

BİR THALASSEMİA İNTERMEDIA VAK'ASI

Dr. Arif Kayaalp (*) - Dr. Nimet Kayaalp (**)

Vak'a :

9 yaşında

Erkek çocuk

İlkokul öğrencisi.

Şikâyeti : Halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, iştahsızlık, bacaklarında ağrı, idrarının çay gibi renkli çıkması ve gözlerinin sarı renk alması.

Hikâyesi : Babasının anlatımına göre; doğduğundan beri rengi solukmuş. Küçüklüğünden beri de halsizlik, dermansızlık, çabuk yorulma ve yorulunca bacaklarında ağrıdan şikâyet edermiş. Ayrıca zaman zaman idrarı çay rengini alır, bu değişiklik bir hafta kadar sürer, sonra geçermiş. İki ay önce bu şikâyetlerle gittiği doktor, hastanemize müracaat etmesini öğütlemiş. Hastahanemiz çocuk polikliniğinde Enfeksiyöz Hepatit düşünülen hasta tetkik ve tedavi için 4 cü Çocuk Servisine yatırılmıştır.

Öz Geçmişi : Özellik göstermiyor.

Fizik Bulgular : Hasta soluk, yüz mongoloid görünümde, suur bulguları normal. Dolanım Sisteminde; TA 90/50 mm.Hg, Nabız 112/dak., ritmik. Kalpte, dinlemekle bütün odaklarda 3/6 kuvvetinde sistolik üfürüm alınıyor. Sindirim Sistemi; Karın bombe, Dalak göbek hizasına kadar büyümüş, sert ve ağrısız. Karaciğer, Mediyoklaviküler hat üzerinde 4 cm. büyüklüğünde palpe ediliyor, yumuşak ve ağrısız. Lenfadenopati yok.

(*) Şişli Çocuk Hast. Ço. Kl. Şefi

(**) Şişli Çocuk Hast. 2 Kl. Başasistanı

Laboratuvar: Sedimantasyon : 10-30-60 mm.

Periferik Kanda :

Eritrosit. 2.960.000
Lökosit. 4.000
Hb. 7.12 gr %
Hematokrit. % 23
Trombosit. 250.000
Retikülosit. % 0.200

Formül

Segment. % 68
Stab. % 3
Eozinofil. % 3
Lenfo. % 23
Mono. % 3

Çevre kanında: 1 tane polikromatik normoblast görüldü.

Hipokromi. (++++)
Target. (++)
Anizositoz. (++)
Poikilositoz. (+++)
Makrositoz. (+)
Mikrositoz. (++)
Ovalositoz. (+)
Eliptositoz. (+)

Eritrositlerde bazofilik stippling görüldü.

Kan Kimyası :

Glikoz. % 92 mg.
Elektrolitler normal.
Total Bilirubin. % 1.97 mg.
Direkt. % 0.38 mg.
İndirekt. % 1.59 mg.
Serum demiri. % 152 gamma.

Karaciğer Fonksiyon testleri normal, Transaminazlar normal.
Protrombin aktivitesi % 68.

Kemik İliği : Eritrositer seride hiperaktivite, eritroblastlar sa-haya hâki mve beyaz seride azalma.

Rezistans Globüler. 0.36 da başlıyor ve 0.28 de tamamlanıyor ve tam hemoliz oluyor.

Hemoglobin Elektrofrezisi (Nişasta-Gel) :

Hb-F : % 21

Hb-A₂ : % 6

A + F (% 21) + A₂ (% 6)

Kranium ve Ekstremitte kemik grafilerinde Osteoporoz saptandı.

Teşhis : *Thalassemia Intermedia*

Klinik Seyir ve Tedavi. Hastaya başlangıçta kısa bir süre Enfeksiyöz Hepatit düşünülerek Dekstroz % 10'luk, Bekompleks, Levosan ve Kortikosteroid uygulandı. *Thalassemia Intermedia* tanısı konulduktan sonra 10 gün Adervitamp. 250 mg./i.m. yapıldı. Daha sonra 2X300 mg. B₆ vit. tablet olarak devam olundu. Klinikte yattığı süre içinde bir defa 500 cc. AB+Rh(+) kan transfüzyonu yapıldı. Hasta taburcu olurken, Hb: 7.5 gr., Hematokrit: % 28 ve Lökosit: 6.000.

