

Beta Talasemi İntermedia'lı Hastalarda Rekombinant Eritropoietin Tedavisi

Murat Söker*, Kenan Haspolat**, Fuat Gürkan***, Alpay Çakmak****, Ahmet Yaramış***

Özet: Beta talasemili hastalarda hemosiderozis ve/veya demir yüklenmesi gibi transfüzyon sıklığına bağlı komplikasyonları azaltmak, dolayısıyla talasemili hastaların yaşam kalitesini arttırmak amacıyla çeşitli tedavi yöntemleri hayvan modelleri ve küçük β -Talasemi gruplarında uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinden birisi de rekombinan eritropoietin kullanımınıdır.

Hemoglobin düzeyini arttırarak talasemik hastaların yaşam kalitesini arttırmak amacıyla 13 β -Talasemi intermedia olgumuza 500 U/kg/gün haftada 3 kez ortalama 14.2±3 hafta süreyle subkutan rekombinan eritropoietin tedavisi uygulandı. Tedavi süresi boyunca oral 1.5 mg/kg/gün elementer demir desteği yapıldı. Tedavi süresi içinde 2 vakaya eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastalarımız tedavi süresince ve sonrasında Hemoglobin (hb), hematokrit (hct), retikülosit, hemoglobin F (hbF), ferritin ve eritrosit indeksleri açısından takip edildi. Tedavi periyodu içinde hemoglobin düzeylerinde (1.9 ± 0.8 gr/dl) ve yaşam kalitesinde görülen artış, tedavinin kesilmesi ile ortadan kalktı. Sonuçlar literatür bilgileri ışığında değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: β -Talasemi intermedia, Eritropoietin.

β -Talasemi, β -globulin zincir defekti ve inefektif eritropoezis ile karakterize özellikle genç hastalarda yüksek mortalite ve morbidite riski olan ciddi bir hastalıktır. Hastalığın günümüzdeki tedavisi kemik iliği transplantasyonu, transfüzyon ve demir şelasyon uygulamaları ile yapılmaktadır. Transfüzyon sıklığı hastaya göre değişmekle birlikte 3-4 hafta ara ile eritrosit replasmanı genellikle kaçınılmazdır. Üzerindeki ferritin düzeyleri (yaklaşık 12-15 Ü eritrosit transfüzyonu) ise şelasyon tedavisine başlama kriteri olarak kabul edilen görüştür. β -Talasemi hastalarında kan transfüzyonlarına bağlı akut ve kronik dönem komplikasyonlarının küçüksenemeyecek oranda olması (viral enfeksiyonlar, aşırı demir yüklenmesi bulguları vb) araştırıcıları talasemik hastalarda bazı önlemler almaya dolayısıyla kan transfüzyonları sayısını azaltmaya yönelik araştırmalara zorlamıştır. 5-Azacytidine, Cytosin arabinoside, hydroxyurea, vinblastin, rekombinan human eritropoietin (rHu EPO) bu amaçla çeşitli hayvan modelleri ve orak hücreli anemi ile talasemi intermedialı olgularda kullanılmıştır (1-5). Yeni tedavi yöntemleri arasında hydroxyurea ve rHu EPO tedavisine daha ağırlık verilmektedir (1-7).

Eritropoietin 193 aminoasitten oluşmuş, glikoprotein yapıda bir hormon olup esas olarak böbreklerde üretilen ve kırmızı kan hücre üretiminde birincil olarak sorumlu olan bir

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Diyarbakır faktördür (6). Normal şartlarda kişiye göre plasma eritropoietin düzeyleri, eritrosit kitle hacminde olduğu gibi sabitlik gösterir ki; plasma konsantrasyonu (4-26 miÜ/ml) arasındadır. Üretimi yaş, cinsiyet ya da plasma konsantrasyonundan bağımsız olarak, gen ile ilgilidir (7). Doku hipoksisi, eritropoietin üretimiyle görevli hücrelerde gen düzenlemesi yaparak böbreklerde eritropoietin üretimini artırır. Kan viskozite artışı ise üretimi baskılar. Fakat eritrosit sayısı ne kadar artarsa artsın eritropoietin düzeyleri hiçbir zaman sıfırlanmamaktadır.

