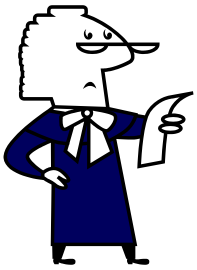
Co-funded by the Erasmus+ Programme of the European Union

# E-MAGAZiN-3



## Hemoglobinopatilerin Yönetiminde Tanı ve Güncel Zorluklar: Equality Plus Projesi



- Giriş
- Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Tanısı
- Talasemi yönetimi
- Orak hücre anemisinin yönetimi
- Sonuçlar

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Quisisana OSPEDALE PRIVATO ACCREDITATO

Josep Carreras LEUKAEMIA Research Institute
Our fight will endure until there's a cure

## Giriş

**Her yıl yaklaşık 300.000 çocuk, bir tür kalıtsal hemoglobin bozukluğu ile doğmaktadır. Tüm hemoglobinopatiler, hemoglobin sentezini etkileyen bir veya daha fazla gendeki genetik mutasyondan kaynaklanır. Karşılaşılan mutasyondan bağımsız olarak, hematologlar hemoglobinopatileri iki kategoriye ayırırlar: yapısal kusurlar (kalitatif) ve talasemiler (kantitatif).**

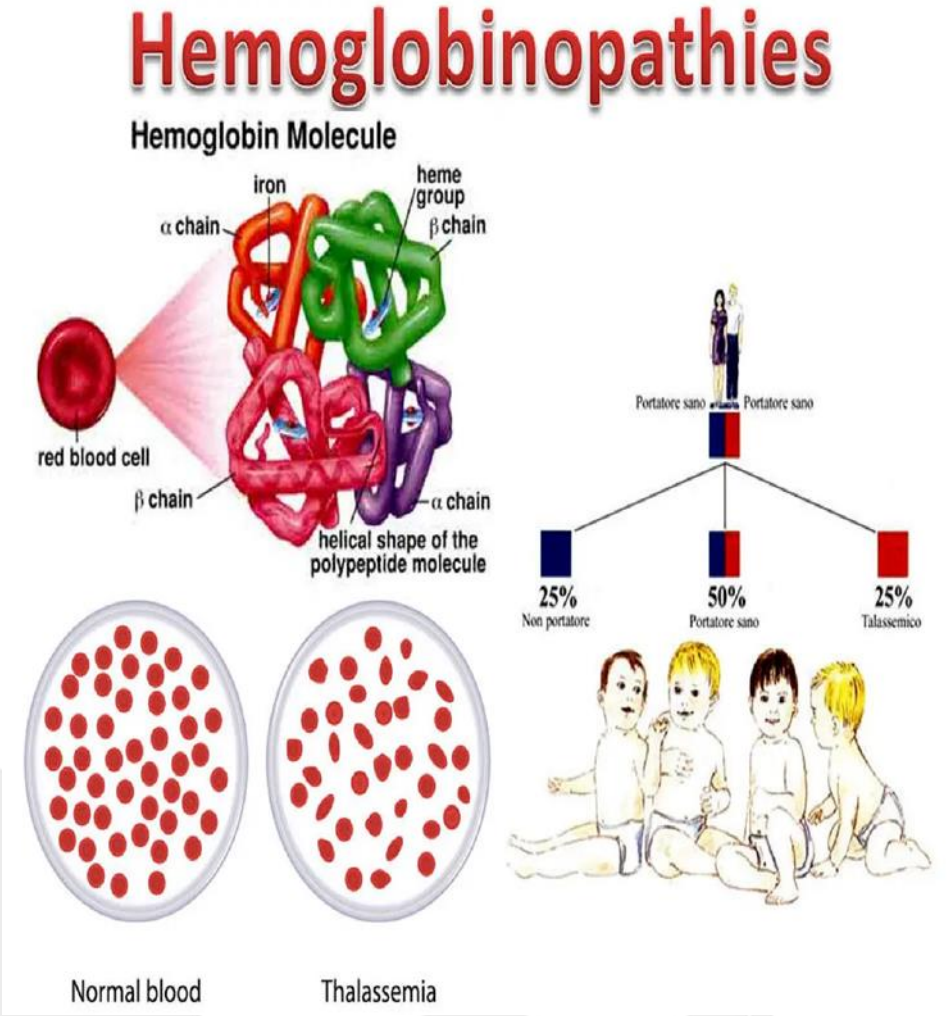
**Talasemi sendromlarındaki temel kusur, globin zincir sentezinin azalması ve sonuçta ortaya çıkan kırmızı hücrelerin yetersiz hemoglobin içeriğine sahip olmasıdır.**