Sonuç: Hastaya ağızdan B₆ verilerek ve kontrollere gelmesi tavsiye edilerek haliyle taburcu olundu.

Buraya kadar olan bölümde vak'amıza ait bazı özellikleri anlatmaya çalıştık. Biraz da *Thalassemia Intermedia* olan vak'amızın aile araştırılmasına değinmek istiyoruz. Hastamızın ikiz iki kardeşinin 4 aylık ve 14 günlük bir kız kardeşinde vefat etmiş olmalarını sonradan yapmış olduğumuz incelemeler sonunda öğrenmiş bulunuyoruz.

Ayrıca Anne ve Babanın hemoglobin elektrofrezisi sonuçları şöyledir :

Anne :

Eritrosit 3.840.000

Hb. 12.3 gr.

Hematokrit % 37

Retikulosit % 1.8

Target (+++)

Ovalositoz (++)

Mikrositoz (+)

Hb-Elektrofrez A₁+A₂ (% 2) + F (% 0).

Baba:

Eritrosit 4.020.009

Hb. 12.7 gr.

Hematokrit % 39

Retikulosit % 0.8

Target (++)
Ovalositoz (++)
Mikrositoz (+)
Hipokromi (+++)
Hb-Elektroforez A₁+A₂ (% 2) + F (% 0)

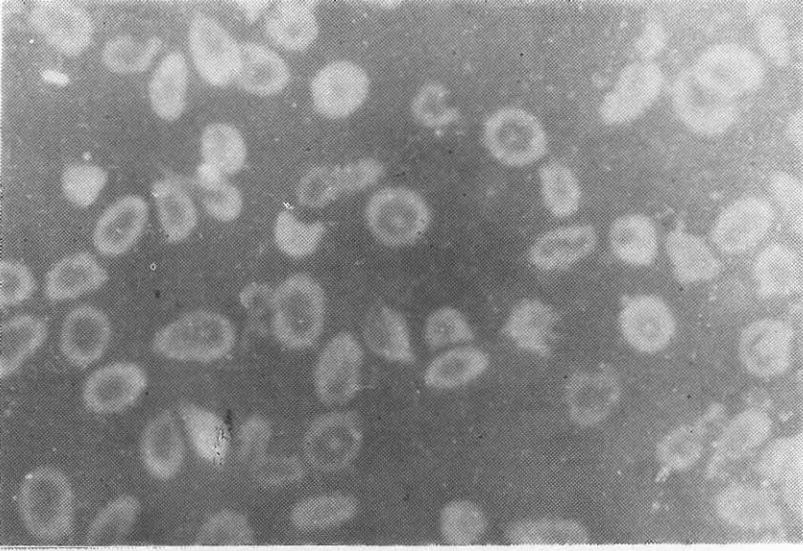
Kalıtım faktörlerinin rol oynadığı hemolitik anemileri 3 bölümde özetleyebiliriz :

1. Stromapatiler; ekseriya hücre zarında yapı bozukluğu vardır.
2. Enzim defekti sonucu husule gelen hemolitik anemiler, burada hücre metabolizması bozulmuştur, özellikle karbonhidrat metabolizması.
3. Hemoglobinopatiler.

