



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2014: 4•1

Dr. M. Akif Yeşilipek

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya ve İstanbul Göztepe
Çocuk Kemik İliği Nakil Üniteleri
e-posta: yesilipek@gmail.com

Anahtar Sözcükler

Gen tedavisi, Şelasyon, Talasemi, Transfüzyon, Transplantasyon

TALASEMİDE YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

ÖZET

Talasemide modern tedavi şartlarında bile ağır komplikasyonlar gelişebilmektedir. Son yıllarda oral kullanılabilen şelatörlerin kullanıma girmesi ve organ demir yükünün non-invaziv metotlar ile belirlenebilmesi beta talasemi majorlu olguların prognozunun iyileşmesinde çok önemli bir rol oynamıştır. Beta talasemi majorlu olgularda günümüzde tek kesin tedavi şansı hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN). Miyeloablative hazırlama tedavisi sonrası HLA uyumlu kardeş vericiden HKHN seçilecek tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak hastaların çok az bir kısmı HKHN şansına sahip olmakta ayrıca özellikle akraba dışı veya haploidentik vericiden yapılan nakillerde mortalite ve morbidite riski tedirginlik yaratmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hematologlar, defektif β -globin genini düzeltmek amacıyla normal bir β -globin gen transferini ya da defektif geni bir homolog rekombinasyonla değiştirmeyi hedef alan alternatif stratejiler üzerinde çalışmaktadırlar. Geniş hasta gruplarına ulaşılması, β -hemoglobinopatilerde gen tedavisinin yarar/risk oranlarının ortaya çıkmasına ışık tutacaktır. Hayvan modellerinde ve hücre düzeyinde alternatif tedavi yaklaşımları konusunda çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda Sox2, Oct3/4, Myc ve Klf4 gibi transkripsiyon faktörlerinin transferi ile üretilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin kullanıldığı çalışmalar ümit verici görülmektedir. Ancak henüz güvenlik ve etkinlik yönünden yeterli kanıt bulunmamaktadır.

GİRİŞ

Dünya üzerinde yaklaşık olarak her 1000 doğumda 3 bebek ağır beta zincir bozukluklarından etkilenmekte ve her yıl hemen hemen 350.000 yeni hasta bebek doğmaktadır. Beta zincir bozuklukları genetik ve klinik olarak çok farklılıklar göstermektedir. Bu grup içinde en ağır tipi oluşturan beta talasemi major beta-globin zincirlerinin yapımında yetersizlik sonucu oluşan transfüzyona bağımlı kronik anemi ile karakterize bir hastalıktır. Transfüzyon ve şelasyon tedavisinde sağlanan gelişmelere rağmen gelişmekte olan ülkelerde birçok hasta beş yaşına ulaşmadan kaybedilmektedir. Gelir düzeyi yüksek ülkelerde ise destek tedavileri ile ileri yaşlara kadar yaşam mümkün olmaktadır. Ancak modern tedavi şartlarında bile ağır komplikasyonlar gelişebilmektedir. İtalya ve İngiltere’de son yapılan çalışmalarda beta talasemi majorlu hastaların ancak %50-65’inin 35 yaş üzerine kadar yaşayabildiği bildirilmiştir (1,2).

TRANSFÜZYON VE ŞELASYON TEDAVİLERİ

Beta talasemi majorlu olgularda yaşam için gerekli olan düzenli kan transfüzyonları zamanla vücutta demir birikimine neden olmaktadır. Aşırı demir yükü de başta kalp, karaciğer olmak üzere birçok organda toksik etkiler ile morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Hipogonadizm %50, hipotiroidizm %10 ve hipoparatiroidizm %9 sıklık ile hala en yaygın görülen komplikasyonlardır. Diabet, kalp yetmezliği ve aritmiler de %6 civarında gözlenmektedir (3). Hepatit B ve C virüslerinin yol açtığı karaciğer hastalıkları bazı bölgelerde %70’lere kadar çıkmaktadır. Kronik hepatitlere ek olarak transfüzyona ikincil gelişen demir birikimi nedeniyle siroz ve hepatokarsinom riski artmaktadır (4). Bu nedenle etkili demir şelasyonu büyük önem taşımaktadır.

