

Talasemi Tedavisindeki Gelişmeler

M.Akif Yeşilipek

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Beta-Talasemi majorlu hastaların tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler ile yaşam kalitesi yükselmiş, yaşam süresi uzamış hatta hastalıktan tamamen kurtulma şansı doğmuştur. Tedavideki en önemli güncel gelişmeler; etkin şelasyon tedavisi için oral preparatların geliştirilmesi, doğum öncesi tanı uygulamaları ile yeni hasta bebeklerin doğumunun önlenmesi ve bugün için tek kesin tedavi yöntemi olan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur.

Son 30 yıl içinde düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi ile talasemi majorlu hastaların prognozunda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Parenteral desferroxamine (DFO) uygulamaları ile demir birikimine bağlı gelişen organ hasarının azalarak morbidite ve mortalitede belirgin düşme olduğu görülmüştür. Bununla birlikte bazı nedenlerle DFO tedavisi yetersiz kalabilmektedir. Dünya üzerindeki düzenli transfüzyon alan 72.000 hastadan sadece 25.000 inin DFO kullanabildiği tahmin edilmektedir. DFO kullanan bazı hastalar ise kullanım güçlükleri veya istenmeyen yan etkiler nedeniyle tedaviyi etkin bir şekilde devam ettirememektedir. Bu nedenle son yıllarda alternatif demir şelatörlerinin geliştirilmesi konusunda çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Binden fazla sentetik, mikrobiyolojik ve bitkisel kökenli preparat denenmiştir. Bunlardan biri olan deferiprone (DFP) 9 yıldan beri Hindistanda, 5 yıldan beri Avrupa ülkelerinde, yaklaşık bir yıldan beri de ülkemizde kullanılmaktadır.

İdeal bir demir bağlayıcının şu özellikleri olmalıdır :

1. Demir iyonlarına yüksek ve özgül afinite,
2. Yüksek şelasyon etkinliği,
3. Yavaş metabolizma hızı,
4. Hücre ve doku penetrasyonu,
5. Demiri tekrar geri salmaması,
6. Az toksik etki,
7. Negatif demir dengesi sağlayabilmesi,
8. Düşük fiyat, ekonomik olması,
9. Ağızdan kullanılabilmesi.

Deferiprone

DFP günümüzde klinik kullanıma uygun olan tek oral yoldan aktif demir bağlayıcıdır. İlk kez 1995 yılında Hindistan'da, 1999 yılında Avrupa'da 2004 yılında da Türkiye'de klinik kullanım için ruhsat almıştır. Başlangıçta "DFO tedavisinin kontrendike olduğu veya DFO ile ciddi toksisite gösteren olgularda" olan DFP kullanıma endikasyonu günümüzde DFO tedavisinin yetersiz kaldığı hastaları kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Dünyada 50 den fazla ülkede kullanılmaktadır. Birçok klinik çalışmada transfüzyona bağımlı talasemi majorlu hastalarda uzun süreli DFP tedavisi ile serum ferritini ve karaciğer demir konsantrasyonunun düşürülebileceği gösterilmiştir. Birkaç retrospektif çalışmada ise DFP ile tedavi olan hastalarda DFO grubuna oranla kardiyak demir yükündeki azalma ve kardiyak fonksiyonlarda düzelenin daha bariz olduğu bildirilmiştir. Günümüzde oral DFP'nun kalp dokusuna geçişinin daha iyi ve demir yükünün giderilmesinde daha etkili bir preparat olduğu kabul edilmektedir. Bu bulgular talasemili hastalar için çok önemlidir. Çünkü talasemi majorlu olgularda ölümlerin %71'i kardiyak komplikasyonlar sonucu oluşmaktadır. Kalp yetmezliği geliştikten sonra genellikle prognoz kötüdür. Erken dönemde yoğun şelasyon tedavisi ile kardiyak fonksiyonların geri gelebileceği kabul edilmektedir. Ancak erken dönemde EKG, EKO gibi kardiyolojik incelemeler sıklıkla normal bulunduğu için tanı gecikmektedir. Deferipronun genel kullanımında oral olarak 75 mg/kg/gün dozunda ve maksimum günlük doz 100 mg/kg olarak önerilmektedir. DFP'un en önemli yan etkisi nötropeni (<1500 / mm³ (%6.5)), ve agranülositozdur (<500 / mm³ (%0.6)). Ayrıca baş ağrısı, bulantı kusma, artralji-artropati, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve çinko eksikliği görülebilmektedir. Ancak bu istenmeyen etkilerin genellikle tedaviyi kesmeye gerek duyulacak şiddette olmadığı bildirilmektedir. Kendi merkezimizde DFP tedavisi alan ve 8 aydır izlemde olan 58 talasemi majorlu hastanın üçünde GIS yan etkileri, ikisinde nötropeni diğer ikisinde ise artrik bulgusu gözlenmiş ancak kısa süreli tedavi kesilmesini takiben tekrar tedaviye devam edilmiştir.