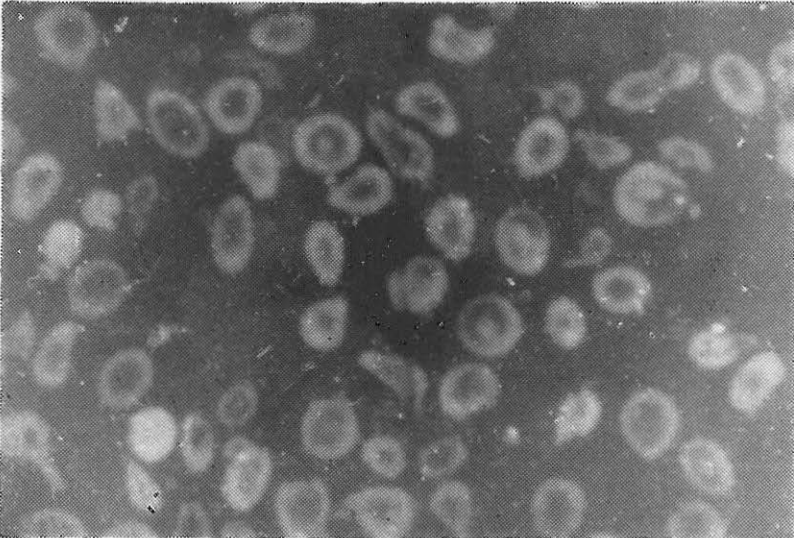
Bugün için 100'ü aşkın hemoglobinopati tanımaktayız, bunlardan birçokları insanlarda belirli bir hastalık tablosu husule getirmemekte ve silik formalar halinde bulunmaktadırlar ve hatta tesadüfen saptanabilmektedirler. Anormal hemoglobinleri sınıflandırabilmek için kullanılan alfabe harfleri bugün yeterli bulunmamakta ve yardımcı olarak anormal hemoglobinin ilk bulunduğu şehir ismi kullanılmaktadır. Anormal hemoglobinopatilerde, normal hemoglobinlerden, Hb-A, Hb-A₂ veya Hb-F strüktürel yapısı değişikliğe uğramıştır başka bir deyimle alfa, beta, gamma ve delta zincirlerindeki bir veya birkaç aminoasidin yerine başka aminositler geçmiştir. Diğer bir grup normal hemoglobinopatilerde ise hemoglobin zincirlerinin sentez hızı yavaşlamıştır, bunlar homozigot halinde düşük hemoglobin sentezi yaparlar, heterozigot halinde de az çok normal hemoglobin yapımı vardır azalmasını ise anormal hemoglobin kompanse eder. Bu suretle ileri derecede bir anemi husule gelmez.

Bugün «THALASSEMİA» deyiminin tek ve spesifik bir hastalık antitesine delâlet etmediği, aksine insanlarda hemoglobin sentezinde hereditör defekt sonucu Hb-A seviyesinin azalması ile karakterize bir grup hastalık olduğu anlaşılmıştır. Buradaki hereditör anemi hipokrom-mikrositer ve hemolitik bir karakter gösterir. Bu karakterleri taşıyan hastalıklar son yıllarda «Thalassemia Sendromları» adı altında toplanmaktadırlar.

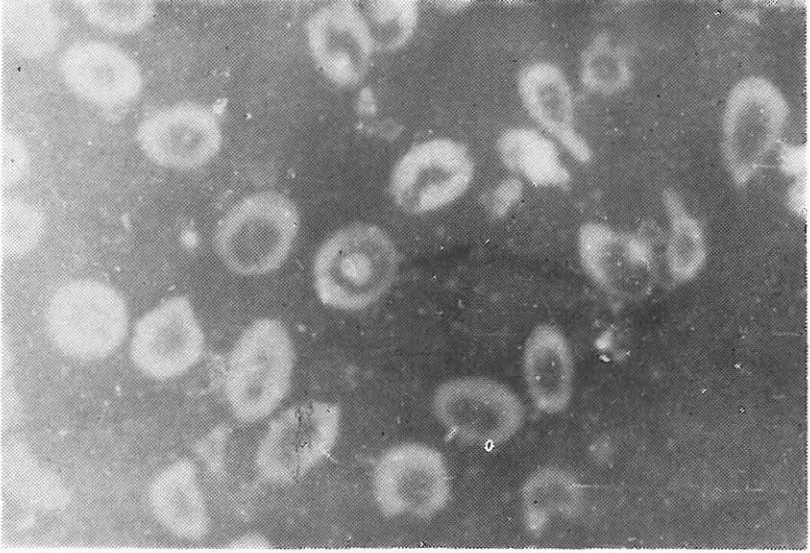
Thalassemia Major, ilk defa 1925'te Cooley ve Lee tarafından tarif edildi. Nitekim o gündenberi «Cooley» anemisi ismini kazandı. İlk çalışmalar Kuzey Amerika'da yapıldı. Aynı zamanda İtalya ve Yunanistan'da hastalığın ağır ve hafif 2 forması olduğu saptandı.