1980'li yılların sonunda rHuEPO tedavi alanında kullanıma girmiş rHuEPO'nun böbrek fonksiyonları ve plasma eritropoietin düzeyleri hastalarda da eritrosit üretimini arttırdığı tespit edilmiştir (4). Başlıca kullanım alanları; kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, anemi tedavisi, HIV enfeksiyonunda anemi tedavisi, kanserli hastaların anemisi, premature anemisi, orak hücre anemisi, myelofibrosis veya myelodisplazi, kemik iliği transplantasyonu, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (8).

rHuEPO tedavisi β -Talasemili olgularda da uygulanmış; buna dayanak olarak γ -globulin sentezinin uyarılarak fetal hemoglobin sentezinin artırılması ve α /non- α zincir dengesizliğinin kısmen düzeltilmesi ile efektif eritropoezisin sağlanması görüşü önesürülmüştür (1,3-5,9). Bu amaçla β -Talasemi intermedialı 13 olgumuza rHuEPO

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Diyarbakır

Yazışma adresi: Dr. Murat Söker

tedavisi uygulandı ve sonuçları literatür bilgileri ışığında değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji bölümünde Ekim 1996-Mart 1997 tarihleri arasında takip ve tedavileri yürütülen 9'u (%69) erkek, 4'ü (% 31) kız, yaş ortalaması 5±3.5 yıl olan 13 β-Talasemi intermedia olgusu çalışma kapsamına alındı.

13 β-Talasemi intermedia olgumuza 500 U/kg/gün haftada 3 kez (pazartesi-çarşamba-cuma), ortalama 14.2±3 hafta süreyle subkutan rHuEPO tedavisi uygulandı. 13 β-Talasemi intermedia olgumuza tedavi süresi boyunca oral 1.5 mg/kg element demir desteği yapıldı. Tedavi süresi içinde yanıt alamadığımız 2 vakaya eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastalarımız tedavi süresince ve sonrasında Hb, Hct, retikülosit, HbF, ferritin ve eritrosit indeksleri açısından takip edildi.

HbF düzeyi alkali denatürasyon metodu ile çalışırken, Tam kan sonuçları için Abbott Cell Dyn 3500 aleti kullanıldı. Serum ferritin düzeyi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında radio-immunoassay metodu ile çalışıldı.

Tedavi süresi esnasında hastalar rHuEpo'nun yan etkileri açısından izlendi. Rutin biyokimyasal parametreler özellikle karaciğer ve böbrek testleri çalışıldı. Hastalarımızın aylık kontrollerinde kan

basınçları ölçüldü. Çalışma süresi boyunca hastalarımızda rHuEpo'nun cilt altı uygulamalarında enjeksiyon alanında yanma tarzında ağrı dışında herhangi bir komplikasyona rastlanmadı (hipertansiyon, konvülzyonlar. vb).

Tüm bulgular Macintosh LC-III computere kaydedildi, istatistiki değerlendirmede systat programında faydalanılarak Will-coxon testi yapıldı.

Bulgular

Hastalarımızın tedavi süresi ve sonrasında hb, htc, retikülosit, HbF, ferritin düzeyleri tablo I'de özetlenmiştir. 2 vakamızda eritropoietin tedavisi süresince kan parametreleri açısından belirgin değişiklik saptanamazken 11 olgumuzda hemoglobin düzeyinde artış saptandı. Olgularımızın tedavinin başlangıcı ile 6. ve 12. haftasındaki kan Hb, Hct, retikülosit düzeyleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında aradaki farklılık anlamlı bulundu (p<0.01). Olgularımızın tedavinin başlangıcı ile 18. haftasındaki kan Hb, Hct, retikülosit düzeyleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında aradaki farklılık anlamlı bulunmadı (p>0.05). Olgularımız Ferritin ve HbF değerleri açısından incelendiğinde tedavinin başlangıcı ile 6.,12. ve 18. haftalardaki değerler arasında istatistiki bir anlamlılık bulunmadı (p>0.05). Tedavi periyodu içinde Hb düzeylerinde (1.9±0.8 gr/dl) ve yaşam kalitesinde görülen artış, tedavinin kesilmesi ile ortadan kalktı.

Tablo I. rHu-EPO tedavisi alan Talasemia intermedia olgularımızın ortalama Hb, Hct, Retikülosit, HbF, Ferritin düzeyleri, (EPO kullanım süresi 14.2 ± 3 hafta).

