

ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE TRANSFÜZYON SEÇENEKLERİ VE ŞELASYON

Doç. Dr. İlgen Şaşmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Adana
e-mail: ilgen@cu.edu.tr

ABSTRACT

Used correctly, transfusions can prevent organ damage and save the lives of patients with sickle cell disease. Used unwisely, transfusion therapy can result in serious complications. Transfusions are indicated for either episodic events triggered by an acute complication or a necessary medical intervention. In contrast to these episodic indications, some clinical problems require long-term suppression of circulating sickle cells. Chronic transfusion therapy may be warranted for the primary prevention of stroke and prevention of stroke recurrence. It may also be used to treat chronic debilitating pain, pulmonary hypertension, chronic heart failure, and anemia associated with chronic renal failure.

The choice of several methods, such as simple transfusion, exchange transfusion, and erythrocytapheresis, depends on the specific requirements of the patient and available resources. Erythrocytapheresis is a method of automated red blood cell exchange recently reported to be effective in stabilizing or reducing iron overload for chronically transfused sickle cell patients. Because the body has no physiological mechanism to actively excrete excess iron, repeated blood transfusions lead to increased body iron burden, including iron deposition into the liver, heart and endocrine organs. The 3 available chelators for treating iron overload have different densities. These are desferrioxamin, deferipron, and deferasirox.

GİRİŞ

Orak hücreli anemili (OHA) hastalarda doğru olarak uygulanan transfüzyon tedavileri yaşam süresini uzatmakta ve organ hasarı gelişimini önlemektedir. Gereksiz transfüzyonların hafiften ağıra kadar çeşitli komplikasyonlara yol açacağı akıldan çıkarılmamalıdır (1-3).

OHA'lı hastalarda transfüzyon basit transfüzyon ve kan değişimi şeklinde yapılabilmektedir. Uygulanacak olan transfüzyon seçeneği hastanın klinik durumuna ve olanaklara göre seçilmektedir. Basit transfüzyonlar kan viskozitesini artırır. Kan değişimi ise viskozite artışına ve volüm yüklenmesine yol açmadan aneminin semptomlarını düzeltmektedir. Kan değişimi aynı zamanda transfüzyona bağlı demir yüklenmesi riskini de azaltmaktadır. Kan değişimi manuel olarak yapılabildiği gibi otomatize olarak aferez cihazı ile eritositaferez şeklinde de yapılmaktadır. Ancak daha yüksek maliyete sahip olması, daha çok sayıda donör gereksinimi ve intravenöz kateter kullanımını gerektirmesi dezavantajlarıdır (4-6).

Transfüzyon için orak hücreli anemi taşıyıcısı olmayan donörlerden hazırlanmış, lökosit filtrasyonu yapılmış ve ışınlanmış eritrositler kullanılmalıdır. Transfüzyon sonrası Hct %36 ve daha az olacak şekilde ayarlanmalıdır. Daha yüksek Hct değerleri viskozite artışına yol açacağı için önerilmemektedir. Transfüzyon ile kanın oksijen taşıma kapasitesi artmakta ve oraklaşmış eritrositlerin oranı azalmakta ve klinik olarak dokularda mikrovasküler perfüzyon artmaktadır (1).

Transfüzyonlar komplikasyonların tedavisi veya stabilizasyonunu sağlayan akut epizodik transfüzyonlar ve gelecekteki komplikasyonlardan korunmayı sağlayan kronik profilaktik transfüzyonlar olmak üzere iki kategoriye ayrılır (2).

EPİZODİK TRANSFÜZYONLAR

Ağır Anemi Tedavisi

Ağır anemili hastalarda basit transfüzyon yapılması önerilmektedir. En sık görülen akut anemi nedenleri aplastik kriz, hiperhemolitik kriz ve splenik sekestrasyon krizidir. Splenik sekestrasyon krizi olan hastalarda basit transfüzyon ile hızla volüm açığının yerine konması ve dokulara oksijen taşınması sağlanmalıdır.