Kombine Şelasyon Tedavisi

Birden fazla şelatör ajan kullanılmasının şelasyon tedavisine daha esnek bir yaklaşım getireceği ve muhtemelen tedaviye uyumu artırarak yaşam kalitesini yükselteceği kabul edilmektedir. Kombine şelasyonun birçok avantajları vardır:

1. Farklı kimyasal özellikleri nedeniyle farklı demir kompartmanlarına geçiş ve farklı demir bağlama kapasiteleri mümkün olabilmektedir,
2. Klinik çalışmalar DFO ve DFP un sinerjik oldukları ve beraber kullanıldıklarında daha etkin sonuç alınabileceğini göstermiştir. Bu etki "shuttle" etkisi ile açıklanmaktadır: DFP lipofilik özelliği nedeniyle dokulara kolayca penetre olmakta demiri bağlayarak kan dolaşımında bulunan DFO'ye aktarmaktadır. DFP tek başına kullanıldığında plazmada bağlı demir geçici olarak artmakta, DFO eklenmesi ile DFP ile bağlı olan demir DFO aktarılarak daha etkin bir şelasyon yapılabilmektedir.
3. Bazı şelatörlerin toksik etkileri doza bağımlı olduğu için kombine tedavide daha düşük dozlar kullanılabilmesi tedavi toksisitesini de düşürecektir.
4. Dozun azaltılması ve yan etkilerin azalması tedaviye uyumu artırır.

5. Tedaviye uyumun artması yaşam kalitesini de artırır.

Kombine kullanım için bazı protokoller önerilmektedir. Her iki ilacın ardışık olarak, tüm gün DFP gece boyunca DFO, kullanılmasının transferine bağlı olmayan demirin azaltılmasında yararlı olduğunu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise hergün kullanılacak DFP a ek olarak haftada iki gün DFO kullanılmasının haftada 5 gün DFO kullanımı kadar etkin bir şelasyon sağladığı bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmektedir. Bugüne kadar kombinasyon tedavisi alan hastalarda beklenmeyen bir yan etki görülmemiştir..

Doğum Öncesi Tanı

Kalıtılabilir geçiş gösteren bir hastalık olması nedeniyle talasemi taşıyıcılarının belirlenmesi ve gerekli olanlarda doğum öncesi tanı uygulamalarının yapılması yeni hasta doğumlarının önlenmesi yönünden büyük önem taşımaktadır. İki taşıyıcının evlenmesi durumunda daha önce mutasyonları belirlenen anne adayının gebe kaldığını anladığı zaman doğum öncesi tanı merkezine başvurması önerilmektedir. Gebeliğin dönemine göre fetal DNA örneği corion villus biyopsisi, amniosentez veya kordosentez yoluyla alınmaktadır. Nisan 2000-Aralık 2004 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde toplam 121 gebeye doğum öncesi tanı uygulanmış ve 28 hasta bebeğin doğumu önlenmiştir.

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Talasemi majorlu hastalarda ilk kemik iliği nakli 1981 yılında Thomas ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Lucarelli ve ark. ise günümüzde en geniş hasta serisine sahiptir. Transplantasyonun başarısında hastanın transplant öncesi dönemdeki tedavi ve izlemi çok önemlidir. Lucarelli ve ark. nın "Pesaro kriterleri" olarak bilinen değerlendirmelerinde hastalar hepatomegali, hepatik fibrozis ve demir şelasyon durumları göz önünde tutularak 3 gruba ayrılmaktadır. Bu risk faktörlerden hiçbirinin olmadığı I. grup hastalarda prognozun çok daha iyi olduğu görülmektedir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1998-2004 yılları arasında 40 talasemi majorlu hastaya periferik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Transplantasyon yapılan olgularımızda talasemisiz yaşam oranı %83, genel sağkalım ise %88 dir. Tam uyumlu donörü olan her talasemi majorlu hastaya henüz komplikasyonlar gelişmeden mümkün olan en erken dönemde kök hücre transplantasyonu önerilmektedir.