

Bölüm 9

BETA TALASEMİ MAJOR

Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN¹

Beta talasemi, hemoglobın sentezinde bozulma ile karakterize bir hemoglobi-nopatidir. Beta globin zincir genindeki mutasyonlar nedeniyle beta globin oluşma-sı veya azalması ile ortaya çıkar. İlk kez Cooley ve Lee tarafından 1925 yılında anemi, splenomegali ve kemik değişikliklerinin birlikte bulunması ile tanımlan-mıştır. Talasemiler globin zincirlerinin tipine göre sınıflandırılır. Hastalığın şidde-ti ne kadar beta zinciri sentezlediğine bağlı olarak değişir. Klinik olarak talasemi major, intermedia ve minör olarak sınıflandırılır. Beta talasemi major (BTM), ge-nellikle homozigot ve bileşik heterozigot formdadır. Ciddi hipokrom mikrositer anemiye yol açar. BTM sıklıkla Akdeniz, Ortadoğu, Afrika ve Hindistan'ın bazı bölgelerinde görülür. Çoğu talasemi, otozomal resesif kalıtımla geçiş gösterir. Beta talasemi genleri oldukça heterojendir. BTM'e neden olan 300 civarı allel bulunma-sına rağmen, çoğunluğunu 20 allel oluşturmaktadır. BTM'da görülen mutasyonla-rın çoğunluğu nokta mutasyonlarıdır. Türk toplumunda en sık görülen mutasyon IVS-110'dır.¹

PATOFİZYOLOJİ

BTM'deki mutasyonlar sonucu beta zincirinin yapımı azalır. Globin zincir üre-timi sorunu, alfa zincirin fazlaşmasına sebep olur. Serbest alfa globin zincirleri, eritroid öncüllerde çözünmeyen inklüzyon cisimlerini oluşturur. Kemik iliğinde eritroid öncüller olgunlaşmadan yok olur ve inefektif eritropoez oluşur. Inklüzyon cisimleri içeren eritrositlerde bazı değişiklikler oluşur. Eritrosit rijiditesi artar ve yüzeylerinde yeni antijenik değişiklikler meydana gelir. Eritrositler normal yaşam sürelerini tamamlamadan dalakta parçalanırlar. Dalak aktivitesi artışı sonu-cu splenomegali gelişir. BTM'deki hemolitik anemi kemik iliğinin genişlemesine, kafatası ve uzun kemiklerde şekil bozukluklarına neden olur ve eritropoietin üre-timini uyarır. Anemi transfüzyon ile düzeltilince eritropoietin uyarısı olmaz, bü-yüme ve gelişme normaldir. Kemik deformiteleri ve splenomegali daha az görülür. Düzenli transfüzyon yapılan BTM'li hastalarda her ünite için 200-250 mg demir birikimi olur. Karaciğer, endokrin bezler, miyokarda demir yükü önlenemez hastalar demir yükü ile ilişkili komplikasyonlardan kaybedilirler.^{2,3}