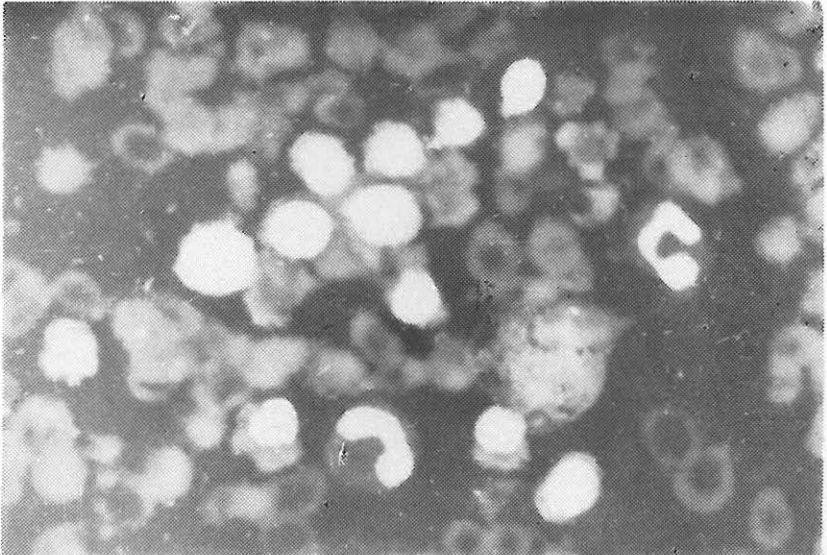
Resim 1. Çevre Kanı



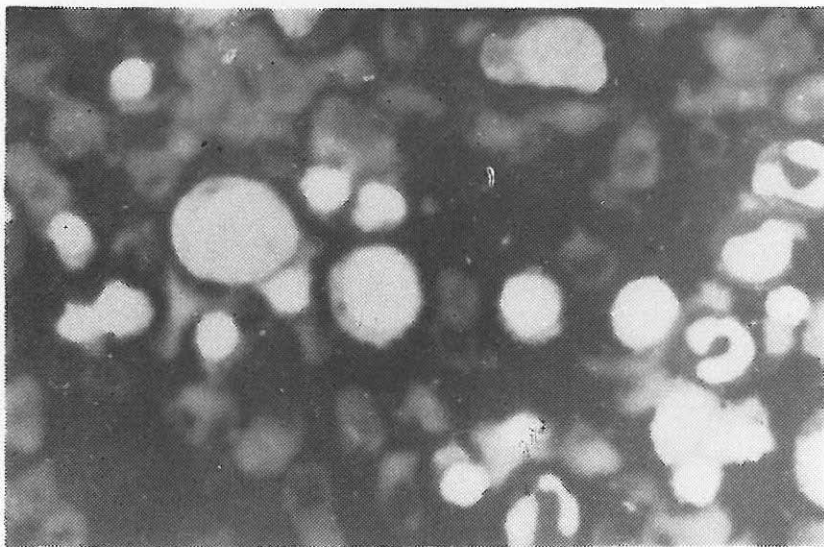
Resim 2. (Resim 1, 2, 3 de çevre Kanında, Anizositoz, poikilositoz, hipokromi, mikrosifoz. Target hücreleri, polikromazi görülüyor).



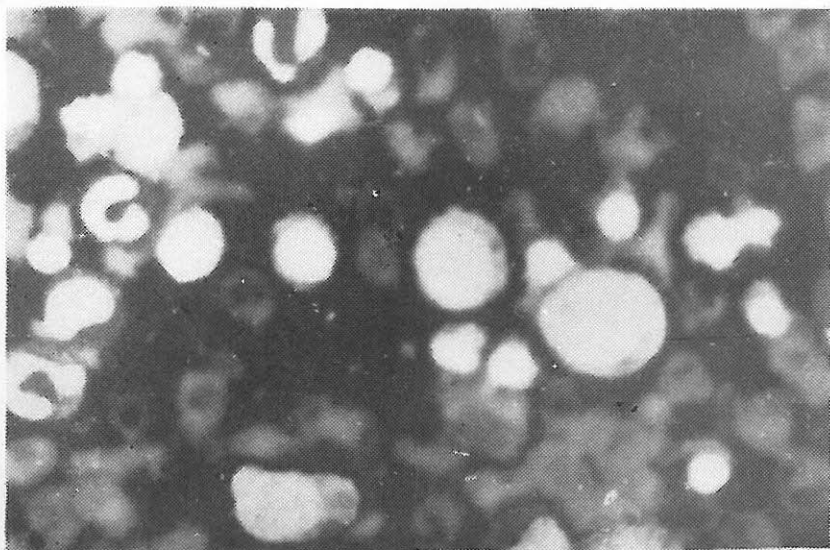
Resim 3.



