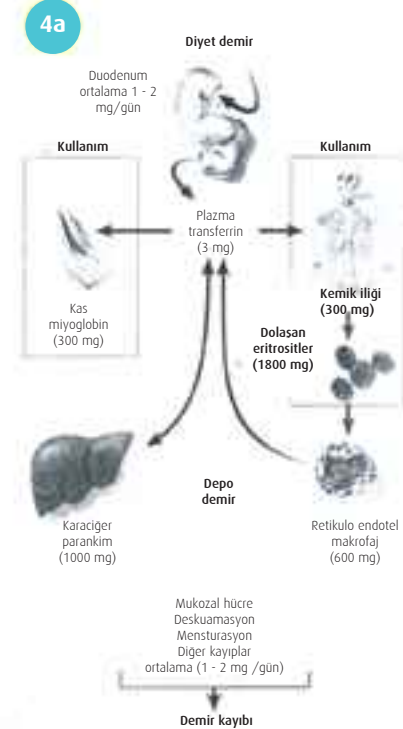


**BÖLÜM 4**



**DEMİR YÜKÜ VE DEMİR ŞELASYONU**

Bu kitapta daha önce ki bölümlerde de anlatıldığı üzere talasemi vücutta demir birikmesine neden olur. Talasemili hastalarda demir iki ana yoldan gelir: \* diyetten\* transfüze edilen kandan. Eğer bu fazla demir yerinden kaldırılmazsa karaciğer ve kalp gibi önemli organlarda hasara neden olur. Bu nedenle talasemili hastaların vücutlarından demiri uzaklaştırmak için selatörler denen özel ilaçlar kullanılmalıdır.

**Sağlıklı bedende demir**

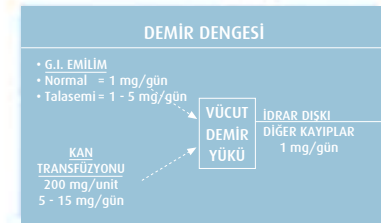
Normal sağlıklı bir erişkinde demir depoları yaklaşık olarak 4 gram olup bunun 3 gramı eritrositlerde hemoglobin yapımı için kullanılır. Daha önce de anlatıldığı gibi eritrositler olgunlaşınca ve ölüncü hemoglobinleri hem ve globin denen parçalara ayrılır. Ortaya çıkan hem;transferin denen bir protein molekülü ile taşınarak yeni eritrosit yapımı için kullanılır. Globin denen protein amino asid denen moleküllerden oluşmaktadır ve yeni globin yapımında yeniden kullanılır.

Tüm bu işlemler göstermektedir ki normal sağlıklı bir erişkinde en kıymetli demir yeniden kullanmakta, ancak çok az bir kısmı atılmaktadır. Sağlıklı bir erişkinde günde sadece 1 mg demir atılmaktadır. Kayıp çoğunlukla idrar, gaita ve deri, kadında adetler ile olmaktadır. Bu yollar kaybedilen demir diyet ile gastroentestinal sistemden emilen demir ile yerine konur.**4a**

**Talasemide demir**

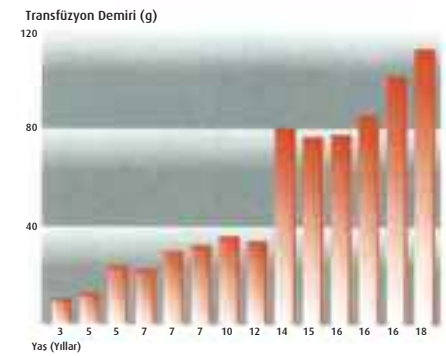
Hiç transfüzyon almamış talasemi intermedia ve talasemi majorlu hastalar ciddi boyutta ki anemiyi karşılamak için belirgin olarak gastroentestinal sistemden demir emilimini (sağlam bireylerde yılda 0.0015gram iken talasemililerde 2-5 gram emilmektedir.) ne kadar demir emileceğini aneminin ciddiyeti, arttırmakta yeni eritrosit yapımında kullanılmaktadırlar.

Ne kadar demir emileceğini aneminin ciddiyeti belirler özetle anemi derin oldukça kemik iliği genişleyerek daha fazla daha fazla eritrosit üretmeye çalışır ve sonuçta daha fazla demire ihtiyaç duyulur. Gastroentestinal sistemden demir emilmesinde etkili başka faktörlerde rol oynar. Örneğin C vitaminin varlığı emilen demir miktarını arttırırken çay ve bazı tahıl cinsleri azalmaya neden olur. Bununla beraber gastroentestinal sistemden demir emilimini azaltmanın en etkin yolu hastaya iyi bir hemoglobin düzeyi sağlanmasıdır. Bu nedenle transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi 9 gram/dl olacak şekilde düzenli kan transfüzyonu yapılması çok önem kazanmaktadır. Yetersiz transfüzyon yapılan hastalarda fazladan 1-5 mg/gün (yada ortalama 0.4-2gr/yıl) demir gastroentestinal sistemden emilebilir.



Bununla beraber hastalardaki demir yükünün ana kaynağı kan transfüzyonlarıdır. Gerçekte kan transfüzyonları ile alınan demir diyet yoluyla gastroentestinal sistemden emilenden çok fazladır. Sonuç olarak düzenli kan transfüzyonu alan hastalar için demir bağlayıcı ve vücuttan atıcı ilaçların kullanılması çok önemlidir. Her eritrositin mililitresinde (ml) yaklaşık olarak 1.16 mg demir vardır. Ortalama olarak bir torba kanda 250 ml eritrosit vardır. 250x1.16 yada 200-290mg demir içerir. Hayat boyu kan transfüzyonu alan hastalarda eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan demir vücutta biriken demirin ana kaynağını oluşturmaktadır. Örneğin: yılda 30 ünite kan alan bir hastada yılda fazladan 6 gram (15-16mg/gün) demir birikecektir. Vücut bu fazla demiri atabilecek yetenekte değildir. Sonuçta dokularda ve organlarda yığılma oluşur. Eğer bu biriken demir tıbbi girişimlerle yerinden kaldırılamazsa ileri derecede zararlı olup ( talaseminin çoğu bilinen komplikasyonlarına neden olur.

**4b** Yaşla transfüzyon artışına bağlı transfüzyon demir artışı



Demirin aşırı birikimine bağlı olarak oluşan klinik semptomlar genellikle 10 yaş civarında ortaya çıkar ancak karaciğerde demirin zararlı etkileri çok daha genç çocuklarda görülmektedir. Karaciğer hasarı ki fibrosis olarak bilinir transfüzyon başladıktan sonra 2 yıl içinde başlar. Ciddi karaciğer hasarı (siroz) eğer fazla olan demir temizlenmezse ayrıca hastada

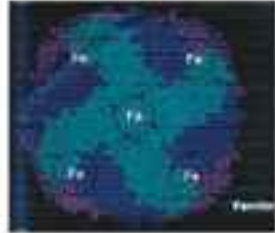
hepatit B ve/veya hepatit C varsa 10 yaşından evvel oluşabilir. Kalp hastalığı talasemi majorda en sık görülen ölüm nedeni olup transfüzyon tedavisinin başlamasından sonra 10 yıl içinde bildirilmiştir. Kalp yetmezliği sıklıkla 15 yıl veya daha fazla zamanda oluşur. Demir birikimi talasemili hastalarda gecikmiş seksüel gelişime neden olmaktadır. Ek olarak kız ve erkek hastaların yarısını etkilemektedir. Ek olarak kadınlarda demir birikimi gebe kalmalarında zorluklara (olguların %25i) neden olmaktadır. Sıklıkla diabetes mellitus gelişimine yol açmaktadır. Uzun dönem sonra fazla demir kemik komplikasyonlarına neden olur. Tiroid ve paratiroid gibi önemli organlara hasar verir. Bu nedenle hastalara fazla demirin temizlenmesi için gerekli tedavi uygulanmalıdır. Aksi takdirde hastanın hem hayat kalitesini hem de süresini etkileyen çok ciddi yan etkiler oluşacaktır.