Demir şelasyonu amacıyla ilk kullanılan ajan olan deferoksamin güçlü bir şelatör olmasına rağmen parenteral kullanımı ve yan etkileri nedeniyle hastalarda tedaviye uyum düşük oranlarda kalmıştır. Son yıllarda oral kullanılabilen şelatörlerin kullanıma girmesi ve organ demir yükünün non-invaziv metotlar ile belirlenebilmesi beta talasemi majorlu olguların prognozunun iyileşmesinde çok önemli bir rol oynamıştır.

DEMİR YÜKÜNÜN BELİRLENMESİ VE İZLEM

Demir şelasyonunun planlanması ve monitorizasyonu için vücut demir yükünün doğru olarak belirlenmesi gereklidir. Serum ferritin ölçümü en yaygın kullanılan, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Karaciğer hastalığı, enfeksiyon, neoplazi ve vitamin C eksikliği gibi ferritin sonucunu etkileyen etkenler bulunmadığında seri ölçümler şelasyon tedavisinin monitorizasyonuna yardımcı olabilir. Ancak serum ferritini karaciğer ve kalp dokusundaki demiri doğru olarak yansıtmaz. Vücutta demirin esas olarak karaciğerde depolanması nedeniyle karaciğer demir yükünün belirlenmesi çok önemlidir. Karaciğer demir yoğunluğu (LIC) karaciğer biyopsisi ile belirlenebilir. Fakat uygulama invaziv bir yöntemdir ve komplikasyon görülebilir. Bu nedenle rutin izlem yöntemi olarak kullanılamaz. Ayrıca karaciğerde demir dağılımının

değişken (heterojen) olduğu bilinmektedir. SQUID (Superconducting quantum interference device) karaciğer demirini ölçmede kullanılan invaziv olmayan etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir. Ancak en önemli dezavantajları karaciğer demirini olduğundan düşük göstermesi, kullanımının yaygınlaşmamış olması ve kalp demirini göstermede yetersiz kalışıdır (5). Olguların büyük bir kısmında da karaciğer demir yükünün kalp demiri ile uyumlu olmadığı bilinmektedir.

Talasemi majorlu hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyak sorunlardır. Demir yüküne bağlı gelişen kardiyomiopati, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler nedeniyle kardiyak demir yükünün ölçümü büyük önem taşımaktadır. Dokulardaki demir yükünün belirlenmesinde 2000'li yılların başında MRI (Magnetic resonance imaging) kullanımı ile ilgili geliştirilen yöntem bu konudaki anlayışı tamamen değiştirmiştir. Anderson ve arkadaşları (6) talasemi majorlu hastalarda kardiyak T2* ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Kardiyak T2* değeri 20 milisaniyenin (msn) üzerinde olan olgular normal olarak değerlendirilirken 10–20 msn olan olgular orta derecede, 10 msn'den düşük olan olgular ise ağır demir yükü olarak yorumlanmıştır. T2* 20 msn altına düştüğünde ejeksiyon fraksiyonunda azalma riski artmaktadır. Ancak orta ve ağır demir yükü olan olgularda kalp fonksiyonları normal bulunabilir. Bu nedenle T2* ölçümünün prelinik kardiyak yetmezliği gösterdiği düşünülebilir. Kirk ve arkadaşlarının (7) çalışmalarında ise kalp T2* ölçümü kalp yetmezliğinin bir öncül bulgusu olarak değerlendirilmiş ve T2* değeri 6 msn altında olan olguların %47'sinde 12 ay içinde kalp yetmezliği bulgularının çıktığı bildirilmiştir. Kardiyomyopati gelişmeden önce riskli olguların belirlenebilmesi demir şelasyon tedavisinin etkinliğini artırmakta ve kardiyak nedenli mortalite oranını düşürmektedir.