## Hemoglobinopatilerin Tanısı

**Hemoglobinopatiler, α-globulin veya β-globulin genlerindeki mutasyonlar ve/veya delesyonların neden olduğu genetik hemoglobin bozukluklarıdır.**

**Bunlar 2 ana kategoriye ayrılır: talasemiler ve yapısal hemoglobin varyantları.**






## Talasemiler

**Hemoglobin zincirlerinin sentez kusurları, globin veya düşük oranda sentezlenen globinlere bağlı olarak α, β, γ veya δ talasemi olarak sınıflandırılan talasemilere neden olur.**

**Talasemi genotipi; beta talasemide nokta mutasyonları ve alfa talasemide delesyonlardan oluşur. Bu mutasyonlar sonucunda bireylerde yeterli miktarda HbA1 oluşamaz.**

## Yapısal hemoglobin varyantları

**Bu hemoglobin bozuklukları grubuna, globin zincirlerinde değişen bir amino asit dizisinden kaynaklanan yapısal kusurlar neden olur.**

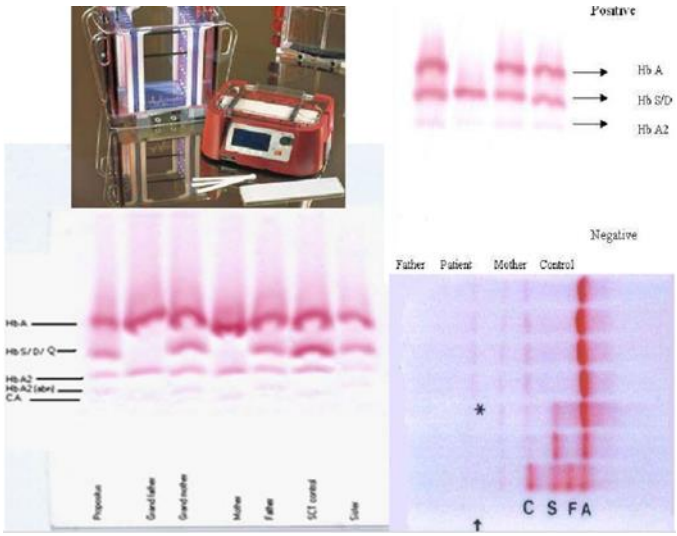
**Günümüzde HbVar'da yaklaşık 1830 varyant tespit edilmiştir: İnsan Hemoglobin Varyantları ve Talasemi Veritabanı (http://globin.bx.psu.edu/hbvar)**



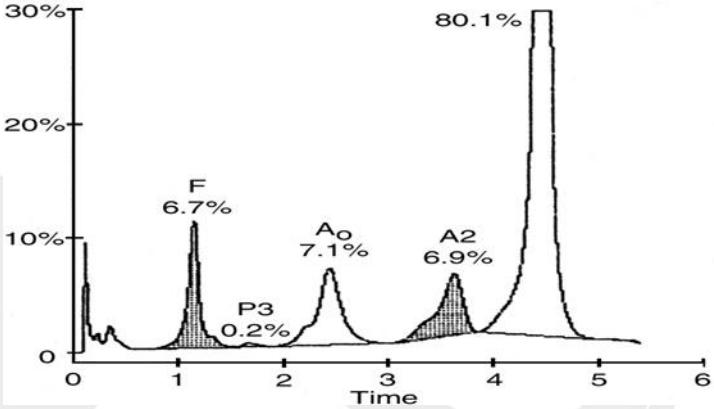
## Hemoglobinopatilerin Tanısında Laboratuvar Yöntemleri