#### Asırı demir nasıl zarar veriyor?

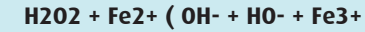
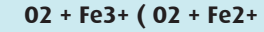
Vücutta demir biriktikçe (ister talaseminin kendisinden, ister kan transfüzyon sonrası ister her ikisinin sonucu olarak) demir esas taşıyan protein transferrin doyma noktasına gelir. Demir bağlanmamış transferrin bulamayınca bağlı olmayan demir ki vücut için çok zararlıdır kanda serbest dolaşmaya başlar. Demir dokularda depo proteinleri olan ferritin 4c veya hemosiderine bağlanarak depolanır. Bu proteinlere bağlanan demir serbest demire göre daha az zararlıdır. Bununla beraber ferritin ve hemosiderin yıkılarak yeniden serbest demir oluşmaktadır. Hasta her hangi bir nedenle hastalandığında da demir depolarından salınmaktadır.

Transferrine bağlı olmayan demir yani transferrine bağlanacak yer kalmayıp açıkta kalan demir; stabil değildir. Çok kolaylıkla negatif yük-  
-elektron-- kazanabilir veya kaybedebilir. Eğer demir elektron kazanırsa üç değerlikli halinden --ferrik form yada 3+ demir--iki değerlikli haline -ferröz form yada 2+-- döner. Demir böyle iki ve üç değerlikleri arasında devamlı değişim yaşarsa serbest radikaller denen fazlalığında vücutta ileri derecede hasara yol açan çok zararlı maddeler oluşur. Serbest radikallerin oluştuğu en iyi bilinen tepkime Fenton reaksiyonu olarak bilinmekte ve şöyle basitçe özetlenebilir.

4c Ferritin molekülü



#### Hidroksil HO radikal oluşumu



#### Desferrioksamin (DFO) ya da Desferal

Vücut demiri atmada etkin olmadığı için demiri uzaklaştırmanın tek yolu demir bağlayıcı denen demir selatörleri denen ilaçlardır. Demir ile bileşik yapıp idrar ve/veya gaitadan atılmasını sağlar.

Desferrioksamin (DFO) üretime giren selatör ilaçtır. İlk defa 1960 da üretilmiştir. 4d 1970 başlarında talasemi major tedavisinde piyasaya sunulmuştur.

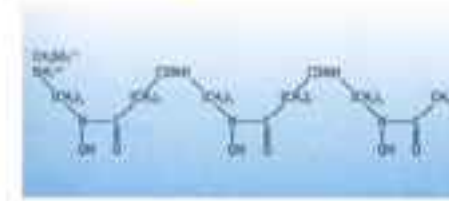
DFO iki yolla çalışmaktadır: Birinci yol yavaş olup DFO demiri bağlayarak ferrioksamin 4e denen maddeyi oluşturarak vücuttan atılımını sağlar. DFO nun ikinci rolü hızlı olup serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerinin azaltılmasıdır.

DFO vücuttaki iki ana demir kaynağının -havuzunun- demirini bağlar. Birinci havuz eritrositlerin yıkımı ile oluşan demirdir. DFO tarafından bağlanan demir havuzunun % 70 ini oluşturmaktadır olup idrar ile atılır. DFO tarafından bağlanan ikinci demir havuzu karaciğerde olup vücuttaki en büyük demir deposunu oluşturmaktadır. Karaciğerde depolanan demir iki maddenin- ferritin ve hemosiderin- karaciğer hücreleri tarafından parçalanması ile elde edilir. Hepatositlerdeki DFO demir ile bağlanır ve gaita ile atılır. DFO halen bağlı demir ile bağlanmaz.

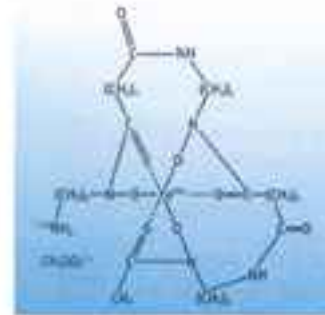
Her DFO molekülü bir atom demiri bağlayarak ferrioksamin oluşur.4e Bu demektir ki eğer DFO %100 etkili ise her gram DFO yaklaşık 93 mg demir atılımını sağlar. Bununla beraber gerçekte böyle olmaz. Etkinlik seviyesi DFO dozuna, veriliş yoluna, demir moleküllerinin boyutuna, vücuttaki C vitamini düzeyine ve selatör tedavisine hastanın uyum derecesine göre değişir.

Vitamin C nin rolü: Vitamin C bir redükte edici ajandır. Demirin 3+ den 2+ dönüşümünü sağlar. 2+ değerlikli demir 3+ değerlikli demire göre vücutta daha kolay hareket eder.

4d Desferalin aktif maddesi Desferrioksamin B



4e Ferrioksamin B





Ayrıca DFO gibi şelatörlere çok daha kolay bağlanan demir tipidir. Bu nedenle 2+ değerlikli demir--ferröz form-"bağlanabilir " demir olarak kabul edilmektedir. 3+ değerlikli demir ise immobil demir olup karaciğer gibi organlarda ferritin yada hemosiderin şeklinde depo edilir. Bu proteinlerden demir ayrılmasını arttırmanın bir yolu DFO ile birlikte vitamin C eklenmesidir.

Uzmanlar talasemili hastaların her gün vitamin C almasını önermektedirler. İdeali DFO ile aynı anda uygulanmasıdır. Bununla beraber vitamin C eklenmesi DFO tedavisi başlanmasından birkaç hafta sonra başlanmalıdır.

Önerilen günlük vitamin C dozları 10 yaşın altındaki çocuklarda 50 mgr, daha büyük çocuklarda 100 mgr. dir. Dozlar 200mg/gün geçmemelidir. Diyetinde düzenli taze portakal suyu veya portakal olan hastalara ek olarak vitamin C desteği gerekmez. Örneğin bir büyük portakalda 75 mg vitamin C varken 100 ml taze portakal suyunda 50mg mevcuttur. Hem ilaçlar hem de destek tedavilerde dozlar mutlaka hekim kontrolü altında ayarlanmalıdır. Çok fazla vitamin C nin çok fazla demiri ayıracağı ve hastaya zararlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle DFO almayan hastalara vitamin C özellikle zararlı olabilir. Çünkü vitamin C ile ayrılan ve serbest kalan demir doku hasarına yol açar.

#### **Demir şelasyon tedavisine ne zaman başlanmalı**

Talasemi majorlu hastalar düzenli kan transfüzyonu almaya başladıktan sonra hemen mutlaka DFO tedavisi başlanmalıdır. DFO yetersiz kan transfüzyonu nedeni ile oluşmuş problemleri örneğin anemi, kemik değişiklikleri, karaciğer, dalak büyüklüğü gibi problemleri çözemez. DFO hiç transfüzyon almamış yada 10 yaşın üzerinde olsalar da yetersiz transfüzyon almış hastalar yada demir yükü olduğuna dair bulguları olan hastalara verilmemelidir.

Genel kural olarak hastalar 10-20 transfüzyon aldıktan sonra yada ferritin düzeyi 1000µg/l düzeylerine çıktıktan sonra şelasyon tedavisi başlanmalıdır.

