilendirme yeterli olsada, ve hastaların yaşam kaliteleri ve beklentileri çok daha yüksek olsa dahi, hasta ve tüm ailesi benzer duygulara sahip olabilir. Hastaların ve ailelerin hastalığı kabullenmesi için bir miktar sürenin geçmesi gerekmektedir güçlü negatif duyguların geçmesi ve hastalıkla beraber yaşamayı öğrenmeleri için gerekli olan zaman hastalara verilmelidir. Uzmanların desteği bu dönemde gereklidir.

Hikayenin üzücü kısmı, yeterli tedavi olanaklarının olmadığı veya fakir ülkelerde ailelerin hastalıkla mücadele esnasında ailelerin kısıtlı olanaklarının olduğunu anlamalarıdır. Bu durum ömür boyu engellenme, ümitsizlik, depresyon ve sosyal izolasyona neden olur. Bu ülkelerde hastalar çok genç yaşta ölmektedir, genellikle teşhis edilemez veya yanlış teşhis konur, yetersiz veya hiç tedavi edilmezler.

BİLGİLENDİRME VE DESTEK

Talasemi hakkında tüm hastaların bilgilendirmeye ihtiyacı vardır, -kütüphane, internet, talasemili çocuğu olan ailelerden bilgi edinebilirler.



Ailelere bilgi kaynağı ve destek sağlayarak, çocukların hastalıkla yaşamayı öğrenmeleri ve yaşamları açısından duygusal destek sağlamakta Ulusal Talasemi kuruluşları ve Uluslararası Talasemi Federasyonu anahtar rolü oynayabilir. Hastalık ve tedavisi hakkında iyi bilgilendirilmiş aileler çocuklarına destek vermeleri açısından en başarılı olanlardır ve bu aileler ikinci bir hasta çocuğa sahip olmaktan korunabilir. Doktorlar ikinci olarak önemli bilgi kaynaklarıdır, rehberlik ve destek açısından da önemlidirler. Hemşirelerin rolüde büyüktür, bazı vakalarda hemşire hasta ilişkisi doktor hasta ilişkisi açısından daha çok önem kazanabilir. Regüler aralıklarla ve uzun süreçlerde hastalarla birlikte olduklarından onların problemleri ile daha yakından ilgilenebilirler. Dahası transfüzyon ünitelerinin bilgilendirme çerçevesinden dolayı hemşireler aileleri ve arkadaşların hastalığı tanımalarına yardımcı olabilirler. Çoğunlukla hastalık hakkında bilgilendirilmek açısından çevredekiler hastalardan daha isteklidirler. Fakat doktorların tedavi seçeneklerini kullanmaları için, bu iletişim hakkında mutlaka bilgilendirilmesi gerekir.

Doktorların ve hemşirelerin dikkat etmesi gereken bir husus tedavi gücünü sağlamaktır. Çoğu aile ve hasta tedavide en zor adım demir şelasyon tedavisine başlamaktır. Aileler ve hastalar aylık demir şelasyon tedavisi almak konusunda endişelidir. Bu geçiş dönemini daha rahat ve başarılı tedavi programı ile sonuçlanacağı açısından tıbbi ve bakımsal destek sağlanmalıdır.

BEBEK, ÇOCUK, ADOLESAN VE YETİŞKİN TALASEMİ MAJOR HASTALARI

Bebek hasta: Hayatın erken dönemlerinde hastalığın kendisi hakkında habersiz olarak tedavinin verdiği acıyı hissederler. Fakat bu dönemde hastanın kişisel güven ve yeterliliğin geliştiği dönem olması açısından önemlidir. Ailelerin bu dönemde çocuklarına ihtiyaçları olan güveni sağlamaları açısından en erken dönemde hastalığı kabullenmeleri gerekir.



Zorluklar daha belirgin olarak oyun çocuğu döneminde belirir, ağrılar ve tedavinin komplikasyonlarına ek olarak, hastaların diğer insanlardan farklı göründüklerini anlamaları, kemik değişikliklerinin olması, gelişme geriliği yetersiz tıbbi bakım, genç hastaların iyi ruh halini bozucu bir durum yaratır. Bu dönemde hastalar açıklamaları öğrenmek için daha baskıcı olurlar. Burada doktor ve aileler hastalığı anlatmakta önemli bir yere sahiptir, hastanın güvenini kazanması için desteği sağlamalıdır. Çok korumacı olmadan eğitim ve destek sağlanırsa hastalar kendine güvenen genç, yetişkin olurlar.

Adolesan dönem: Bu dönem gerçekten en zor dönemdir, çocukluktan gençliğe geçiş devresinin getirdiği problemlere birde hastalık eklenmiştir. Talasemi hastalığının getirdiği problemlerin belirginleştiği dönemdir ve hastanın hastalığını öğrenmesinin yaşam kalitesini artırma ihtimalinin yüksek olduğu dönemdir. Davranışların gelişmesi diğer sağlıklı gençlerde olduğu gibi talasemili gençlerde de olmalıdır. Talasemi hastalarında özellikle demir şelasyon tedavisi açısından olmak üzere tedaviyi kabul etmek açısından isyan olabilir. Aileler kardeşler ve sağlık ekibi, doktorlar, hemşireler, psikologlar, talasemili genç hastalara destek verme açısından üzerlerine düşen görevi yapmalıdır. Kendilerine güveni sağlamak, mutlu etmek, tedaviye uyumu sağlamak ve doktorlarının tavsiyelerini dinlemedikleri takdirde hastalığın getirebileceği problemler açısından bilgilendirilerek destek sağlanmalıdır.



Yetişkinlik: Hastalar yetişkinlik dönemine geldiklerinde yeni problemlerle karşılaşılır. Yetişkinlik döneminde çocukluk döneminde olmayan güven duygusu ve hastalıkla mücadele gücü oluşur. Aileleri ve ebeveynleri gibi, hastalar daha güçlü ve cesur hale gelir, kendilerini ailelerine ve diğer hastalara karşı örnek olduklarını hissederler. Yine de hastalar yaşam tarzını oluşturmak amaçlı, uzun süreli ilişkilere hazırlamak açısından yüksek eğitim yapmak amaçlı, iş bulmak ve evlenmek gibi düşünceler nedeniyle tedavinin beklentileri rahatsız edici olabilir. Hastalar cesaretlendirilmek isterler. Hastalar anne yada baba olamayacaklarını anladıklarını anladıklarında yeni problemler oluşmaya başlar.

Ölüm düşünceleri en belirgin problemleri olur. Özellikle tedavinin komplikasyonlarını bilen yetişkin hastalar ve tedavi süreci nedeniyle arkadaşlarını kaybeden hastalar daha stresli olabilirler. Değişik yaşlarda ve zamanlarda karşılaşılan problemler nedeniyle hastalar aileleri, arkadaşları, sağlık çalışanları tarafından sürekli destek ve cesaretlendirilmeye ihtiyaç duyarlar. Talasemi major hastalarının güvenli ve uygun olmaları aldıkları destekle yakından ilişkilidir. Hastalar şunu bilmelidir ki eğer kendileri mücadele etmezse, hiçbir savaş kazanılamaz. Doğru tedavi verilirse ve yeterli destek sağlanırsa çoğu hasta kronik hastalığın getirebileceği negatif taraflarından kendilerini kurtarabilirler. Tüm isteklerini ve rüyalarını yerine getirebilirler.

Ne şanssızlıktır ki talasemi majorün etkilediği çoğu ülke gelişmekte olan ülkeler olması nedeniyle yeterli tıbbi ve emosyonel destek sağlanması açısından kaynaklar yeterli değildir. Talasemi uluslar arası örgütünün en önemli görevi, ulusal talasemi örgütlerine ihtiyaçları olan desteği sağlamak, hastalığın etkilerini ve problemi anlaşılır hale getirilmezse bu durumun bir halk sağlığı problemi haline gelebileceğini bildirmektir.

EK BİLGİLER

Yaşam süresi ve yaşam kalitesi

Son 10-20 yıl içerisinde talasemi majorun klinik kontrolündeki dramatik ilerleme önerilen tedavi rejimlerine ulaşabilen ve uygulayan hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini etkileyici şekilde arttırmıştır. Ancak her hastaya uygun klinik bakımın mümkün olabildiği ülkelerde bile demir ilişkili komplikasyonlar talasemili hastalar arasında ölümün en önemli nedeni olarak kalmaya devam etmektedir.

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde desferrioksamin ile demir selasyon tedavisine uyum hasta yaşam süresi için belirleyici bir faktördür. Ama gelişmekte olan ülkelerde çoğu hastanın karşılaştığı problem desferrioksaminin bulunabilmesi ve/veya ekonomik gücün yetmemesi iken bu ilaca kolaylıkla ulaşılabilen gelişmiş ülkelerde problem, zor ve ağırlı olan tedavi rejimine hastanın bağlı kalamaması ve kullanması gerektiği kadar kullanamamasıdır.

A. Piga ve arkadaşları tarafından 1996'da yayınlanan araştırmada yılda 225'den fazla desferrioksamin infüzyonu alan hastalarda yaşam süresi oranları en yüksek iken, daha az sayıda infüzyon alan hastalarda yaşam süresinin giderek kısaldığını belirtmişlerdir. Demir selasyon tedavisine uyum sağlanmasında doktorlar ve aileler hastaları desteklemek ve cesaretlendirmekte önemli rol oynarlar.

BÖLÜM 11



(Photograph of a patient with permission)

Yazar	Yıl	Hasta sayısı	Hipertransfüzyon ve DFO şelasyon alan hastalardaki yaşam oranları
Model ve ark.	1982	92	1963'den sonra doğan 25 yaşındaki ve hem uzmanlaşmış hem uzmanlaşmamış ünitelerde tedavi olan İngiliz hastaların % 25'i; haftada 4 g üzerinde DFO dozualanlarda daha iyi yaşam oranları vardır.

Yazar	Yıl	Hasta sayısı	Hipertransfüzyon ve DFO şelasyonulan hastalardaki yaşam oranları
Zurio ve ark.	1989	1087	1965-69 yılları arasında doğan 15 yaşındaki hastaların % 84.2'sine karşılık 1970-74 yılları arasında doğan 15 yaşındaki hastaların % 96.9'u; toplam 7 uzman merkezde tedavi edilen hastalar.
Brittenham ve ark.	1994	59	1963-1987 yılları arasında doğan ve 25 yaşın üzerindeki iyi selate edilen hastaların % 100'ü ile kötü selate edilen hastaların % 32'si; tek bir merkezdeki uzmanlar tarafından periyodik olarak izlenen hastalar.
Olivieri ve ark.	1994	97	Tedavinin 15 yılından sonra iyi selate edilen hastaların % 91'ine karşılık kötü selate edilen hastaların % 18'i; toplam 3 uzman merkez tarafından izlenen hastalar
Giardina ve ark.	1996	88	1963'den sonra doğan ve tek uzman merkez tarafından tedavi edilen hastalardaki 29 yıllık ortalama yaşam süresi
Piga ve ark.	1996	257	1958-1993 yılları arasında doğan ve bir uzman merkez tarafından izlenen 25 yaşındaki hastaların % 66'sı.
Borgna-Pignatti ve ark.	1998	1146	1970 ile 1974 yılları arasında doğan ve 7 uzman merkez tarafından izlenen 25 yaşındaki hastaların % 82'si.
Model ve ark.	2000	796	Uzman ve uzman olmayan merkezler tarafından izlenen İngiliz hastalar arasında 35 yaş öncesindeki % 50'lik ölüm oranı
Davis ve ark.	2001	103	1974 sonrasında doğan 25 yaşındaki hastaların % 100'ü ile 1957-1997 arasında 40 yaşında olan hastaların % 78'i; İngiltere'de tek bir uzman merkez tarafından tedavi edilen hastalar. (Advances in experimental medicine and Biology volume 509, p125)

Yukarıdaki tablo son 20 yıl içinde yapılmış talasemi majordaki yaşam süresiyle ilişkili çoğu çalışmanın sonuçlarını göstermektedir. Bu tablo desferriksaminin en iyi

kullanımıyla ilişkili bilginin çıkmaya başladığı 1974 yılından sonra doğan ve hastalığın başından itibaren tedavi edilen ve tedavi rejimine uyum gösteren hastaların uzun yaşam süresi ve iyi yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermektedir. Birçok ülkede talasemi majorlu hastaların yaşam kalitesini arttırmadaki anahtar faktör, hastaların en iyi kalitedeki tedaviyi alabilecekleri iyi bir tıp merkezinin sağlanabilmesidir. Ne yazık ki bazı gelişmekte olan ülkelerde talasemili hastaların klinik bakım standartlarını arttırabilmek için yapılması gereken çok iş vardır.

Hastaları ve/veya ailelerini düşündüren diğer sorular ise evlilik, aile, beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili olanlardır.

Diyet ve talasemi

Genel olarak talasemili hastalar özel bir diyeti takip etmek zorunda değildirler. Ancak hastalar demirden zengin yiyeceklerden uzak durmalıdırlar. Ayrıca alkollü içkilerden uzak durmak veya ölçülü içmek akıllıca olacaktır. Çünkü talasemide karaciğerdeki demir depolarının düzeyi ve hastaların hepatit ile karşılaşmış olma olasılığı nedeniyle karaciğer kolaylıkla zarar görebilir (ayrıntılı bilgi beslenme ile ilgili bölümde anlatılmıştır).



Spor ve talasemi

Talasemi hastaları çoğu spor faaliyetine katılabilir. Bu spor faaliyetinin şekli ve ne sıklıkta olacağı hastanın klinik durumuna bağlıdır ve doktor tavsiyesi alınmalıdır.

Tatiller ve talasemi

TIF bütün dünyada talasemi majorlu hastalara tedavi sağlayabilen tıp uzmanları ve tıp merkezlerinin listesini oluşturmıştır (bu bilgiler TIF sitesinde bulunabilir). Seyahatten önce hastalar gidecekleri yerin yakınındaki bir tıp merkezinin yerini öğrenmelidirler. Evlerinden ayrılmadan önce kendi şehirlerinde bulunan doktorları ile temas kurmalıdırlar. Bir ülkeyi ziyaret etmeden önce gerekli olan bütün aşıları (her zaman doktorlarına danışarak) yaptırmalıdırlar ve gidecekleri bölgedeki yaygın olan enfeksiyonlardan haberdar olmalıdırlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün web sitesinde gezi tavsiyeleri başlığı altında bu bilgilere ulaşılabilir. Hastaların tedavi rejimlerinde gerekli olan antibiyotik ve steril malzemeler de dahil olmak üzere tüm ilaçlar dikkatlice paketlenip el bagajında taşınmalıdır.





Yüksek dağlık bölgeleri ziyaret etmeyi planlayan hastalar normal hemoglobin düzeylerine sahip olmalıdırlar ve yüksek rakıma alışabilmek için kendilerine zaman tanımalıdırlar. Bu nedenle hastalar 3 bin metreden daha yükseğe çıkmamalıdırlar veya yükseğe çıkmadan hemen önce bir transfüzyon almalıdırlar. Bunun dışında hastaların seyahatlerinde herhangi bir sınırlandırma yoktur.