Ağrı atakları ve diğer nedenler ile hastaneye yatırılması gereken hastalarda hemoglobin düzeyi yatiş değerinin altına düşebilir. Eğer hasta stabil ve retikülosit değeri yüksek ise transfüzyondan kaçınılmalıdır. Kalp yetmezliği, hipotansiyon, solunum sıkıntısı durumlarında transfüzyon gereklidir. Bu semptomlar genellikle akut hastalık durumlarında hemoglobin 5 gr/dL altına düştüğünde görülür. Akut olaylarla bağlantılı olan hemoglobin düşüşlerinde hastalar kardiyovasküler kollaps nedeni ile ex olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle bu hastalar yakın takip edilmelidir (1-6).

OHA'de Ani Gelişen Ağır Komplikasyonlarda Transfüzyon

OHA'de ölüm nedenleri akut göğüs sendromu, inme, sepsis ve çoklu organ yetmezliği olup bu durumlar sıklıkla hemoglobin düşüşü ile birliktedir. Transfüzyonlar doku oksijenasyonunu ve perfüzyonunu düzeltmekte ve vazo-oklüzyonu azaltmaktadır. Hayatı tehdit eden bu gibi durumlarda yapılmış kontrollü klinik çalışmalar olmamakla birlikte tıbbi yaklaşım klinik gözlemlere dayanır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda çoklu organ yetmezliği olan hastalarda agresif transfüzyon rejimlerinin organ fonksiyonlarını ve yaşam süresini düzelttiği gösterilmiştir. Yukardaki durumlarda amaç Hb S düzeyini %30'un altında tutmaktır (1-6).

Cerrahi Öncesi hazırlık

OHA Preoperatif Transfüzyon Grubunun yaptığı çok merkezli bir çalışmada Hb 10 gr/dL düzeyinde olacak şekilde yapılan basit transfüzyon ile Hb S'i %30'un altında tutacak kan değişimi arasında, operasyon sonrası görülen komplikasyonlar açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak kan değişimi yapılan grupta transfüzyon ile bağlantılı komplikasyonlar daha fazla görülmüştür. Genel anestezi gerektirmeyen küçük cerrahi girişimler için, girişimler öncesinde hastaların transfüzyon ihtiyacı yoktur. Komplike olmayan Hb SS'li çocuk hastalara düşük-orta riskli operasyon öncesinde hasaların hemoglobinini 10 gr/dL olacak şekilde basit transfüzyon önerilir. Uzun süre anestezi alması gereken kolesistektomi, açık kalp ameliyatı ve eklem replasmanı gibi yüksek riskli operasyon yapılması gereken ve başlangıç hemoglobin değeri yüksek olan ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise Hb S düzeyini %30'un altında tutacak şekilde kan değişimi önerilir (7).

KRONİK TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Kronik transfüzyon tedavisinde amaç, OHA'nde gelişen veya gelişebilecek olan aşağıdaki indikasyonlara göre Hb S düzeyini %30-50 arasında tutmaktır. Transfüzyonlar her 3-4 haftada bir tekrarlanır. Basit transfüzyon yapılabilmesine rağmen eritrositaferez veya kan değişimi yapılarak demir yüklenmesi de azaltılabilir. Bu indikasyonlar;

- İnmenin önlenmesi (Primer, tekrarlayan veya profilaktik)
- Pulmoner hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı
- Vital organ yetmezliği
- Kronik, tedaviye yanıtız dirençli ağrı
- Kronik renal yetmezlik ile bağlantılı anemi(1-6)

TARTIŞMALI ENDİKASYONLAR

Akut priapizm tedavisi

Akut priapizm tedavisinde kan transfüzyonu, özellikle kan değişimi yapılması önerilmektedir. Ancak klinik yanıtlar değişkenlik göstermektedir. Tekrarlayan priapizm atakları impotansa yol açabilir. Bu hastalara Hb S düzeyini %30 altında tutacak şekilde kronik transfüzyon koruyucu olarak yapılabilir. Bu programların süresi kısıtlı olup 6-12 ay sonunda hasta değerlendirilmelidir (1-6) .

