

TÜBİTAK

1998

Bilim Ödülü

Prof. Dr. Ayten Arcasoy



"Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinin belirlenmesi, Geop-hagia'da (toprak ve kil yeme alışkanlığı) anemi mekanizması, talasemilerin moleküler yapısının anlaşılması, kalsitoninin talasemili hastalardaki osteoporoz ve çinko eksikliğinin hemoglobino-patili hastaların fiziksel gelişimine etkileri konularındaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları" nedeniyle kendisine Bilim Ödülü verilmiştir.

1928 yılında Isparta'da doğan Dr. Arcasoy, AÜ Tıp Fakültesi'nden 1953 yılında mezun olmuş, aynı üniversitede 1956 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık derecesini almıştır. Dr. Arcasoy 1968 yılında doçentliğe, 1973 yılında profesörlüğe yükselmiştir.

Prof. Dr. Arcasoy AÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki görevinden 1995 yılında emekliye ayrılmıştır.

"International Society of Hematology" ve "ISTER Association" adlı bilimsel kuruluşların üyesi olan Prof. Dr. Arcasoy 1989 yılında Türk Hematoloji Derneği Araştırma Ödülü'nü kazanmıştır.

Prof. Dr. Ayten Arcasoy'un Uluslararası Science Citation Index'ce taranan hakemli dergilerde çıkmış 68 yayını vardır ve bu yayınlara 580 atf yapılmıştır.

# Akdeniz Anemisi

Akdeniz anemisi (Talasemi), dünyanın birçok ülkesinde görülen kalıtsal bir kan hastalığıdır. Akdenizi de içine alan bir kuşak boyunca İtalya, Yunanistan, İspanya, Kıbrıs, Türkiye'nin güney ve batı kıyılarında ve uzakdoğu ülkelerinde sıklıkla görülür. Akdeniz anemisinin iki şekli vardır: Akdeniz anemisi taşıyıcılığı (Talasemi minor) ve Akdeniz anemisi hastalığı (Talasemi major). Taşıyıcılar hasta geni taşımalarına karşın tümüyle sağlıklıdır. Taşıyıcı oldukları ancak kan testiyle meydana çıkarılır. Anne ve baba taşıyıcıysa çocuklarına geçirdikleri hatalı genle Akdeniz anemisi hastalığına neden olabilirler. Akdeniz anemisi hastalığı erken çocukluk döneminde başlayan, kan aktarımı gerektiren ağır bir klinik tablodur.

**A**SİSTANLIĞIMIN ilk yıllarında, Akdeniz anemisi nedeniyle izlediğimiz çocukların mutsuz ve bezgin bakışlarını, bu kalıtsal hastalıktan kendilerini sorumlu tutan anne ve babaların üzgün bakışlarını hiç unutamadım. Bugün, tedavideki ilerlemeler sonucu, modern ve düzenli tedavi olanağına sahip olanlar daha sağlıklı ve yaşlarına yakın bir biçimde yaşamlarını sürdürebilirler. Tıpta çok geçerli bir kural vardır. Hastalıktan koruma, hastayı tedavi etmekten daha kolaydır. Akdeniz anemisini tedavi etmek çok zor, fakat taşıyıcıları meydana çıkararak hasta çocuk doğumunu önlemek daha kolaydır.

1960'lı yıllarda Türkiye'de Akdeniz anemisi taşıyıcı sıklığı hakkında hiçbir bilgimiz yoktu. 1958 yılında Prof. Dr. Muzaffer Aksoy hocamız Türkiye'de Akdeniz anemisiyle ilgili ilk çalışmaya başlamıştır, ancak bunlar hastalığın ülkemizde hangi oranda olduğunu gösteren çalışmalar değildi.