Evlilik ve aile

Talasemi majorlu hastalar kesinlikle evlenebilir ve çocuk sahibi olabilirler. Çocuklarının sağlıklı olup olamayacağı eslerinin sağlıklı, taşıyıcı ya da talasemi hastası olup olmadıklarına bağlıdır. Eğer bir hasta talasemili başka bir hasta ile evlenirse doğan bütün çocuklar hasta olur. Eğer bir hasta, β - talasemi taşıyıcısı ile evlenirse çocukların % 50'si hasta, % 50'si taşıyıcı olur. Eğer bir hasta, sağlıklı bir bireyle evlenirse doğacak olan çocukların tamamı (% 100) talasemi taşıyıcısı olur.

Kısaca önerilen tedavi rejimlerine uyum gösteren hastalar neredeyse normal ve mutlu bir yaşam sürerler. Örneğin Kıbrıs'ta Talasemi hastalarının % 83'ü yüksek öğrenimi tamamlarken % 25'i üniversiteden mezun olmuştur. Hastaların % 22'si evlenmiş, evlenenlerin % 73'ü çocuk sahibi olmuştur. Üç-dört çocuk sahibi olanlar da olmuştur.

Kıbrıs'taki hastaların % 79'u el sanatlarında, tarımda, sekreter, öğretmen, hemşire olarak çalışmaktadırlar.

TALASEMİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE TALASEMİNİN ÖNLENMESİ

EPİDEMİYOLOJİ

Önceleri talaseminin sadece Akdeniz bölgesine sınırlı bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Acak şu anda talaseminin dünyanın pek çok yerinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Talasemi Portekiz'den İspanya, İtalya ve Yunanistan'a dek tüm güney Avrupa'da, bazı orta Avrupa ülkelerinde ve daha önceleri Sovyetler Birliği olarak bilinen ülkenin bazı bölgelerinde gözlenmektedir. Talasemi ayrıca, İran, Pakistan, Hindistan, Banglades, Tayland, Malezya, Endonezya, güney Çin, tüm ortadoğu, Afrikanın kuzey kıyılarındaki ülkeler ve güney Amerika'da görülmektedir.

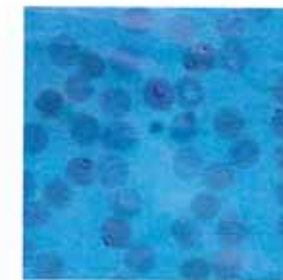
Talasemi özellikle sıtmanın şu anda veya geçmişte yaygın olarak görüldüğü bölgelerde sıktır (bakınız 12a). Anofel adlı sivrisinek tarafından taşınan enfeksiyon ajanı olan sıtma paraziti insan vücuduna bir sivri sinek ısırığı ile girer ve insanlarda kırmızı kan hücrelerine saldırarak hastalığa yol açar (bakınız 12b). Sıtma hastalığının yaygın olduğu bölgelerde yaşayan insanlarda küçük bir genetik değişiklik meydana geldiği düşünülür. Bu değişikliğe sahip olan kişilerin sahip olmayanlara göre hastalığa yakalanmamak gibi bir avantajı bulunmaktadır. Bu genetik değişiklik sayesinde kırmızı kan hücrelerinin iç ortamı parazitin yaşaması ve çoğalması için uygun olmayan bir hal alır. Bu söz konusu genetik değişiklik β - talasemi taşıyıcılığına yol açar. β - talasemi ve orak hücre anemisi hastalığının taşıyıcılığında olduğu gibi β - talasemi taşıyıcıları da normal insanlara göre sıtmaya daha dayanıklı hale gelmiştir. Böylece yıllar içerisinde sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde sağlıklı bireyler sıtma enfeksiyonu yüzünden ölürken β - talasemi taşıyıcıları sayısının arttığına inanılmaktadır. Son yıllardaki eradikasyon programları ile dünyanın pek çok yerinde sıtma görülme oranı önemli ölçüde azalmasına karşın talasemi ve diğer ciddi hemoglobin bozuklukları önemli bir sorun olarak varlıklarını sürdürmektedirler. İnsanların göçü ve farklı etnik gruplar arasındaki evlilikler sonucunda Kuzey Avrupa gibi daha önceleri talaseminin hiç görülmediği pek çok dünya ülkesinde bu hastalık yaygınlaşmış

BÖLÜM 12

12a Kontrol programlarından önce malaraya tarafından etkilenen ülkeler



12b Malarya parazitleri



ve günümüzde öncelikli bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmiştir. Güvenilir kaynaklara göre dünya nüfusunun % 1.5'u (80 - 90 milyon insan) β - talasemi taşıyıcılığında etkilenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık 60 bin çocuk bu hastalıkla doğmaktadır. Bu rakamlar kayıtlara geçen sayılar olup gerçekte bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle dünyada bu hastalığın yaygın olarak görüldüğü alanlarda taşıyıcı oranlarına (gen frekanslarına) ait kesin veriler çok azdır. Ancak TIF (Uluslararası Talasemi Federasyonu) kayıtlarına göre talasemi majorlu hastaların sadece 200 bin tanesi hayattadır ve dünyanın çeşitli yerlerinde tedavi almaktadırlar. Bu durumda etkilenmiş olan çocukların çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelerde doğduğunu, tanı almadan veya yanlış tanı alarak öldüğünü, normal standartların

12c

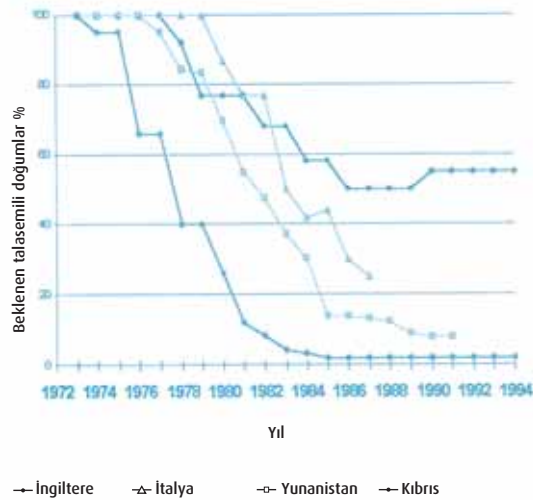


TIF Klinik düzenleme rehberinden

altında tedavi aldıklarını ya da tamamen tedavisiz bırakıldıklarını söylemek mümkündür.

Harita β - talasemiden etkilenmiş olan ülkeleri göstermektedir (bakınız 12c). Orak hücre anemisi ve HbE/ β - talasemi gibi ciddi hemoglobin bozuklukları da dahil olmak üzere dünya nüfusunun yaklaşık % 5'i bu hastalıklardan etkilenmektedir.

12d



ÖNLEME

Talasemi İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs gibi ülkelerde de görüldüğü gibi önlenilebilir bir hastalıktır. Bu ülkeler başarılı ulusal bir program uygulayarak hasta çocuk doğum oranlarını önemli ölçüde azaltmış ve neredeyse sıfıra indirmişlerdir. Tersine, İngiltere'de kaliteli koruyucu programlar sadece belirli bir süre için uygulandı. Bu nedenle etkilenen hasta çocuk doğum oranı % 50 oranında azaltılabilmektedir (bakınız 12d).

Başarılı olmuş pek çok koruyucu programın anahtar yönleri diğer ülkelerdeki programların temelini oluşturur. Bunlar :

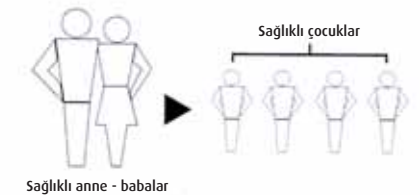
- Bu konuda oluşturulan koruyucu bir devlet politikası
- Toplum ve sağlıkla ilgili bilinci arttıran güçlü sağlık eğitim kampanyalarının yapılması
- Doğum öncesi tanı ve taramalar için gerekli olan kaliteli laboratuvarların kurulması
- Genetik ve doğum kliniklerinin oluşturulması

Korunmanın önemi

WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'ya göre çoğu ülkede yurt çapında koruyucu bir programın yıllık tutarı aşağı yukarı bir yıl içinde doğan hastaların yıllık tedavi masraflarına eşittir. Yıllık koruma giderleri nispeten sabit kalırken yıllık tedavi giderleri yıldan yıla artmaktadır (figür A). Böylece önleyici bir programın maliyet verimliliği her yıl daha iyi olmaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO)'ne göre, hasta bebek doğumlarını önleyici programları olmayan ülkeler talasemi hastalarının hepsine birden standart tedaviyi sağlama konusunda yetersiz kalacaklardır. Bu nedenle yaşamakta olan hastaların tedavi giderlerini karşılayabilmek için verimli bir koruma programı uygulanması şarttır.

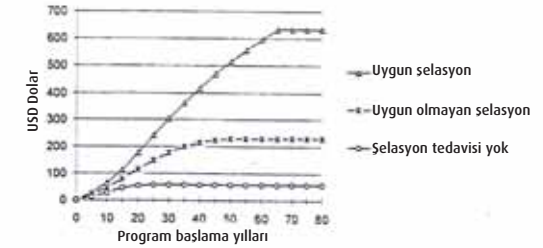
Talasemi nasıl geçer ?

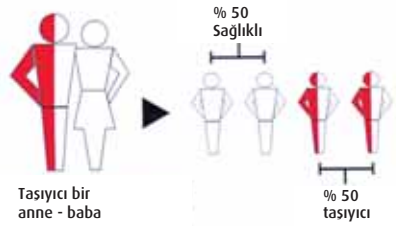
Birinci bölümde sözedildiği gibi β - talasemi taşıyıcılığı ebeveynlerden çocuğa otozomal resesif karakterli bir kalıtım ile taşınır. Çocuk birer tane β globin genini her bir ebeveyninden alır. İki ebeveyn de normal β globin geni taşıdığına çocuk sekilde gösterildiği gibi iki normal β globin genine sahip olacaktır.



Saglıklı anne - babalar

Bir hastanın yıllık maliyesi





Şekilde görüldüğü gibi, ebeveynlerden biri etkilenmiş bir β globin geni taşıyor ise yani bir β – talasemi taşıyıcısı ise ve diğer ebeveyn de normal bir β globin geni taşıyorsa bu ebeveynlerin çocuklarının her biri taşıyıcı ebeveynlerden etkilenmiş talasemi genini alma açısından % 50 olasılığa sahiptir.

Bu çocuklar şu şekilde isimlendirilirler:

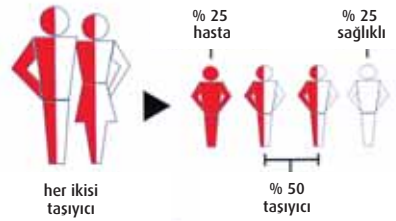
- (i) Beta talasemi taşıyıcıları
- (ii) Heterozigot beta talasemi olguları veya
- (iii) Beta talasemi minörülü olgular.

β – talasemi taşıyıcılığı hakkında

β – talasemi taşıyıcıları bir hastalığa sahip bireyler değildirler. Bu kişiler herhangi bir fiziksel veya zihinsel semptomaya sahip olmadıkları gibi özel bir diyet veya tıbbi tedaviye gereksinim de göstermezler. Bu kişiler zamanla ciddi bir hastalığa sahip bireyler haline gelmezler. Bu nedenle özel bazı testlerle taşıyıcılık durumu ortaya konulana dek gizli kalabilirler. Ancak bazen β – talasemi taşıyıcıları hafif anemilerinden dolayı yanlış olarak demir eksikliğine bağlı anemi tanısı alabilirler. Ancak bazı laboratuvar testleri ile bu iki durum kolaylıkla birbirinden ayrılabilir. Hamile bayan taşıyıcılarda demir preparatları ile tedavi edilebilen orta dereceli bir anemi gelişebilir.

Taşıyıcılığın bilinmesi neden önemlidir ?

Talasemi taşıyıcısı olmanın sağlık bakımından zararlı bir yönü bulunmamasına karşın iki taşıyıcı bireyin evliliğinden doğacak olan çocukların % 25 olasılıkla talasemi hastası olma riski bulunmaktadır.



Figürde de görüldüğü üzere her iki ebeveynin talasemi taşıyıcısı olduğu durumda doğacak olan çocukların % 25'inin talasemi hastası, % 50'sinin talasemi taşıyıcısı ve % 25'inin tamamen normal bireyler olma olasılığı bulunmaktadır.

Diğer anormal hemoglobinler ve hemoglobin bozuklukları

Hem yapısal hem de klinik bulguları itibarıyla pek çok anormal erişkin hemoglobin varlığı tanımlanmıştır. Yapısal hemoglobin varyantları olarak bilinen bu anormal hemoglobinler içinde başlıca hemoglobin S (HbS), hemoglobin E (HbE), hemoglobin C (HbC), hemoglobin D (HbD) ve hemoglobin Lepore bulunmaktadır. Bu anormal hemoglobinlerin kalıtım şekli de aynen β – talasemide olduğu gibidir. Bu durumlardan sadece hemoglobin Lepore ve HbS diğerlerinden farklı olarak önemli klinik bulgulara yol açan hastalık tablosuna neden olmaktadır. Her iki ebeveyninden kalıtılan hemoglobin Lepore, β – talasemi intermediadan β – talasemi majora kadar değişen bir klinik tabloya neden olabilirken, HbS ise hem klinik sonuçları hem de uygulanan tıbbi tedavi bakımından β – talasemi majordan oldukça farklı bir hastalığa neden olmaktadır. Her iki ebeveynin de HbC, HbD veya HbE taşıyıcısı olduğu durumda ilişkili olan ciddi bir hastalık tablosu tanımlanmamıştır. Ancak, bu varyant hemoglobinler β – talasemi taşıyıcılığı ile kombine olabilir ve klinik olarak anlamlı olan bozuklukların oluşmasına yol açabilirler.

HbE/ β - talasemi

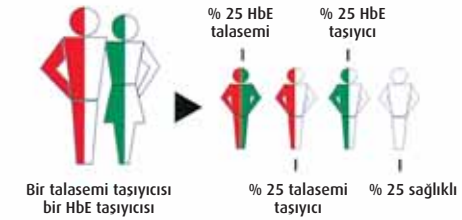
En sık rastlanan anormal hemoglobinlerden birisi olan HbE özellikle Kamboçya, Vietnam ve Tayland gibi güneydoğu Asya insanları arasında yaygındır.

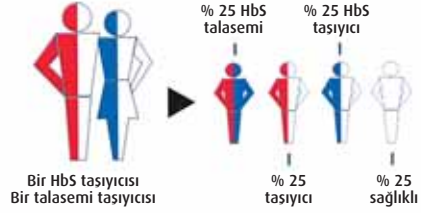
Ebeveynlerden biri β – talasemi taşıyıcısı ve diğeri de HbE taşıyıcısı ise her gebelikte doğacak olan çocuğun % 25 olasılıkla HbE/ β – talasemili olma riski vardır.

HbE/ β – talasemili olgularda genellikle β – talasemi intermediada olduğu gibi orta derecede ciddi bir anemi tablosu olmakla beraber bazen β – talasemi majordaki kadar ağır anemi tablosu da olabilmektedir. HbE/ β – talaseminin klinik bulguları ve tedavisi bu kitabın diğer bölümlerinde anlatılmıştır.

Hb Lepore/ β - talasemi

Hb Lepore'nin β – talasemi ile olan birlikteliği sonucunda β – talasemi majordakine benzer ağır bir anemi kliniği oluşmaktadır. Kalıtım şekli ise yukarıda HbE/ β – talasemide olduğu gibidir.