Resim 4. (Resim 4, 5, 6. Kemik iliği, kırmızı seriden çok zengin, nüveleri beyaz görünenler, eritroblastlardır. Büyük nüveli hücreler makroblastlardır. Beyaz seri oldukça fakirdir.)



Resim 5.



Resim 6.

Hafif şekli USA da tanımlandı ve başlangıçta «Target hücreli anemi» diye isimlendirildi. Zamanla thalassemia'nın değişik formları tanındı. Bu kısa tanımlamadan sonra thalassemia da genetik ve bioşimik defekt üzerinde özellikle durulacak ve bu konuda yenilikler gözden geçirilecektir.

Thalassemia'nın hâlen kabul olunan 4 klinik forması vardır:

1. *Thalassemia minima*, hiçbir klinik semptom vermez, hafif hematolojik değişiklikler olabilir.
2. *Thalassemia minor veya Trait* (veya Heterozigot Thalassemia), değişik derecede, genellikle hafiften ortaya geçişebilen klinik ve hematolojik semptomlara yol açar.
3. *Thalassemia Intermedia*, orta derecede ağır bir klinik tabloya yol açar (vak'amızda olduğu gibi).
4. *Thalassemia Major*, Thalassemia'nın eskidenberi bilinen en ağır formasıdır.

Thalassemia minima ve thalassemia minor daima heterozigot oldukları halde, thalassemia intermedia hetero- veya homozigot olabilir. Buna karşın thalassemia major daima homozigottur.

Bugün kesinlikle anlaşılan husus thalassemia teşhisinin, klinik, hematolojik-bioşimik ve genetik (ailevi) tetkiklerle konulabileceğidir. Son yıllarda hemoglobin molekülünün sentezi ve strüktürü hakkında bilgilerimiz belirgin surette arttı. Bu sayede genetik olarak değişmiş hemoglobinleri yani anormal hemoglobinleri ve thalassemia'yı daha kolay anlamak kâbil oldu. Kısaca normal hemoglobinin strüktürel kimyası ve sentezine ait bazı hususları gözden geçirmek yerinde olur kanısındayım.

Hemoglobin molekülü, demir ihtiva eden hem ile kompleks bir protein yani globinden müteşekkildir. Hem'e ait bozukluklar thalassemia da primer rol oynamadığından ihmâl edilebilir. Hemoglobinin globin yapısı 4 subünite veya polipeptid zincirinden müteşekkildir. Bunlardan ikisi Alfa polipeptid diğer ikisi Beta polipeptid zincirleri adını alır. Tam hemoglobin molekülü zincir yapısı yönünden tetramer veya bir çift dimerdir, yani (Alfa₂ Beta₂).

Böylece normal adult hemoglobini yani Hemoglobin-A veya A₁'de denilebilir) Alfa-A₂ Beta₂-A olarak yazılır. Hâlen normal insan hemoglobinin homojen olmadığı veya bazı minor fraksiyonları ihtiva ettiği anlaşılmıştır.

Bunlar sırasıyla Hemoglobin-F (Fötal), Hemoglobin-A₂ ve A₃ hemoglobinleridir (A₃ genetikman önemli değil, A₂ den teşekkül eder).

Hemoglobin fraksiyonları aşağıdaki formüllerle gösterilir.

Hb-F (Alfa₂ Gamma F₂)

Hb-A₂ (Alfa A₂ Delta A₂)