Radiokontrast madde infüzyonuna hazırlık

Geçmiş dönemlerde hipertonic radiokontrast maddelerin kullanımı oraklaşmaya bağlı komplikasyonlara yol açmıştır. Bu girişimler öncesi transfüzyon uygulaması komplikasyonları azaltmıştır. Ancak günümüzde gadolinium gibi hipertonic ve iyonik olmayan radiokontrast maddelerin kullanımı bu komplikasyonları azaltmıştır. Transfüzyon gereksinimini ortadan kaldırmıştır (1-6) .

Gebelik

Gebelikte transfüzyon indikasyonları kesin indikasyonlar ve tartışmalı indikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir:

1. Kesin indikasyonlar : Kardiak veya solunum yetmezliği ile birlikte olan anemi
2. OHA'ye bağlı ağır komplikasyonların varlığı
 - a. Sezaryen öncesi
 - b. Dirençli preeklampsi
3. Tartışmalı indikasyonlar: Ağrılı kriz sıklığında artış
 - a. Daha önceki gebelikte OHA'ye bağlı komplikasyon öyküsü olması, çoklu gebelik (1-6)

Bacak ülserleri

Alt ekstremitede özellikle iç malleol düzeyinde bulunan bacak ülserlerinin tedavisinde transfüzyon faydalı olmakla birlikte bu konuda yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Konservatif tedavinin yetersiz olduğu durumlarda transfüzyon önerilmektedir (1-6).

Kronik anemi, komplike olmayan ağrılı kriz, enfeksiyonlar, genel anestezi gerektirmeyen minör cerrahiler ve aseptik nekroz durumlarında transfüzyon önerilmemektedir (1).

OHA'de Demir Yüklenmesi ve Şelasyon Tedavileri

OHA'li hastalarda inefektif eritropoez daha az görülmesi nedeni ile tekrarlayan transfüzyonlar olmadan demir birikimi gelişmez. Ancak OHA'li hastalarda transfüzyon tedavileri giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Vücutta biriken demirin atılımını sağlayacak fizyolojik bir mekanizma olmaması nedeni ile tekrarlayan transfüzyonlar sonucunda vücut demir yükü artacak ve diğer transfüzyonel hemosiderozis durumlarında olduğu gibi karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimi olacaktır (8-11).

OHA'de demir yüklenmesi açısından talasemi ile karşılaştırıldığında benzerlikler yanı sıra farklılıklar da bildirilmiştir. Tekrarlayan transfüzyon yapılan %10-20 kadar OHA'li hastada transfüzyon sayısı artışı ile birlikte serum ferritin değeri ve karaciğer demir konsantrasyonunda artış gösterilmiştir. Ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu ve karaciğer hastalığı, inflamasyon ve C vitamini eksikliğinde düzeylerinde değişiklik olabileceği unutulmamalıdır. Ferritin düzeyleri vazo-oklüzif krizden yeterli süre sonrasında kontrol edilmelidir. Bu nedenlerle ferritinin demir yükünü değerlendirilmesinde tahminsel değeri OHA'li hastalarda talasemili hastalardan daha düşüktür. (11-13).

Karaciğer biyopsisi demir yüklenmesi tanısında en güvenilir ve doğru olan yöntemdir. Ancak biyopsi materyalinin yeterli miktarda alınması gereklidir. Biyopsi materyali 0.4 mg kuru karaciğer ağırlığından küçük örneklerde demir daha yüksek bulunabilir. SQUID (Super conducting quantum

interference device) metodu karaciğer demir yoğunluğunu güvenilir olarak ölçen invazif olmayan bir testtir. Ancak pahalı ve uygulamasının güç olması kullanımın kısıtlamaktadır. Magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi demir yükünün gösterilmesinde yardımcı olabilir (14,15).