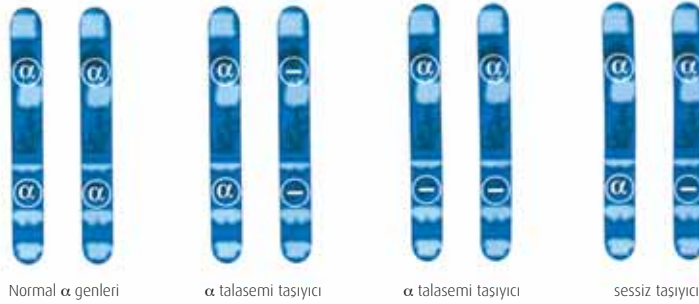
HbS/β talasemi

Ebeveynlerden biri β talasemi taşıyıcısı ve diğeri de HbS taşıyıcısı ise her gebelikte doğacak olan çocuğun HbS/β talasemili olma olasılığı % 25'dir.

HbS, Afrika veya Akdeniz kökenli insanlarda sık görülür. Durumun ciddiyeti β geni tarafından üretilen normal β globin miktarına göre değişir. β geni tarafından üretilen β globin hiç yok ise klinik seyir olarak hücre anemi hastalığı ile çok benzerdir. β geni tarafından bir miktar β globin üretiliyor ise durum daha az ciddi olabilir. Daha fazla bilgi için bu konuyla ilgili internetteki web sitesine başvurabilirsiniz.

Her ikisi de talasemi intermediayı andıran δβ/Hb Lepore ve HbO Arap/β ve HbS/HbC, HbS/HbD Punjab ve HbS/HbO Arap gibi farklı klinik ağırlığa sahip ve olarak hücre hastalığını andıran diğer varyant hemoglobin durumları da kalıtlıdır.

α-Talasemi



α-talasemi, β-talasemiden çok farklıdır. Bu kitapta α-talasemi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Gerekli olan daha fazla bilgi WHO'nun internet sitesinden edinilebilir. Ancak α-talaseminin epidemiyolojisi ve kalıtım yollarıyla ilgili bazı temel bilgiler aşağıda verilmiştir.

Dünyada 260 milyondan fazla sayıda α-talasemi taşıyıcısı olup bunların çoğu Hindistan, Güneydoğu Asya ve Afrika'da, daha azı ise Akdeniz ve nadiren de Kuzey Avrupa'da bulunmaktadır. β-globinin tersine α-globin geni, kromozom 16'nın her bir allelinde 2 adet bulunan 4 genden oluşmaktadır.

α-talasemi genleri farklı şekillerde birbirleriyle birleşerek hafiften ciddiye kadar değişen kan bozukluklarına neden olurlar. Hb Bart's hidrops fötalis sendromu (**bakınız ii**) homozigot α-talasemi durumudur ve en ciddi α-talasemiye yol açmaktadır. Dört α-globin genlerinin tümü çalışmamaktadır ve α zinciri hiç üretilmemektedir. Bu durum fötüsün ölümüne yol açan ciddi bir anemiyeye neden olur.

HbH hastalığında ise (**bakınız iii**) klinik gidişdeki çeşitliliğe rağmen olguların çoğunluğu sağlıklıdır. HbH hastalığının tek ciddi formu çok nadir görülen HbH hidrops fötalistir.

β talaseminin klinik seyirinde α talaseminin önemi

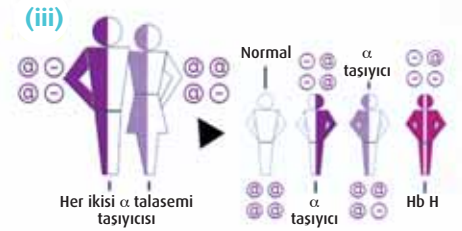
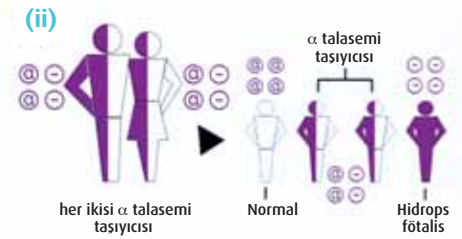
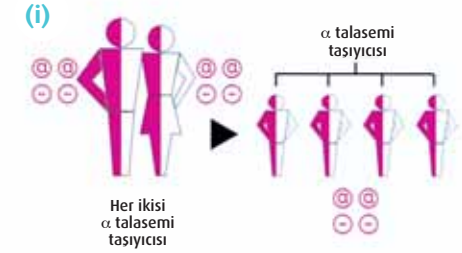
Homozigot β-talasemili hastalarda α-talasemi taşıyıcılığının olması hastalar için önemlidir. Çünkü α ve β globin zincirleri arasındaki dengesizliği azaltır ve β talaseminin daha hafif bir klinik gidişe sahip olmasını sağlar.

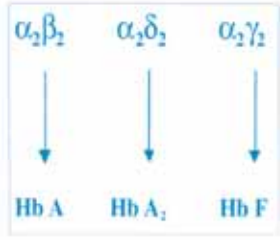
Taşıyıcı olup olmadığının ortaya konması

Genetik Danışma

Çoğu olguda basit laboratuvar testleri bir insanın talasemi taşıyıcısı olup olmadığını tanımlayabilir. Ancak herhangi bir laboratuvar testinin yapılmasından önce insanların genetik danışma alması önemlidir. Genetik danışma sırasında kişiler neden test edilmeleri gerektiğini ve bu testlerin sonuçlarının ne anlama geldiği konusunda bilgilendirilmeli, onlara önerilerde bulunulmalı ve rehberlik edilmelidir. Bir genetik danışman özel olarak yetiştirilmeli, hastalıktan korunmanın önemini tartışabilmeli ve ayrıca su konularda bilgi verebilmelidir :

- Testlerin yaptırılacağı merkezler
- Test sonuçlarının yorumlanması





- Taşıyıcı olmanın anlamı. Bir çocuğa sahip olmak isteyen veya sahip olan iki taşıyıcının yani risk altındaki çiftlerin önündeki olasılıklar.
- Talasemi major veya diğer hemoglobin bozuklukları veya genetik hastalıkların tedavisi ve doğası
- Bir danışman, bireylere ve çiftlere kendileri hakkında karar vermelerine izin vererek onları bilgilendirmelidir. Ancak bir danışman tarafından önerilenler ve risk altındaki çift tarafından alınan karar sıklıkla dini ve kültürel inanışlardan etkilenir. "Talasemi ve diğer hemoglobin bozukluklarının önlenmesi" volüm 1 isimli TIF'in (Uluslararası Talasemi Federasyonu) yayını bu konularla ilgili olarak okuyucuya daha ayrıntılı bilgi verebilir.

Bir kişinin β talasemi taşıyıcısı olduğunu ortaya koyan laboratuvar testler

Talaseminin laboratuvar testleri tam kan sayımı olarak da bilinen rutin bir kan testini içerir. Tam kan sayımında hemoglobinin düzeyi, kırmızı kan hücrelerinin hacmi ve sayısı ile ilişkili diğer parametreler (örneğin ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)) bulunur. Örneğin erişkinlerde MCV'nin 75'in altında olması taşıyıcılık durumunun bir belirtisidir veya alternatif olarak demir eksikliğinin de göstergesi olabilir. Hangisi olduğuna karar vermek için daha ileri testler yapılmalıdır. Çocuklarda MCV düzeyleri daha düşük olabilir ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir. Kırmızı kan hücrelerinin şekil ve büyüklüklerinin ortaya konulması için mikroskop altında inceleme gerekir. β -talasemi taşıyıcılarının kırmızı kan hücreleri, daha kırmızı ve yuvarlak-konkav

sekilli olan normal kırmızı kan hücreleriyle (bakınız 12e) kıyaslandığında, soluk kırmızı ve şekil çeşitliliği (poikilositosis) gösterirler (bakınız 12f).

β - talasemi taşıyıcılarında ve taşıyıcı olmayan normal kişilerdeki sık bulunan hematolojik değerler

Taşıyıcı olmayan (normal) bireyler	β -Talasemi taşıyıcıları		
Hb	13.5 g/dl	Hb	14.2 g/dl
Hct	% 42	Hct	% 42.5
MCV	88.8 fl	MCV	61.2 fl
MCH	28.5 pg	MCH	20.5 pg
MCHC	32.1 g/dl	MCHC	33.4 g/dl
RDW-CV	% 13.1	RDW-CV	% 15.9
		A2	% 5.3

β - Talasemi taşıyıcılığı formları

	Anemi	Mikrositoz (MCV<75 fl)	HbA ₂	HbF	Diğer
Klasik	0-+	+	>3.5%	1-5%	
$\beta\delta$	0-+	+	<3.5%	5-10%	
Lepore	0-+	+	<3.5%	1-5%	5-10% Lepore Hb
Sessiz taşıyıcı	0	0	<3.5%	<2%	

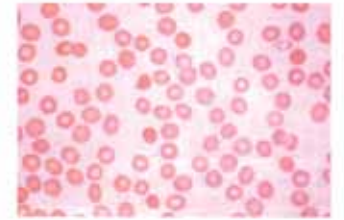
Eğer daha ileri testler (örneğin; total demir bağlama kapasitesi ve ferritin) düşük MCV'nin nedeni olarak demir eksikliğini ekarte ettiriyorsa Talasemi taşıyıcılığının varlığını kanıtlamak ve tipini belirlemekte başka testler de yapılır. β talasemi kalıtımının varlığını saptamada erişkin hemoglobinlerinin ana komponentini oluşturan HbA ve daha küçük bir bölümünü oluşturan HbA₂'nin kantitatif ölçümüne olanak veren hemoglobin elektroforezi kullanılır. Elektroforez aracılığıyla erişkin kırmızı kan hücrelerinde normalde var olan fetal hemoglobin (HbF) gibi diğer hemoglobinler de ölçülebilir. Çoğu olguda yukarıda belirtilen testler bireyin taşıyıcı olup olmadığını saptamada yeterlidir.

α talasemi taşıyıcılığının varlığı genellikle ekarte etme veya çıkarım yoluyla tanımlanır. Demir eksikliğine bağlı olmayan düşük MCV'ye, β talasemi taşıyıcılığı ile bağdaşmayan normal hemoglobin elektroforezine ve uygun bir etnik kökene sahip insanlar β talasemi taşıyıcısı olarak kabul edilir. Bazı durumlarda, α veya β talasemi taşıyıcılığının varlığına veya yokluğuna karar vermek için DNA testlerinin yapılması gerekebilir. Bu tip genetik testler talasemi taşıyıcılığının test edilmesinde giderek daha yaygın kullanılmaya başlamıştır.

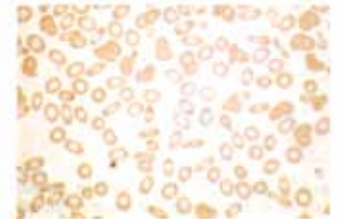
Kimlere kan testi yapılmalıdır ?

Bu hastalığın neredeyse dünyanın her yerinde görülüyor olması nedeniyle talasemi taşıyıcılığı taraması evlilik veya hamilelik öncesinde olacak şekilde erken yaşta başlatılacak ulusal bir korunma programına dahil edilmelidir.

12e Normal bir kan yayması



12f β Talasemi taşıyıcı kan yayması



Aşağıdaki durumlarda tarama gözönünde tutulmalıdır:

- a. Herhangi bir akrabanın talasemi taşıyıcısı veya hastası olduğu biliniyor ise
- b. Talasemi görülme oranının yüksek olduğu ülkelerde veya o ülkelerden gelen kişilerde

Akrabalık

Akrabalık, benzer kana sahip olma anlamına gelir. Böylece yakın akraba olan kişiler arasındaki evlilik akraba evliliği adını alır. Dünyanın pek çok farklı kültürlerinde bu tip evlilikler desteklenmekte ve yapılmaktadır. Ancak ebeveynler arasındaki akrabalık ne derece yakınsa çocuklarında da talasemi gibi konjenital bozuklukların ortaya çıkma riski o kadar fazladır.

Akraba olmayan çiftlerin sağlıklı çocuk sahip olma olasılığı yaklaşık % 98'dir. Birinci dereceden kuzen olan çiftlerde sağlıklı çocuğa sahip olma şansı % 96'dır. Anneleri veya büyük anneleri de akraba olan birinci derece kuzenlerin sağlıklı çocuğa sahip olma şansı % 94'tür.

Benzer şekilde ebeveynler arası ilişki ne derece uzak ise hasta çocuğa sahip olma riski giderek düşer. Akrabalık ilişkisi olmayan ebeveynlerin sahip oldukları her bin çocuktan 2 veya 3'ünde resesif hastalık görülür. Akrabalık ilişkisi olan ebeveynlerin akrabalık ilişkisinin ne derece yakın olduğuna bağlı olarak sahip oldukları her bin çocuktan 2 ila 20'si resesif bir hastalığa sahip olur.

Risk altındaki çiftler için var olan seçenekler

Doğum öncesi testler

Beta talasemi taşıyıcısı olan bir kadın çocuk sahibi olmak istiyor veya zaten hamile ise ve eşinin taşıyıcılık durumu da bilinmiyorsa, eşinin talasemi taşıyıcısı olup olmadığı bir an önce test edilmelidir. Her ikisi de taşıyıcı olmalarına rağmen çocuk sahibi olmakta kararlı iseler veya zaten bir hamilelik söz konusu ise fôtusun talasemi açısından test edilmesi mümkündür. Eğer fôtusun hasta olduğu tespit edilirse hamilelik tıbbi olarak sonlandırılabilir.

Risk altındaki çiftler tarafından gözönün de bulundurulmuş diğer seçenekler ise ayrılmak, evlat edinmek, yabancı sağlıklı bir sperm veya yumurta ile in-vitro fertilizasyonu denemek olabilir. Ebeveynler dinsel inanışları nedeniyle çocuğun durumunu araştırmamaya ve gebeliği devam ettirmeye karar verebilirler.

Bir fôtusun talasemi açısından test edilmesi

Doğmamış bir çocuğun talasemiye sahip olup olmadığını anlamaya yarayan 3 test bulunmaktadır.

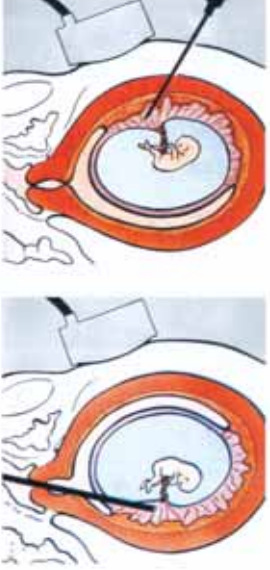
(i) Amniosentez : Amniosentez, hamileliğin yaklaşık 15 haftasından sonra (18-22) yani hamileliğin ikinci 3 aylık döneminde uygulanır. Eğitimli bir kadın doğumcu ultrason eşliğinde çok ince bir iğneyi annenin karnına uygulayarak 20-30 ml. amniotik sıvı çeker. Sıvıda var olan fôtal hücreler (doğmamış çocuğun hücreleri) talasemi varlığı açısından laboratuvarda analiz edilir.

Bu test hamileliğin ilerlemiş evrelerinde kullanılır anne açısından hiçbir risk taşımaz. Ancak testten sonraki birkaç gün veya birkaç hafta içerisinde düşüklere neden olabilir.