### A. Geleneksel yöntemler

1. Temel hematolojik testler
2. Elektroforetik yöntemler




## 3. Kromatografik yöntemler



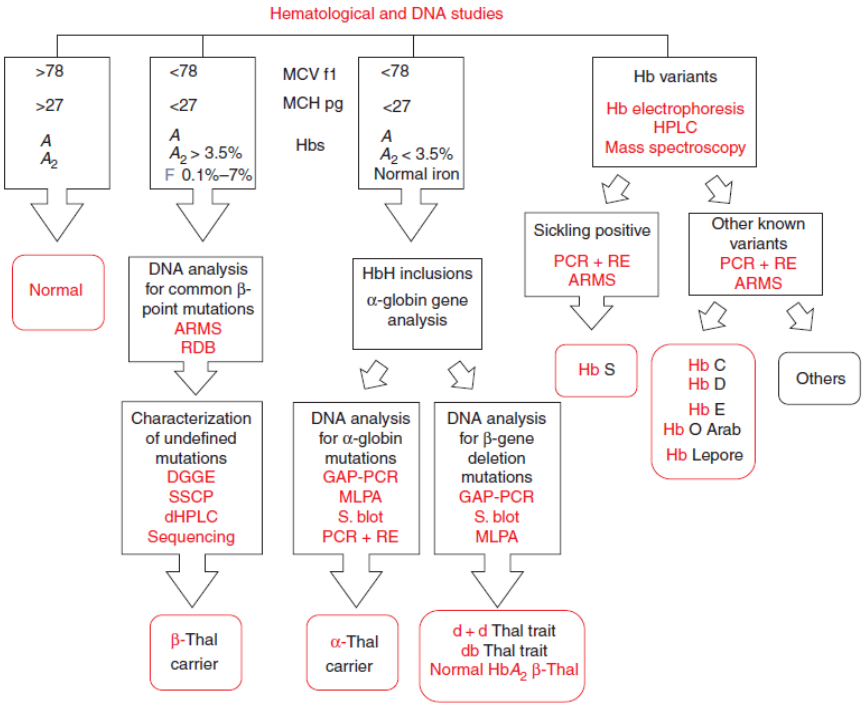

## 4. Kimyasal yöntemler

## 5. Sitolojik yöntemler

## 6. Fonksiyonel yöntemler

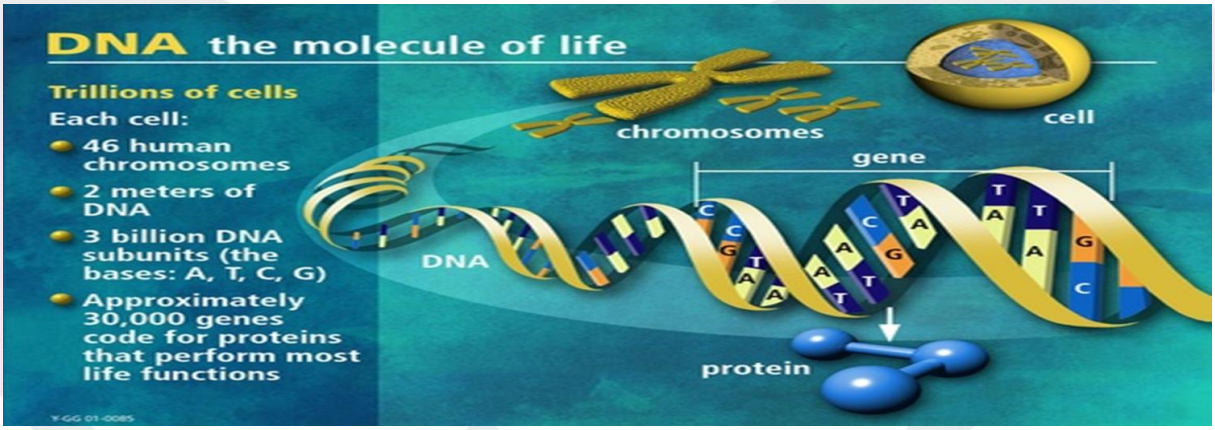
## 7. Kütle spektrometrisi yöntemi

# Tarama Programı Algoritması






## B. Moleküler Yöntemler



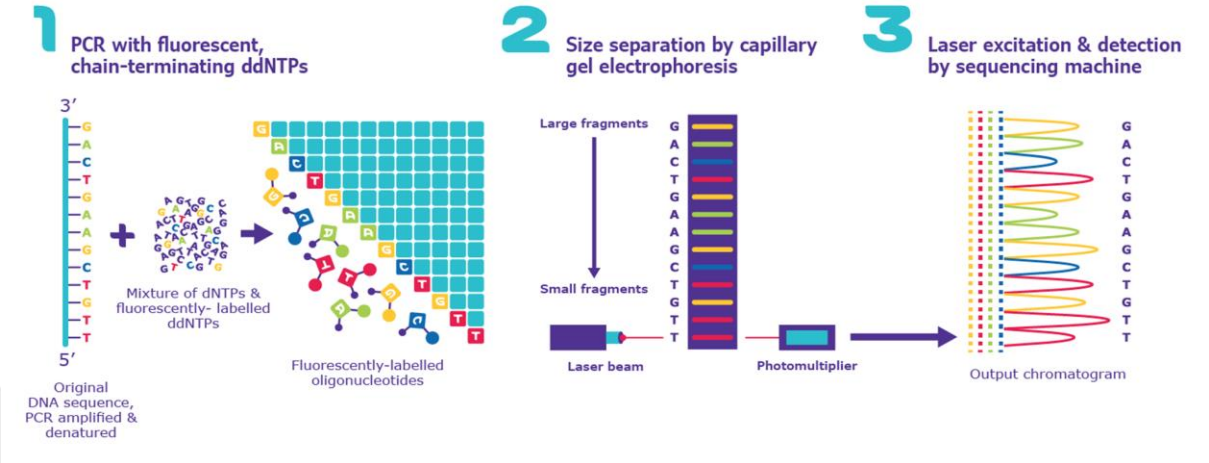

## 1. Amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS)

## 2. Nokta Leke Analizi

## 3. Ters Nokta Leke Analizi

## 4. Çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA)

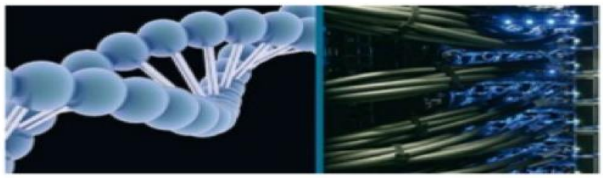
## 5. DNA dizileme analiz yöntemleri






## 6. Yeni nesil dizileme(NGS)

- Mutation discovery
- Transcriptome Analysis – RNA-Seq
- Sequencing clinical isolates in strain-to-reference mechanisms.
- Enabling Metagenomics
- Defining DNA-Protein interactions – ChIP-Seq
- Discovering non-coding RNAs
- Molecular diagnostics for Oncology & Inherited Disease study.
- Gene Regulation Analysis
- Whole Genome Sequencing
- Exploring Chromatin Packaging



**Son yıllarda NGS teknolojisi, klinik ekzom, tam ekzom ve tüm genom analizlerinin devreye girmesiyle birlikte hemoglobinopatilerin doğum öncesi ve doğum sonrası tanısının başarısı artmıştır.**