	0. hafta	6. hafta	12. hafta	18.hafta	Σ Rank	P
Hemoglobin (g/dl)	8.2 ± 1.2	8.8 ± 1.2	9.7 ± 1.3	7.9 ± 0.8	3* 4.5** 23.5***	<0.01* <0.01** >0.05***
Hematokrit (%)	24.6 ± 3.7	27.0 ± 3.5	30.1 ± 3.4	24.1 ± 2.4	1* 0** 26***	<0.01* <0.01** >0.05***
Retikülosit (%)	3.2 ± 0.7	6.9 ± 1.3	6.8 ± 1.4	3.0 ± 0.6	1* 1** 19***	<0.01* <0.01** >0.05***
HbF %	7.2 ± 1.6	6.9 ± 1.5	6.6 ± 1.6	7.3 ± 1.5	23* 18** 18***	>0.05* >0.05** >0.05***
Ferritin (ng/ml)	828 ± 107	746 ± 172	-----	877 ± 115	19* 18***	>0.05* >0.05***

*0.hafta ile 6.hafta arasındaki istatistiksel karşılaştırma

**0.hafta ile 12.hafta arasındaki istatistiksel karşılaştırma

***0.hafta ile 18.hafta arasındaki istatistiksel karşılaştırma

Tablodaki tüm \pm ile ifade edilen değerler ortalama \pm SD'yi göstermektedir

rHuEPO'nun cilt altı uygulamalarında enjeksiyon alanında yanma tarzında ağrı dışında hipertansiyon, konvülsiyonlar gibi herhangi bir komplikasyona rastlanmadı Tartışma

β -Talasemiler otozomlar resesif geçiş gösteren genetik hastalıklar arasında dünyada en sık görülenidir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları ile β -Talasemi taşıyıcılık insidansının Türkiye genelinde %2 olduğu ve yöresel farklılıklar gösterdiği (%0.6-%10.7) bildirilmiştir (10). Yüksek sıklık oranında gözönüne alınacak olur ise homozigot talasemi özellikle genç hastalarda ülkemiz için halen yüksek mortalite ve morbidite riski olan ciddi bir hastalıktır. Transfüzyona bağımlı olan bu hastalarda demir yüklenmesi ve hemosiderozis özellikle kötü kontrollü demir şelatör tedavisi alan hastalarda daha belirgin olmak üzere ortaya çıkar. HbF yapımını artırarak, transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla çeşitli ilaç uygulamaları gündemdedir. 1982'de DeSimone ve ark. eksperimental çalışmalarında Hb-F düzeyininin 5-azacytidine ile stimüle edildiğini vurgulamışlardır (2). Ley ve ark.'da β -talasemia majörlü olgularda 5-azacytidine tedavisi ile HbF düzeyininin arttığını rapor etmişlerdir (11). Yine hidroksiüreanın tek başına veya rHuEPO ile beraber kullanımı ile HbF düzeyini arttırılabileceği vurgulanmıştır (1,3,5,12). Talasemi intermedialı az sayıda hasta grubunda yapılan bu çalışmalarda Hb, Htc, retikülosit miktarlarında artma olmuş, ama HbF değerlerinde anlamlı artış izlenmemiştir (1,5,9). Olivieri ve ark. 3 talasemia intermedia vakasına 300-1000 Ü/kg rHuEPO 18 hafta süreyle uygulamışlar (5,9). 3 hastanın 2'sinde Hb konsantrasyonunda artış görmüşlerdir. Bu araştırmacılar r-HuEPO tedavisi alan talasemili hastalarda kemik iliği ekspansiyonunu ve bununla ilgili kortikal destrüksiyon ve/veya sinir kompresyonunu potansiyel bir risk olarak kabul etmişlerdir. Kısa süreli kullanımda bu riskin kombine ajanlarla kullanımı ile (hidroksiürea gibi) azalacağı; uzun süreli kullanımda ise artmış Hb düzeyinin ekstramedüller hematopoiezisi baskılayacağı belirtilmiştir (9).

Nişli ve ark. yaşları 6-29 yıl (14 \pm 7.6) arasında değişen 10 β -Thalasemia intermedia olgusuna 500-1000 Ü/kg haftada 3 kez olmak üzere 3 ay boyunca rHuEPO tedavisi uygulamışlar ve 8 vakada Hb, Htc ve retikülosit oranlarında artış tespit etmişlerdir. Bu değerlerinde ilaç kesimi ile birlikte 1-2 ay içinde bazal değerlerine düştüğünü gözlemişlerdir. Tedavi ile 5 hastanın yaşam kalitesinde artış gözlediklerini ve sadece olgunun

transfüzyon ihtiyacı gösterdiğini vurgulamışlardır (1). Sonuçlarımız literatür sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan ayrı bir çalışmada ise 26 Talasemi major hastada rHuEPO uygulananı ile 3 hastada (%11.5) kan transfüzyonundan bağımsız izlem sağlanmıştı (4). Bu çalışmada olguların tedavi öncesi splenektomili olması, trombositöz göstermeleri, retikülositoz varlığı, tedaviye yanıt verecek hastalarda gözlenen bulgular olarak yorumlanmıştır (4).