Karaciğer MRI değerlendirmesinde T2*, R2 ve R2* yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle R2 ve R2* ile hata oranı çok düşüktür (8).

Her ne kadar MRI genellikle kalp ve karaciğer dokusu için kullanılıyorsa da pitüiter bez ve pankreas gibi diğer organların demir yükünün belirlenmesinde de kullanılabilir. Pitüiter bez aşırı demir birikimine bağlı erken toksisite için en önemli hedef organdır. Bu toksik etki olguların büyük kısmında hipogonadotropik hipogonadisme yol açmaktadır (3,9). Pitüiter R2 ölçümleri karaciğer ve pankreas demir yükü ile uyumlu ancak kalp demir yükü ile uyumsuzdur. Bu da pitüiter demir yüklenmesinin daha hızlı ve erken çocukluk döneminde olduğunu düşündürmektedir (10). Pankreatik demir birikimi pankreas beta hücrelerinde oksidatif stres oluşturarak hastalarda glukoz intoleransı ve/veya diyabet gelişmesine yol açmaktadır. Au ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada diyabetli veya diyabet gelişmemiş talasemi majorlu olgularda pankreatik MRI–T2* bulgularının olguların %80'inde bozuk olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise pankreatik ve kardiyak R2* bulgularının uyumluluk gösterdiği yayınlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca pankreatik demir birikiminin kardiyak birikimden daha önce başladığı ve bir ön bilgi olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (12).

ORAL DEMİR ŞELATÖRLERİ

Talasemi majorlu hastalarda ömür boyu düzenli transfüzyon yaşamsal önem taşımaktadır. Ancak oluşan demir birikimi de yaşamı tehdit eden

komplikasyonlara yol açabilmektedir. Aşırı demir serbest radikal oluşumu ile oksidatif stres yaratarak hücre ve organ hasarına neden olabilmektedir. Aşırı demir başlangıçta makrofajlara ve karaciğere daha sonra da endokrin organlar ve kalp dokusunda etkili olmakta tedavi edilmez ise hipogonadizm, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes, karaciğer fibrozisi ve kalp yetmezliği nedeniyle erken ölümle sonuçlanabilmektedir (5). İlk demir şelatörü olan deferoksamin (DFO) etkili bir ajan olmasına rağmen yüksek molekül ağırlığı ve yarı ömrünün kısa olması (20 dk) ile parenteral uygulanma zorunluluğu kullanımını kısıtladığı gibi tedaviye uyumu da olumsuz etkilemiştir. Bu nedenle yıllarca, ağızdan kullanılabilen ve etkili şelasyon yapabilecek ilaç geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılmıştır.

Deferipron (DFP) kuvvetli bir demir bağlayıcıdır. Oral alımı takiben hızla absorbe olur ve yaklaşık 1 saatte plazma seviyesi en üst düzeye ulaşır. Demir ile oluşturduğu kompleks büyük oranda idrar ile çok azı da dışkı ile atılır. Yarı ömrü 160 dk olması ve hızla aktif metabolitlerine glukronize olması nedeniyle günde 3 kez kullanılmalıdır. DFP kullanılan transfüzyona bağımlı hastalarda serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonunda azalma sağlanabildiğini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Buna ek olarak birçok çalışmada da kardiyak demirin uzaklaştırılması, kalp fonksiyonlarının düzeltilmesi ve kardiyak nedenli ölümlerin azaltılmasında DFO'ya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar içinde en çarpıcı olanında T2* değerleri 10–20 msn arasında olan 61 olgunun 12 aylık izleminde myokardiyal demir'deki azalma DFP alan grupta daha anlamlı bulunmuştur (13). Bu çalışmada sol ventrikül fonksiyonlarındaki düzelme de DFP grubunda daha belirgindi. Ayrıca DFP alan olgularda DFO grubuna oranla kardiyak olaylar ve kardiyak nedenli ölümlerin belirgin olarak daha az olduğunu gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (14,15). Kardiyak demirin uzaklaştırılmasında DFP'nin daha etkili olması düşük moleküler ağırlıkta olması, nötr yüklü olması ve lipofilik özelliği nedeniyle miyosit membranından geçişinin kolay olması ile açıklanmaktadır (16).