Görülüyorki gerek fötal hemoglobinde ve gerekse A₂ hemoglobinde molekül yarısı (yani alfa zincirleri) adult hemoglobin ile idantik olduğu halde, diğer yarısı farklıdır. Fötalde gamma, A₂ de ise delta zincirleri ortaya çıkmıştır. Pratikte pek önemli olmamakla beraber intrauterin hayatta 2 ayrı hemoglobin daha farkedilmiştir. Bunlar Hemoglobin Gowers-I ve Gowers-II dir. Gowers-I in 4-epsilon zinciri, Gowers-II nin ise 2-epsilon ve 2-alfa zinciri taşıdığı gösterilmiştir. Bunlar normalde intrauterin hayatta 3 cü aydan itibaren kaybolurlar. Epsilon zincirleri kaybolurken intrauterin hayatta Gamma zincirleri ve bunlara tekabül eden Hb-F artar, Beta zincirleri bu safhada teşekkül etmeye başlarsada doğuma yakın devrede imâl hızla artar. Doğumdan sonra Gamma ve Beta zincirleri tam çapraz yaparlar. Yani gamma azalırken, beta süratle çoğalır. Doğumdan hemen evvel beliren delta zincirleri ise bütün hayat boyunca aynı seviyede kalır.

Konumuza başlarken thalassemia'yı bir sınıflandırmaya tabi tutmuştuk, bu sınıflandırma klinik formalara göre yapılmıştı. Thalassemia ayrıca genetik yönden de bir sınıflandırmaya tabi tutulabilir ve burada ana prensip polipeptid zincirlerinin sentez azlığına göre yapılmasıdır. Bunlar :

1. Alfa-Thalassemia
2. Beta-Thalassemia
3. Beta-Alfa Thalassemia
4. Gamma Thalassemia

olarak sınıflandırılabilir. Bunlar içerisinde en iyi anlaşılan Alfa ve Beta Thalassemia'lardır. Genetik defekt primer olarak bu polipeptid zincirlerinin sentezini bloke eder. Vak'amızın Thalassemia İntermedia olması nedeniyle kısaca Beta Thalassemia'nın özelliklerine değinmek istiyoruz.

Beta Thalassemia

Beta thalassemia Akdeniz memleketlerinde yaygın olarak bulunur. Beta polipeptid zincir sentezi, Beta thalassemia'nın heterozigot

şeklinde homozigot şekillerine göre daha az bozulur. Zincirlerin yapısı normaldir, sadece sentez hızı yavaşlamıştır. Beta talassemia heterozigotlarında bir normal beta geni birde beta talassemia geninin bulunması sebebiyle normal hemoglobin A'nın sentezi sınırlanmıştır. Beta₂ subüniteleri azalmış olduğu için hemoglobin A'da azalır ve hafif anemi teessüs eder. Delta zinciri sentezinde bir azalma yoktur. Aksine bu zincir sentezi kompensatris olarak artar. Dolayısıyla delta zincirinin beta polipeptid zincirine olan oranı hemen hemen normalin iki katına çıkar. Böylece beta talassemia heterozigotları genellikle hemoglobin A₂'nin artmasıyla karakterizedirler. Normal hemoglobin A₂ konsantrasyonu Kunkel'e göre % 2.54±0.35'dir. Talassemiklerde ise % 5.11 bulunmuştur. Vak'amızda ise % 6'dır. Yapılan incelemelerde, beta talassemia heterozigotlarında % 3.6 - % 6.8 arasında değişim göstermektedir.

A₂ hemoglobini gibi F hemoglobini de talassemia da değişim göstermektedir. Fessas'a göre beta talassemia da hemoglobin-F'ye ayrılır:

1. Bariz F hemoglobin yüksekliği gösterenler, bunlarda Hb-F % 8-16 arası bulunur:
2. Normal veya hafif F hemoglobini gösterenler.

Talassemia majorlularda A₂ hemoglobini yüksek veya normal olabildiği gibi, Hb-F genellikle çok yüksektir (% 30-60).

Bugün kesinlikle anlaşılan husus yukarıda da belirttiğimiz gibi talassemia teşhisi klinik, hematolojik-biyokimik ve genetik (ailevi) tetkiklerle konulabileceğidir.

Tedavi

Tedavi yöntemlerini 3grupta toplamak olanağı vardır.

1. Transfüzyon, hemoglobin miktarı % 6 gramın altına düşünce en dikedir.
2. Splenektomi, özellik gösteren vak'alarda uygulanmalıdır. Splenektomiden sonra transfüzyona daha az ihtiyaç kalmaktadır.
3. Enfeksiyonlardan koruma, Gamma-Globin aplikasyonları ve antibiyotik uygulama. Ayrıca B₆ vit. günde 300 mg.