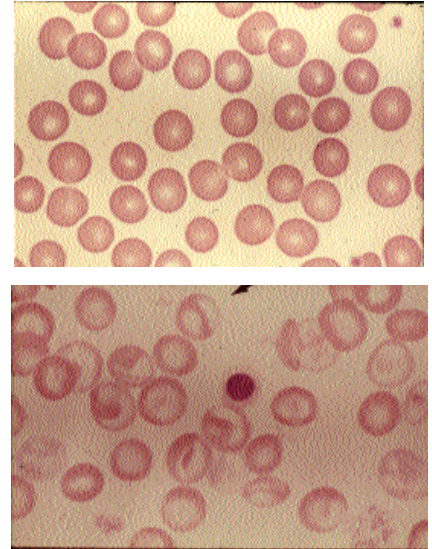
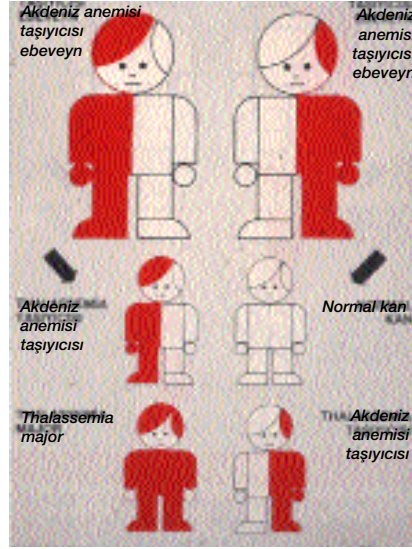
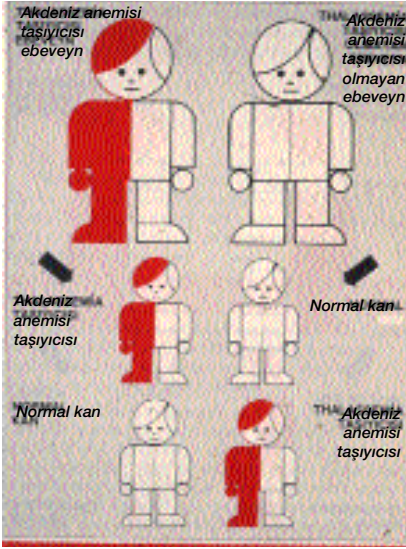
Kalıtsal hastalıkların bazılarında, ki Akdeniz anemisi de bu gruptandır, hatalı geni taşıyanları, yani taşıyıcıları saptamak mümkündür. Böylece, aileler henüz çocuk sahibi olmadan uyarılır ve acı bir sürprizle karşılaşmaları önlenebilir.

Hastalığın sık görüldüğü İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs'ta gençler bilinçli olarak, evlenmeden önce gerekli testleri yaptırdıklarından, hastalık büyük ölçüde önlenmiş ve hasta çocuk doğumu çok azalmış, hatta sifra inmiştir.

Biz de öncelikle taşıyıcı oranını saptamakla çalışmalarımıza başladık. Türkiye'nin her bölgesinden gelen tıp öğrencileri ve askerlerden aldığımız kan örnekleriyle laboratuvarımıza bu amaçla yine Türkiye'nin bir çok yöresinden gönderilen kan örneklerini inceledik. Türkiye genelinde Akdeniz anemisi taşıyıcı oranı %2,2 olmakla birlikte bazı bölgelerde örneğin Trakya, Antalya, İçel ve Antalya'da % 10'lara kadar yükselmekteydi. Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde bu oran % 1'in altında bulundu.

## Nasıl Bir Hastalık?

Akdeniz anemisi alyuvarlarda bulunan hemoglobin molekülünün kalıtsal bir hastalığıdır. Hemoglobin molekülünde, globin zincirlerinden bir ya da birkaçının sentez hızında azalma ya da tüm yokluk söz konusudur. Türkiye'de en çok görülen, beta zincirlerinin sentez hızındaki azalma-



Eğer ebeveynlerden biri Akdeniz anemisi taşıyıcısı, diğeri taşıyıcı değilse çocuklar %50 olasılıkla taşıyıcı olur. Çocukların hiç biri talasemi major (ağır anemi gösteren şekli) olmaz (solda). Eğer her iki ebeveyn Akdeniz anemisi taşıyıcısı ise her gebelikte %25 olasılıkla normal, %50 olasılıkla Akdeniz anemisi taşıyıcısı ve %25 olasılıkla talasemi majorlu çocuk doğabilir. (sağda) Her hamilelikte bu oran geçerlidir ve üst üste iki kardeş hasta olabilir.