#### **Desferrioksamini hazırlama, saklama ve kullanımı**

DFO nun vücuttan demiri ayrabilmesi için en etkin yolun bulunması ve ilacın aşırı kullanımına bağlı toksik etkilerini en aza indirmek için çalışmalar bilim adamları ve doktorların 30 yıldan daha fazla zamanını almıştır.

DFO molekülleri büyük olduğu için gastroentestinal sistemden emilimi çok azdır. DFO uygulamanın en iyi yolu ya subkutan (deri altı) yada venden intravenöz uygulamadır. Aynı zamanda DFO çok hızla elimine olduğu için (yarı ömrü 5-10dakika) ilaç kanda sabit bir değere ulaşmak için mümkün olan en uzun sürede verilmelidir. DFO; özel olarak tasarlanmış bir pompa yoluyla deri altında--8-12 saati geçecek şekilde--haftada en az 6 gün enfüze edilmelidir. Her hasta için tam doz; hastanın yaşı, demir yükü, klinik durumuna göre hesaplanmalıdır. Genel olarak, çocuklarda ortalama doz beden ağırlığı başına 20-40mg/kg geçmemelidir. Çünkü yüksek dozlar büyümeyi geciktirecektir. Eriskinlerde standart doz 30-50mg/kg dir.

#### **DFO hazırlanması**

DFO ; 500 mg ya da 2 gramlık üniteleri olan beyaz toz formunda bir ilaçtır. Her ünite kuru beyaz tozu içeren cam şeklinde olup kullanımından önce %10 dilue edilmelidir. Örneğin 500mg lık ilaçtan %10 luk solüsyon yapabilmek için 5 ml distile su toza eklenir. (Distile su eczanelerden elde edilebilir). Tozun tamamı ile erimesi için solüsyon birkaç dakika bekletilir. Solüsyonun çalkalanmaması gerekir. Tozun erimesine yardımcı olmak için şişe elin içinde veya masa gibi bir düz yüzeyde döndürülmelidir. Toz tamamı ile çözüldükten sonra solüsyon enjektöre çekilmeli ve küçük pompaya yerleştirilmelidir. Pompa yaklaşık olarak 8-12 saate gidecek şekilde ilacın vücuda verilmesini ayarlar. İlacın verileceği saatin ayarına göre enjektörden ilaç serbestleştirilir. Bazı çok kullanılan pompalarda ;enjektörde tıkanma olduğunda ya da ilaç bittiğinde uyarıcı ses veren sistem mevcuttur.

#### **DFO nun saklanması**

Hazırlanmış DFO solüsyonu oda ısısında (230C) de en fazla 24 saat saklanabilir. Sıcak iklim bölgelerinde hazırlanan solüsyon eğer hemen kullanılmayacaksa daha serin bir yerde örneğin buzdolabında 40C de saklanmalıdır. Solüsyon buzdolabında beş güne kadar saklanabilir. Bununla beraber, eğer solüsyon renk değiştirirse, bulanık olursa hemen imha edilmelidir.





DFO solüsyonu; kullanımından 2 saat önce buzdolabından dışarı çıkarılmalı ve vücut ısısına gelmesi için imkan verilmelidir.

DFO ayrıca bir eczacı tarafından steril şartlar altında subkutan yada intravenöz kullanım için hazırlanabilir. Önceden hazırlanan DFO 40C de 2 hafta stabil kalır. Hazırlama işlemi eczacı tarafından değil de hasta tarafından yapıldı ise solüsyon bir veya iki günden fazla bekletilmemelidir. Çünkü steril olmayabilir. Steril olmayan solüsyonun enjekte edilmesi çok zararlı olabilir.

#### **DFO nun subkutan uygulanması**

DFO yu subkutan uygulamak için ilacı içeren enjektör pompanın içine oturtulur. Deriye uygulanacak çok ince iğne ile sonlanan plastik tüple bağlantı kurulur. Daha sonra DFO deri ile kas yada yağ arasındaki boşluğa serbest bırakılır.

Yıllar geçtikçe eski modellere göre pompalar daha küçük, daha hafif hale getirilmektedir. Böylece pompalar daha az belirgin hale gelmiştir. Gün boyu giysilerin altından rahatlıkla uygulanabilmektedir. Bununla beraber çoğu hasta günlük aktivitelerini engellememesi için gece boyu pompayı kullanmak istemektedirler.

DFO nun düzenli olarak kullanımı talasemili hastaların sağlıklı bir hayat sürmesinde çok önemli rol oynar. Fakat, DFO ile demir selasyon tedavisi zor-ağrılı--zaman isteyen, günlük yaşam ile zor uyusan bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle hastalar başta olmak üzere hastayı takip eden kişiler-doktor, hemşire, ebeveynler-tedavinin daha kolay olabilmesi için yollar aramaktadırlar. Özellikle adelosanlar tedavini daha etkin olması için yapılacak çalışmaları daha da önemsemektedirler. Ayrıca DFO nun yapabileceği lokal reaksiyonlar ve diğer komplikasyonlar açısından çaba sarf edilmelidir.

#### **DFO nun diğer verilis yolları**

Yukarıda tarif edildiği üzere DFO nun subkutan uygulaması dışında ilaç birkaç değişik yoldan da verilebilir. Her birinin kendince avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

#### **24 saat devamlı infüzyon**

Bu metod DFO nun venden verilmesini kapsar. Ciddi demir yükü olan ve kardiyak komplikasyonları olan hastalarda infüze edildiği sürece diğer metodlara göre çok hızlı bir şekilde demirin toksik etkilerini azaltmaktadır.

Bununla beraber devamlı intravenöz infüzyon belirgin riskler taşımaktadır. Özellikle kateterin devamlı kalması pıhtıların oluşumuna ve enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenlerle bu metod ancak çok özel, istisna durumlarda kullanılmalıdır:

- 1. Ciddi demir yükü-Örn: sebat eden ferritin yüksekliği >2500µg/l ve/veya karaciğer demir konsantrasyonu >15µg/g/kuru karaciğer ağırlığı -Karaciğer biopsisi ile belirlenir.**
- 2. Demir yükü sonucunda oluşan kalp komplikasyonları**
- 3. Yüksek serum ferritin ve/veya karaciğer demir konsantrasyonu olan gebelik planlayan bayan hastalar**
- 4. Ferritin ve karaciğer demir birikimine bakılmaksızın kemik iliği nakli planlanan veya kronik aktif hepatiti olan hastalarda devamlı intravenöz yol demirin uzaklaştırılması için kullanılabilir.**  
DFO nun devamlı intravenöz infüzyonu 50mg/kg/gün haftanın yedi günü özel büyük venlere ulaşan kalıcı kateterler ile yapılmaktadır.

Bu tip kateterler nispeten daha pahalıdır. Bu hastalar çok sıkı ve dikkatli tıbbi takip gerektirir. Bu metodun en sık görülen komplikasyonu ciddi enfeksiyonlar ve trombozdur. Antikoagulan denen özel ilaçlar pıhtılaşmayı önlemek amacıyla kullanılabilir. Enfeksiyonu önlemek amacıyla kateter çevresindeki derinin temiz tutulması için gerekli azami özen gösterilmelidir. Hastalar cilt bakımı, temizliği konusunda bilgilendirilmeli ve eger beklenmeyen bir etki gözlemlendiğinde, döküntü, ates, ciltte kızarıklık hassasiyet artışı olduğunda hemen tıbbi yardım alması konusunda

#### **8-12 saatlik intravenöz infüzyon**

Subkutan ve 24 saatlik uygulamalara alternatif bir diğer uygulama yolu da DFO nun 8-12 saatlik uygulanmasıdır. Subkutan uygulamada ciddi, lokalize problemler oluşursa bu yol kullanılabilir. Subkutan infüzyonda olduğu gibi 40-50mg/kg/gün, 8-12 saat süre ile haftada 5 günden fazla olmak üzere uygulanabilir. Bununla beraber ciddi demir yükü olan ve ek olarak kardiyak komplikasyonları olan olgularda 24 saatlik infüzyon kadar etkin bir yöntem değildir.