(ii) Kordosentez : Ultrason eşliğinde çok ince bir iğne karın içerisinden fôtal göbük kordonuna uygulanır. Yaklaşık 2-3 ml. kan aspire edilir ve laboratuvarda fôtal kan ayrılır. İşlemi yapan kişi deneyimli ise çoğu olguda ilk denemede % 100 saf fôtal hücreler elde edilir. Saf fôtal kan elde edilemeyişinin nedenleri; hamileliğin erken ayları (18 haftadan daha öncesi), annenin aşırı kilolu oluşu ve plasentanın anormal yerleşimli olmasıdır. Erken gebelik evreleri kordosentezin ciddi komplikasyonlarının ortaya çıkmasının en önemli nedenidir. Jel elektroforezi ile globin zincir separasyonu sıklıkla kullanılan laboratuvar yöntemidir. Moleküler metodların kullanılarak erken dönemde spesifik tanının yapılması kordosentez yönteminin yerini almıştır. Kordosentez artık sadece geç dönemde başvuran hamile hastalarda koryonik villus örnekleme sonuçsuz kaldığı zaman kullanılır.

(iii) Koryonik villus örnekleme (CVS) : CVS amniosentezden bir miktar önce yaklaşık 10-11. gebelik haftalarında uygulanır.





Ultrason eşliğinde kadın doğumcu, ileride plasentayı oluşturan ve fötüs ile aynı genetik bilgiyi taşıyan, koryonik villus hücrelerinden bir örnek alır. Hücreler ya annenin karnından uygulanan ince bir iğne ile ya da annenin vaginasından uygulanan ince bir katater ile (transservikal) alınır. Hücreler daha sonra analiz edilir ve tanı konulur.

Aynı amniosentezde olduğu gibi CVS anne açısından önemli bir risk taşımaz. Ancak yine küçük bir düşük yapma riski bulunmaktadır. Eğer bir düşük ortaya çıkarsa bunun CVS'den kaynaklanıp kaynaklanmadığını bilmek zordur. Çünkü genel olarak düşüklerin çoğu hamileliğin 12. haftası civarında ortaya çıkmaktadır.

CVS eğer hamileliğin çok erken döneminde yani son kanamadan sonraki 8 hafta içerisinde gerçekleştirilirse bebeğin uzuvlarında yapısal anormallik görülme olasılığı artar. Ancak CVS, son kanamanın başlangıcından 9 hafta sonra yapıldığında malformasyon riskinin arttığına dair hiçbir kanıt yoktur. Bu nedenle CVS, son kanamanın başlangıcından genellikle 10 hafta sonra yapılır.

Genetik testler nasıl çalışır

Amniosentez ve CVS, DNA testlerine dayandırılır ve ebeveynlerde var olan genetik anormalliklerin (mutasyonların) tanımlanması veya ekarte edilmesini içerir. Bu yöntem, kalıtım yoluyla geçen hastalıkların tanısındaki en doğru yöntemdir. Ancak çok küçük olmakla beraber tüm testlerde olduğu gibi bir yanlışlık olasılığı bulunmaktadır.

Hemoglobin de dahil olmak üzere kalıtım yoluyla bize geçen tüm karakterlerin genleri DNA'dan yapılmıştır. Bebeğin plasentası da dahil olmak üzere vücuttaki tüm dokular bir insanın tüm DNA modelini taşır. CVS örneğinde olduğu gibi, örneğin laboratuvar uzmanları bebeğin normal talasemi taşıyıcısı veya talasemi major hastası olup olmadığını ortaya çıkarmak için koryonik villus hücrelerindeki DNA'nın taşıdığı hemoglobin genlerini çalışırlar. Örneğin analizi sıklıkla bir hafta sürer.

Hamileliğin sonlandırılması

Eğer testler bebeğin etkilendiğini ortaya koyarsa çift hamileliği sonlandırmaya karar verebilir. Böyle durumlarda genetik danışman ve kadın doğumcunun rolü son derece önemlidir. Bazı çiftler çocuğun hasta olacağını öğrenseler bile doğumdan sonraki yaşam boyu sürecek olan tedaviye rağmen gebeliğe devam kararı alabilmektedir. Eğer gebeliği sonlandırma kararı alındıysa hamileliğin bulunduğu evreye göre bu iş 2 şekilde yapılabilir.

Erken sonlandırma, 14. haftadan daha erken evrede bulunan hamileliklerde gerçekleştirilir. Bu sonlandırma işleminin kadının başka bir çocuk sahibi olma şansını azaltmadığı konusunda çift bilgilendirilmelidir. Ancak, risk altındaki çiftlerin sahip olacağı her çocuğun aynı oranda hasta olma olasılığı taşıyacağı da açıklanmalıdır.

Geç sonlandırma

14. gebelik haftasından sonra gebeliğin sonlandırılması rahim içine bazı hormonlar (prostoglandin) verilmesi ile gerçekleştirilir. Bu işlem birkaç saat sürebilir ve kadın için erken sonlandırmaya göre çok daha üzücüdür. Yine bu tip sonlandırma da kadının tekrar gebe kalma olasılığını etkilemez.

Diğer yaklaşımlar

Doğum öncesi tanı ve hamileliğin sonlandırılması halen tartışmalı olan konulardır. Korunmanın diğer yöntemleri giderek geliştirilmektedir. Bunlardan biri anne kanındaki fetal hücrelerin analizidir. Ancak bu yöntem bir takım kısıtlamalara sahiptir ve günümüzde klasik prenatal teste karşı güvenilir bir alternatif oluşturamamaktadır. Diğer bir teknik ise preimplantasyon genetik tanı (PGD)'dir. Bu teknik sırasında DNA teknolojisi kullanılarak taşıyıcı bir kadından laboratuvar ortamında döllenmek üzere sağlıklı bir yumurta seçilir ve dölleme sonrasında uterusu yerleştirilir. Eğer ileride bu işlem daha ekonomik hale getirilir ve tekniği de daha kolay uygulanır hale getirebilirse daha yaygın olarak kullanılabilir.

SÖZLÜK

Agranülosit	Sitoplazmasında granül içermeyen beyaz kan hücresi (bkz. granülosit)
AIDS	(Kazanılmış bağışıklık yetmezliği virüsü) HIV ile enfeksiyonun neden olduğu hastalık, sıklıkla kan ve cinsel ilişki ile bulaşır
Akciğer	Solunumda hava alıs-verişinde kullanılan, omurga ve kaburgalar tarafından çevrilmiş olan, temel olarak 2 parçadan oluşan organ Akut kısa süreli ve genel durumda keskin değişikliklere neden olan ani hastalık tablosu (kronik ile karşılaştırınız)
Albumin	Kan plazmasında, kaslar, yumurta beyazı ve sütte bulunan bir çeşit protein
Aldosteron	Vücudun su ve tuz dengesinin düzenlenmesinde rol alan bir tür steroid hormonu
Alloimmun	Yabancı proteinlere karşı antikor üretimi, örneğin; donör kanına karşı
Anafaksi	Aşırı duyarlık, örneğin anafaktik şoka neden olan ilaç veya proteinlere karşı
Anamnestik	Allerjen bir maddeye karşı oluşan ilk antikor yanıtından sonra aynı madde ile ikinci kez karşılaşmada ortaya çıkan ve ilkinin göre daha hızlı gelişen antikor yanıtı
Anemi	Kan içeriğindeki kırmızı hücrelerin, hemoglobinin veya total kan hacminin kaybı
Antibiyotik	Bir mikroorganizmadan elde edilen ve diğer mikroorganizmaları etkisiz hale getiren veya öldürebilen, doğal veya yarı-sentetik bir madde Antihistamin allerjik reaksiyonların tedavisinde kullanılan bileşiklerden biri
Antijen	bir bağışıklık yanıtı oluşmasını uyaran madde
Antikor	Bir antijene karşı etkili olan protein, vücudun bağışıklık yanıtının bir bölümü
Antioksidan	Oksijen ve peroksidaz enzimi tarafından tetiklenen reaksiyonları ve oksidasyonu inhibe eden çeşitli maddeler (örneğin; beta-karoten, C vitamini, alfa-tokoferol gibi), bu maddeler vücudu serbest radikallerin etkisinden korurlar
Antipiretik	Ateş düşürücü
Antiretroviral	Retrovirusa karşı etkili olarak kullanılan ürün
Antiviral	Viruslara karşı direkt etkili olarak kullanılan ürün
Aritmi	Kalp ritminde meydana gelen değişiklik
Arter	Kalpten vücuda doğru kan taşıyan kas duvarlı damar
Aseptomatik	Hastalığın semptomsuz olan formu
Aşı	Özel bir hastalığa karşı bağışıklık oluşturmak veya arttırmak için canlı ya da ölü mikroorganizmalardan hazırlanan ürünlerin vücuda enjekte edilmesi
Bağırsak	Sindirim kanalının bir kısmı

Bakteri	Hastalık yapabilme yeteneğine sahip olan yuvarlak, spiral veya çubuk şeklindeki tek hücreli mikroorganizmalar
Biliyer	Safra ile veya safranın taşınması ile ilgili olan
Biyopsi	Dokunun çıkarılarak incelenmesi, yaşayan vücuttan hücre veya sıvının alınması
Bulgu	(Belirti) hastanın kendisinden çok bir doktor tarafından gözlenen hastalığa ait objektif kanıt
Böbrek	Metabolizma sonucunda oluşan atık ürünleri vücuttan uzaklaştırmakla görevli olan ve omurgaya komşu olarak bulunan 2 organdan herbirine verilen isim
Cooley anemisi	(Bkz. talasemi)
Creutzfeld-Jakob hastalığı	Bir prion tarafından meydana getirilen ve beyin dokusunun gözenekli bir hal almasına neden olan nadir ve ilerleyici bir hastalık olup unutkanlık ve kas koordinasyonunun kaybı ile karakterlidir
Çinko	Bitki ve hayvanlar için esansiyel bir eser element olup mavimsi beyaz renkli kristal şeklinde bivalent metalik bir elementtir
Dalak	Kanın depolanarak filtre edildiği, eritrositlerin yıkıldığı ve lenfositlerin üretildiği karın içi bir organ
Deferiprone	Apotex adlı ilaç firması tarafından üretilen ağız yoluyla kullanılan demir selate edici ilacın ticari adı
Demir	"Fe" olarak sembolize edilen olan ağır metal elementlerinden biri olup vücutta oksijenin taşınması gibi önemli biyolojik olaylarda rol alan madde
Deoksiribonükleik	(DNA) kalıtımın moleküler temelini oluşturan pek çok nükleik asidin oluşturduğu çift sarmal asit şeklindeki yapı
Desferal	Novartis-Pharma adlı ilaç şirketi tarafından üretilen desferrioksaminin ticari adı
Diabetes mellitüs	Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak oluşan, insülinin yetersiz sentezi ve kullanımına bağlı olarak gelişen bir hastalık. Kan ve idrarda şeker miktarının aşırı artması, aşırı yemek yeme, su içme, fazla idrar atılımı ve kilo kaybı ile karakterlidir
Diagnoz	Tanı, teşhis. Belirti ve semptomlardan faydalanarak hastalığın tanımlanması
DİK	Yaygın damar içi pıhtılaşması
Dispne	Zorlukla nefes alıp verme
Diüretik	İdrar oluşumunu arttıran bir ilaç
Diyastol	Kalbin çalışması sırasında kalp boşluklarının ritmik olarak pasif bir şekilde kan ile dolması
DNA	Bkz. deoksiribonükleik asit

Doku	Bitki ve hayvanların bir çeşit yapısal materyali olan hücrelerarası madde ile beraber özel türdeki hücrelerin oluşturduğu grup
Ekstravasküler	Damarın dışındaki bölge
Elektroforez	Bir sıvı veya jel içinde bulunan parçacıkların sözkonusu çözelti ile temas halinde bulunan elektrotlara uygulanan elektrik gücüne doğru hareket etmesi
Embolizasyon	Tıkanma
Embolizm	Kan içindeki bir anormal partikül veya bir hava kabarcığı ile kan damarlarının aniden tıkanması ve dolaşımın bozulması
Embriyo	Anne rahmine yerleşmesinden sonra bir insan gelişiminin yaklaşık sekizinci haftası sonunda oluşan formu
endokrin	Aralıklı olarak üretilen ve kan dolaşımı ile vücudun değişik yerlerine ulaştırılan bazı salgılar
enfekte	Hastalık yapan bir madde veya ajan ile bulaş
enflamasyon	Hasarlanmaya karşı organizmanın göstermiş olduğu yanıt olup kızarıklık, sıcaklık artışı, ağrı, şişlik ve fonksiyon kaybıyla karakterize olan durum
enzim	Vücut ısısında bazı kimyasal reaksiyonların oluşumunu sağlayan kompleks protein yapılar
eritroblast	Eritrosit oluşumun önceki basamaklarında yer alan ve hemoglobin sentezinin yapıldığı kırmızı kemik iliği hücresi
eritroblastozis fötalis	(Rh hastalığı) sarılık ve dolaşımdaki eritroblastların artması ile karakterli fötüs ve yeni doğanın hemolitik bir hastalığı. Rh negatif olan bir annenin, Rh pozitif olan çocuğu olması durumunda annede oluşan antikorların plasenta aracılığıyla çocuğa geçmesi sonucunda oluşur
eritroderma	Ciltteki kırmızı renk değişikliği
eritropoetin	Özellikle böbreklerde oluşan ve kırmızı kan hücresi yapımını arttıran hormonal bir madde
eritrosit	Kırmızı kan hücresi
febril	Ateşli
feçes	(dışkı) Anüs aracılığıyla dışarıya boşaltılan vücut artıkları
fenotip	Genetik özellikler ve çevresel faktörlerin etkisi sonucunda oluşan organizmanın görülebilir özellikleri

ferritin	Demirin özellikle karaciğer ve dalakta depolanmasını sağlayan, demir içeren bir protein
fibrinojen	Karaciğerde üretilen bir plazma proteini olup kanın pıhtılaşması sırasında fibröz bir protein olan fibrin'e dönüşür
fibrozis	Fibrotik dokuda artışla karakterli bir durum
folik asit fosfor	Nutrisyonel anemilerin tedavisinde kullanılan bir kristal vitamindir Genellikle kombine formlarda yaygın olarak bulunan, metalik olmayan multivalan bir element
fötal	Bkz. fötüs
fötüs	Anne rahmine yerleşmesinden sonra bir insan gelişiminin yaklaşık üçüncü ayı sonunda oluşan formu
gamma globulin	Antikordan zengin olan kanın protein fraksiyonu
gen	Taşıyıcılığın geçişini kontrol eden DNA veya RNA daki kalıtımın fonksiyonel bir ünitesi
genotip	Grup veya bir bireyin genetik yapısının bir bölümü veya tamamı
globin	Hemoglobinden hem'in uzaklaştırılması ile elde edilen renksiz bir protein
glukoz	Yapısında karbonil aldehid grubu bulunan tatlı, renksiz ve çözünebilir bir tür şeker. Doğada karbonhidratların yapısında yaygın olarak bulunur
graft versus host hastalığı (GVHD)	Vericiye ait doku ve organlardaki T hücrelerinin alıcının hücrelerine saldırması sonucu ortaya çıkan durum
gram negatif	Gram boyama yönteminde mor renkte boyanmayan bakteriler
gram pozitif	Gram boyama yönteminde mor renkte boyanan bakteriler
granülosit ve nötrofil gibi)	Sitoplazmasında granüller bulunan polimorf çekirdekli beyaz kan hücresi (bazofil, eosinofil
hem	Hemoglobin ve myoglobinin yapısında bulunan ve demir içeren kırmızı renkli madde
hematopoez	Kan veya kıjan hücrelerinin oluşumu
hemoglobin	(Hb) kırmızı kan hücrelerinin demir içeren komponenti olup akciğerlerden dokulara oksijen taşınmasında görev yapar. Alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere dört polipeptid zincirinin değişik varyasyonlarda birleşmesinden oluşur
hemoglobin F	2 alfa ve 2 gamma zincirinden oluşan hemoglobin, yenidoğanın kanında yüksek oranda bulunur ve aneminin bazı formlarında yüksek oranda kalmaya devam eder (talasemi gibi)
hemoliz	Kırmızı kan hücresinin parçalanması ve hemoglobinin açığa çıkması