DFP ve DFO birlikte kullanımının daha etkin olduğu konusunda birçok çalışma yayınlanmıştır. Molekül ağırlığı daha düşük ve lipofilik olan DFP'nin dokulara daha iyi girerek demiri mobilize etmesi, mobilize olan demirin ise şelasyon etkisi güçlü olan DFO tarafından dolaşımdan atılması esasına dayanan kombinasyon tedavi uygulamalarında DFP her gün kullanılırken, DFO kullanımı haftada 2–7 gün arasında değişmektedir (17–19).

DFP tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgilidir. Yeni çıkan süspansiyon formunda GİS yan etkilerinin daha seyrek olduğu bildirilmektedir (20). Diğer sık rastlanan yan etkilerden biri de artropatilerdir. Ancak en ciddi yan etki nötropeni/agranülositozdur. Olguların %0,5–1'inde gözlenen agranülositoz DFP tedavisinin kesilmesini takiben geri dönüşlüdür.

Deferasiroks (DFX) yarı ömrü 8–16 saat olan ve günde tek doz olarak kullanılabilen, esas olarak dışkı ile atılan bir oral şelatördür. Doku hasarından sorumlu demir tipi olan transferrine bağlı olmayan demirin atılmasında etkin ve güvenli olduğunu bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır (21–23). Prospektif yapılan bir çalışmada DFX kullanımı ile serum ferritin, karaciğer LIC değeri ve kardiyak T2* değerlerinde belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (24). Oral

yoldan ve günde tek doz kullanılması nedeniyle tedaviye uyumun yüksek olduğu bildirilmektedir.

DFX ve DFO birlikte kullanımı da konusunda ümit veren ön çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda her iki ilacın tek tek kullanımına göre birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki ile total demir atılımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25,26).

DFX tedavisinin en sık rastlanan yan etkileri gastrointestinal yakınmalar ve deri döküntüleridir. En önemli yan etki olan serum kreatinin düzeyinde artış olan olgularda DFX kullanımına ara verilmesi önerilmektedir.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Beta talasemi majorlu olgularda günümüzde tek kesin tedavi şansı hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN). Miyeloablatif hazırlama tedavisi sonrası HLA uyumlu kardeş vericiden HKHN seçilecek tedavi olarak kabul edilmektedir (27,28). Özellikle 1. ve 2. risk grubundaki (Class I ve II) olgularda sonuçlar çok iyidir. Son yıllarda hazırlama rejiminde yapılan değişiklikler ile 4 yaşın altındaki çocuklarda thiotepa kullanılması ve ATG eklenmesi rejeksiyon oranlarını azaltmıştır. Çocuklarda grup 1 ve 2 olgularda hastalısız yaşam %85-95 arasında bildirilmektedir. Grup 3 ve <17yaş olgularda ise siklofosamid dozunun azaltılması, fludarabine kullanılması ve pretransplant hipertransfüzyon ile hemogloblin düzeyinin yüksek tutulması sonucu hastalısız yaşam oranı yükselmiştir. Bu olgularda da hazırlama rejimine ATG eklenmesi olumlu sonuçlar vermiştir (29). Çocuklarda uygulanan hazırlama tedavi protokolu erişkin hastalar için toksik olmakta ve olgular organ yetmezlikleri veya akut greft versus host hastalığı (GVHD) nedeniyle kaybedilmektedir. Siklofosamid dozunun azaltılması mortaliteyi %27'ye düşürmüş ancak hipertransfüzyon ve diğer uygulamalar sonuçlar üzerine etkili olamamıştır (30). Hazırlayıcı rejimde thiotepa, treosulfan, fludarabine ve ATG kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