Intravenöz DFO kullanımı çok dikkatli olarak, özen gösterilerek ve mutlak gerekli olduğunda yapılmalıdır. Çünkü kullanılan damarlar hasarlanmakta kan transfüzyonu için uygunluğunu kaybetmekte ayrıca yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır.

#### **Kan transfüzyonu sırasında intravenöz DFO uygulanması**

Bazı tıp merkezleri hastaya kan transfüzyonu uygularken aynı zamanda da DFO da vermektedirler. Bununla beraber DFO kesinlikle direkt olarak hastaya verilen kanın içine katılmamalıdır. Çünkü kanı kontamine edebilir yada reaksiyona neden olabilir. Genel olarak hastanın transfüze edilen kanının içine bilimsel olarak zarar vermeyeceği gösterilmedikçe kesinlikle hiçbir madde eklenmemelidir.

Kan transfüzyonu sırasında DFO intravenöz vermek için ihtiyaç duyulan DFO dozu normal salinde çözülmelidir. DFO solüsyonunu taşıyan torbanın iğnesi kan torbasının y-birleştirici noktasına bağlanmalıdır. Hastaya 4 saat üzerinde sürede verilmelidir. Eğer tercih edilirse infüzyon sırasında bir pompa takılabilir. Sıklıkla DFO nun infüzyonu için gerekli süre kan transfüzyonu için gerekli olandan daha uzundur.

Kan transfüzyonları sırasında sadece DFO uygulanması-örn: Her 2-4 haftada bir-son derece sınırlı etkiye sahiptir. Bununla beraber DFO desteği yetersiz ise bu tek seçenek olabilir. Diğer taraftan bazı merkezler hastaların günlük tedavilerine ek olarak kan transfüzyonları sırasında intravenöz DFO uygulamakta böylece demir selasyon tedavisinin etkinliğini arttırmaya çalışmaktadırlar.

#### **DFO intramusküler uygulanması**

Talasemi tedavisinde DFO ilk defa intramusküler yolla kullanılmıştır. Bununla beraber bu uygulama yolu subkutan yada intravenöz yol kadar etkin değildir.

Intramusküler şu özel durumlarda halen kullanılmaktadır: Örneğin: DFO nun çok pahalı olduğu ve bu nedenle çok az dozlarda kullanılabildiği yada infüzyon pompalarının temin edilemediği ülkelerde. Diğer taraftan sunu da belirtmek gerekir ki hangi yolla alınırsa alınsın en az miktarda da olsa DFO almak hastalar için iyidir. Sonuç olarak herhangi bir alternatif yoksa DFO intramusküler kullanılabilir.

Diğer bir teknik ise 500 mg ı 5 ml distile suda eritmek ve kol veya bacak kasından uygulamaktır. Doz ikiye bölünüp, günde 2 dozda verilir. Bu yöntem de bazı araştırmacılar tarafından etkin bulunmuştur.

#### **DFO tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi**

Hastanın tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek bir yöntem karaciğer ve diğer dokularda depolanmış demirin tahmin edilmesidir.

Karaciğer çok yüksek miktarda demiri depolayabilir. Bu miktar tüm demir depolarının % 70 yada daha fazlası yaklaşık olarak 20 gramdır. Vücutta fazladan demir olunca karaciğerde depolanabilir. Eğer karaciğer dolu ise başka dokularda birikir. Demir kanda transferin denilen proteine bağlanırken karaciğer ve diğer dokularda depolanmış demir ferritin ve hemosiderin denen proteinlere bağlanır. Ferritinin ufak bir kısmı karaciğerden kaçarak kan dolaşımına karışır. Böylece demir yükünü belirlemek için kanda ferritin düzeyine bakılır.

Kanda ferritin (yada serum ferritini) normal değeri erkeklerde 250(g/l, kadınlarda 10-120(g/l) dir. Kanda 1(g ferritin depolardaki 8 mgr demire karşılık gelir. Talasemi majorlu hastaların demir seviyeleri yüksek olduğu için ferritin değerlerinin de belirgin yüksek olacağı ön görülebilir.

Ferritin seviyeleri karaciğer demir depoları hakkında bilgi verirken diğer dokularda ki özellikle kalp gibi organlarda depo hakkında yeterli fikir verememektedir. Ek olarak; enflamasyon, viral yada bakteriyel enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalığı ve vitamin C eksikliğinde serum ferritin değeri etkilenmekte, demir depoları gerçeğinden yüksek veya düşük saptanmaktadır.

Bununla birlikte serum ferritin düzeyleri olası demire bağlı komplikasyonların belirlenmesinde önemli bir endekstir. Örneğin seneler boyunca serum ferritin düzeyleri devamlı olarak 2500µg/l altında ise hastada kalp komplikasyonlarının görülmesi düşük olasılıktadır. Bu nedenle amaç ferritin düzeylerini 1000-2000µg/l arasında tutup, her 3 ayda bir ferritin düzeyine bakarak gerekirse tedavide ayarlama yapılmasıdır. Diğer bir önemli konu ise DFO ya bağlı toksik etkilerin ortaya çıkışını gözlemektir. Çünkü bu etkiler DFO yüksek dozlarda verildiğinde ve ferritin 1000µg/l altına düştüğünde gözlenmektedir.

### Ferritin düzeylerinin DFO dozlarının ayarlanmasında kullanılması

Terapötik indeks (TI) denen formül ile hastaya verilecek ideal DFO düzeyi ferritin seviyeleri kullanılarak hesaplanır.

$$TI = \frac{\text{Ortalama günlük doz (mg/kg)*}}{\text{Serum ferritin (mg/l)}}$$

Hedef TI değerinin her hangi bir zamanda 0.025 altında tutulmasıdır.

\* DFO nun ortalama günlük dozu her tedavide uygulanan doz, haftada uygulanan total sayı ile çarpılır ve haftanın gün sayısı 7 ye bölünür.

Son yıllarda vücut demir miktarını daha sağlıklı belirleyebilmek amacıyla bir çok yeni testler geliştirilmiştir. Bu testler serum ferritini ile kombine bir şekilde çalışılmakta özellikle karaciğer ve kalpte ki demir yükü hakkında daha doğru tahmin elde edilmeye çalışılmaktadır.

### Karaciğer Demir Konsantrasyonu (KDK)

Karaciğer demir konsantrasyonunun ölçülebilmesi için karaciğer biopsisi denen işlemle bir parça karaciğer dokusu alınıp demir miktarı ölçülmelidir.

Karaciğer biopsisi özel bir iğne ile karına ve karaciğere girilerek yapılır. Genellikle lokal anestezi uygulanır. İşlem sırasında ultrason rehberliği tercih edilir. Demir yükünün en doğru şekilde tahmini için en az 1mg kuru ağırlık olmalı, doku örneğinde siroz yada fibrosis olmamalıdır. İnceleyecek tıp personelinin bu konuda deneyimli olması son derece önemlidir. Her ne kadar ultrason rehberliğinde hastane şartlarında yapılan karaciğer biopsisinin çok düşük komplikasyonu varsa da sonuçta girişim invaziv bir işlem olup hastaların ve/veya ebeveynlerinin tam olur desteği gereklidir.