OHA ve talasemili hastalar aynı miktar transfüzyonla aldıkları demir yükleri ile benzer oranda karaciğer demir birikimi ve karaciğer fibrozis riski göstermektedir. Ancak OHA'li hastalarda diğer transfüzyonel demir yüklenme durumlarından farklı olarak kalpte daha az demir birikimi olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni OHA'li hastalarda daha düşük (NTBI) transferrine bağlı olmayan serbest demir düzeyi olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden kardiyak demir yüklenme riski OHA'de talasemiden daha az olduğu, karaciğer fibrozisi ve siroz riskinin benzer olduğu bildirilmiştir (8,9,11).

Transfüzyon sıklığı OHA'de talasemiden farklı olarak daha azdır. Basit transfüzyon yerine kan değişiminin kullanılması da bu hastalarda demir dengesini sağlamada daha düşük dozda şelasyon tedavisi gerektirecektir (8).

Şelasyon tedavisinin amacı organizmayı artan demir yükünün zararlı etkilerinden korumaktır. Şelasyon tedavisine karaciğer demiri 7 mg/g kuru karaciğer ağırlığının üzerinde başlanması önerilmektedir. Uygulanan transfüzyon miktarı 120 cc eritrosit/vücut ağırlığı üzerinde olduğu durumlarda ve ferritin düzeyi 1000 ng/mL üzerinde olduğu durumlarda başlanması önerilmektedir. (9,10,16)

Demir şelasyonu için günümüzde kullanılan üç demir şelatörü bulunmaktadır .

Desferrioxamin (DFO) (Desferal®, Novartis) 1976 yılından itibaren demir şelasyon tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı Streptomyces pylosustan üretilen trihidroxamic asittir. DFO oral olarak absorbe edilmez ve yarı ömrü çok kısadır. Bu nedenle parenteral olarak uygulanmalıdır (17,18).

Demirin şelasyon için 6 koordinasyon bölgesi bulunmaktadır. DFO hekzadentate bir demir şelatördür. Bir DFO molekülü, bir demir atomunun 6 koordinasyon bölgesinin tamamını bağlayarak stabil demir şelatör kompleksi oluşturur (18-19).

DFO 40 mg/kg/gün ve 8-12 saatlik cilt altı infüzyon ile haftada 5-7 gün uygulanmalıdır. İnfüzyon bölgesinde gelişen ağrı, kızarıklık ve kaşıntı gibi lokal reaksiyonlar en sık olarak görülen yan etkidir. Bu lokal problemler DFO konsantrasyonu azaltılarak önlenir. DFO kullanan olgular görsel ve işitsel yan etkiler nedeni ile değerlendirilmelidir. Alerjik reaksiyonlar, enfeksiyon riskinde artış, büyüme geriliği DFO'nin diğer yan etkileridir (18-22).

Deferipron (DFP) (Ferriprox®, ApoPharma) 1987 yılında klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bidentate bir demir şelatördür. Bir demir atomunun 6 koordinasyon bölgesinin bağlanması için 3 DFP molekülü gerekir. Demir şelasyon tedavisinde etkili olduğu talasemi majörülü hastalarda gösterildikten sonra OHA'li hastalarda da çalışmalar yapılmıştır. DFP'un OHA hastalarda da şelasyon tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. İlacın 75 mg/kg/gün 3 dozda verilmesi önerilmektedir. (23-25)

DFP'nun en sık görülen yan etkisi idrar rengini kırmızıya boyamasıdır. Agranülositoz, ve nötropeni DFP'nun en önemli yan etkisidir. Bu nedenle DFP kullanımı sırasında 7-10 gün aralarla hemogram kontrolü yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici dalgalanmalar, bulantı, kusma, artralji ve artrit görülebilen diğer yan etkilerdir (23-25).

DFP ve DFO'nin önce talasemi majörülü hastalarda birlikte kullanılmıştır. Tsironi ve arkadaşları s-β talasemili ağır kalp yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bir hastada DFP ve DFO'nin birlikte kullanımını bildirmişlerdir Bu hastada kombine tedavi sonrasında kalp ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda belirgin düzelme görülmüştür (26).

Deferasirox (Exjade ®, Novartis) transfüzyonel demir yüklenmesinin tedavisi için geliştirilmiş olan oral kullanılan demir şelatördür. Yapılan çalışmalarda OHA'li hastalarda da deferasirox'un güvenilir ve etkin bir demir şelatörü olduğu bildirilmiştir (27-29).