HKHN uygulamalarında esas kısıtlayıcı faktör HLA uyumlu kardeş verici bulunamamasıdır. Beta talasemi majorlu olguların aile içi verici bulma şansı %25-30 civarındadır. Ailenin tek çocuğu olan hastalarda bu şans da yoktur. Son yıllarda bu olgular için alternatif donörlerden yapılan HKHN sonuçları ümit vericidir. La Nasa ve arkadaşları (31) düşük risk grubundaki olgularda (I ve II. gruplar) akraba dışı vericilerden HKHN yapılan talasemi majorlu olgularda genel yaşamı %96,7 ve talasemisiz yaşamı %80 olarak bildirmişlerdir. Aynı ekibin bir başka çalışmasında ise akraba dışı vericiden nakil yapılan erişkin talasemi majorlu olgularda %70 hastalısız yaşam yayınlanmıştır (32). Bernardo ve arkadaşları (33) ise 20 kardeş 40 akraba dışı vericiden nakil yaptıkları talasemi majorlu hasta grubunda 5 yıllık genel yaşam ve talasemisiz yaşam oranlarının sırasıyla %93 ve %84 olduğunu ve ne risk grubunun ne de donör tipinin sonuca etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Talasemi majorlu olgularda HKHN konusundaki son yayınların ışığında kardeş vericisi olmayan genç hastalarda, iyi uyumlu akraba dışı vericiden yapılan HKHN'nin onaylanan bir tedavi yaklaşımı olduğu belirtilmektedir (34).

Talasemi majorlu olgularda göbek kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. Locatelli ve arkadaşları (35), 33 talasemi majorlu olguda kardeş kordon kanından yapılan HKHN sonrası %79 hastaliksız yaşam ve %21 greft yetmezliği bildirmişlerdir. Jaing TH ve arkadaşları (36) ise 35 olguda akraba dışı kordon kanı kullanılarak yapılan HKHN ile %73,9 talasemisiz yaşam yayınlamışlardır. Hücre sayısının kısıtlı olması nedeniyle kordon kanı ile yapılan nakillerde engrafman daha geç ve greft yetmezliği daha sıktır. Bu nedenle çoğu olgularda kardeş kordon kanı ile birlikte kemik iliği kombine kullanılmaktadır.

HLA uygun akraba verici bulunamayan hastalarda alternatif donörlerden bir diğeri haploidentik vericilerdir. Haploidentik nakillerde en önemli sorunlar greft yetmezliği, immün rekonstitüsyonun gecikmesi, GVHD ve artmış fırsatçı enfeksiyon riskidir. Talasemili olgularda haploidentik vericilerden yapılan nakiller konusunda deneyim kısıtlıdır. Birkaç çalışma yayınlanmıştır. Lucarelli ve arkadaşları (37) maternal kandaki fetal, fetal kandaki maternal hücrelerin varlığının anne ile çocuğu arasında immünolojik tolerans yarattığı hipotezi ile talasemili olgularda anneden başarılı haploidentik nakil uygulamaları bildirmişlerdir. Sodani ve arkadaşları (38), 22 talasemi majorlu olguya annelerinden haploidentik HKHN uygulamış ve bu olguların 14'ünde tam kimerizm sağlamışlardır. Bu olguların hiçbirinde akut veya kronik GVHD görülmemiştir. Aynı ekibin son yayınlarında 31 haploidentik nakil olgularında %70 talasemisiz yaşam %93 genel yaşam bildirilmiştir (39). Wang ve arkadaşları (40) ise periferik kök hücre kullanarak haploidentik transplantasyon uyguladıkları 16 olgunun 14'ünde tam kimerizm elde etmişler, bir olguda talasemiye dönüş, 4 olguda akut GVHD ve bir olguda da kronik GVHD görülmüş, 13 olgunun talasemisiz yaşadığı bildirilmiştir.