Yapılan araştırmalar sonucunda eğer demir seviyeleri 7mg/g kuru karaciğer ağırlığının altında tutulabilirse kalp yada karaciğer hastalıkları riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. 15 mg/g dan yüksek değerlerde ise yüksek kardiyak ölüm tehlikesi mevcuttur. Bununla beraber yukarıda söz edilen karaciğer demir konsantrasyonlarının kardiyak risk açısından ne kadar gerçeği yansıttığı konusunda araştırmalar devam etmektedir. Serum ferritin söz konusu olduğunda total demir yükü özellikle de kalpte demir yükü konusunda bu tekniğin ne kadar doğruyu ifade ettiği tartışmalıdır. Son yapılan çalışmalar vücut total demir yükünü göstermede en güvenilir yöntemin karaciğer demir konsantrasyonunun 10.6mg/kg faktörü ile çarpılması ile elde edilen değer olduğunu göstermiştir.

Karaciğer biopsisi ayrıca demirin hepatositler ve kupffer hücreleri arasında dağılımı, karaciğerde inflamasyon, fibrosis yada siroz gibi hasar varlığı hakkında fikir verir.

Yeni non-invaziv metodlar; SQUID-Superconducting Quantum Interface Device- gibi demir depolarının en doğru gösterilmesi için kullanılmaktadır. SQUID; demirin konsantrasyonunu ölçmede demirin paramagnetik özelliklerini kullanmaktadır. Mutfak buzdolabının mıknatıs kuvveti kadar bir magnetik alan yaratmaktadır. İşlemden önce ultrason desteğinde rahat bir şekilde yatar pozisyonda karaciğerin yeri birkaç dakikada belirlenir. Sonra yatak SQUID aletinin altına gelecek şekilde yerleştirilir.

4f SQUID (Karaciğer demir ölçüm sistemi)



Aletin vücuda degen tek parçası ılık su ile doldurulmuş balondur. Balon yavaşça üst abdomene yerleştirilir. Alet ölçümlerini yaparken nefesini birkaç defa 1-2 saniyelğine tutmalıdır. Altı yaşın altındaki çocukların düzgün durabilmeleri için sedatize edilmeleri gerekebilir. Obez yada 10 kilogramdan zayıf hastalar bu yöntem için uygun degillerdir. Maalesef bu teknik çok pahalı olup her yerde ulaşılammamaktadır. Şu anda Avrupa'da beş merkezde ve Kuzey Amerika'da mevcuttur. Bununla beraber eger tedavi eden hekim mutlaka gerekli görüyorsa diğer ülkelerden hastalar bu merkezlere gidip tetkiklerini yaptırabilirler.

Demir yükünü ölçen bir diğer yöntem yine demirin paramagnetik özelliğinden faydalanarak ölçüm yapan magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemidir. Bu metotla elde edilen sonuçlar karaciğer biopsisi ile elde edilen kimyasal analiz sonuçları ile korelasyon göstermiştir. MRI in avantajı ulaşılabilme kolaylığıdır. Ayrıca MR in kalpteki demir yükünü belirlemede en faydalı yöntem olduğu gösterilmiştir.

#### **İdrarda demir miktarı**

DFO ile selasyon tedavisinin etkinliğini göstermek için kullanılabilcek bir diğer yöntem 24 saatlik idrarda demir miktarının ölçülmesidir. Bununla beraber DFO ile idrarda atılan demir miktarı günden güne değişim gösterdiği için test sınırlı klinik önem taşımaktadır.

#### **DFO ilişkili komplikasyonlar ve bunların çözüm yolları**

##### **Lokal deri reaksiyonları**

En sık görülen lokalize reaksiyon kaşıntı, kızarıklık, şişme, ağrı ve yaygın rahatsızlık hissidir. Aşağıdaki ipuçları bu tip reaksiyonların azaltılmasında yardımcı olacaktır:

1. İğneyi kan damarları yada sinirlere yakın yerlere uygulamaktan sakınmak, böylece hasar verme ve/veya kanama riskini azaltmak
2. DFO nun doğru oranlarda eritildiğinden emin olmak (500mg DFO için 5 ml su). Eger gerek duyulursa ekstra su dilüsyon için eklenebilir.

3. Enjeksiyon için seçilen bölgeler değiştirilmelidir. Batın sıklıkla en uygun bölgedir. Bazı hastalar üst kol ve bacağa uygulamayı tercih etmektedir. Bununla beraber, lokalize reaksiyonlar her hangi bir zamanda her hangi bir bölgede gelişebilir. Bu nedenle vücudun değişik bölümlerini kullanmak önem kazanmaktadır. Zaman içinde uzun süreli kullanım ile enjeksiyon yerlerinin çevresinde şişlikler oluşmasına neden olmaktadır. Uygulama yerlerinin devamlı değiştirilmesi ile bu durum önlenbilir. Bir diğer yol ise pompayı ayarlarken hyaluronidaz denen bir maddenin plastik enjektöre az miktar çekilmesi ve uygulanmasıdır.

4. DFO tedavisine başlamadan 30-60 dakika öncesi Emla denen topikal anestetik kremlerin uygulanması ağrıyı azaltabilir. DFO uygulamadan sonra şişme olursa etkilenen bölgeye ılık kompres uygulanabilir. Kızarıklık, hassasiyet artışı, kaşıntı yada şişme için bazı doktorlar heparin kremlerini önermektedirler.

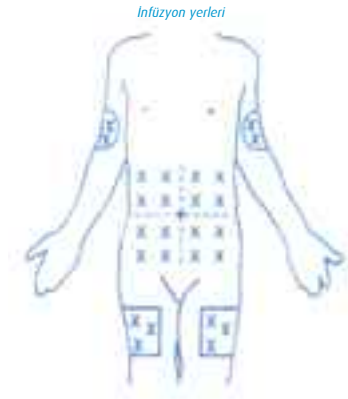
5. Eger DFO uygulaması çok hızlı olursa şişlik oluşabilir. Bu nedenle enfüzyon hızı kontrol altında olmalıdır.

6. DFO enfüzyonu öncesi antihistaminik verilebilir yada çok ciddi olgularda 5-10 mg hidrokortizon DFO solüsyonu içine eklenebilir.

7. Piyasada değişik tipte enfüzyon pompaları bulunmaktadır. Hastalar bazen pompalarının tipini değiştirerek daha rahat edebilmektedirler. Balon pompalar en yeni tiplerdir. Bunlar eskilere göre daha küçük, hafif ve sessizdirler. Zaman kaybı azalmaktadır. Ayrıca eczacı tarafından steril olarak önceden hazırlanmış DFO kullanımı çok daha rahattır. Bu pompaların avantajları sonucunda hastalar demir selasyon tedavisine daha sıcak bakmaktadır. Bununla beraber bu pompaların çok pahalı olması geniş çaplı kullanımını kısıtlamaktadır.

8. Hastalar değişik tipte iğneleri kullanmak istemektedirler. Bazı hastalar ufak, hafif iğneleri tercih etmektedirler. Bunlar 25 gauge yada daha ufak kelebek set denen iğneler olup deri yüzeyine 45 derece açı ile uygulanmaktadır. Bazı hastalar ise deriye dik olarak uygulanıp özel bantlar ile tesbit edilen iğneleri tercih etmektedirler.

DFO ilişkili reaksiyonlar eger yukarıda ki belirtilen metodlar ile engellenemezse DFO ya intra venöz yolla verilebilir yada alternatif selatörler gündeme gelebilir.



### DFO ya ciddi alerji

DFO ya karşı ciddi alerji nadirdir. Semptomlar genel olarak kendini kötü hissetme, baş dönmesi, yaygın kızarıklık yada şişme ve nefes almada zorluk, ates, kas ağrıları şeklindedir. Eger bu semptomlar gözleniyorsa DFO uygulaması durdurulmalıdır.

