

## Talasemi minör tanısındaki zorluklar

### *Difficulties in diagnosing thalassemia minor*

Serap Karaman, Hilmi Apak\*

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, İstanbul

\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Özet

Bu yazıda bazı klinik durumlarda talasemi tanısına pratik yaklaşımlar özetlenmiştir. Anemi ile birlikte olsun ya da olmasın ortalama eritrosit hacmi düşüklüğü olan veya yenidoğan taraması olası talasemi taşıyıcılığı düşündüren her hasta hematolog tarafından incelenmelidir. Fakat bazı durumlarda hemoglobin elektroforezinin normal olması tanıyı güçleştirmektedir. Kesin tanının zor olduğu değişik talasemi tipleri incelenmiştir. (*Türk Ped Arş 2009; 44 Özel Sayı: 24-6*)

**Anahtar kelimeler:** Hemoglobin elektroforezi, talasemi, talasemi taşıyıcılığı

#### Summary

Here we outline a practical approach to the detection of thalassemias in some clinical settings. Any patient with a low mean corpuscular volume (MCV) with or without anemia or a neonatal screening result indicating possible presence of thalassemia minor needs evaluation by a hematologist. But sometimes it is difficult to diagnose a patient whose hemoglobin electrophoresis is normal. We review the various types of the thalassemia syndromes, where exact diagnosis could be difficult. (*Turk Arch Ped 2009; 44 Suppl: 24-6*)

**Key words:** Hemoglobin electrophoresis, thalassemia, thalassemia trait

Normal bir erişkinde, hemoglobin (Hb) A, Hb F ve Hb A<sub>2</sub> olmak üzere 3 farklı hemoglobin tipi bulunur. Hemoglobin A (Erişkin hemoglobini); 2 alfa ( $\alpha$ ), 2 beta ( $\beta$ ) zincirinden oluşmakta olup erişkin kanında %96-98 oranında bulunur. Hemoglobin A<sub>2</sub>; 2  $\alpha$ , 2 delta ( $\delta$ ) zincirinden oluşur ve %3,4'e kadar normaldir. Fetusun hemoglobini olan Hb F ise 2 alfa, 2 gama ( $\gamma$ ) zincirinden oluşur, doğumdan sonra giderek azalır, bir yaşından sonra %2'yi geçmez (1).

Talasemi sendromları, oldukça geniş genetik çeşitlilik göstermekte olup, sentezi bozulmuş olan globin zincirine göre  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\delta\beta$ ,  $\epsilon\gamma\delta\beta$ , talasemi olarak adlandırılır. Klinikte önemli olan ve en sık görülen talasemiler,  $\alpha$  ve  $\beta$  globin genleri ile ilgili  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemilerdir (2).

Yetişkindeki en önemli Hb, Hb A'dır. Dolayısıyla Hb A'nın yapısında bulunan  $\alpha$  ve  $\beta$  zincir sentezindeki bozukluk, ciddi hastalık tablosu oluşturmakta; öte yandan Hb A<sub>2</sub>'nin yapısında bulunan  $\delta$ ; ya da Hb F'in yapısında bulunan  $\gamma$  zincirindeki bozukluklar, erişkinde ciddi hastalık tablosuna yol açmamaktadır. Ancak, özellikle  $\beta$  zincir genini ilgilendiren bozukluklarda;  $\gamma$  ya da  $\delta$  zincirinde de mutasyonlar oluşursa,  $\beta$  talaseminin klinik ve hematolojik tablosunu etkileyebilir (1-3).

Beta talasemi,  $\beta$  globin zincirinin az yapılması ( $\beta^+$ ), ya da hiç yapılamaması ( $\beta^0$ ) sonucu ortaya çıkan ve klinik tablosu oldukça değişken, otosomal resesif geçişli bir hastalıktır. Son yıllardaki araştırmalar, birçok fenotipin moleküler patolojisini ortaya çıkarmıştır (1).

Yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan ve kan transfüzyonuna bağımlı ağır anemik hastalar, talasemi majör olarak tanımlanırken, kliniği daha hafif seyreden ve sık kan transfüzyonuna ihtiyaç duymayan hastalar ise talasemi intermedia olarak tanımlanmaktadır.

Talasemi taşıyıcılığında ise klinik ve fenotipik özelliklerde bir anormallik yoktur. Dolayısıyla böyle kişilerin, özel testler yapılmadıkça taşıyıcı olup olmadıkları anlaşılabilir. Ülkemizde  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı oranı %2,4 olmakla beraber, Akdeniz, Ege, Marmara ve Trakya bölgelerinde oran yükselmekte ve %10'a kadar çıkmaktadır (4). Bu oran özellikle güney illerimizde dikkat edilmezse talasemi major hastalarının doğumuyla sonuçlanabileceğinden önceden tanı koymak çok önemlidir.

Taşıyıcıların saptanmasında, iki basamaklı testler uygulanmaktadır. Birinci basamakta basit, güvenilir ve ucuz yön-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hilmi Apak, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 212 414 35 53 E-posta: apakh@istanbul.edu.tr

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

temlerle şüpheli taşıyıcılar normal kişilerden ayrılır. Daha sonra da özel testler kullanılarak talasemi taşıyıcılığı kesinleştirilir. Otomatik kan sayımı cihazlarında eritrosit belirteçlerinin ölçümü, taramada sık kullanılan birinci basamak testidir. Taşıyıcılarda Hb ve Hct değerleri yaş sınırına göre biraz düşük bulunabilir. Eritrosit sayısı genellikle artmış olup (>5 milyon/mm<sup>3</sup>), ortalama eritrosit hacmi (MCV=mean corpuscular volume) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH=mean corpuscular hemoglobin) yaşa göre düşüktür. Genetik bozukluk eritrositlerin tümünü etkilediğinden, tüm eritrositler hipokromik ve mikrositiktir. Bu yüzden, anizotozun göstergesi olan eritrosit dağılım eğrisi (RDW=red cell distribution) normal ya da normale yakın değerdedir. Demir eksikliğinde ayırt etmede kullanılan Mentzer indeksi (MCV/eritrosit sayısı) <13'tür. Sonuçların yorumu yapılırken yaş grubu göz önünde bulundurulmaktadır (5).

Sağlam çocuğun takibinde herhangi bir nedenle kan sayımı yapıldığında veya demir eksikliği tedavisine yanıt alınmadığında hekim, tanıyı koymakta zorlanabilir ve tetkikleri doğru yorumlamak için daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyabilir. Örneğin alfa talaseminin sık görüldüğü toplumlarda eritrosit belirteçleri düşük oranlarda da olsa yanlış sonuç verebileceğinden, bu bölgelerde muhakkak Hb elektroforezi de yapılmalıdır. Ayrıca sessiz beta talaseminin sık olduğu yerlerde MCV ve MCH normal olacağından, taşıyıcılık gözden kaçabilir. Bu durumda DNA incelemesi de yapılmalıdır.

Toplumumuzda 6 ay-5 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi de sık gözlemlendiğinden, talasemi taşıyıcılığının, demir eksikliği ile birlikte görüldüğü olgularda Hb A<sub>2</sub> normal veya düşük bulunabilir. Böyle bir durumda öncelikle demir eksikliği tedavi edilmeli, daha sonra tekrar elektroforez istenmelidir.