Normal alyuvarların ışık mikroskopunda görünümü. (üstte) Akdeniz anemili bir hastanın alyuvarları. Hastanın alyuvarlarında hemogloblin dağılımı düzensiz, içleri boş gözüküyor.

ya bağlı olan beta talasemidir. Beta zincirleriyle birleşmesi gereken alfa zincirleri, kararlı tetramer oluşturmadıklarından, kemik iliğinde, alyuvarların henüz olgunlaşmamış erken dönemlerinde, hücre içinde çöker ve kırmızı kürelerin parçalanmasına yol açarlar. Bunun sonucuysa kansızlıktır. Akdeniz anemisinde, alyuvarlar hemogloblin sentezi azaldığı için içleri boş görülür. Tanıda bu görünüm ilk basamak testi olarak önemlidir. Bozulan dengeyi düzeltmek için öncelikle kemik iliği normalin 10-15 katına kadar varabilen sayıda kan hücreleri ya-

pımına başlar. Fakat etkili olamaz. Hemoglobindeki genetik sorun hâlâ sürdüğü için bu hücreler de erkenden yıkılır. Karaciğer ve dalak gibi kan yapan diğer organlarda da yeniden kan yapımı başlar. Kemik iliğinin çok çalışması ve genişlemesi sonucu özellikle yüz kemiklerinde değişiklikler olur ve yüzün görünümü bozulur. Alyuvarların parçalanması ile açığa çıkan demire ek olarak tedavi amacıyla yapılan kan aktarımları sonucu, vücutta demir birikir. Ayrıca yeni eritrositler için demirin emilimi de artmaktadır. Bütün bu saydığımız nedenler-

le biriken demir, kalp kası, karaciğer, pankreas gibi çok önemli organlara çöker ve bu yeni sorunlar hastalık tablosunu daha da ağırlaştırır.

## Belirtiler

Akdeniz anemisinde çocuk doğduğunda normaldir. 5-6 aydan sonra kansızlık belirtileri ortaya çıkar. Bu aylardaki çocuklarda kansızlık en çok demir eksikliğinden kaynaklandığı için, ilk akla gelen demir eksikliği anemisidir ve hatalı olarak demir tedavisi yapılır. Akdeniz anemisi böyle bir tedaviyle düzeltilemeyeceğinden, belirtiler ağırlaşarak sürer. Karın büyür; çünkü dalak ve karaciğer büyümektedir. Çocuğun iştahı yoktur, gelişmesi yavaşlamıştır. Daha sonra iskelet sisteminde de değişiklik olur. Burun kökü çöker, elmacık kemikleri daha belirgin hale gelir. Eğer, henüz bu bulgular ortaya çıkmadan, doğru tanı konur ve erkenden uygun tedaviye başlanırsa, organ büyümesi olmaz, yüz görünümü değişmez ve gelişme de normale yakın olur.

Türkiye'nin bazı bölgelerinde Akdeniz anemisi taşıyıcı oranının çok yüksek olduğuna daha önce değinmiştik. Henüz incelenmeyen bölgelerimizin sayısı da az değildir. Yakın zamana kadar incelenmeyen bölgelerden biri de Muğla ve civarıydı. Ekibimizle Muğla'ya gittiğimizde düzenlediğimiz toplantılar çok ilgi çektii.

### Akdeniz anemisi taşıyıcılığı nedir?

Akdeniz anemisi taşıyıcılarının çoğu bu hastalığı taşıdıklarını bilmezler; ancak Akdeniz anemili bir çocuğa sahip olduklarında ya da özel kan testini yaptırdıklarında öğrenirler. Akdeniz anemisi taşıyıcılarında alyuvarlar daha küçüktür ve içleri daha boş görülür. Taşıyıcılarda hemogloblin molekülünün küçük fraksiyonu, HbA2 konsantrasyonu normal kişilere göre daha yüksek düzeydedir.

Akdeniz anemisi taşıyıcılığı, anne, babadan çocuklarına geçebilir, kalıtsaldır ve yaşam boyu sürer.

### Akdeniz anemisi taşıyıcısıysanız bunun sonuçları ne olabilir?

Akdeniz anemisi taşıyıcısı olduğunuzu bilmeniz çok önemlidir. Çünkü, anne ve babanın her ikisi de taşıyıcısı, ağır bir kan hastalığı olan Akdeniz anemili çocuk sahibi olabilirsiniz.

### Akdeniz anemisi taşıyıcısı olduğunuzu nasıl anlarsınız?

Özel bir kan testi yaptırmamız gereklidir. Doktorlar alyuvarlarınızın çapını ve hemogloblin A2 düzeyinizi ölçerek karar vereceklerdir. Kan testi yapılmadan taşıyıcının meydana çıkması olanaksızdır.