Bu genel reaksiyonlar DFO tedavisinin başlamasından hemen sonra görülme eğilimindedir. Bununla beraber düzenli tedavi alan hastalar gelişmekte olan semptomları fark edeceklerdir. Her hangi bir olguda ciddi alerji görüldüğünde desensitizasyon denen yöntem ile tedavi edilmelidir. DFO ufak miktarlar ile başlanarak hidrokortizon desteğinde giderek artan dozda artırılarak uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemi çok yakın tıbbi gözlem gerektirmektedir. Semptomlar ortadan kaybolana kadar tekrar edilerek sonuçta başarılı olunmaktadır. Eger bu tedavi ile başarısız olunursa hastaların DFO kullanması durdurulmalı alternatif selasyon yolları -deferipron gibi- denenmelidir.

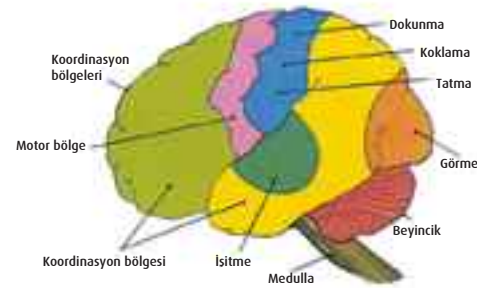
### DFO nun yanlış kullanımına bağlı komplikasyonlar

Aşağıda belirtilen komplikasyonlar esas olarak genç hastalarda yüksek dozlarda DFO kullanımı ve ferritini düşük yani demir yükü az olan hastalara uygulanımı sonucu oluşmaktadır.

\* Duyuma problemi (ototoksosite) Kulak çınlaması, özellikle yüksek frekanslı seslere karşı işitme kaybı

\* Görme problemleri (okuler toksisite) Gece körlüğü, görmede kısıtlanma, renkli görmede bozulma, katarakt, diğer göz bozuklukları

4g Beynin görev yerleri



Eger DFO dolaşımında demire bağlanmadan dolaşırsa yüksek dozlarda kullanıldığında görme ve duymada problemlere neden olmaktadır. Bununla beraber diabetes mellitusu olan yada psikotropik ilaç kullanan hastalar uygun dozda DFO alsalar dahi bu komplikasyonların gelişme riski mevcuttur. Çünkü mevcut durumlar DFO nun santral sinir sistemine ulaşmasının artışına neden olur.

Eger görme ve/veya duyma problemi gelişirse belli bir zaman için DFO kesilmelidir. Komplikasyon ortadan kalktığı yada düzeldikçe düşük dozlarda ilaç yeniden başlanmalıdır. Bu komplikasyonlar erken tanınır ve gerekli önlemler alınır geri döndürülebilir. Bu nedenle DFO alan hastaların muayenelerinin özellikle audiometrik (kulakla ilgili) ve oftalmolojik (gözle ilgili) dahil olmak üzere düzenli yapılması çok önem kazanmaktadır.

**Büyümede yavaşlama ve kemik (iskelet) değişiklikleri:** Ferritini düşük hastalara yüksek dozda DFO uygulanırsa büyüme gecikebilir. Risk faktörleri tedaviye 3 yaşından önce başlaması ve önerilen dozdan -çok küçük çocuklarda > 35mg/kg -yüksek verilmesidir. Dozların azaltılması büyüme gelişimini hemen DFO öncesi seviyelerine getirir. DFO nun büyüme üzerindeki etkisi kollar yada vücudun kısa kalmasıdır. Bu etki kemik veya eklemlerde metafizlerde displazi sonucu olup X-ray filmler ile saptanır. Demir birikimi gibi diğer faktörler de talasemide büyümeyi etkiler. Bununla beraber yüksek DFO dozuna bağlı büyüme geriliği olduğunu tanımak zor değildir. Bu hastaların büyüme hormonuna yanıt vermeyeceğini unutmamak gerekir. Bu tip değişiklikleri olan hastalar düzenli kontrol edilmelidirler çünkü bunlar geri dönüşümsüzdür.

**Yersinia enterokolitika ile enfeksiyon:** DFO kullanımı ile yersinia enterokolitika denen bakteri ile enfeksiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Bakteri, parazit ve diğer patojenler gibi tüm canlılar büyüebilmek için demire ihtiyaç duyarlar. Demiri elde edebilmek için çoğunun özel yapıları mevcuttur. Bununla beraber yersinia kendi kendine demir elde edebilme yeteneğinde değildir. Aksine ferriksamin reseptörlerine bağımlıdır. Ferriksamin demir DFO ya bağlandıktan sonra oluşan komplekstir. DFO demirin doğal olarak taşındığı moleküldür. Buna siderofor denir. (Latince sidero demir, for taşıma) Sonuçta DFO yersiniaya demir sağlayarak onun büyümesine imkan verir. Demir yükü olan hastalarda Yersinia enfeksiyonları son derece ciddi olmaktadır. Eger DFO uygulanmaya başladıktan sonra risk daha da artmaktadır. Bu nedenle yersinia enfeksiyonlarının hızla tanınması ve uygun antibiyotiklerle tedavisi çok önem kazanmaktadır. Enfeksiyon semptomları karın ağrısı, ishal,

eklem ağrıları, ateş yada boğaz ağrısı olabilir. Eger bu semptomlar gözlenirse DFO kesilmeli ve bulgular ortadan kalkana ve antibiyotik tedavisi sona erene kadar kadar başlanmamalıdır. DFO kullanımı ile ilişkili olabilecek klebsiella yada mantar enfeksiyonları bildirilmiştir.

Ancak yersinia gibi sıklıkla bildirilmemiştir. Hastalar sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Açıklanamayan ateş olduğunda mutlaka tıbbi yardım almaları gerekliliği hastalara vurgulanmalıdır. Böyle bir durum olduğunda kesin tanı konana kadar DFO kullanımı durdurulmalıdır.

DFO ile ilişkili nadir komplikasyonlar: DFO çok hızlı infüze edilmemelidir. Çünkü aniden kızarma, kan basıncının düşmesi (hipotansiyon), kalp hızının (taşikardi) artması hatta şok gelişebilir. Böbrek hasarı ve ciddi solunum problemleri (ARDS Erişkin solunum sıkıntısı sendromu) DFO yüksek dozda intravenöz yolla 10mg/kg/saatte veya daha fazla dozda verildiğinde gözlenir.

#### Gebelik

Zamanımıza kadar yapılan çalışmalar halen gebelik sırasında DFO nun güvenilirliği konusu netleşmemiştir. Şu an için demir şelasyonu ihtiyacı olan gebelerin ilk üç aylarında DFO kullanmaması önerilmektedir. Yüksek oranda demir yükü olan yada ciddi kalp problemleri olan gebeler gebeliğin daha ileri evrelerinde düşük dozda 20-30mg/kg/gün ile belirgin yan etki olmadan kullanılabilir. DFO tedavisi emzirme döneminde tekrar başlanmalıdır.

#### Desferriksamin tedavisi ile uyum

DFO kullanımına bağlı ağrı ve diğer komplikasyonlar açısından hastalar her konuda tedavileri için desteklenmelidir. Doktorlar, hemşireler, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları gibi profesyoneller aile bireyleri ile dayanışma içinde hastalara DFO tedavisinin devamı için umut vermeli teşvik etmelidirler.