### Beta talasemi taşıyıcılığında tanı koymada karşılaşılan zorluklar

Tipik  $\beta$  talasemi taşıyıcılığında klinik normal olup, düşük Hb, Hct, MCV ve MCH; ve  $\alpha/\beta$  oranı=1,3-1,8 bulunur. Hemoglobin A<sub>2</sub> düzeyi ise olguların %95'inde artmıştır (>%3,4). Bununla birlikte, taşıyıcıların %5'inde Hb A<sub>2</sub> normal veya normalden düşük olabilir. Beta globin genindeki bozukluğa,  $\alpha\gamma$  globin genindeki bozuklukların eşlik ettiği böyle durumlarda, tipik taşıyıcılıkta beklenenden daha farklı sonuçlar ortaya çıkabilir ve tanı için genetik incelemelerin yapılması gerekir (6).

#### 1) Beta talasemi taşıyıcılığı ve alfa gen anomalileri

Beta talasemi taşıyıcıları, eğer anne ve babalarından alfa talasemi, özellikle de  $-\alpha/-\alpha$  veya  $--/\alpha\alpha$  genini de alırlarsa bu durum MCV ve MCH değerlerinde yükselmeye neden olur. Dolayısıyla  $\alpha$  ve  $\beta$  talaseminin yoğun olarak görüldüğü yerlerde MCV düzeyleri dikkatle değerlendirilmelidir. Hb H hastalığının ( $--/\alpha$ ),  $\beta$  talasemi heterozigot ile birlikte görüldüğü durumlarda da MCV ve MCH aşırı miktarda düşer. Üç alfa geni bozukluğu ile, talasemi heterozigotunun birlikte olduğu durumlarda  $\alpha/\beta$  sentez oranı bozulur, oran 2'nin üzerine çıkabilir (7). Beta talasemi intermedia genotipi ortaya çıkar. Bu durumda Hb A<sub>2</sub> yüksek bulunur.

#### 2) Heterozigot beta talasemi ve gama gen bozukluklar

Alfa/beta zincir sentez oranı  $\beta$ -talasemi taşıyıcıları düzeyindedir. Eritrosit belirteçleri, tipik talasemi taşıyıcılığındaki gibi olmasına rağmen Hb A<sub>2</sub> düzeyi normaldir. Bu durum,  $\beta$ -talasemi mutasyonuna ilave olarak  $\alpha\gamma$  talasemi mutasyonu olduğu zaman ortaya çıkar.

Tam kan sayımında eritrosit belirteçleri talasemi taşıyıcılığını düşündürüyor, ancak elektroforezde Hb F artmış, Hb A<sub>2</sub> normal ise  $\delta\beta$  talasemiden şüphelenilmelidir (8). Delta talasemi mutasyonu,  $\beta$  talasemi mutasyonu ile aynı kromozomda veya karşı kromozomda olabilir. Normal Hb A<sub>2</sub>/ $\beta$ -talasemi olan bir diğer durum, anormal  $\beta$  zincirinin üretildiği Hb Knossos'da, gama gen mutasyonu ile beta gen mutasyonu aynı kromozom üzerindedir (1,2,7).

Çok nadir olarak  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  talasemi genotipleri birlikte gözlenebilir. Bu durumda MCV,  $\alpha/\beta$  oranı ve Hb A<sub>2</sub> düzeyi de normaldir.

Yenidoğan bebeklerde ağır sarılık ve anemiye yol açan bir diğer talasemi çeşidi  $\epsilon\gamma\delta\beta$ , talasemidir. Genetik incelemede tüm çalışır normal  $\beta$  globin kümesindeki genlerin delesyona uğradığı görülmektedir (2,7).

#### 3) Hafif ve gizli taşıyıcılar ve mutasyonlar

Sessiz talasemi de denen gizli taşıyıcılık durumunda, klinik ve laboratuvar olarak tamamen normal olup, rutin taramalar sırasında ortaya çıkarmak olası değildir. Hasta çocuk doğduğunda anne ve babadan mutasyon analizi yapılarak geriye dönük olarak ortaya çıkarılabilir. Bu durum, beta geninin "promoter" bölgesinde düzenleyici olarak görev yapan bölgelerin mutasyonunda görülür. En sık mutasyon, -101 mutasyonu olup, hem HbA<sub>2</sub>, hem de eritrosit belirteçleri normal sınırlardadır. Alfa/ $\beta$  zincir sentez oranı da normaldir (7,9,10).