### Akdeniz anemisi taşıyıcısı hasta mıdır?

Hayır. Herhangi bir tıbbi tedaviye ihtiyaç göstermez.

### Akdeniz anemisi taşıyıcısı diğer hastalıklara daha çok mu yakalanır?

Hayır

### Herhangi bir tedavi Akdeniz anemisi taşıyıcılığını değiştirebilir mi?

Hayır.

### Akdeniz anemisi taşıyıcılığı, Akdeniz anemisi hastalığına dönüşebilir mi?

Hayır.

### Akdeniz anemisi taşıyıcısı olduğunuzu bilmeniz niçin önemlidir?

Eğer Akdeniz anemisi taşıyıcısıysanız hafif derecede kansızlığınız olabilir. Bu kansızlık hatalı olarak diğer kansızlık nedenleriyle, özellikle demir eksikliği kansızlığıyla karıştırılabilir ve taşıyıcıya demir eksikliği sanılarak demir tedavisi uygulanır. Halbuki taşıyıcılarda demir yüksek olabilir ve ayrıca demir verilmesi zararlı etki yapabilir.

Bu kalıtsal hastalıkta anne ve baba taşıyıcısı, her gebelikte %25 olasılıkla normal, %50 taşıyıcı ve %25 oranında da hasta çocuk doğabilir.

O tarihten sonra çocuklarını evlendirmek isteyen ailelerin taşıyıcı testi için sağlık kurumlarına başvurduklarını işitmek bizi çok mutlu etti. Bu istekler artınca Sağlık Bakanlığı'na durum bildirildi ve risk bölgeleri olduğu saptanan dört ilimizde talasemi tanı ve tedavi merkezi kuruldu. Antalya, İçel, Antakya ve Muğla'da çalışmalar başladı. Ayrıca, Sağlık Bakanlığı kanalıyla yöre belediyelerine genelgeler gönderilerek, evlenmek üzere başvuran gençlerde test yapılması zorunlu hale getirildi. Akdeniz anemisinin koruyucu sağlık hizmetleri kapsamına alınması için Büyük Millet Meclisine sunulan kanun teklifi de 1994 yılında kabul edildi. Ancak henüz yönetmelik hazırlanamadı.

Üniversitelerimize bağlı tıp fakültelerinin ilgili bölümlerinde Akdeniz anemili hastalar izlenmekte ve tedavi edilmektedir.

## Tedavi

Akdeniz anemisi, kan aktarımına bağımlı bir hastalıktır. Tedavinin esası 3-4 haftada bir yapılan konsantre alyuvar aktarımı ve düzenli demir bağlayıcı ilaçların kullanılmasıdır. Ancak birinci on yıldan sonra ortaya çıkan komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, çeşitli uzmanlık dallarından oluşan ekip çalışmasını zorunlu hale getirmektedir. İdeal bir tedavi için olaya çok yönlü yaklaşım gerekmektedir.

1- Medikal tedavi: Ekipte, çocuk hematoloğu ve kardiyolog, endokrinolog, ortodontist ve bu konuda deneyimli hemşireler bulunmalıdır.

2- Biyolojik yaklaşım: Genetik danışma, doğum öncesi tanı.

3- Psiko-sosyal yaklaşım: Psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve sınıf öğretmenleri bu ekipte bulunmalıdır.

Akdeniz anemisi tedavisinde son yıllarda üç yönde büyük gelişmeler görülmektedir.

Yeni İlaçlar: Akdeniz anemisinde, hücre içinde açıkta kalan ve alyuvarların parçalanmasına yol açan alfa zincirlerinin bağlanacağı başka bir zincir de gamma zincirleridir. Bazı ilaçların gamma zincir yapımını artırdığı gösterilmiştir.



Akdeniz anemisinde de gamma zincir yapımını artıran ilaçlar kullanılmaya başlanmış ve oldukça yararlı sonuçlar alınmıştır.

Kemik iliği değiştirilmesi: Eğer hastanın yaşı küçükse, karaciğeri bozulmamışsa ve çok uygun bir verici varsa (ikizi ya da kardeşi) bu tedavi şekli çok başarılı olmaktadır. Ancak bu şansa sahip hasta sayısı çok azdır. Türkiye'de çok az sayıda hastaya bu tedavi şekli uygulanabilmektedir.