Son yıllarda tek gen hastalıklarında preimplantasyon genetik tanı ve HLA tiplemesi tekniklerindeki gelişmeler ailelere talasemili çocuklarına HLA uygun donör olabilecek sağlıklı bebek sahibi olma şansı vermektedir. Ancak etik, yasal ve finansal sorunlar olduğu gerekçesi ile bazı ülkelerde bu uygulamaya izin verilmemektedir. Türkiye'de ise kemik iliği naklinin hayati önem taşıdığı ve uygun kardeş verici bulunmadığı raporlanan olgularda sosyal güvenlik kurumu geri ödeme yapmaktadır. Ülkemizde başarı ile uygulanan bu yöntem ile birçok talasemili hasta HLA uyumlu verici kardeş ile HKHN şansına kavuşmuştur (41,42).

GEN TEDAVİSİ

Talasemi majorlu hastalarda klasik tedavi yöntemlerindeki gelişmeler yaşam kalitesini düzelttiği gibi yaşam süresini de artırmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen halen tek küratif tedavi yöntemi aile içi veya akraba dışı vericiden yapılan HKHN'dir. Ancak hastaların çok az bir kısmı HKHN şansına sahip olmakta ayrıca özellikle akraba dışı veya haploidentik vericiden yapılan nakillerde mortalite ve morbidite riski tedirginlik yaratmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hematologlar, defektif β -globin genini düzeltmek amacıyla normal bir β -globin gen transferini ya da defektif geni bir homolog rekombinasyonla değiştirmeyi hedef alan alternatif stratejiler üzerinde çalışmaktadırlar. Her ne kadar insan globin genlerinin tanımlanması ve klonlanması sonrasında gen tedavisi teorik olarak mümkün hale gelse de iki önemli konu yıllarca

engel teşkil etmiştir. Bu engellerden ilki, globin gen düzenlenmesinin son derece karmaşık olması diğeri ise hematopoetik kök hücrelere gen transferi için uygun vektör eksikliğidir. Retroviral vektörler ile yapılan ilk çalışmalar sonrasında β -hemoglobinopatilerde lentiviral vektörlerin daha uygun olduğunu gösteren, ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (34).

β -hemoglobinopatilerde gen tedavisi konusunda ilk klinik çalışmalar Fransa'da başladı. İlk hastada gen tedavisinin başarısızlıkla sonuçlanmasından sonra 2007 yılında HbE/ β 0 talasemili transfüzyona bağımlı ve HLA uyumlu verici bulunamayan 18 yaşındaki bir olguda yapılan uygulama başarılı oldu (43). Hastaya hazırlama tedavisi olarak i. v. busulfan 3,2 mg/kg/gün 4 gün süre ile verildi. Beta globin gen transferi için daha önce orak hücre hastalığı fare modelinde gen tedavisi için geliştirilen lentiviral vektör kullanıldı. Güvenlik nedeniyle vektör kendini inaktive edebilen, genotoksisite ve malignensi geliştirme riski düşük bir duruma getirilmişti. Genetik materyal transferi sonrası yaklaşık 3.9×10^6 /kg CD34+ hücre verilmesi sonrasında nötrofil yükselmesi 26., trombosit yükselmesi ise 41. günde gözlemlendi. Uygulama sonrası 30. ayda genetik yapısı düzeltilmiş hücre oranı %10'a ulaşmış ve transfüzyon ihtiyacı gittikçe azalarak 12. ayın sonunda tamamen ortadan kalktığı görüldü. İzlemde hemoglobinin analizinde total hemoglobinin 1/3'ünün vektör etkisi ile sentezlenen hemoglobin olduğu belirlendi. Bu olgu transplantasyon ve gen tedavisi sonrası 5. yılında transfüzyon ihtiyacı olmadan izlenmektedir. Aynı merkezde, Kasım 2012'de ikinci hastaya gen tedavisi başarı ile uygulanmış, ancak detaylar henüz yayınlanmamıştır. Geniş hasta gruplarına ulaşılması, β -hemoglobinopatilerde gen tedavisinin yarar/risk oranlarının ortaya çıkmasına ışık tutacaktır.