hemoraji	Ağır ve kontrol edilemeyen kanama
hepatit	Karaciğerin enflamasyonu ile karakterli bir hastalık
hepatit A	bir tür RNA virusu tarafından oluşturulan, akut ve genellikle iyi huylu bir karaciğer hastalığı olup yiyecekler, su ve enfekte disk ile bulaşmaktadır (enfeksiyöz hepatit olarak da bilinir)
hepatit B	Bir tür DNA virusu tarafından oluşturulan, bazen ölümcül seyreden ve etkenin kanda bulunmaya devam etme eğiliminde olduğu bir karaciğer hastalığıdır. Kan ve diğer vücut sıvılarının teması ile (örneğin cinsel ilişki) bulaşır
hepatit C	Bir tür RNA virusu tarafından oluşturulan, genellikle ilaç bağımlıları yanısıra kan anfüzyonlarıyla veya enfekte kan ürünlerinin kullanımıyla bulaşan ve kronikleşme eğiliminde olan bir karaciğer hastalığıdır
heterozigot	Belli bir genetik özelliği kontrol eden iki farklı allele sahip hücreleri taşıyan insanı ifade eder
HIV	(human immunodeficiency virus) bağışıklık sistemine zarar vererek AIDS hastalığına yol açan retro virus grubundan olan bir virus
hidrops fötalis	Fötüsün çok ciddi ve yoğun ödemi
hiperkalemi	Kandaki potasyum konsantrasyonunun anormal yüksek oluşu (hiperpotasemi olarak da bilinir)
hiperpotasemi	Bkz. hiperkalemi
hipertansiyon	Kan basıncının anormal yüksek oluşu
hipogonadizm	Cinsel olgunlaşma ile ilgili bezlerin fonksiyonel yetersizliği
hipofiz	Beynin infundibulum bölgesine tutunmuş olarak bulunan, küçük, yuvarlak, kırmızımsı gri renkte ve çok kanlanan bir hormonal organ
hipokalsemi	Kanda kalsiyum düzeyinin normalden düşük oluşu
hipoparatiroidizm	Vücuttaki paratiroid hormonunun yetersizliği
hipotalamus	Beynin diensefalon bölgesinin alt kısmında yer alan ve yaşamsal öneme sahip bazı otonomik olayların kontrolünün yapıldığı yer (örneğin besin alımının kontrolü gibi)
hipotansiyon	Kan basıncının anormal düşük oluşu
hipotermi	Vücut ısısının normalin (36.6 o C) altında olması
hipotiroidizm	Tiroid bezlerinin aktivitesinde azalmaya bağlı olarak tüm metabolizma hızının azalması ve genel bir kuvvet azlığı tablosunun oluşması
homolog	Aynı göreceli pozisyon, değer veya yapıya sahip olma

homozigot	Bir hastalığın kalıtımını kontrol eden birbirleriyle tamamen aynı olan 2 gen allelini taşıyan bireyleri tanımlamada kullanılan terim
hormon	Vücut sıvılarında dolaşan ve özel etkilere sahip olan canlı hücrelerin bir ürünü
hücre	Bağımsız olarak yaşam fonksiyonlarını yerine getirebilen en küçük canlı parçası
idrâr	Böbrekler tarafından salgılanan, üre, ürik asit, kreatinin, tuzlar ve pigmentler içeren bir atık materyali
immunglobulin	Antikor (yabancı maddelere karşı vücudun savunma hücreleri tarafından oluşturulmuş olan bir tür savunma proteini)
immun sistem	Yabancı maddelere karşı vücudun korunması
interferon	Virus, bakteri veya sentetik olarak üretilen anti-viral ilaçlara maruz kalan hücreler tarafından üretilen anti-viral özellikteki molekül
intravasküler	Kan damarlarının içi
intravenöz in vitro	Bir venöz damar aracılığıyla Canlı organizmanın dışında ve yapay bir ortam
kan grubu	Özel bazı antijenlerin varlığı veya yokluğuna göre sınıflandırılan ve kişilere özgü olan A, B, AB veya O kan gruplarından biri kan plazması tam kanın protein, elektrolit, şeker, lipid, metabolik artık ürünler, aminoasitler, hormonlar ve vitaminleri içeren soluk sarı renkli olan sıvı kısmı kan tipi bkz. kan grubu kapiller en küçük kan damarı
karaciğer	Safra salgılayan ve kandaki pek çok ürünün metabolize edilme yeri olan insan vücudundaki en büyük organ
karbondioksit	Hayvan ve bitkisel maddelerin çürümesi veya parçalanması ve hayvanların solunumu sırasında oluşan ağır ve renksiz gaz
karbonhidrat	karbon, hidrojen ve oksijenden oluşan, şeker, nişasta ve çoğunlukla yeşil bitkilerde bulunan sellüloz gibi bileşiklerdir
kemik iliği	Pek çok kemiğin içinde bulunan ve temel olarak yumuşak bağ dokusundan ibaret olan kemik iliği başlıca iki formdan oluşmaktadır. Sarı ilik; temel olarak yağ hücrelerinden oluşur ve başlıca uzun kemik içlerinde bulunmaktadır. Kırmızı ilik; kırmızı kan hücreleri ve granulositlerin büyük bir kısmının üretildiği yapı olup başlıca omurga kemiklerinin içinde bulunmaktadır.
koagulasyon	Yapışkan, yarı katı veya jel benzeri bir yapının oluşumu
koagulopati	Kanın pıhtılaşmasını etkileyen bir hastalık
konjenital	Doğumda var olan, doğuştan gelen

kontaminasyon	bir temas sonucunda olan kirlenme, boyanma veya enfeksiyon
konvulziyon	kasların anormal ve istem dışı kuvvetli kasılması, havale
kortikosteroid	böbrek üstü bezinin bir ürünü, özellikle antienflamatuar etkili ilaç olarak kullanılırlar
kök hücre	farklı özellikteki hücrelere dönüşebilme potansiyeline sahip olan kemik iliğindeki hematopoezin ana hücresi
kromozom	hücresinin çekirdeğindeki iplik benzeri yapı, Bunlar gen adı verilen ve hücrenin tüm aktivitesi ve fonksiyonlarını yöneten kalıtsal bilgileri taşırlar
kronik	sık tekrarlayan ve bazen ağır formlara ilerleyen uzun süreli hastalık tablosu
lenfosit	İnsanlardaki beyaz kan hücrelerinin % 20-30'unu oluşturan, kemik iliğindeki kök hücrelerden köken alan, lenf ve immun sistemi oluşturan hücreler lomber bel bölgesi
lökosit	Beyaz kan hücresi
mantar	Spor üreten parazitik organizmaların bir grubu
manyetik rezonans görüntüleme	Radyo dalgaları uygulayarak vücut içindeki atomların manyetik rezonansını ölçme esasına dayalı bir yöntem olup iç organ ve dokuların bilgisayar aracılığıyla görüntülerinin elde edilmesini sağlar
menenjit	Bir virusun neden olabileceği hafif bir hastalık veya bir bakterinin neden olabileceği ateş, baş ağrısı, kusma ve ense sertliğiyle karakterli ağır hastalık tablosu
mikroorganizma	Mikroskopik veya ultramikroskopik organizmalar
mikrop	Mikroorganizma, hastalık yapan bakteri
mitokondria	Hücre solunum aracılığıyla hücre için enerji üretiminden sorumlu olan organel
mutasyon	Kalıtsal materyalde meydana gelen değişiklik
myokard	Kalp duvarını oluşturan orta tabakadaki kas katmanı
nöroloji	Sinir sisteminin çalışması
nükleus	Ökaryotik hücrelerdeki nükleoproteinden zengin bir ağ içeren ve bir zar yapı ile kesin olarak ayrılmış olan çekirdek olarak da adlandırılan kısım, hücrenin tüm fonksiyonlarından sorumlu olan esas kısım
oksijen	Atmosferik havanın % 21'ini oluşturan renksiz, kokusuz ve tatsız bir gaz
oksijenize	Oksijenle desteklenmiş

oral	Ağız yoluyla alınan
organ	Organizmada bazı özel fonksiyonları yerine getirmek üzere biraraya gelmiş olan hücre veya dokular
organizma	Herbiri ayrı bir fonksiyon gören olan ancak birbirine bağımlı çalışan organlara sahip olan canlı
organomegali	Karaciğer ve dalak gibi organların boyutlarının anormal büyümesi
osteoporoz	Kemik kitlesi ve dansitesinde azalma, kemik boşluklarında artma ile karakterli, kemiklerde kırılmalara eğilim yaratan bir durum
otozom	Cinsiyet kromozomu dışındaki kromozom
over	Kadın üreme bezleri, genellikle bir çifttir
ödem	Aşırı sıvının dokular arasında birikimi
östrojen	Kızlara özgü olan sekonder cinsel karakterlerin gelişimini sağlayan bir tür seks hormonu
pankreas	Midenin arkasında yatan ve onikiparmak bağırsağına tutunmuş olan büyük bir bez olup sindirim enzimleri ve insülin, glukagon gibi hormonları salgılar
pansitopeni	Kandaki trombositlerin, kırmızı ve beyaz kan hücrelerin sayısındaki anormal azalma
paratiroid bezi	Tiroid bezi içine veya etrafına gömülü olarak bulunan ve genellikle 4 parçadan oluşmuş olan paratiroid hormonunu üreten bezi
parazit	Genellikle bir konakçı organizma üzerinde yaşayan, kendisi bundan yararlanırken konakçıya zarar veren bir organizma
patojen	Hastalık nedeni olabilen virus veya bakteri gibi bir ajan
patoloji	Hastalıkların doğası ve hastalıklar tarafından oluşturulan yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri
penisilin	Inceleyen bilim dalı çeşitli bakterilere karşı güçlü etkili olan ancak toksik etkili olmayan antibiyotik asitlerinin bir karışımı
perikard	Kalbi ve kalpten çıkan büyük damarların köklerini içine alan konik şekildeki kese
perikardit	Kalbi çevreleyen perikard zarının enflamasyonu
platelet	Bkz. trombosit
plazma	Kanın sıvı kısmı
pnömoni	Enfeksiyon veya iritan maddelerin neden olduğu akciğer enfeksiyonu

polimorfizm	Farklı formları yapısında gösterebilme
prion	Ssinir sisteminin çeşitli enfeksiyonlarına neden olabilen bir protein parçacığı
proflaktik	Hastalığın geçirilmesi veya önlenmesini sağlamak
progesteron	Rahim yüzeyini gebeliğe hazırlayan bir kadın seks hormonu. Bu hormon ve göbek kordonu sayesinde gebelik boyunca embriyo ve fötüsün anne karnından dışarıya atılması engellenmektedir
prognoz	Bir hastalıktan iyileşme ve hayatta kalma olasılığı
protein	Yüzbinlerce aminoasidin bir zincir şeklinde bağlanması sonucu oluşan büyük moleküller
refrakter	Tedaviye dirençli
renal	Böbreklerle ilişkili olan
restriksiyon enzimi	DNA molekülünün iç yapısındaki özel bölgelere etki ederek DNA'yı parçalara ayıran enzim, sıklıkla moleküler analizlerde kullanılır
retrovirus	Hücreleri enfekte ederek onların DNA'ları aracılığıyla RNA'larını çoğaltan bir grup RNA virusuna (HIV) verilen isim
ribavirin	Sentetik bir antiviral ilaç
ribonükleik asit	(RNA)
safra	Yağ emilimine yardımcı olmak için karaciğerden salgılanıp ince barsağına geçen sarı veya yeşil renkli sıvı
safra kesesi	Karaciğerden gelen safranin depolandığı kas yapılı bir kese
safra taşı	Safra kesesi veya safra yollarındaki sert yapılı kitle
salin	Tuz içeren veya tuzdan oluşan
sarılık	Kırmızı kan hücrelerinin aşırı yıkımı veya safranin anormal üretimi ve salınımı sonucunda oluşan cilt, dokular ve vücut sıvılarında görülen sarımsı pigmentasyona bağlı renk değişikliği
sekonder amenore	Öncesinde normal bir adet düzenine sahip olan kadınlarda adet görmeyen kesilmesi
septom	Hasta tarafından gözlenen hastalığa ait subjektif kanıt
sentez	Bütünü oluşturmak için bölümlerin birleşmesi, ya da birleşme veya diğerlerinin yıkımı aracılığıyla bir maddenin üretilmesi

Sepsis	Bakterilerin yayılması sonucunda ortaya çıkan toksik bir tablo
Serbest radikal	Reaksiyona girme yeteneği oldukça yüksek olan atom veya moleküler parça
Serum	Pıhtılaşma sonrasında koagülasyon faktörlerinin uzaklaşmasıyla kan plazmasından geride kalan açık sarı renkli sıvı kısım
Siğır tipi spongioform ansefalopati	Erişkin siğirilerin santral sinir sisteminde görülen ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Olasılıkla yiyecekler aracılığıyla geçen prion denen bir tür yapıyla bulaşır (BSE; deli dana hastalığı olarak da bilinir)
Sıtma	Kırmızı kan hücreleri içindeki parazitlerin neden olduğu akut veya kronik bir hastalık, enfekte bireyleri sıran sivrisinekler ile bulaşır
Sifiliz	Genellikle cinsel ilişkiyle geçen, sistemik lezyonlar, şankr ve raş oluşumuyla karakterize kronik, bulaşıcı bir hastalık
Siroz	Hepatit ve uzun süreli alkol kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak gelişen fibrozis nedeniyle normal karaciğer yapısının büyük ölçüde tahrip olması
sistol	Kalbin kasılmasıyla kan üzerine uygulanan basınçla dolaşımın sağlanması
sitoplazma	Bir hücredeki çekirdek zarı dışında kalan organik ve inorganik yapılar ile zarla çevrilmiş olan organelleri içeren kısım
sitrat	Bir sitrik asit tuzu
siyanoz	Kandaki oksijen eksikliğine bağlı olarak gelişen mavimsi-mor renkli renk değişikliği
splenomegali	Dalağın boyutlarının anormal artması
streptokok	İnsan ve evcil hayvanların önemli patojenlerini içeren bir bakteri grubu
subkutanöz	Cilt altı
selasyon ajanı	Metaller ile birleşerek selat denilen bileşikleri yapabilen çeşitli maddeler, bir kısmı tıbbi olarak çeşitli metal zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılır
selasyon tedavisi	Vücuttaki bir metalle bağlanması için şelate edici ajanın kullanılması, böylece metalin toksik etkisi ve fizyolojik aktivitesi kaybolur
taşikardi	Kalp atım hızının artması
testesteron	Erkek cinsine ait sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumlu ve testisler tarafından üretilen bir erkeklik hormonu
testis	Erkek cinsine ait üremeyle ilgili bezler

