

# NADİR HASTALIKLAR ve AKADEMİ



# Nadir Hastalıklar ve Türkiye



DR. AYŞE NUR YÜCEYAR



DR. FAHRİ ŞAHİN



DR. FERDA ÖZKINAY



DR. HALUK TOPALOĞLU



DR. HAMDİ AKAN



DR. İLHAN SATMAN



DR. KAAK KAVAKLI



DR. KADİR DEMİR



DR. LALE TOKGÖZOĞLU



DR. MAHMUT ÇOKER



DR. MERAL KAYIKÇIOĞLU



DR. E. NİHAL METE GÖKMEN



DR. ÖZCAN KAYIKÇIOĞLU



DR. ÖZGE ALTUN KÖROĞLU



DR. UĞUR ÖZBEK



# Nadir Hastalıklar

## Hematolojik Nadir Hastalıklar

Prof. Dr. Fahri Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**N**adir hastalıklar nüfusun küçük bir bölümünü etkileyen hastalıklar olarak tanımlanır. Genellikle de tanımlamak için görülme sıklığı ve rakamlardan bahsedilir. Avrupa’da 2000 kişide 1’ den daha az kişiyi etkileyen veya Amerika’da 200.000’den az kişiyi etkileyen hastalıklar gibi. Ancak nadir hastalıkları gerçek anlamda en güzel tanımlayan cümle; “Bir doktorun yoğun iş temposu içinde yılda 1’ den az görmesi beklenen hastalık” cümlesidir. Bu hastalıkların tedavilerine yönelik araştırmalara yeterli bütçe ve desteğin ayrılmamasından ve büyük bir pazarın olmamasından dolayı da çoğu zaman ‘yetim hastalıklar’ olarak da adlandırılır.

Nadir hematolojik hastalıklar için de bu tanım farklı değildir. Aslında bir hematoloğun günlük pratiğinde karşısına çıkan akut lösemiler, multipl miyelom, miyelodisplastik sendromlar gibi birçok hematolojik hastalık nadir hastalıklar kapsamındadır. Bu nedenle tanımların dışında kalıp günlük pratikte karşımıza çıkma olasılığı üzerinden baktığımızda başlıca nadir hematolojik hastalıklarımız, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), kalıtsal koagülasyon faktör eksiklikleri (hemofili), edinsel hemofili, Langerhans hücreli histiositoz (LHH), hemofagositik lenfhistiositoz (HLH), trombotik trombositopenik purpura (TTP), mastosidoz, amiloidoz, Castleman hastalığı, posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLPH) ve Gaucher hastalığı olarak sıralanabilir. Geniş bir hastalık spektrumu olması nedeniyle bir kısmının kalıtsal ve geriye kalan nedenlerin edinsel olduğunu söylemek daha doğru olacaktır.

### HASTALIKLARA GÖRE NEDENLERİNİ BIRKAÇ ÖRNEKLE ÖZETLEYECEK OLURSAK;

**PNH:** Glikozilfosfatidilinositol (GPI) yapımında rol alan PIG-A geninde oluşan somatik mutasyonla oluşan edinsel bir hastalıktır. GPI eksikliğinde kompleman inhibitörleri olan CD55 ve CD59 hücre yüzeyine bağlanamaz ve kompleman aktivasyonu sonucu hemoliz gerçekleşir. **Hemofili A ve B:** Hemofili A ve B, sırasıyla faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen X’e bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal kanama bozukluklarıdır. Hastalık çoğunlukla taşıyıcı kadınlardan, erkek çocuklarına geçmektedir. **Nadir Faktör Eksiklikleri:** FII, FV, FVII, FX, FXIII ve fibrinojen eksikliği ise nadir görülen faktör eksikliklerindedir. Sıklıkla otozomal resesif geçiş mevcuttur. Akraba evliliklerinde normal popülasyona göre daha siktir. **Edinsel Hemofili:** Pıhtılaşma faktör aktivitesini etkileyen ve kanama diyatezine yol açan otoantikörler sorumludur. Herhangi bir kalıtsal mutasyon mevcut değildir. Otoantikörler, genellikle doğum sonrası dönemde, sistemik romatolojik hastalık ve malignite seyriinde gelişmektedir. **Castleman Hastalığı:** Hastalığın seyriinde HIV ve HHV-8’de önemli rol oynar. Patogenezde kronik inflamasyona sekonder yükselen IL-6 seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. **Langerhans Hücreli Histiositoz:** Miyeloid dendritik hücrelerden köken alan, çoğul sistemi tutan bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %60’ında BRAF V600E mutasyonu saptanmaktadır. **Mastositoz:** KİTD816V mutasyonu ile birlikte deri veya deri dışındaki organlarda anormal mast hücrelerinin otonom klonal proliferasyonu ile oluşan bir hastalıktır. Kronik eozinofilik lösemiye eşlik eden alt tiplerinde nadiren FIP1L1/PDGFRα füzyon geni pozitif olabilir. **TTP:** vWF multimerlerini parçalayan bir metalloproteinaz olan ADAMTS13 ‘ün eksikliğinden kaynaklanır. ADAMTS13 eksikliğinin iki ana nedeni; proteini kodlayan gendeki mutasyonlar (konjenital TTP) ve edinsel olarak enzimatik aktiviteyi bloke eden anti-ADAMTS13 otoantikörlerinin gelişmesi (idiopatik TTP) olarak özetlenebilir. **PTLPH:** Hematopoetik kök hücre nakli veya solid organ transplantasyonu sonrası immünsüpresif dönemde görülen ve sessiz benign hiperplaziden ağırsif malign lenfomalara kadar değişebilen bir klinik spektrum gösteren önemli bir hastalıktır. Olguların çoğunluğunda

Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkisi mevcuttur. **Depo Hastalıkları:** Bunlar içerisinde hematolojik değişiklikleri en belirgin olan **Gaucher** hastalığıdır. Glukoserebrosidaz (beta glukosidaz) aktivitesindeki eksiklik nedeniyle, glukoserebrosidlerin retiküloendotelial sistemde (RES) birikmesi nedeniyle oluşur.

**“Nadir hematolojik hastalıkların yönetimine yönelik ülkemizdeki çalışmalar ne noktadadır” diye bakanak olursak;** tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli sorun farkındalık düzeyidir. Hastalığın mortalite veya morbiditesini belirleyen en önemli faktör de hastanın başvurduğu merkez ve hekimin farkındalık düzeyidir.

Nadir hematolojik hastalıkların farkındalık düzeylerini artırmak amacıyla yapılan her türlü eğitsel ve organizasyonel faaliyetin hastaların hayatlarına bir dokunuş olduğunu söylemek gerekir. Bu amaçla kurulan PNH Education and Study Group (PESG, www.pesg.org), ülkemizde nadir hematolojik hastalıklardan biri olan PNH’de uluslararası platformda da ses getiren bir profesyonel oluşumdur. Son yıllarda gerek bilimsel toplantılarda gerekse planlanan çok merkezli çalışmalarla bu farkındalık düzeyi artmaktadır.

**Uluslararası çalışmalar ve klinik araştırmalar açısından değerlendirilecek olursak;** kurulmuş ve kurulacak olan tanı-tedavi merkezlerinin hem hastalara sağlık hizmetinin sunulması hem de ülkemizin uluslararası klinik çalışmaların birer parçası olabilmesi anlamında önemli büyüktür. Örneğin; hemofili tedavisinde önemli merkezlerden biri olan **Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi**, uluslararası geçerliliği olan “kapsamlı hemofili tanı, tedavi ve bakım merkezi” sertifikası olması vesilesiyle hemofili alanında gen tedavisi çalışmalarının yapıldığı bir merkez olmuş ve bu çalışmaların ülkemizde de yapılmasına öncülük etmiştir.

Çok merkezli çalışmaların farkındalık düzeyi üzerine etkisi oldukça yüksektir. Gaucher hastalığı için **Ege Nadir Hematolojik Hastalıklar Merkezi** olarak, Ege Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ile birlikte başlattığımız çok merkezli ulusal boyutta Gaucher hastalığı tarama projesi, bunun en güzel örneği olmuştur. Bu çalışma, farklı birimler arasındaki iletişimi güçlendirirken sürekli mesleki eğitimin multi-disipliner ayağının olması gerektiğinin önemini ortaya koymuştur. Aynı zamanda da Gaucher hastalığının farkındalık düzeyini her branş için artıran bir çalışma olmuştur.

**Tedavi konusuna gelince;** nadir hematolojik hastalıkların çoğunda mevcut tedavi ya eksik olan protein veya enzimin yerine konması ya da kritik reaksiyonları bloke edecek monoklonal antikorlardır. Nadir hastalıkların tedavisi ile ilgili olarak en çok konuşulan konu maliyettir. İlaç birim fiyatlarına bakıldığında pahalı tedaviler olarak görülse de aslında bu hastalıkların toplumdaki sıklığı göz önüne alındığında yetim ilaç olarak adlandırılan bu ilaçların, ilaç harcamalarının sadece %3’ünü oluşturduğu, ultra-yetim ilaçların ise ilaç harcamalarının yalnızca %0,66’sını oluşturduğu görülmektedir.

Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu’nun son yıllarda nadir hematolojik hastalıklar ve yetim ilaçlar konusundaki çabaları ile bu hastalıkların önemli bir kısmında mevcut tedavi seçeneklerine hastalarımız ulaşabilmektedir.

Son söz olarak, her kurumun kendi içerisinde nadir hastalıklar konusunda multi-disipliner konseylerini oluşturması ile hem sağlık hizmetinin en üst düzeyde sunulabileceğini hem de çok merkezli, ulusal ve uluslararası çalışmaların yürütülebileceğini söylemek istiyorum. Hastalığı olan kişilerin, ailelerinin ve nadir hastalıklarla ilgilenen herkesin “Dünya Nadir Hastalıklar Günü”nü şimdiden kutluyorum. ★