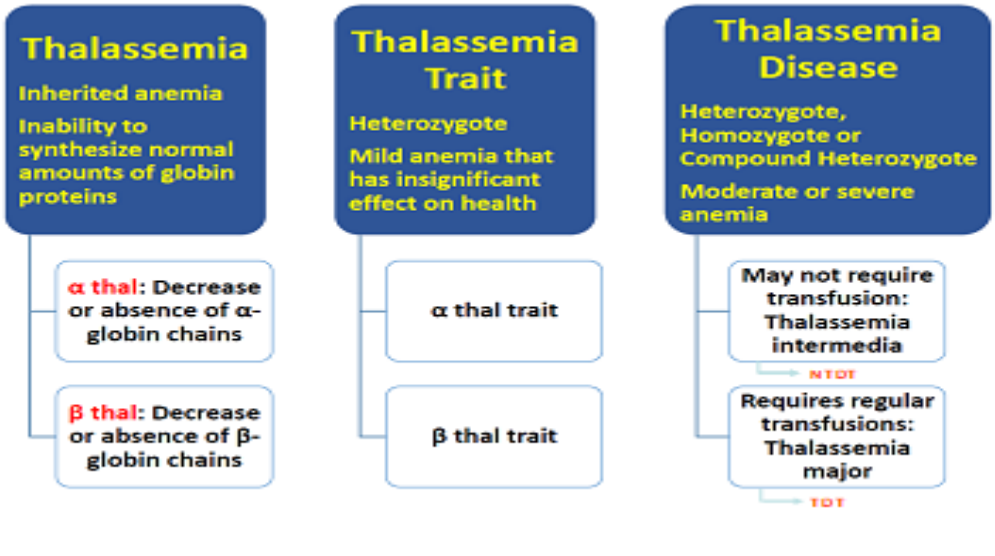
## Hemoglobinopatilerde prenatal ve preimplantasyon genetik tanı

**Analiz edilen biyolojik testler yetişkin/yenidoğan için uygulanırken, genetik analizler yetişkin talasemi hastalarını, yenidoğanları, embriyoları/fetüsleri (invaziv olmayan doğum öncesi tanı dahil), implantasyon öncesi embriyoları ve döllenme öncesi oositleri içerir.**

**Hemoglobinopatilerin doğum öncesi teşhisi, risk altındaki çiftlerin sağlıklı bir çocuk sahibi olmalarını sağlar. Halihazırda kullanılan fetal örnekleme prosedürleri invaziv olduğu için bir miktar düşük yapma riski vardır.**

## β- Talasemilerin Yönetimi

**Klinik olarak β-talasemiler, homozigot veya bileşik heterozigot durumdaki geniş bir mutasyon spektrumunun neden olduğu fenotipin şiddetine göre transfüzyona bağımlı talasemi (TDT) ve transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) olarak sınıflandırılabilir.**

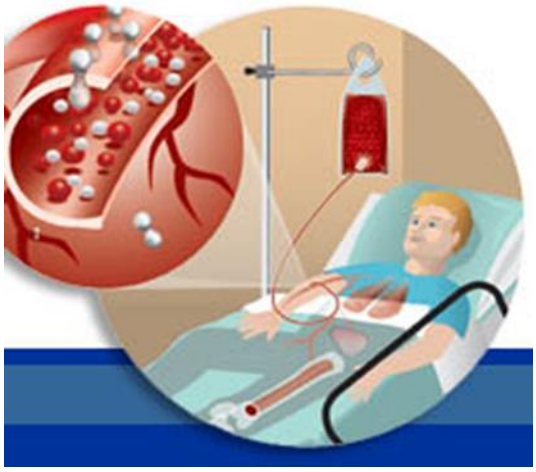





## 1. Kan Transfüzyonu

**Transfüzyonun amacı iki yönlüdür: anemiyi iyileştirmek ve etkisiz eritropoezi bastırmak. Kan transfüzyonları kronik anemiyi telafi eder, kemik**

deformitelerini önler, normal büyüme ve aktivite seviyelerini kolaylaştırır ve hastaların iyi bir yaşam kalitesine (QoL) sahip olmasını sağlar.