Gen Tedavisi: Henüz çalışmalar deneysel düzeydedir.

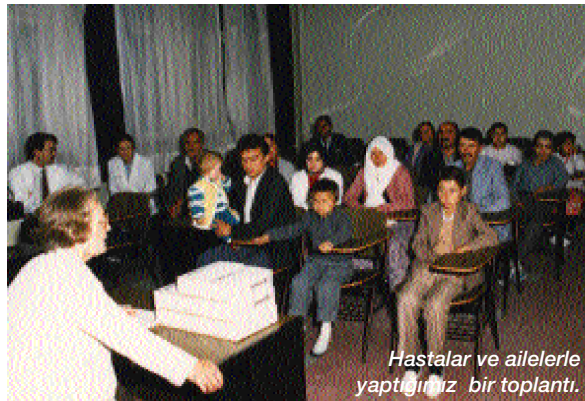
## Türkiye'de Çözüm Önerileri

Türkiye'de talasemi sorunu 3 ana başlık altında toplanabilir:

**I. Hastaların durumu:** Bir Akdeniz ülkesi olan Türkiye'nin bazı bölgelerinde talasemi taşıyıcılarının oranı % 10'a çıktığı halde, bu konu bir halk sağlığı problemi olarak yeterince ele alınmamıştır. Hastalar ve hekimler birçok sorunla karşılaşmakta ve çok defa da tedavi bu yüzden yeterince başarılı olmamaktadır. Hastaların tedavilerinde karşılaşılan başlıca güçlükler:

a- Eğer hasta bir sağlık kurumu desteğine sahip değilse, ailelerin bu masraflı tedaviyi kendi olanaklarıyla karşılamaları çok zordur.

b- Çoğu yöremizde hastanın bulunduğu bölgede ya kan bankası yok-



tur ya da konsantre eritrosit süspansiyonu yapılamamaktadır. Demir bağlayıcı ilaç uygulamasıysa hiçbir zaman istenilen düzeye çıkmamıştır.

**II- İnsidans çalışmaları ve doğum öncesi tanı:** Türkiye'de gerçek anlamda sağlıklı kişilerde yapılan sıklık çalışmaları yeterli sayıda ulaşmamıştır. Gerçekleştirilen sınırlı çalışmalara göre Akdeniz anemisi taşıyıcı sıklığının Güney ve Batı Anadolu ile Trakya bölgelerinde daha fazla olduğu görülmektedir.

Türkiye'de 4 merkezde moleküler düzeyde çalışmalar yapılmakta ve doğum öncesi tanı konabilmektedir. Bu birimler geliştirilerek Türkiye'nin ihtiyacını karşılayacak düzeye getirilebilir.

**III- Eğitim:** Akdeniz anemisi dernekleri, üniversitelerin ilgili bölümleri ve bazı sosyal kuruluşlar halkı bilinçlendirmek için çalışmalarını sürdürmektedirler. Ancak, Akdeniz anemili çocukların ailelerinin bile hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları, yaptığımız anketlerden anlaşılmaktadır.

Birçok bilim dalında olduğu gibi tıp dalında da araştırmalar, uyum içinde çalışan, farklı özelliklere sahip fakat birbirini tamamlayan üyelerin oluşturduğu ekiplerce gerçekleştirilir. Ayrıca her ekipte çalışmayı başlatıcı bir gücün, bir kıvılcımın bulunması gerekir. Araştırma grubumuzda da teknisyeninden araştırma görevlisi ve öğretim üyelerine kadar arkadaşlarımızın tümünün araştırmalara katkıları çok büyüktür. Bu nedenle, öncelikle A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'ndeki çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmek isterim. Ayrıca kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. B. Demirağ, Prof. Malpres ve Prof. V. Minnich'e minnetlerimi sunarım.

Son olarak bir hususu vurgulamak istiyorum bugüne değin gerçekleştirdiğimiz tüm araştırmalarımız Türkiye'de bize sağlanan olanaklarla yapılmıştır. Araştırmaya gönül vermiş gençlerin yılmadan ve azimle yollarına devam etmeleri en büyük dileğimdir.

Ayten Arcasoy

Prof. Dr., A.Ü. Tıp Fak., Çocuk Hematoloji Bilim dalı