Tiroid bezi	Boynun ön yüzünde yerleşmiş olan ve tiroid hormonlarını üreten büyük bir hormon bezi
TRALI	(Transfusion Related Acute Lung Injury) transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı
Transfüzyon	Transfer etmek için (kanda olduğu gibi) bir ven ya da arter içine girmek
Trombofili	Genetik veya kazanılmış olarak trombus oluşumuna karşı eğilim varlığı
Trombosit	Kemik iliğinden kana salınan disk benzeri şekilde en küçük kan hücresi
Trombüs	Kan damarı içinde oluşan ve olduğu yerde bağlı olarak kalan kan pıhtısı
Ülser	yüzey dokunun kaybı ve sıklıkla cerahatla birlikte olan cilt veya mukoz membran hasarı
Üre	Protein yıkımının son ürünü ve memelilerdeki idrarın temel solid bileşeni
Ürik asit	Vücut hücrelerindeki nükleik asit yıkımının bir atık ürünü. Küçük bir kısmı besin maddeleri içindeki karaciğer, böbrek gibi nükleik asitten zengin olan besinlerin sindirimi sonucu oluşur. Ürik asit ürünlerinin çoğu böbrekler aracılığıyla idrar yoluyla atılır.
Ürtiker	Kurdeşen
Valv	Ven, kalp vb. aracılığıyla sıvı akışının (kan gibi) düzenlenmesini başlatan veya durduran ve açılıp kapanma yeteneği olan yapı
Ven	Kapiller damarlardan kalbe doğru kan taşıyan damarlar
Viral hepatit	Bir virusun neden olduğu hepatit (örneğin hepatit A)
Virus	Son derece basit olabileceği gibi insanlarda hastalığa yol açabilecek kadar kompleks moleküller şeklinde olabilen mikroskobik enfeksiyon ajanları
Vitamin D	Kimyasal olarak steroidlerle ilişkili olan ve yağda çözünebilen vitaminlerden birisi olup normal kemik ve diş gelişimi için esansiyeldir
Yağ	Enerjiden zengin besinlerin ana kaynağı
Zigot	Spermin yumurtayı döllemesi sonucunda oluşan hücre

İNDEKS

agranülositoz	59
anemi	7, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 38, 42, 62, 63, 65, 69, 71, 73, 76, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 97, 98, 120, 121, 123.
dalak	17, 22, 29, 30, 42, 62, 63, 64, 65, 76, 90.
deferiprone	55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 68.
demir	7, 12, 18, 21, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 93, 94, 96, 100, 102, 108, 109, 110, 113, 115, 120, 124, 125.
demir aşırı yükü	18, 32, 33, 39, 45, 65, 66, 69, 71, 72, 76, 77, 80, 82, 93, 96, 100, 102.
desferrioksamin	42, 46, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 68, 69, 73, 76, 77, 113.
DNA	9, 10, 20, 83, 87, 88, 91, 98, 125, 128.
endokrin	2, 65, 68, 69, 71, 73, 100.
enfeksiyon	2, 5, 28, 30, 45, 46, 54, 59, 62, 63, 64, 66, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 90, 100, 103, 117.
eritrosit	4.
fagositoz	27.
feçes (dışkı)	38.
ferritin	40, 41, 42, 45, 47, 48, 49, 52, 53, 56, 59, 61, 75, 77, 93, 125.
fötüs	13, 16, 84, 98, 103, 123, 126, 127.
gen(ler)	3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 90, 91, 96, 97, 98, 100, 101, 106, 118, 119, 120, 122, 123, 128.

globulin	4.
granülosit	33.
hemoglobin	4, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 29, 30, 38, 39, 62, 63, 67, 85, 90, 91, 96, 97, 105, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 125, 128.
hepatit	24, 39, 45, 59, 65, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 86, 100, 115.
HIV	32, 77, 78, 83, 84, 85, 87, 88.
hücreler	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 38, 39, 41, 48, 49, 58, 59, 62, 63, 67, 69, 72, 77, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91, 93, 94, 95, 99, 100, 103, 106, 117, 124, 125, 127, 128, 129.
idrar	2, 38, 41, 50, 56, 57, 58, 61.
immün sistem	2, 3, 31, 63, 80, 83, 85.
intermedia (talasemi)	14, 18, 20, 38, 75, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 105, 121, 122.
kalp	1, 17, 25, 38, 40, 45, 48, 49, 50, 54, 58, 65, 66, 67, 68, 71, 75, 95, 96, 100, 103.
kan	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 52, 54, 55, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 103, 104, 105, 108, 117, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 129.
karaciğer	2, 22, 30, 38, 39, 41, 42, 45, 47, 48, 49, 50, 57, 58, 60, 61, 65, 69, 72, 78, 79, 80, 81, 82, 86, 93, 94, 96, 100.
kemik	22, 23, 27, 28, 40, 42, 53, 69, 74, 92, 94, 105, 110.
kemik iliği	3, 7, 17, 22, 27, 29, 31, 39, 45, 62, 73, 85, 89, 94, 95, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106.

kromozom	10, 11, 12, 97, 122, 123.
lenfosit	5, 34, 83, 87, 104.
MRI	49, 50, 57, 68, 93, 96.
nötrofil	5, 59.
oral (şelatör)	55, 61, 64, 80, 82.
osteoporoz	74, 89, 94.
sıtma	20, 24, 30, 32, 86, 117.
splenektomi	63, 64, 65.
SQUID	49, 50, 93.
selasyon (demir)	21, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 50, 51, 55, 58, 60, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 77, 78, 80, 82, 89, 93, 100, 108, 109, 110, 113.
toksisite	32, 41, 45, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 69.
transfüzyon	6, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 46, 55, 58, 62, 63, 65, 67, 74, 76, 77, 78, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 99, 105, 108, 109, 116.
virus	4, 24, 76, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 106.

DIYET ve TALASEMİ

Yiyeceklerden emilen demirin azaltılması :

Talasemide her ne kadar demir yükünün çoğu kan transfüzyonlarına bağlı olsa da, diyetten demir emiliminin artması da önemlidir. Diyetteki demirin sadece az bir kısmı vücudumuza emilmektedir. Kan hemoglobin değeri düşük olduğunda, diyetten emilen demir miktarı da artmaktadır. Talasemi intermedia veya düzenli transfüze edilmeyen talasemi majorlu hastalar gibi düşük hemoglobini olan kişiler diyetlerini öyle bir ayarlayabilir ki, sadece diyetteki demir değil, vücutlarındaki demir de azalır. Diyette iki çeşit demir vardır: kırmızı ette bulunan demir (et demiri) ve diyette geniş bir yelpazede bulunan demir (et kaynaklı olmayan demir)

Et demiri:

Et demiri sığır, koyun ve domuz etinde bulunduğu gibi tavuğun kırmızı etinde ve sardalya, midye gibi deniz hayvanlarında da bulunur. Karaciğer zengin bir demir kaynağıdır. Bunlar azaltılıp soya proteinini et yerine kullanabilirsiniz. Fakat et, tavuk ve balığı diyetinizden tamamen çıkarmanız iyi bir fikir değildir. Çünkü, bu besinler özellikle çocuklar için gerekli olan başka besinleri de içermektedir. Tavuğun kırmızı yerinden ziyade beyaz yerini tercih edebilirsiniz.

Ortalama olarak, kırmızı etli bir öğünden sonra, demirin % 35'i vücudumuza emilecektir. Bu oran diyetin süt ve süt ürünü içerip içermemesine bağlı olarak % 10 ile % 40 arasında değişir. Süt, peynir, yoğurt ve kaymak içerisinde bulunan kalsiyum, et demirinin emilimini azaltır. Etli bir yemekle beraber bir bardak süt içmeye çalışın veya sütü yemek pişirirken kullanmaya çalışın. Bunlara iyi örnek olarak beyaz peynir soslu lazanya ya da spagettiye bol bol peynir eklenmesi ve yemeklerde süt ile yoğurdu bol kullanmak olabilir.



Süt alımının günlük en az bir su bardağı olması gerekir. Çünkü, bu osteoporozu engellemeye de yarar. Eğer kilo probleminiz varsa, yarım yağlı veya yağsız sütler en az tam yağlı sütler kadar iyi kalsiyum kaynağıdır.

Et kaynaklı olmayan demir:

Et demiri olmayan demir diyetinde geniş bir yelpazede dağılmaktadır. Yumurta, çikolata, tahıllar, sebze ve meyveler, kök sebzeler (patates), baklagiller ve mercimekte bulunur. İngiltere'de, kahvaltı tahılı, un ve ekmeğin gibi birçok besin demirle zenginleştirilmiştir. Fakat bu başka ülkelerde olmayabilir.



Et demiri olmayan demirin diyetten vücuda emilmesi et demirinden daha az olmakla beraber diyetin içeriğine bağlı olarak 20 kat değişiklik gösterebilir. Bu demirin emilimini azaltan şeyler tahıllar ve süt ürünleridir. Demirin emilimini arttıran şeyler ise C vitamininden zengin sebze ve meyveler, et, balık, midye, alkol, sirke, soya sosu, kümes hayvanları ve turşudur.

Et demiri olmayan demirden kaçınmak çok zordur. Çünkü bu demir birçok yiyecekte bulunur. Fakat diyet, demirin emilimini azaltan besinlerle zenginleştirilebilir ve emilimi arttıran gıdalardan uzak durarak şekilde modifiye edilebilir.

Et demiri olmayan demirin emilimini azaltan gıdalar:

1. TAHILLAR:

Beyaz bran, yulaf, arpa, pirinç ve soya vücuda emilen demiri azaltır ve vitamin C'nin etkisine karşı koyar. Vitamin C'den zengin olan gıdalar demir emilimini artırır. Diyetinde bol miktarda tahıl bulunması iyi bir şeydir, fakat portakal suyu gibi C vitamininden zengin olan gıdaların beraber alınmaması gerekir. Süt ile tahılların birleştirilmesine çalışılmalıdır (peynirli sandviç, Fransız tost, peynirli makarna, tahıl ve süt).

İngiltere'de, kepekli unlar haricinde tüm unların demirle zenginleştirilmesi kanuni bir zorunluluktur. Bundan dolayı kepekli un ve ekmeğin seçilmesi önemlidir. Ayrıca kahvaltıda kullanılan tahıl gevreğinin etiketine bu açıdan bakmak gerekir. Zenginleştirilmemiş kahvaltılık tahıl gevrekleri arasında yulaf ile sağlık marketlerinde satılan bazı tahıllar vardır. Ancak yine de etiketine demir içerip içermediğini kontrol için bakmak gerekir. Diğer ülkelerde un ve kahvaltılık tahıl demirle zenginleştirilmemiş olabilir.

Soya proteini de vücuda emilen demir miktarını azaltır. Soya proteini birçok yemekte kullanılabileceği gibi tadı değişik baharatların eklenmesiyle iyileştirilebilir.

2. ÇAY, KAHVE ve BAHARATLAR:

Çay, kahve ve oregano gibi bazı baharatlar demir emilimini azaltır. Gün içinde bol miktarda çay ve kahve içebilirsiniz, özellikle öğünlerde içmeniz iyi olacaktır. Hatta sütle beraber içerseniz çok daha iyi olur. Çay, aynı zamanda iyi bir antioksidan kaynağıdır.

3. SÜT ÜRÜNLERİ:

Süt, peynir ve yoğurt vücuda emilen demiri azaltır. Kalsiyum aynı zamanda osteoporoz için de önemlidir. Bundan dolayı diyetle ne kadar süt ve süt ürünü alınabilirse o kadar iyi olur. Yarım yağlı ve yağsız sütlerdeki kalsiyum miktarı azalmamaktadır. Bu nedenle eğer kilo fazlalığı varsa bu ürünleri de tercih edebilirsiniz. Günde en azından bir su bardağı süt tüketmeniz gerekmektedir.

Et demiri olmayan demirin emilimini arttıran gıdalar:

1. C VİTAMİNİ:

C vitamini meyve, meyve suları ve sebzelerde bulunur. Portakal suyu gibi meyve sularının yemeklerle alınmaması veya sabah tostuyla beraber içilmemesi önerilir. Bunun yerine, bir bardak çay veya bir bardak kahve demir emilimini azaltacağından daha iyi olabilir. Yine alternatif olarak bir bardak sütle içilebilir. Bira demir emilimini artırır, bundan dolayı bu içeceğin de gıdalarla beraber alınması önerilmez. Meyveler ve meyve suları iyi bir antioksidan kaynağıdır ve yemeklerden ayrı olarak alınmalıdır. Haşlanmış sebzelerde az miktarda C vitamini kalır, çünkü C vitamini suya geçer.

2. ET, SAKATAT, BALIK ve DENİZ ÜRÜNLERİ:

Et, sakatat, balık ve deniz ürünleri sadece bol miktarda demir içermekle kalmaz, diyetdeki et demiri olmayan demirin de emiliminin artmasına neden olur. Fakat bu gıdaların hepsinin tamamen diyetten çıkarılması da uygun değildir. Çünkü bu gıdalar özellikle çocuklar ve adolesanlar için hayati besinleri de içerirler.



3. TURŞU, SOYA SİRKEŞİ, ALKOL SOSU:

Turşu, soğanlar, salgam ve havuçlarla beraber fermente soya ürünleri (örneğin, soya sosu) demir emilimini artırır. Turşu sebzelerin ekme veya yulaf içeren öğünlere katılmasıyla emilen demir miktarı daha da artar.

Genellikle düşük demirli bir diyet tahıl, kök sebze ile beraber az miktarda et, balık veya az miktarda C vitamininden zengin yiyecek içeren diyetdir. Orta derecede demir içeren bir diyet tahıl, kök sebzelerle beraber biraz C vitamininden zengin yiyecekler ve biraz et bulunmaktadır. Yüksek demir içeren bir diyet ise bol miktarda et, sakatat ve balık içeren diyetdir. C vitamininden zengin meyve suları ve bazı sebzeleri de içermelidir. Yüksek demir içeren bir diyet orta derecede demir içeren bir diyet dönüşmesi demir emilimini azaltan süt ürünlerinin, tahılların, baklagillerin, çay ve kahvenin düzenli olarak tüketilmesi ile mümkündür.



Yiyeceklerdeki antioksidanlar:

Antioksidanlar, adlarından da anlaşılabilir gibi vücuttaki oksidatif hasarı engelledikleri için her diyetle önemlidirler. Bu şekilde koroner kalp hastalıkları ve kanser hastalıklarının oluşmasını engellerler.

Talasemide vücutta fazla miktarda demir olduğundan oksidatif hasar riski daha fazladır. Bu makalede, 4 ana antioksidan üzerinde yoğunlaşılacaktır: E vitamini, C vitamini, karotenoidler ve flavonoidler.

1. E VİTAMİNİ:

E vitamini diyetle alınan en önemli antioksidandır. Birçok çalışmada, talasemi hastalarının diğer kişilere oranla kanlarında daha az E vitamini olduğu belirtilmiştir. Bu talasemi hastalarının yeterince E vitamini almadıklarından kaynaklanabileceği gibi ihtiyaçlarının normalden daha fazla olmasından da kaynaklanabiliyor olabilir. Birçok çalışmada, E vitamini destek amaçlı olarak dışarıdan verildiğinde kan E vitamin düzeylerinin iyileştiği gösterilmiştir. Fakat doktor veya diyetisyen tarafından destek amaçlı bir şey almamız söylense bile tüm vitaminlerin gıda yoluyla alınması en iyisidir.

E vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve yüksek yağ içeriği olan besinlerde bulunur. E vitaminin en iyi kaynakları sıvı yağlardır (zeytin yağı, ayçiçek yağı, soya yağı ve palmye yağı). En iyisi muhtemelen zeytinyağını kullanmaktır. Çünkü zeytinyağının içindeki yağ tipi kalp hastalığını önlemektedir. Akdeniz ülkelerinde (Yunanistan, Portekiz, İspanya ve İtalya) zeytinyağı çok tüketildiğinden Kuzey Avrupa ülkelerine oranla daha az kalp hastalığı gözlenmektedir. Fakat akılda tutmak gerekir ki, vitaminler kızartma esnasında yavaşça parçalanmaktadır. Bundan dolayı, zeytinyağını yerken, yağı yemek pişmesinin sonuna doğru eklemek, hatta yemek piştikten sonra üstüne dökmektir. Limon ile karıştırılmış zeytinyağı balık, tavuk, haşlanmış sebzeler ve salatalar için lezzetli bir ilavedir. Eğer zeytinyağının aroması, tadını seviyorsan ekstra taze zeytinyağı kullanabilirsin veya yemek pişirmek için kullanacaksan, rafine edilmiş zeytinyağını kullanabilirsin.

E vitaminin diğer kaynakları arasında süt ürünleri, tahıllar, fındık, yumurta ve et gelir. Süt ürünlerini diyetine eklemek özellikle önemlidir. Çünkü E vitamini içermelerinin yanı sıra vücudun demir emilimini azaltırlar ve osteoporozu engellemek için önemli olan kalsiyumu içerirler. Sütü yemek pişirmede kullanabileceğin gibi her öğünde 1 bardak süt de içebilirsin. Yağı azaltılmış sütler tam yağlı sütlerle oranla daha az E vitamini içerirler ancak içerdikleri kalsiyum miktarı aynıdır.

2. C VİTAMİNİ:

C vitamini et demiri olmayan demirin emilimini artırır. Bundan dolayı her ne kadar C vitamini güçlü bir antioksidan olsa da, C vitamini içeren yiyeceklerin et demiri olmayan demirden zengin yiyeceklerle beraber alınması gerekir. Bu özellikle düzenli olarak transfüze edilmeyen Talasemi intermedia için önemlidir.

Şunu unutma ki, et demiri olmayan demir yiyeceklerde geniş bir dağılıma sahiptir: Yumurta, çikolata, tahıllar, sebzeler, meyveler, patates, baklagiller ve salgam. İngiltere'de birçok yiyecek (kahvaltı tahılı, beyaz un ve ekme gibi) demirle zenginleştirilmiştir. Ancak bu durum diğer ülkelerde olmayabilir.

C vitamini başlıca meyvelerde, meyve suyunda ve sebzelerde bulunur. Meyveyi yemeyi veya meyve suyunu içmeyi öğünler arasında almak, yemek esnasında veya yemekten hemen sonra almaktan daha iyidir. Sağlık uzmanları, insanlara günde 5 porsiyon meyve ve sebze tüketmelerini önermektedir.

Bir porsiyon örneği olarak 1 bardak meyve suyu, elma gibi bir parça meyve, armut, muz, portakal, yarım greyfurt, bir domates, sebzelere örnek ise havuç, Fransız baklası, küçük bir salata olabilir. C vitamini suda çözünmektedir, bu nedenle eğer sebzeler kaynatılırsa, C vitamini suya geçecektir. Buharla pişirmek yemekleri daha iyi korur. Zeytinyağı ve limonla pişirilen yemekler çok lezzetli ve hafif bir öğündür. E vitamini ve C vitamini beraber olduklarında daha iyi iş görürler. Bu nedenle sebzelere zeytinyağı eklenmelidir.

3. KAROTENOİDLER:

Karotenoidlerin genel kaynağı havuç, mısır, domates, sarı kabak, portakal, koyu yeşil yapraklı sebzelerdir. Yine, bu yiyeceklerin çoğunda yüksek oranda C vitamini vardır ve bu nedenle yukarıdaki uyarı aynen geçerlidir. Özellikle vurgulanması gereken bir nokta da karotenoidlerin diyetten emilimi, gıda yağ içerirse daha fazla olur. Bundan dolayı zeytinyağını eklemeye devam! Karotenoidler yüksek ısıda parçalanabilirler, eğer mümkünse düşük ısıda ve kısa sürede yiyecekleri pişirmeliyiz.

4. FLAVONOİDLER:

Bunlar çay, kırmızı şarap, meyve ve sebzelerde de bulunurlar. Yemeklerde bir bardak çay içmek güzel olacaktır. Çay, sadece bir antioksidan sağlamakla kalmayacak, aynı zamanda yiyeceklerinizde bulunan demirin de emilimini azaltacaktır. Bu özellikle sütle beraber içildiğinde çok daha etkili olacaktır. Günde 3-4 bardak çay içmeye çalışın. Unutmayın ki, iyi bir şekilde hidrate olmak için günde yaklaşık 8 bardak su içmeniz gerekmektedir.

ÖZET:

- E vitamini başlıca zeytinyağı veya ayçiçek yağı gibi sıvı yağlarda bulunur. Özellikle zeytinyağının kullanılması en iyisidir, çünkü kalp hastalıklarına karşı korur. Zeytinyağını yemek pişmeye yakın veya yemek piştikten sonra koyabileceğiniz gibi çiğ sebzelerin üzerine de koyabilirsiniz, çünkü ısı vitaminlerin parçalanmasına neden olabilir.

- C vitamini, meyve ve sebzelerde bulunur. Eğer talasemi intermedia hastalığı varsa ve transfüze edilmiyorsan, C vitamininden zengin gıdaları et kaynaklı olmayan demirden zengin gıdalarla beraber tüketmemen daha iyi olacaktır. Meyve ve sebzeleri öğünler arası alabilirsin. Sebzelerin üzerine zeytinyağı ekle! Çünkü E vitamini ve C vitamini beraber daha iyi iş görecektir.

- Karotenoidler havuç, mısır, domates, portakal, koyu yeşil yapraklı sebzeler, sarı kabak, papaya gibi sebzelerde bulunur. Bu gıdalar C vitamininden de zengin olacağından yukarıdaki uyarı geçerlidir. Unutmayın ve zeytinyağı kullanın .

- Çay, kırmızı şarap flavonoid içerir ve aynı zamanda antioksidanlardır. Bununla beraber çay demir emilimini durdurur.

KALPTEKİ DEMİR İÇERİĞİNİN T2* ÖLÇÜMLERİ

T2* dokudaki demir ölçümünde kullanılan bir mekanizmadır. T2* ölçümü standart Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile sağlanan görüntülerden elde edilir. MRI makineleri vücut dokularının görüntülenmesi için kuvvetli çekim (mıknatıslanma=magnetik) ve radyo dalgaları kullanır. MRI makinesi vücuttaki manyetik özellikleri ortaya çıkarıp, resme çevirerek uzmanların bunları inceleyip çeşitli hastalıklara tanı koymalarını sağlar. Fazla demir yükü dokulardaki manyetik özellikleri değiştirdiğinden T2* değerinin düşük çıkmasına neden olur. Kalbin T2* ölçümü çok önemlidir, çünkü bu hastalarda kardiyak T2* değeri 20 milisaniyenin altında olanlardan sonra (1 milisaniye=saniyenin 1/1000'dir) üstünde olanlara göre demir yükü ile ilişkili kalp problemleri açısından daha fazla risk altındadır.

T2* testi kapalı MRI makinesinde 45 dakikalık bir taramadır. Hasta kalp hızını monitörize edebilmek için göğsüne özel elektrodlar bağlı olarak yastıklı bir masaya yatırılır. Hastaya mikrofonlu bir kulaklık takılarak teknisyenle iletişimi sağlanır. Masa yavaşça MRI makinesinin içine itilerek hastanın tüm vücudunun tüneline girilmesi sağlanır. (Bu MRI makinesi 'donut' şeklinde derin bir tüneldir.) MRI taraması sırasında hastanın hiç kıpırdamadan yatması ve ölçüm amacıyla istenen kısa süreli nefes tutma direktiflerine uyması gerekmektedir. Ölçümler toplanırken MRI makinesi yüksek tonda zil ve çarpma sesleri çıkarır. Hastanın taktığı kulaklık onu bu yüksek volümlü seslerden korur. Test tamamiyle non invaziv ve ağrısızdır.

Bundan öte T2* ölçümü sırasında MRI , çalışan kalbin görüntüsünü aldığından kalp fonksiyonları da değerlendirilebilir. MRI tarafından yapılan kalp fonksiyonu ölçümleri rutin kardiyak ultrasondan daha doğru netice vermektedir. MRI aynı zamanda kalbin akciğerlere kan pompalayan bölümü olan sağ karıncığın büyüklüğünü (hacmini) ve performansını da ölçer. Talasemi hastaları sağ karıncıkta büyümeye neden olan pulmoner hipertansiyon (akciğerlerde yüksek basınç) riski altındadır. Bu da kan pompalanmasındaki etkinliğin düşme nedenidir.

İlgili bilim adamları şimdi yukarıda belirtilen klinik gözlemlerden yola çıkarak, bütün bu metod ve yöntemler doğrultusunda çalışmalar yapmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri TIF ve NIH'ları, bunları parasal olarak desteklemektedir.



AKIS SEMALARI

A TALASEMİ MAJORLU HASTALARIN YÖNETİMİ

KAN TEDAVISINE BAŞLAMADAN ÖNCE

Laboratuvar tanısını kesinleştirir ve olası prognozu belirle

Tam kan sayımı
HEMOGLOBİN VE ELEKTROFOREZ
YÜKSEK PERFORMANSLI LİKİD KROMATOĞRAFISI
MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR (β- ve α muyasyonları belirlemede)

TRANSFÜZYONLARA BAŞLAMADAN ÖNCE
LABORATUVAR VE KLİNİK KRİTERLERİ BELİRLE:

Hemoglobin seviyesi < 7 g/dl (iki hafta ara ile, iki ayrı ölçümde)
Ve/veya Klinik gözlemler (hemoglobin > 7 g/dl olsa bile)

- YÜZDEKİ DEĞİŞİKLİKLER
- BÜYÜME GERİLİĞİ
- KEMİK KIRIKLARI

Transfüzyona başlama kararı kesinleştirince aşağıdakiler yapılır

Geniş laboratuvar araştırması:
Kan grup genotipleri, serum ferritin seviyesi,
Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT),
Tam biyokimyasal profil,
HBV,HCV,HIV ve CMV serolojileri

Seroloji negatif ise HBV'ye karşı aşılama yapılır

HBV, HCV veya HIV serolojilerinden biri veya birkaçı pozitif ise özel testler yapılır

B- β-TALASEMİ MAJORLU HASTALARIN YÖNETİMİ

Kan Transfüzyonu

Kan için:

- Gönüllülerden, ücretsiz olarak toplanmış
- HBV, HCV, HIV ve Sfilis için taranmış
- Eritrosit konsantrasyonu için toplanmış
- Eritrositlerin kalitesini korumak için antikoagülan ve besleyicilerle zenginleştirilmiş
- Filtre edilmiş (toplanmadan önce) ve yıkanmış

Hasta için:

- Her bir transfüzyondan önce antijen tarama testleri
- Gerekli volüm hesabı
- Vücut ağırlığına göre 10-15 ml/kg eritrosit transfüzyonu
- 3-4 saatten fazla
- Kardiyak problemi olan hastalar için 2-5 ml/kg eritrosit

Hemoglobin seviyesi 9-10.5 g/dl (transfüzyon öncesi)
Transfüzyon sonrası üst sınır 15 g/dl

Transfüzyon monitörizasyonu, kaydı ve transfüzyon reaksiyonlarının tedavisi

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi:
Splenektomi olmamış hastalarda hemoglobin düşüşü 1 g/dl/haftayı Splenektomi olmuş hastalarda 1,5 g/dl/haftayı aşmamalı

C- β-TALASEMİ MAJORLU HASTALARIN YÖNETİMİ

Demir Şelasyonu

- 10-20 kan transfüzyonu sonrası
- Ferritin > 1000g/dl olduğunda
- Karaciğer demir yükü > 3.2 mg/g kuru ağırlığı veya
- 3 yaş ve üzeri

DEMİR SELASYONUNA BAŞLA

500 mg Desferrioksamin (DFO) solüsyon kullanımdan önce %10 dilüe edilir

Çocuklar için: 20-40 mg/kg
Erişkinler için: 30-50 mg/kg

C Vitamini ekle
Çocuklar için: 50 mg/gün
Erişkinler için: 200 mg/gün

DFO tedavisinde önerilen kullanım:
• Subkutan (8-12 saat) 6 gün/hafta'dan fazla veya
• IV 8-12 saat (6 gün/hafta) veya
• IV 24 saat infüzyon

Etkinliğini değerlendir

- 3 ayda bir serum ferritin değeri
- 24 saatlik idrarda demir miktarı
- Karaciğer biyopsisi ve/veya SQUID ve/veya MRI ile karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ölçümü
- LF testleri

Hamilelik mevcutsa DFO kesilir.

DESFERRİOKSAMİN İLE İLİŞKİLİ

D- YAN ETKİLER / KOMPLİKASYONLARIN TAKİBİ

- Cilt irritasyonları - hastaya farklı yerlere uygulamasını öner
- Ciddi allerjiler - DFO 'ni kes, desensitizasyona yönelik spesifik tedavi ver
- DOZA BAĞLI OLABİLECEK KOMPLİKASYONLARIN TAKİBİ:
İsiteme (ototoksosite) - Odyometri - Yıllık göz problemleri (oküler toksisite) - Fundoskopi - Elektroretinografi
Yıllık yavaş büyüme ve Kemik değişiklikleri
- Gastrointestinal semptomlar, abdominal ağrı, diare, ateş, Klinik olarak Yersinia şüphesi varsa (DFO'ni kes

Laboratuvar inceleme:

- Kan ve gayta kültürü
- Seroloji
- Batın ultrasonu

ANTİBİYOTİKLERLE TEDAVİ ET VE KLİNİK SEMPTOMLAR TAMAMEN DÜZELİNCE DFO TEDAVISINE TEKRAR BAŞLA

E HİPERSPLENİZMLİ HASTALARIN TAKİBİ

AŞAĞIDAKİ KRİTERLER SAPTANDIĞINDA DALAĞIN ALINMASI (SPLENEKTOMİ) DÜŞÜNÜLMELİ:

- Eritrosit volümünde 1.5 kat veya daha fazla artış veya
- Ortalama bir hemoglobin seviyesini korumak için gereken eritrosit hacminin 200-220 ml/kg/yıl olması
- Dalak boyutunun 6 cm'in üzerinde olması

SPLENEKTOMİDEN ÖNCE

- Yaş dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli (tercihan 5 yaş üzeri)

- Uygun aşılama başlanmalı: Pnömonokokal, Hemofilus ve Meningokokal (Splenektomiden yaklaşık 2 hafta önce)

SPLENEKTOMİDEN SONRA

Aşılamanın tamamlanması

Antibiyotik başlanması (penisilin veya diğer alternatif antibiyotikler)

Platalet sayısına bak. Eğer 800.000/mm³ üzerinde ise aspirin ver

! Transfüzyona uygun ve erken başlanması splenektomiye önler veya geciktirir.