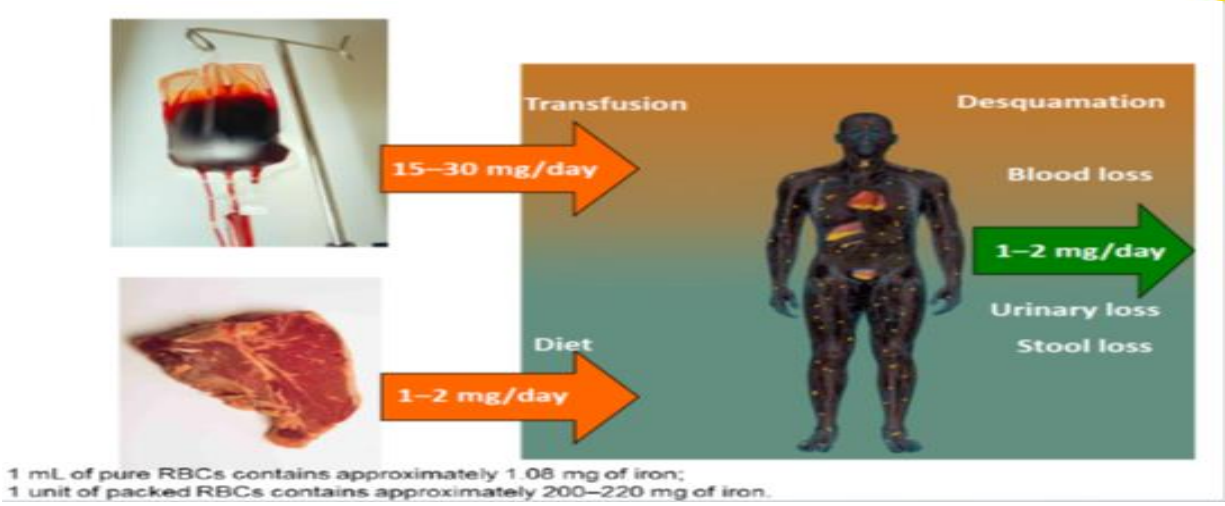


## 2. Aşırı Demir Yükü

Demir yükleme sürecini yönlendiren baskın mekanizmalar; TDT'de transfüzyon tedavisine sekonder artan demir yükünü ve NTDT'de etkisiz eritropoez ve hepsidin supresyonuna sekonder artan bağırsak absorpsiyonunu içerir.

Transfüzyon için verilen kanın her paketinde 200 ila 250 mg elementer demir bulunmaktadır. TDT'de, ayda ortalama 2 ili 4 U kan verildiği varsayıldığında, bir aylık

transfüzyon oranıyla günde 0.3 ila 0.6 mg/kg' demir alınmaktadır.




## 3. Demir Yükünün Takibi



Serum ferritin (SF) düzeyi, aşırı demir yükünü değerlendirmek için en yaygın kullanılan belirteçtir ve talasemi hastalarında 3 ayda bir ölçülür.

Karaciğer ve miyokardiyal demir konsantrasyonunu noninvaziv olarak değerlendirmek için manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) kullanılması talasemi tedavisinde önemli bir gelişmedir. Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) hem T2* hem de R2 ile

ölçülebilir.

| LIC threshold [1] (mg Fe/g dry weight) | Clinical relevance [1] | Sensitivity [2] | Specificity [2] |
|---|---|---|---|
| 1.8 | Upper 95% of normal | 94% (86–97) | 100% (88–100) |
| 3.2 | Suggested lower limit of optimal range for LICs for chelation therapy in transfusional iron overload | 94% (85–98) | 100% (91–100) |
| 7.0 | Suggested upper limit of optimal range for LICs for transfusional iron overload and threshold for increased risk of iron-induced complications | 89% (79–95) | 96% (86–99) |
| 15.0 | Threshold for greatly increased risk for cardiac disease and early death in patients with transfusional iron overload | 85% (70–94) | 92% (83–96) |

From: 1. Olivieri NF, Brittenham GM. Blood. 1997;89:739-761. 2. St Pierre TG, et al. Blood. 2005;105:855-661.