Alfa geninin triplikasyona uğramasıyla da gizli veya çok hafif taşıyıcılık durumu oluşur. Heterozigot durumlarda MCV, MCH ve Hb A<sub>2</sub> normal veya normalin alt sınırında olur. Homozigot durumlarında ise laboratuvar bulguları, yüksek Hb A<sub>2</sub> gösteren  $\beta$  talasemi heterozigotunu andırır (1,7,11,12).

Talasemi taşıyıcılığında Hb F düzeyinde de bir miktar artış görülebilir. Hb F'deki bu artış, moleküler patolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir (2).

Sonuç olarak, son yıllarda talasemiler ve anormal hemoglobinlerin önlenmesi, tanısı, izlemleri ve tedavilerine yönelik önemli gelişmeler olmuştur. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık ve doğum hızının yüksek olması, beklenen değer üzerinde talasemili çocuk doğmasına neden olmaktadır. Talaseminin kontrol altına alınmasındaki en önemli ve etkili yöntem, toplum taramaları yapılarak taşıyıcıların belirlenmesi, hastalıkla ilgili olarak halkın eğitilmesi ve prenatal tanı ile hemoglobinopatili bebeklerin doğumunun engellenmesidir. Taşıyıcı kişileri belirlerken, özellikle birden fazla gen mutasyonunun olduğu bölgelerde daha dikkatli olunmalıdır. Özellikle tarih boyunca bir çok medeniyetin uğrak yeri olan ve ipek yolu üzerinde bulunan ülkemizde alfa gen mutasyonları da aranmalıdır.

## Kaynaklar

1. Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D ed (s). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6 th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 842-921.
2. Weatherall DJ, Clegg JB: The Thalassaemia Syndromes, 4<sup>th</sup> ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 2001: 770-80.
3. Lanskovsky L. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 4 th ed. London 2005: 181-91.
4. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve Hemoglobinopatiler. Eds; Arcasoy A, Canatan D, Köse M, Üstündağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi. Antalya; Siyah Grafik Matbaacılık Ltd. Şti. 2002: 13-7.
5. Aslan D, Gümrük F, Gürgey A, et al. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochromic anemias. Am J Hematol 2002; 69: 31-3.
6. Tüzmen Ş, Schechter A N. Genetic disease of hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating, thalassemia mutations. Blood Reviews 2001; 15: 19-29.
7. Baysal E. Talasemi ve hemoglobinopatiler. Tanı ve tedavi. Talasemi ve hemoglobinopatilerde genotip-fenotip ilişkisi bölümü. Editörler: Canatan D, Aydınok Y. Antalya 2007: 61-73.
8. Oner R, Birben E, Acar C, Et al. Molecular analysis of Turkish Beta Thalassaemia Heterozygotes with normal Hb A2 levels. Hemoglobin 2000; 24: 195-201.
9. Silvestroni E, Bianco I, Graziani B, et al. Difetti molecolari delle b microcitemie nel Lazio. Atti Convegno "La prevenzione dell'anemia mediterranea oggi in Italia"1994. Rome: Ist It Med Soc Ed, 1995:131-3.
10. Gonzalez JM, Stoming TA, Kutlar F, et al. A CT substitution at nt -101 in a conserved DNA sequence of the promotor region of the b-globin gene is associated with "silent" b-thalassemia. Blood 1989; 73: 1705-11.
11. Bianco I, Cappabianca MP, Foglietta E, et al. Silent Thalassemias: Genotypes and Phenotypes. Haematologica 1997; 82: 269-80.
12. Altay Ç. Talasemi: tanı ve tedavide yenilikler. 2. Hematoloji İlk Basamak Kursu 2002: 7-11.