Doktorlar dalağı alınan hastaları ciddi enfeksiyonların risklerine karşı eğitmeli ve Ateşli ataklar konusunda tıbbi önerilerde bulunmalı

F- YILLIK TAM KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Komplikasyonlar açısından sıklıkla veya tedavi eden doktor gerekli gördüğünde :

- Eforlu elektrokardiyogram (EKG)
- Kalp ritim anormalliklerini belirlemek için 24 saatlik EKG monitörizasyonu
- Ekokardiyogram - odacıkların boyutunu ölçmek ve kalbin her iki tarafının fonksiyonunun ne kadar iyi olduğunu değerlendirmek için (dinlenirken ve egzersizde)
- MUGA kalp fonksiyonu hakkında ek bilgi sağlayan bir radyoizotopik testtir
- Kalp demir içeriğinin ölçümü için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA

G- ENDOKRİN VE KEMİK BOZUKLUKLARININ YÖNETİMİ

BÜYÜME İÇİN:

Boy ölçümü (oturma ve ayakta) - yılda 4 kez

SEKSÜEL GELİŞİM:

- Tanner 10 yaşından sonra 6 ayda bir
- FSH, LH (Hormonlar) - 6 ayda bir
- Estradiol, testesteron (Hormonlar) - 6 ayda bir

DIYABET:

- Her ziyarette kan ve idrar glukoz ölçümü
- Glukoz Tolerans Testi (GTT) - yıllık

HİPOTİROİDİZM:

T4, TSH 6 ayda bir

HİPOPARATİROİDİZM:

- Ca, PO₄ 3 ayda bir
- Ca düşükse PTH ve Vitamin D

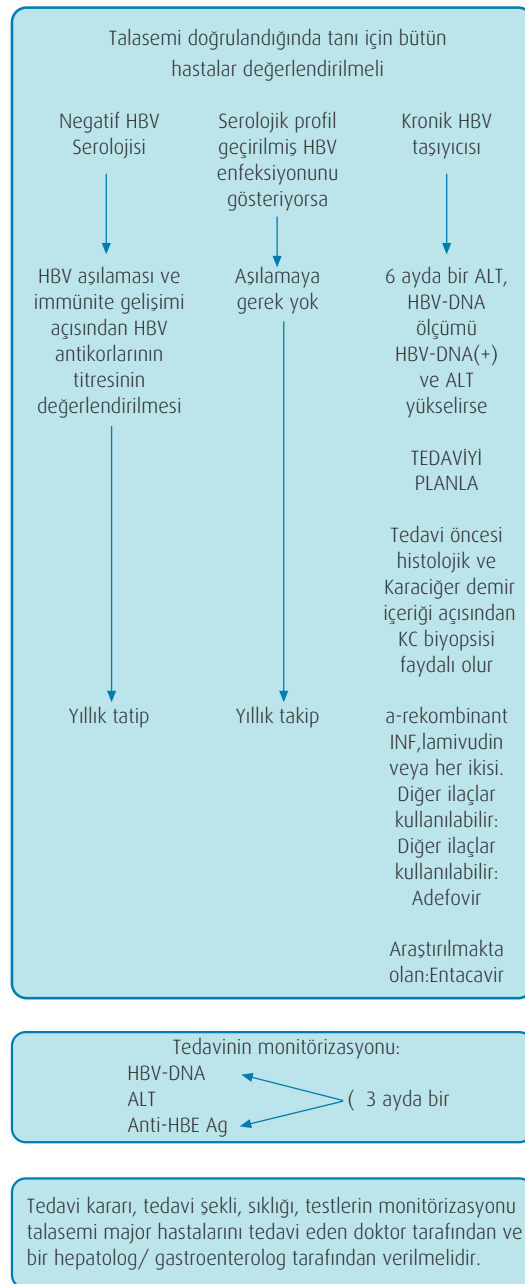
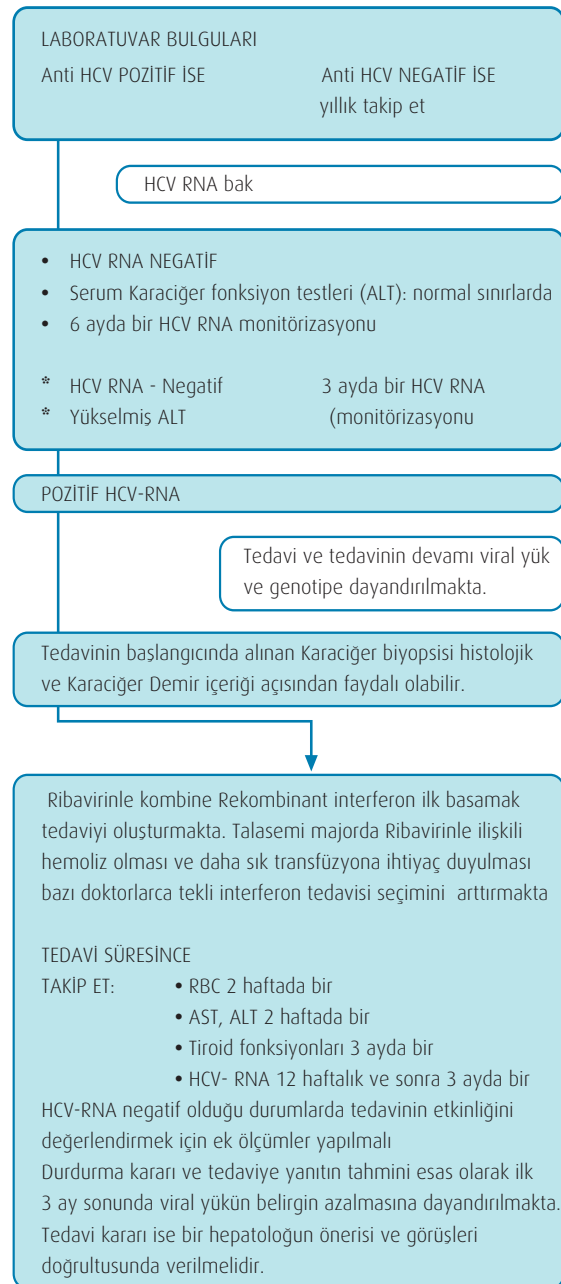
KEMİK:

- Kemik yaşı - (Diz, el bilek grafisi) Tedavinin başında ve büyüme tamamlanana kadar yılda 1-2 kez
- Osteoporoz için DEXA görüntüleme - 8 yaşından sonra yılda bir kez
- Spinal X-ray - büyüme tamamlanana kadar yılda bir

H- DFO TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN İZLEMİ

Serum ferritin	<1000Mg/L veya	Terapötik seviye <0,025 ise devam et veya azalt
Karaciğer demiri	3,2-7 mg/g kuru ağırlık	
Karaciğer demiri	<3,2 mg/g kuru ağırlık	DFO'yu kesmeyi düşün ve 6 ay sonra tekrar değerlendir
Serum ferritini	>2,000Mg/L	Dozu veya sıklığını arttır
Karaciğer demiri	7-15 mg/g kuru ağırlık	
Serum ferritini	Devamlı >2,500Mg/L	24 saatlik DFO IV infüzyonu veya 24 saatlik subkutan devamlı infüzyonu ferritin ve LIC değerini düşürmede etkili olabilir
Karaciğer demiri	>15 mg/g kuru ağırlık	

I HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONUNUN TAKİBİ



Kullanılan web Sayfaları

• <http://www.thalassaemia.org.cy>

Bilgi:

- Bilimsel danışmalar
- Bilimsel ilişkiler
- Ulusal talasemi dernekleri
- Eğitim materyali
- Gelecek olaylar

Seyahat Bilgisi:

DSÖ'nün 2002 yıllık hazırladığı seyahat ve sağlık bilgisi

- <http://www.who.int/ith>
- email: cdsdoc@who.int

Dünya Sağlık Örgütü

Merkez

- <http://www.who.ch>

Afrika

- <http://www.whoafr.org>

Avrupa

- <http://www.who.dk>

Güneydoğu Asya

- <http://www.pado.org>

Orta Doğu

- <http://www.who.sci.eg>

Batı Pasifik

- <http://www.who.org.ph>

HIV ve Hepatitis

- www.hivandhepatitis.com

HIV

- www.who.int/hiv_aids/first.html

Uluslararası Kan Cemiyeti ve Konsorsiyumu

- www.icbs.com/about/htm

Uluslararası Kan Nakli Derneği

- isbt@eurocongress.com

Kan Emniyeti

- www.int/health_topics/blood_safety/en

Tartışma İçin İnteraktif Gruplar

- <http://groups.msn.com/thalassaemiapatientandfriends/home.htm>

DSÖ Ürün Danışmanı

- www.inf/vaccines_documents/

Kullanılan Yazışma ve Danışma

DSÖ Merkez

Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland
Telephone: (41 22) 791-21-11 / Fax: (41 22) 791-07-46
Cable: UNISANTE GENEVA / Telex: 415 416
Email: info@who.int / Website: http://www.who.ch/

Afrika

Dr. Naomi Nhiwathiva, Chief DCP, Regional Office for Africa, World Health Organization, Parirenyatwa Hospital, P.O. Box BE 773, Harare, Zimbabwe

Telephone: (263) 407-69-51 or (263) 470-74-93
Fax: (263) 476-01-46 or (263) 479-12-14
Telex: 5217 or 5364 UNISANTE Cable: UNISANTE BRAZZAVILLE
Email: regafro@whoafr.org
Website: http://www.whoafr.org/

Avrupa

J.E. Asvall, Regional Director, Regional Office for Europe Accident Prevention Programme, World Health Organization, 8, Scherfigsvej, DK-2100 Copenhagen 0, Denmark

Telephone: (45) 39-17-17-17 / Fax: (45) 39-17-18-18
Telex: 15348 or 15390 / Cable: UNISANTE COPENHAGEN
Email: postmaster@who.dk
Website: http://www.who.dk/

Amerika

George A.O. Alleyne, Regional Director, Regional Office for the Americas, Emergency Preparedness & Disaster Relief Coordination, World Health Organization, Pan American Sanitary Bureau, 525 23rd Street NW, Washington, DC 20037, USA

Telephone: (202) 974-3000 / Fax: (202) 974-3663
Telex: 248338-440057-64152-892744
Cable: OFSANPAN WASHINGTON
Email: postmaster@paho.org / Website: http://www.paho.org/

Güneydoğu Asya

Mrs Harsaran Bir Kaur Pandey, IO Regional Office for South East Asia World Health Organization, World Health House Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Rd, New Delhi, 110002 India

Telephone: (91) 11-331-7804 or (91) 11-331-7823
Fax: (91) 11-331-8607 or (91) 11-332-7972
Telex: 3165095 or 3165031 / Cable: WHO NEW DELHI
Email: postmaster@whosea.org
Website: http://tron.um.u-tokyo.ac.jp/.

Ortadoğu

Hussein A.Gezaury, M.D., F.R.C.S., Regional Director Regional Office for the Eastern Mediterranean World Health Organization, PO Box 1517, Alexandria, 21511 Egypt

Telephone: (203) 48-202-23 or (203) 48-202-24 or (203) 48-300-90
Fax: (203) 48-389-16 or (203) 48-243-29
Telex: 54028 or 54684 / Cable: UNISANTE ALEXANDRIA
Email: emro@who.sci.eg / Website: http://www.who.sci.eg

BATI PASİFİK

Dr. Shigeru Omi, Regional Director, Regional Office for the Western Pacific Health Services, Development & Planning World Health Organization Po Box 2932, 1099 Manila, Philippines

Telephone: (632) 528-80-01 / Fax: (632) 521-10-36 or (603) 536-02-79
Telex: 27652-63260-40365 / Cable : UNISANTE MANILA
E-mail: postmaster@who.org.ph
Website: http://www.who.org.ph/

Avrupa Bilgi

Mr Karl · Friedrich Bopp
Administrative Officer, Health & Social Affairs
Directorate General III Social Chesion
67075 Strasbourg, France

Tel: 33388412214 / Fax: 3388412726
E-mail: Karl - friedrich.bop@coe.int

Avrupa Komisyonu

Dr Lieve Franssen, Principal Administrator, Health and Family Planning, AIDS Unit, Rue de Geneve / Genevestraat 12, B1140, Bruxelles

Tel: +30-2 2963698/2969117
Fax: 2963697

FDA, ABD

Dr Jay Epstein, Director, Office of Blood Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, HFM-300, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852

Tel: +13018273518 / Fax: +13018273533
E-mail: epsteinj@cber.fda.gov

talasemi hakkında hersey hakkında

Uluslararası Kan Emniyet Konsorsiyonu

International Consortium for Blood Safety (ICBS)
Dr Mohamed El-Nageh, Executive Director, Newyork Blood Center,
310E 67 th Street, New York, NY 10021, USA

Tel: +12125703319 / Fax: +12125703320
E-mail: elnagehmm@aol.com

Uluslararası Kan Bağışı Organizasyonu Federasyonu

Mr Niels Mikkelsen, Secretary General, Bloddonorerne Denmark, Vesterbrogade 191,
1800 Frederiksberg, Denmark

Tel: +4570137014 / Fax: +4570127010
E-mail: mikkelsen@bloddonor.dk

Uluslararası Kızılhaç ve Kızılay Bağışçıları Fedarasyonu

Mr Peter Carolan, Senior Officer, Case Postale 372, 1211 Geneva 19, Swetzerland
Tel: +41227304222
Fax: +41227330395
E-mail: carolan@ifrc.org

Uluslararası Kan Transfer Derneği

Dr Paul Strengers, Secretary General, PO Box 9190, NL 1006 AD Amsterdam,
The Netherlands

Tel: 31205123212 / Fax: 31205123560
E-mail: p_strengers@clb.nl

Bölüm 4 İçin Kaynaklar: Demir Şelasyonu

- 1a. Victor A Hoffbrand and Beatrix Wonke "Long-term Deferiprone Chelation therapy" in Iron Chelation therapy Advances in experimental medicine and Biology" Vol 509 pages 127-139.
- 1b. Lisa J Anderson, Beatrix Wonke, Emma prescot, Sally Holdan, J Malcom Walker, Duddley J. Pennell "Comprasion pf effects of oral deferiprone and subcutaneous desferioxamine on myocardia iron concentrations and ventricular function in beta thalassaemia" The Lancet vol 360. August 17, 2002.
2. Grady Rw, Berdoukas Va, Giardina Pj, "Iron Chelators: combined therapy could be a letter approach Blood 1998; suppl. 1. P+2: 16b
3. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Di Palma A, Vullo C, Tricta F, Safety profile of the iron chelator Deferiprone: a multicentre study." Br. J. Haematol 2000; 108, 305-312.
4. Olivieri NF, Brittenham GM, Mc Laren CE, Templeton DM, Cameron RG KA, " Long-term safety and effectiveness of iron chelation therapy with Deferiprone in thalassaemia major". N Engl J Med 1998: 339, 417-423.
5. Lan R. Wanless, George Sweeney, Amar P. Dhillon, Maria Guido, Antonio Piga, Renzo Galanello, M. Rita Gamberini, Elias Schwarz and Alan R. Cohen: Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with Deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassaemia. Blood September 2002. Volume 100 number 5 pages 1566-1569.
6. A.V. Hoffbrand , A.Cohen, C Hersko Role of Deferiprone in Chelation Therapy for transfusional iron overload" Blood March 13, 2003
7. Rewiew John B Porter "Practical Management of iron Chelation" British Journal of Haematology 2001, 115, 239-252
8. Lancet 2003; 361:1597-1602