## 4. Demir Şelasyon Tedavisi (ICT)

**Demir şelasyon tedavisi (ICT), talasemi yönetiminde tercih edilen standart yöntemdir, bu hasta popülasyonunda morbidite ve mortaliteyi azaltır. Bir ila iki yıllık transfüzyon tedavisinden sonra, Serum Ferritin seviyesi 1.000 ng/mL'den yüksek olduğunda veya hepatik demir yaklaşık 7 mg/g (kuru ağırlık)**

**olduğunda veya 10-20 kez RBC transfüzyonu alındıktan sonra şelasyon düşünülmelidir.**

**Aşırı demir yükünün tedavisi için şu anda üç demir şelatörü mevcuttur: subkutan veya intravenöz enjeksiyonda deferoksamin (DFO); tablet veya solüsyon formunda oral deferipron (DFP); ve bölünebilir tablet (DT) ve film kaplı tablet (FCT) formunda oral deferasiroks (DFX).**



| Property | Deferoxamine | Deferiprone | Deferasirox | |
|---|---|---|---|---|
| Usual Dose For TDT | 25 – 50 mg/kg/day | 75 – 99 mg/kg/day | 20 – 40 mg/kg/day | 14 – 28 mg/kg/day |
| Route | SC or IV | Oral tablet or oral solution | Dispersible tablet | Film-coated tablet or sprinkles |
| Dosing frequency | Over 8 to 24 hours | 3 times daily | Once daily | |
| Adverse Effects | Local reactions<br>Audiologic<br>Ophthalmologic<br>Bone abnormalities<br>Pulmonary disease | Gastrointestinal<br>Neutropenia<br>Agranulocytosis<br>Arthralgia<br>Hepatic | Gastrointestinal<br>Hepatic<br>Renal<br>Rash | |
| Availability | Licensed worldwide<br>1st line agent | Licensed in Europe, U.S. as 2nd line | Licensed in Europe- 6y+<br>(2 - 5y as 2nd line)<br>U.S.- 2y+ | |
| Challenges | Adherence with parenteral | Weekly blood count monitoring | GI side effects may limit optimal dosing | |

*Adapted from Kwiatkowski, Hematology, 2011*

## 5. Splenektomi

**Splenektomi için mevcut öneriler hipersplenizmi ve klinik olarak semptomatik splenomegalisi olan hastalarla sınırlıdır. Hipersplenizm lökopeni, trombositopeni ve artan transfüzyon gereksinimi ile ilişkilidir.**

| | |
|---|---|
| Worsening anemia leading to poor growth and development | When transfusion therapy is not possible or iron chelation therapy is unavailable |
| Hypersplenism | Leukopenia or thrombocytopenia causing clinical problems such as recurrent bacterial infection or bleeding |
| Splenomegaly | Accompanied by symptoms such as left-upper-quadrant pain or early satiety<br>Massive splenomegaly (largest dimension >20 cm) with concern about possible splenic rupture |

1. Taher A *et al.* Guidelines for the management of NTDT. 2013;TIF Publication No. 19;
2. Taher AT *et al.* *Br J Haematol* 2011;152:512–523.



## 6. Antioksidan and vitamin destekleri

**Oksidatif stres, endojen ve eksojen antioksidanlar tarafından iyileştirilebilir.**

## 7. Hematopoetik stem sell transplantasyonu

β-talasemi için tek potansiyel tedavi hematopoetik kök hücre naklidir (HSC). Nakil için en uygun HSC kaynağı hala HLA- kardeş kemik iliğidir.