Prognoz

Kısa bir süre önesine kadar Talassemia major ve intermedia'nın prognozu kötü idi. Hastaların ekseriyeti araya giren bir enfeksiyon ile kaybedilmekte idiler. Bugün ise antibiyotikalar ile bu hastalık

musabı çocuklara uzun bir yaşam olasılığı sağlanabilmektedir. Hayatlarının ilk birkaç yılında kaybedilmesi kesin olan bu hastalar şimdi puberteye ve daha ileri yaşlara kadar yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Bazı vak'alarda puberte çağında hemoglobin daha önceki çocukluk dönemlerine nazaran biraz yüksek oranda kalmakta ve bu nedenle daha az transfüzyon zorunluluğu doğmaktadır. Bu spontan olarak hemoglobin yüksekliğinin nedeni bilinmemektedir.

Özet

Bir Thalassemia İntermedia vak'amız nedeniyle «Thalassemia Sendromu» adı verilen hastalık gruplarını inceledik. Ayrıca hemoglobinopatilere ve anormal hemoglobinele değindik. Bugün yeni doğanda hemoglobulin sentezini incelemek suretiyle Beta thalassemia'nın tanısı olasılığı ortaya çıkmıştır. Doğuşta defektli beta zinciri sentezini göstermek, beta thalassemia'nın erken teşhisini temin edebilir. Ayrıca erken tedavi veya müteakip spesifik tedavi plânının uygulanması yönünden de önemlidir.

Summary

A case of Thalassemia intermedia is presented. In this connection the Thalassemia Syndromes and the Hemoglobino pathies are reviewed.

LİTERATÜR :

- 1 — Aker, K.F.: İki Cooley Anemisi Vak'ası. Hastahane 5. 250, 951.
- 2 — Aksoy, M.: Thalassemia İntermedia. A Genetic Study in 11 Patients. J. Med. Genetics 7. 47, 1970.
- 3 — Aksoy, M.: Anormal Hemoglobinler ve Thalassemia da yeni görüşler ve ilerlemeler. Türk Tıp Cem. Mec. 31. 931, 1965.
- 4 — Aksoy, M. and Erdem. Ş.: Hemoglobin-A Anormality Associated with Thalassemia Minor in a Greek Woman (Study a Family). Israel J. Med. Scien. 2.310, 1966.
- 5 — Arcasoy, A. and Çavdar, A.: Thalassemia Sendromları. Homozigot ve Heterozigot Beta Thalassemia da Klinik, Hematolojik ve Genetik Tetkikler. A.Ü. Tıp Fak. Mec. Vol. 23, No. 3 e ek Suplementum, 1970.
- 6 — Bank, A.: Hemoglobin Synthesis in Beta Thalassemia the Properties of the Free Alpha-Chains. J. Clin. Invest. 47. 860, 1968.
- 7 — Babacan, E., Çavdar, A., Arcasoy, A., Demirağ B.: Kordon Kanının Nişasta Jel Elektroforezi ile Tetkiki. A.Ü. Tıp Fak. Mec.
- 8 — Fanconi/Wallgren: Lehrbuch der pediatrie, 1972.

- 9 — Handbuch der Kinderheilkunde: Erkrankungen der Stützgewebe, Erkrankungen des Blutes und der Blutbildenen Organe, 1967.
- 10 — Hematoloji - I.: Türk Hematoloji Cem. 5. Kongresi, 1970, İzmir (Aksoy, M. - Anormal Hemoglobinler).
- 11 — Hematoloji - I.: Türk Hematoloji Cem. 5. Kongresi, 1970, İzmir (Çavdar, O. Ayhan - Thalassemia ve Türkiye).
- 12 — Gaburro, S. et al.: Diagnosis an Beta Thalassemia in the Newborn by Means of Haemoglobin Synthesis. Acta Paediat. Scand. 59. 523, 1970.
- 13 — Todd, D. et al.: The Abnormal Hemoglobin in Homozygous Alpha-Thalassemia. Brit. J. Haem. 19.27, 1970.
- 14 — Kayaalp, A.: Bir Homozygot Orak Hücre Anemi Vak'ası. İst. Ço. Hast. Tıp Bülteni. Sayı. 4, 1972.
- 15 — Weatherall, D.J., et. al.: The Pattern of Disordered Hb Synthesis in Homozygous and Heterozygous Thalassemia. Brit. J. Haemat. 16. 251, 1969.