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı gcaagliyan@pau.edu.tr

deni demir yüküne bağlı kardiyak hastalıktır. Hastalarda T2 MRG'nin rutin kullanılması sayesinde demir yükü erken tespit edilebilir. Düzenli şelasyon tedavisi alan hastalarda bile komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bugün için geçerli olan tek küratif tedavi yaklaşımı kök hücre transplantasyonudur. Defektif beta genini düzeltmeye yönelik alternatif tedaviler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Tadmouri GO, Tüzmen S, Özçelik H, Ozer A, Baig SM, Senga EB, et al. Molecular and population genetic analyses of beta-thalassemia in Turkey. *Am J Hematol.* 1998 Mar;57(3):215-20. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199803)57:3<215:aid-ajh6>3.0.co;2-y.
2. Thein SL. Molecular Basis of β Thalassemia and Potential Therapeutic Targets *Blood Cells Mol Dis.* 2018 May;70:54-65 doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001.
3. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A Challenges of Blood Transfusions in β -Thalassemia *Blood Rev.* 2019 Sep;37:100588.doi: 10.1016/j.blre.2019.100588.
4. Bain B. *Haemoglobinopathy Diagnosis.* Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006.
5. Aydinok Y. *Thalassemia.* Hematology. 2012Apr; 17Suppl1:S2831.doi:10.1179/102453312X133.361.69155295.
6. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):193-211.doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006.
7. Hoffbrand V, Higgs DR, Keeling DM, Metha AB. *Postgraduate Haematology Oxford:Blackwell Publishing; 2016.*
8. Khandros E, Kwiatkowski J. Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Jun;33(3):339-353.doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.003. Epub 2019 Apr 2.
9. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* (2011)118(13): 3479-3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-300335>.
10. Kohne E. Hemoglobinopathies . *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:532-540.
11. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica/The Hematology Journal* 2007; 92(5): 583-8.
12. S Rivella. Iron Metabolism Under Conditions of Ineffective Erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):51-58.doi: 10.1182/blood-2018-07-815928.
13. Olivieri NE, Brittenham GM. Management of the thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;1;3(6).doi:pil: a 011767.
14. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica* 1996;95:26-36.
15. Borgna-Pignatti C, Marsella M.Iron Chelation in Thalassemia Major. *Clin Ther.* 2015 Dec 1;37(12):2866-77. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.10.001.
16. Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF, Rosenthal A, Nathan DG. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med.* 1977 Aug 25;297(8):418-23. doi: 10.1056/NEJM1977.08.252970804.
17. Aydinok Y.Iron Chelation Therapy as a Modality of Management.*Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):261-275. doi: 10.1016/j.hoc.2017.12.002.
18. Smith GC, Alpendurada F, Carpenter JP, Alam MH, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Westwood MA, Galanello R, Roughton M, Pennell DJEffect of deferiprone or deferoxamine on right ventricular function in thalassemia major patients with myocardial iron overload. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011 Jul 6;13(1):34. doi: 10.1186/1532-429X-13-34.

19. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, Kilinc Y, Perrotta S, Piga A, Porter JB, Griffel L, Dong V, Clark J, Aydinok Y. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011 Jul 28;118(4):884-93. doi: 10.1182/blood-2010-11-316646.
20. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, Kurio G, Harmatz, Vichinsky E Combined Chelation Therapy With Deferasirox and Deferoxamine in Thalassemia *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Feb;50(2):99-104. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.10.006. Epub 2012 Nov 11.
21. Dou H, Qin Y, Chen G, Zhao Y Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2019;141(1):32-42. doi: 10.1159/000494487.
22. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB Cross-talk Between Available Guidelines for the Management of Patients With Beta-Thalassemia Major *Acta Haematol*. 2013;130(2):64-73. doi: 10.1159/000345734.
23. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2011;120:3657-3669.
24. E Goussetis, I Peristeri, V Kitra, G Vessalas, A Paisiou, M Theodosaki, E Petrakou, M N Dimopoulou, S Graphakos HLA-matched Sibling Stem Cell Transplantation in Children With β -thalassemia With Anti-Thymocyte Globulin as Part of the Preparative Regimen: The Greek Experience *Bone Marrow Transplant*. 2012 Aug;47(8):1061-6. doi: 10.1038/bmt.2011.219.
25. Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassemia. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011 Jun;6(2):162-9. doi: 10.2174/157.488.811795495413.
26. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, Brichard B, Li X, Nagler A, Giorgiani G, Haut PR, Brochstein JA, Nugent DJ, Blatt J, Woodard P, Kurtzberg J, Rubin CM, Miniero R, Lutz P, Raja T, Roberts I, Will AM, Yaniv I, Vermynen C, Tannoia N, Garnier F, Ionescu I, Walters MC, Lubin BH, Gluckman E; Eurocord Transplant Group. Related Umbilical Cord Blood Transplantation in Patients With Thalassemia and Sickle Cell Disease *Blood*. 2003 Mar 15;101(6):2137-43. doi: 10.1182/blood-2002-07-2090.
27. Shenoy S, Alexis A, Thompson AT Unrelated Donor Stem Cell Transplantation for Transfusion-Dependent Thalassemia *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Mar;1368(1):122-6. doi: 10.1111/nyas.13019.
28. Oevermann L, Schulte JH, Hundsdörfer P, Hakimeh D, Kogel F, Lang P, Corbacioglu S, Eggert A, Sodani P. HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients With Hemoglobinopathies: Current Practice and New Approaches *Bone Marrow Transplant*. 2019 Aug;54(Suppl 2):743-748. doi: 10.1038/s41409.019.0598-x.