## 8.Gelişmekte Olan Tedaviler

Eritroid olgunlaşma ajanları gibi yeni tedaviler [örn. birinci sınıf sotatercept ve luspatercept)] ve gen tedavisi  çalışmaları sürmektedir

## 2. Orak Hücre Anemisinin Yönetimi(SCD)

SCD, insan vücudunun hemen hemen tüm organlarını etkileyen komplikasyonları olan sistemik bir durumdur ve klinik belirtiler sadece genetik duruma değil, birçok faktöre de bağlıdır.

SCD'in ilk belirtileri doğumdan birkaç ay sonra HbS düzeyi yükseldiğinde beklenebilir. Daha az şiddetli orak hücre bozukluklarında, yaşamın ilerleyen dönemlerinde klinik problemler gelişebilir. SCD anemi ve çoklu organ hasarı ile karakterize, ancak akut ağrılı ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır.

**En önemli SCD klinik belirtileri şunlardır:**

1. **Hemoliz: SCD'de hemoliz varlığı hem dolaylı hem de doğrudan yöntemlerle belgelenmiştir.**
2. **Damar Tıkanıklığı Krizleri: Bunlar oldukça ağrılı krizlerdir ve hastalığın temel özelliğidir.**
3. **Enfeksiyonlar: Pnömokok, Haemophilus ve meningokok gibi enfeksiyonlar için yüksek risk altında olduklarından, çocuk ölümlerinin en yaygın nedenleri bunlardır.**
4. **Akut Torasik Sendrom: Akut torasik sendrom (ATS), göğüs röntgeninde kolaylıkla tanımlanabilen ateş, solunum sıkıntısı, ağrı, hipoksemi ve pulmoner infiltratlarla karakterize, sık görülen ve bazen ölümcül bir SCDkomplikasyonudur.**
5. **Serebrovasküler ataklar (CVA'lar): SCD'deki CVA'lar, iskemik ve hemorajik ataklara yol açtığından morbiditenin ana nedenidir**
6. **Dalak sekestrasyon krizi: Yaşamın 2. veya 3. ayında başlar ve yüksek mortalite gösterirler.**

## SCD Klinik Yönetimi

**SCD hastalarının yönetimi, çocukluktan yetişkinliğe kadar önleme programlarını, iyileştirici, semptomatik ve psikososyal müdahaleleri içermelidir ve 8 konuda özetlenebilir:**

- **Orak hücre hastalığına ilişkin eğitim, bilgi ve tavsiyeler (sağlık çalışanlarına, ebeveynlere ve/veya hastalara verilir);**
- **Enfeksiyonların önlenmesi, yani uzun süreli aşılar, penisilin profilaksisi ve pnömokok aşısı;**
- **Ciddi risk altındaki hastalarda aşağıdaki gibi olumsuz komplikasyonları belirlemek için her yıl izlemek a) İnme için Transkraniyal Dopler Taraması ve b) Ciddi hastalıklar için ağrılı atakların sayısı**
- **Bir cerrahi girişim veya hamilelikle ilgili akut olayların önlenmesi;**

**** Yani akut inme veya akut göğüs sendromu için kan transfüzyonu, enfeksiyon için antibiyotikler, ağrılı bir kriz için özel analjezi ve diğerleri gibi akut gelişen olaylar;***

- **Akut veya kronik olayların önlenmesi için düzenli kan transfüzyonu veya hidroksikarbamid (Hydrea) benzeri tedaviler (Hydrea)**
- **Kronik kan transfüzyonu (kronik anemi için değil) veya Hydrea ile tedaviye bağlı kronik komplikasyonların tedavisi;**
- **Aşırı demir yükünün izlenmesi ve tedavisi**
- **Şiddetli hastalık nedeniyle eğer uygulanabilirse, hematopoietik kök hücre nakli ile küratif tedavi (HSCT).**