DFO tedavisi zor, zaman isteyen, ağırlı ve pahalı ve hayat boyu devam edecek bir tedavidir. Her ne kadar DFO tedavisi hayat kurtarmakla birlikte ani bir fayda sağlamaz. Örneğin bir kan transfüzyonundan sonra rahatlama olmaktadır ancak DFO nun faydaları uzun dönemde demir yükünün zararlı etkileri önlenince ortaya çıkacaktır. DFO nun faydalı etkileri hemen belirmediği için çoğu hasta demir yüküne ait problemleri yaşar. Hatta gelişmiş

ülkelerde dahi DFO ya çok rahatlıkla ulaşılabilmesine karşın tedavinin uygulanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Hastalar adolosan ve erişkin döneme geçtikçe günlük fizik, mesleki, sosyal ve şahsi aktivitelerini kısıtlayacak bu tedavide sorunlar yaşamaya başlar.

Gelişmekte olan ülkelerde düşük survival hızları genellikle ilaca ve pompalara ulaşmada zorluklara bağlı iken gelişmiş ülkelerde tedaviye uyumdaki yetersizliğe bağlıdır. Fakat her ne kadar hastalara tedavileri, pompaları temin edilse, uyumları sağlansa da hastalar her zaman ulusal talasemi dernekleri, tıbbi personel, ebeveynler ve diğer hastalar tarafından yardıma ve tesviğe ihtiyaç duyarlar. TIF destek açısından çok önemli bir kaynaktır. Hükümetlerin tedavileri desteklemesi ve korunma programlarının geliştirilmesinde rol oynamaktadır.

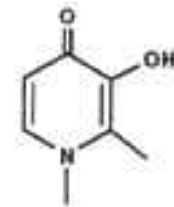
#### Demir şelasyonunda diğer ilaçlar

##### Deferipron (1.2 dimetil-3-hidroksipirid-4-bir,L1)

Deferipron ya da L1 diğer haplar gibi ağızdan alınan bir ilaçtır. Bilim adamları gelişiminin erken evrelerinde uzun dönem anlaşmaya varamamışlardır. İlacın uzun dönem güvenilirliği ve hayvanlar üzerinde ki yan etki çalışmalarının yetersizliği ruhsat alımında gecikmelere neden olmuştur. Deferipron 1995 de Hindistan'da ilk defa ruhsat almıştır.



4h L1 Molekülü



Özellikle toksisite nedeniyle DFO verilemeyen yada önerilen dozda ilacın uygulanamadığı hastalarda kullanılmıştır. 2000 de Avrupa'da da özel izin ile yada 'istisna durumlar' başlığı altında uygulanmaya başlanmıştır. Deferipron Avrupa'da Nisan 2002 de Apotex firmasının sorumluluğunda piyasa sunulmuştur. Bununla beraber Amerika Birleşik Devletlerinde FDA onayı halen alınmamıştır. Avrupa Topluluğunun sağladığı onay ile deferipron yalnızca DFO kullanamayan veya DFO nun etkisiz olduğu gösterilmiş hastalarda kullanılabilir.

Zaman ile Avrupa ve Amerika'da deferipron kullanılarak kontrollü çalışmalar başlanmıştır. İlaç 1990lardan beri gelişme içinde olan firma tarafından olası yan etki ve etkinlik çalışmaları amacıyla sağlanmıştır. Esas Hindistan'da olmak üzere bazı gelişmekte olan ülkelerde deferipron yasal izninden çok önce kullanılmıştır. Bir çok sebeple ilacın kullanımı klinik çalışmaların dışında kalmıştır. Çünkü alternatifi olan DFO çok pahalı olup hastaların buna ulaşımı çok güçtür. Ayrıca Hindistan'da yerel üreticiler tarafından ilaç nispeten ucuz satılmaktadır.

#### **Deferipron (L1) nasıl çalışır?**

Üç molekül L1 bir demir atomu bağlayarak kompleks oluşturur. Bu kompleks idrar ile atılır. DFO gibi gaita ile atılmaz. Molekül ağırlığı küçük olduğu için deferipron mideden hızla absorbe olarak 45-60 dakika içinde kanda yüksek konsantrasyona ulaşır. DFO ya göre daha yavaş olarak kandan temizlenir. Örneğin çoğu hastanın kanında uzun süre aktif kalır. İlaç alımından sonra 5-6 saat içinde %90 serbest ilaç olarak bulunur.

#### **Deferipron (L1) kullanımı**

Çoğu hastaya hastanın kilosu başına 75mg L1 ,3 doza bölünerek önerilmektedir. Bu doz ve şekilde L1 verme ile DFO nun demiri ayırma etkisinin % 65i oranında etki sağlanabilmektedir. (1a) Ferritin düzeyi çok yüksek olan ve daha önce DFO yu iyi kullanamamış olan hastalar ferritini 2500µg/L düşük olanlara göre L1 tedavisinden en büyük faydayı görmektedirler.

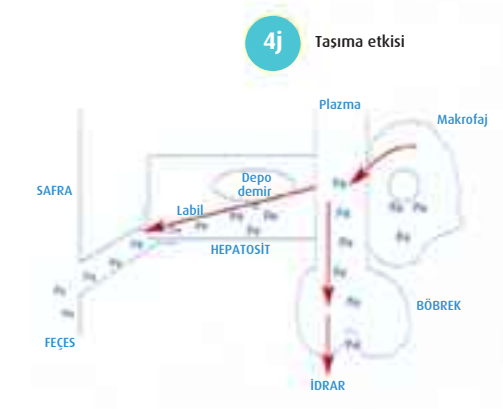
#### **Deferipron ve DFO birlikte kullanımı**

Son yıllarda yapılan bir çalışma sonucunda L1 ile DFO nun kombine edilmesi atılacak demirin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Çünkü iki ilaç vücudun değişik yerlerinden demiri ayırmaktadır. Çalışmada ferritin düzeyleri birbirine benzer 2 grup alındı. Bir gruba DFO, diğerine L1 verildi. Kalbin MRI görüntüleri iki grup arasında karşılaştırıldı. DFO ya göre kalpten demiri ayıklamada deferipron daha etkili iken karaciğerden ayırmada DFO daha etkin bulunmuştur.

Yukarıdaki bulgular araştırmacıları kalpten daha fazla demir ayırabilmek amacıyla DFO ile L1 kombinasyonu fikrine götürmüştür. Ufak hasta grupları ile yapılan çalışmalarda hastanın yiyecek ve kan transfüzyonu ile vücuda giren demir ile idrar ve gaitada ne kadar demir atılmakta olduğu hesaplanmıştır. Sonuçta her iki ilacın birlikte verilmesi ile dışarı atılan demir daha fazla olmuştur. (2)

L1 ve DFO nun kombine edilmesi çalışmasının öncül sonuçları göstermektedir ki deferipron daha küçük moleküldür. Hücrelere daha kolay ve hızla girebilmektedir. DFO molekülü büyük olduğu ve yavaş hareket ettiği için bu bölgelere ulaşamamaktadır. Deferipron bu nedenle hücrelerin içine girer ve demiri bağlar. Böylece daha stabil şelatör olan DFO hazır hale getirir. Bu yolla idrar yada gaitadan atılır. Bununla beraber deferipron ve DFO değişik yollarla etkili olduğu bilirse de demiri ayıklamada kesin mekanizma halen aydınlatılabilmemiş değildir.

Son yıllarda L1 ve DFO ile ilgili değişik protokoller Avrupa'daki tıp merkezleri tarafından uygulanır hale gelmiştir.



İki ilacın birlikte kullanımı ile belirgin bir yan etki gözlenmeksizin en azında bir yıl veya daha fazla verilmesi sonucunda etkinlikte belirgin artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar ilaçları daha uzun kullanılabilirliği konusunda çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Böylece ilaçların aynı anda birlikte, arka arkaya yada değişimli olarak kullanımı ile hangisinin daha faydalı olacağı sorularının yanıtları alınabilecektir.