rHuEPO eritrosit yapımı üzerine etkisi kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Nişli ve ark. eritrosit progenitor hücrelerde rhEPO'nun apoptozisi önlendiği savını vurgulamaktadırlar (1). Yine rHuEPO tedavisi ile γ globulin sentezinin uyarılarak fetal hemoglobin sentezinin artırılması ve α /non- α dengesizliğinin kısmen düzeltilmesi ile efektif eritropoiezisin sağlandığı görüşü savılmaktadır (4).

Sonuç olarak; rHuEPO'un talasemi intermedia'lı vakalarda Hb ve Htc düzeyini arttırmak için güvenilir ve etkili bir ilaç olduğu düşüncesindeyiz. Ama tedavi kesiminde Hb ve Htc düzeyinin tekrar eski bazal düzeyine düşmesi gözönüne alınacak olursa; hastanın Hb düzeyini sabit düzeyde tutacak bir minimal idame dozu, uzun süreli kullanımda rHuEPO'nun görülebilecek yan etkileri, rHuEPO'nun maliyeti, rHuEPO'nun Hidroksiürea ile birlikte kullanımı ile etkinliğinin artırılması vb. sorular uzun süreli, geniş vaka serilerini içeren kontrollü çalışmalar için ihtiyaç doğurmaktadır düşüncesindeyiz.

Recombinant erythropoietin treatment in patients with beta thalassemia intermedia

Abstract: Various treatment methods have been performed on small patient groups of beta thalassemia as well as animal models in order to decrease transfusion complications due to frequent transfusions and to supply high quality of life to thalassemic patients. Recombinant erythropoietin treatment is one of these methods.

Subcutaneous recombinant erythropoietin was used 500 U/kg/day for three days weekly during a mean of 14.2 \pm 3 weeks period in 13 patients with beta thalassemia intermedia in order to supply higher life quality by increasing hemoglobin values. Oral iron supplementation of 1.5 mg/kg/day was supplied during the treatment and erythrocyte pack was also transfused in two patients. The patients were followed up with hemoglobin, hematocrit, reticulocyte, HbF, ferritin and erythrocyte indices during and after the treatment. Increase at hemoglobin values (1.9 \pm 0.8 gr/dl) and life quality

during the treatment did not continue after the cessation of treatment. Results were evaluated by the literature knowledges.

Key words: β -Thalassemia intermedia, Erythropoietin.

Kaynaklar

1. Nişli G, Kavaklı K, Vergin C et al: Recombinant human erythropoietin trial in thalassemia intermedia. J Trop Pediatr 42:1-5,1996.
2. De Simone, Holler P, Hall L et al: 5- Azacytidine stimulates fetal hemoglobin synthesis in anemic baboons. Proc Nat Acad Sci 7: 4428-31,1982.
3. Rachmilewitz EA, Gldfarb A, Dover G: Administration of erythropoietin to patients with beta-thalassemia: a preliminary trial. Blood 78: 1145-1147,1991.
4. Yılmaz D: Eritropoietin ve pediatriye kullanımı. Ege Pediatri Bülteni 3(1):25-34,1996.
5. Olivieri NF, Freedman MH, Perrine SP, et al: Trial of recombinant human erythropoietin: three patients with thalassemia intermedia. Blood 80: 3258-3260, 1992.
6. Spivak JL: Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. Blood 84:997;1994
7. Krantz SB: Erythropoietin. Blood 77:419-422,1991.
8. Correction of anemia by r-HuEPO: Potential for improved cancer therapy management. Monograph of the 15 th international cancer Saturday 18 August 1990, Hamburg, Germany.
9. Olivieri NF, Freedman MH, Perrine SP et al: R-HuEPO use in thalassemia intermedia. In: Erythropoiesis: New dimensions in the the treatment of anaemia, (Eds. Hollingshead L, McKeivitt N) Adis Int. Limt. Eng. 1993, pp: 89-96.
10. Gümrük F, Altay Ç: Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi 3: 307-327, 1995.
11. Ley RJ, De Simone J, Anognon NP et al: 5-Azacytidine selectively increase γ -globin synthesis in a patients with B+ thalassemia. N Eng J Med 307: 1469-75, 1982.
12. Rodgers GP, Dover GJ, Uyeseke N, Noguchi CT: Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. N Engl J Med 328: 73-80, 1993.