Deferasirox tridentate bir demir şelatörüdür. Bir demir atomunun 6 koordinasyon bölgesinin bağlanması için 2 deferasirox molekülü gerekir. Günde tek doz kullanılması 24 saat yeterli etkinlik sağlar. Önerilen günlük doz 20 mg/Kg/gündür (27-29).

Serum kreatinin düzeylerinde ılımlı, progresif olmayan bir artış görülmekle birlikte genellikle serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda kalmıştır. Bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve ciltte döküntü görülebilen diğer yan etkilere sahiptir. Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı bildirilmiştir (27-29).

Kaynaklar

1. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. The management of sickle cell disease. 4th ed. NIH Publication No.02-2117. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002.
2. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Sem Hematol* 2001;38 (Suppl 1):5-13.
3. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA eds. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 790-841, 2003.
4. Aliyu ZY, Tumblin AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease *Hematologica*. 2006;1:7-11.
5. Hilliard LM, Williams BF, Lounsbury AE, et al. Erythrocytapheresis limits iron accumulation in chronically transfused sickle cell patients. *Am J Hematol* 1998;59:28-35 .
6. Cohen AR, Porter JB. Transfusion and iron chelation therapy in thalassemia and sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. pp 979-1027.
7. Vichinsky EP, Luban NLC, Wright E, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995 27;333(4):251-3.
8. Porter J. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload *Am. J. Hematol.* 2007;82:1136-9.
9. Cohen AR, Porter JB. Transfusion and iron chelation therapy in thalassemia and sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. pp 979-1027.
10. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000;96:76-79.
11. Vichinsky, E., Butensky, E., Fung, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol* 2005;80, 70-4.
12. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42:81-5.
13. Kwiatkowski JL, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18: 1355- 1377

14. Olynk JK, O'Neill R, Britton RS, et al. Determination of hepatic iron in fresh and paraffin embedded tissue:diagnostic implications. *Gastroenterolgy* 1994;106:674-77.
15. Brittenham GM, Farrel DE, Harris DE, et al. Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. *N Eng J Med* 1982;307:1671-5.
16. Olivieri NF, Brittenham GM. İron-chelating therapy and treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
17. Propper RD, Shurion SB, Nathan DG. Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload. *N Engl J Med.* 1976;294:1421-3
18. Hoffbrand AV. Iron chelating therapy. *Curr Opin Hematol.* 1995;2:153-8.
19. Treadwell MJ, Law AW, Sung J. Barriers to Adherence of Deferoxamine Usage in Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:500–507
20. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986;314(14):869– 73.
21. De Sanctis V, Pinamonti A, DiPalma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassamia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996;155:368– 72.
22. Aldouri MA, Wonke B, Hoffband AV, et al.Iron state and hepatic disease in patients with thalassemia major treated with long term subcutaneous desferrioxamine. *J Clin Pathol* 1987;40:1353–9
23. Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, et al.Efficacy and possible adverse effects of the oral chelator 1,2 dimethyl-3-hydraxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major. *Blood* 1992; 80:593–9
24. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease, *Ann Hematol* 2005; 84: 434–40
25. Collins AF, Fassos FF, Stobie S et al Iron-Balance and Dose-Response Studies of the Oral Iron Chelator 1,2-Dimethyl-3-Hydroxypyrid-4-One (LI) in Iron-Loaded Patients With Sickle Cell Disease. *Blood,* 1994;83(8):2329-33.
26. Tsironi M, Polonifi K, Deftereos S, et al. Transfusional hemosiderosis and combined chelation therapy in sickle thalassemia. *Eur J Haematol* 2005; 75: 355–8.
27. Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A.,et al. A Phase III study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with b-thalassemia. *Blood,* 2006;107: 3455–62.
28. Vanorden, H.E. & Hagemann, T.M. Deferasirox — an oral agent for chronic iron overload. *An Pharmacother,* 2006;40:1110–7.
29. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501–8.