#### L1 in yan etkileri

L1 in istenmeyen en ciddi yan etkisi lökositlerde özellikle nötrofillerde sayısal azalma olmasıdır. Bu hücreler vücudun enfeksiyonlara karşı önemli rol oynayan hücrelerdir.

Nötrofillerde orta derecede düşme (500-1500/mm<sup>3</sup>) nötropeni, 500/mm<sup>3</sup> olunca agranulositoz olarak kabul edilir. L1 etkinliği üzerindeki çalışmalar nötropenin daha sık görüldüğü, agranulositozun ise çok az olguda izlendiğini göstermiştir. Bununla beraber deferipronun kesilmesi ile bu etki geri dönebilir. Bu nedenle L1 kullanan hastaların lökosit sayımları ve formül lökositlerin en az 2-3 haftalık aralıklarla yapılması gerekir. Eğer hastalarda enfeksiyona ait bulgular ortaya çıkarsa kontroller daha sık yapılmalıdır. Enfeksiyonun ilk bulgusu ates, boğaz ağrısı gelişirse L1 hemen kesilmeli ve tam kan sayımı yapılmalı, uygun antibiyotik başlanmalıdır. Çoğu vakada beyaz küre sayıları normale döner ve deferipron yeniden başlanabilir. Ancak L1 tedavisi beyaz küre sayısının 3000/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısının 1000/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısının 100000/mm<sup>3</sup> ve üzeri olmasından sonra yeniden başlanması önerilmektedir. Bu yan etkilerin ışığı altında L1 reçete etmeden önce hepatit B ve/veya C ile enfekte; interferon tedavisine aday talasemili hastalara azami özen gösterilmelidir.

#### Deferipronun diğer yan etkileri

**1.** L1 kullanan bazı hastalarda eklemlerde özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı ve şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma olmaktadır. Eklemlerde şişme; yüksek ferritin değeri olup yüksek dozda (75/mg/kg/gün daha yüksek) L1 alan hastalarda görülmektedir. Her ne kadar bu yan etkinin oluşum mekanizması tam anlaşılammışsa da L1 ile başka havuzlardan eklemlere demirin yer değiştirmesi sonucu oluşan enflamasyon ile oluştuğu söylenebilir. Doz azaltılması yada ilacın tamamen kesilmesi bu yan etkiyi geri döndürecektir. Eklem ağrıları için ağrı kesiciler önerilebilir. Eğer analjezikler ve/veya L1 dozunun azaltılması semptomlarda düzelmeye sağlamazsa hastanın tümüyle ilaçları kesmesi gerekmez. Bununla beraber eğer eklem ağrısına şişlik eşlik ederse hastalara ilacı kesmesi önerilmelidir. Daha sonra ufak dozlarla ilaç yeniden başlanabilir. Ancak hasta çok sıkı takip edilmelidir. Çünkü eklemlerde ağrı ve şişme yeniden oluşabilir.

**2.** Bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal ve karın ağrısı L1 kullanan hastalarda gözlenebilir. Semptomlar sıklıkla hafif olup tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Antiasitler ve antiemetikler genellikle semptomları azaltır. Ek olarak L1 yiyecek ile alınırsa bulantı azalır.

**3.** L1 kullanan hastalarda çinko eksikliği gelişebilir. Çinko; cildin gelişimi ve büyüme gibi birçok fonksiyonda gerekli bir madde olup L1 demiri olduğu gibi çinkoyu da bağlamaktadır. Özellikle diyabet riski olan hastalarda çinko düzeylerinde düşme gözlenmektedir. Bu problem L1 alan hastalara çinko verilmesi ile aşılabılır. L1 tedavisi ile gelişim için gerekli başka maddelerin de azalması oluyor mu kontrol edilmelidir. Talasemi majorlu hastaların demir şelasyon tedavisinde hedef yalnızca zararlı, toksik, fazla demirin vücudu terk etmesi ancak yararlı metallerin kalmasıdır.

4. Karaciğer toksisitesi: çok merkezli bir çalışma sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde ALT de yükselme şeklinde gözlenmektedir. Geçici olup sıklıkla Hepatit C li hastalarda izlenmektedir, karaciğer fonksiyonlarında dalgalanma olan az bir hasta grubunda L1 kesmek gerekir. Bir çalışmaya göre DFO ya göre L1 kullanan hastalarda karaciğer fibrosisi daha hızlı gelişebilir (4). Ancak İtalya'dan 56 talasemili hastanın karaciğer biopsilerini 3 bağımsız patolojici incelemiş ve fibrosis gelişimini destekler bulgu saptamamışlardır (5). Bununla beraber bu konunun aydınlatılması için prospektif çalışmalar yürütülmelidir. L1 tedavisi ile oluşan yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi çoğu çalışmada %13-30 olarak bildirilmiştir(7).

#### Deferipron etkinliği

L1 ilacının etkinliğini gözlemek ve yan etkilerini kontrol edebilmek amacıyla şu aşamaların adım adım geçilmesi gerekir.

1. Her 3 ayda bir ferritin ölçülmelidir.
2. Her hafta yada en az 2-3 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır.
3. Her 3 ayda bir 24 saatlik idrar tetkiki yapılmalıdır. Özellikle L1 da önemlidir çünkü DFO ya göre L1 tüm demiri idrar yolu ile atar.
4. Ayda bir karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır.
5. 3-6 ayda bir çinko düzeylerine bakılmalıdır.

Hastanın klinik durumunu en iyi bilen hekim testlerin aralıklarını belirlemelidir. Mümkün olduğu oranda karaciğer biopsisi (a), SQUID kullanımı (b), MRI (c) karaciğer (a+b) ve kalp (c) demir içeriği hakkında en doğru fikri verir.

Son 15 yıl içinde L1 etkinliği ve güvenilirliği konusunda veriler toplanmaya başlanmıştır.

#### Bu verilerin özeti şöyledir (6).

\* Deferipron bazı hastalarda serum ferritinini ve demir konsantrasyonunu düşürmektedir. İlaç 4 yıl veya daha fazla güvenle verilebilir. İdrarla atılan demir miktarı artırılabilir.

1. Deferipron dozunu 75/mg/kg/gün dozu arttırmak
2. Deferipron tedavisine DFO eklemek.

Tüm bilim adamları talasemi tedavisinde ilacın yüksek dozda kullanımı yada DFO ile kombine edilmesi ile oluşabilecek etkilerin belirlenebilmesi için ileri çalışmaların yapılması konusunda hem fikirdirler. Böylece kullanılacak hasta profili daha aydınlanmış olacaktır. Maalesef hem deferipron hem de DFO gelişmekte olan ülkelerde fiatları nedeniyle gerçek yerini bulamamaktadır.

#### Demir atılımında yeni ilaçlar

Oral şelatör olarak yeni ilaçlar araştırılmaktadır. DFO yu üreten Novartis firmasının ürettiği ICL670 denen ilaç şu an insanlarda çalışılmaya başlanmıştır. İlacın güvenilirliği, etkinliği ve uygun dozları belirlenmiş olup insanlarda çalışmaları faz III aşamasındadır. 2002 sonuçları çok umut vericidir. 20 mg/kg/gün kullanımı ile karaciğerden demir atılımı DFO nun 40mg/kg/gün dozu ile aynı etkinliğe sahiptir. 2005 yılı itibariyle ilacın Avrupa ve Amerika'da kullanım onayı olacaktır (8). Talasemili hastaların tedavi seçeneklerinin iyileştirilebilmesi için yeni oral aktif ilaçların çıkması umut edilmektedir.

4k ICL670A Molekül