Hayvan modellerinde ve hücre düzeyinde alternatif tedavi yaklaşımları konusunda çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda Sox2, Oct3/4, Myc ve Klf4 gibi transkripsiyon faktörlerinin transferi ile üretilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin kullanıldığı çalışmalar ümit verici görülmektedir (44,45). Ancak henüz güvenlik ve etkinlik yönünden yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica* 2010;95:345-348.
2. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-1193.
4. Restivo Pantalone G, Renda D, Valenza F, D'Amato F, Vitranò A, Cassarà F, Rigano P, Di Salvo V, Giangreco A, Bevacqua E, Maggio A. Hepatocellular carcinoma in patients with thalassaemia syndromes: clinical characteristics and outcome in a long term single centre experience. *Br J Haematol* 2010;150:245-247.
5. Cao A, Moi P, Galanello R. Recent advances in β -thalassemias. *Pediatric Rep* 2011;3:65-78.

6. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-2179.
7. Kirk P, Smith GC, Roughton M, He T, Pennell DJ. Myocardial T2* is not affected by ageing, myocardial fibrosis, or impaired left ventricular function. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:1095-1098.
8. Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2:215-221.
9. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm IA, Fleisher M, Grady RW, Peterson CM, Giardina PJ; Thalassemia Clinical Research Network. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009;146:546-556.
10. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynnos T, Paley C, Coates TD. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116:537-543.
11. Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, Ha SY. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica* 2008;93:116-119.
12. Noetzi LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood* 2009;114:4021-4026.
13. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738-3744.
14. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003;88:489-496.
15. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-3737.
16. Hider RC, Liu ZD. Emerging understanding of the advantage of small molecules such as hydroxypyridinones in the treatment of iron overload. *Curr Med Chem* 2003;10:1051-1064.
17. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003;121:187-189.
18. D'Angelo E, Mirra N, Rocca A, Carnelli V. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone: a new protocol for iron chelation in thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:451-453.
19. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Pibiri M, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:12.



20. ElAlfy MS, Sari TT, Lee CL, Tricta F, El-Beshlawy A. The safety, tolerability, and efficacy of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusional iron overload. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:601–605.
21. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, Séchaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* 2003;43:565–572.
22. Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, Leoni G, Lavagetto A, Zappu A, Longo F, Maseruka H, Hewson N, Sechaud R, Belleli R, Alberti D. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2006;91:1343–1351.
23. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455–3462.
24. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al; EPIC Study Investigators. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010;95:557–566.
25. Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:79–86.
26. Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:400–403.
27. Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, Öñiz H, Kansoy S, Tanyeli A, Anak S, Kurekci E, Hazar V. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: the experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Pediatr Transplant* 2012;16:846–851.
28. Isgro A, Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G. Progress in hematopoietic stem cell transplantation as allogeneic cellular gene therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:149–154.
29. Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, Vessalas G, Paisiou A, Theodosaki M, Petrakou E, Dimopoulou MN, Graphakos S. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with β -thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1061–1066.
30. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:196–205.
31. La Nasa G, Giardini C, Locatelli F, Argioli F, Vassallo E, Prete A, Caocci G, Floris R, Garau P, Littera R, Mantovani D, Oppi S, Piras E, De Stefano P, Sanna MA, Mulargia M, Carcassi C, Contu L; Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). Unrelated bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Haematologica* 2002;87:58–61.
32. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, Vacca A, De Stefano P, Piras E, Ledda A, Piroddi A, Littera R, Nesci S, Locatelli F. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:186–195.

33. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, Pagliara D, Contoli B, Pinto RM, Caocci G, Mastronuzzi A, La Nasa G, Locatelli F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012;120:473–476.
34. Payen E, Leboulch P. Advances in stem cell transplantation and gene therapy in the β -hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:276–283.
35. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137–2143.
36. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chen SH, Chung HT, Tsay PK, Wen YC. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:33–39.
37. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012 May;2(5):a011825.
38. Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, Polchi P, Paciaroni K, Marziali M, Simone MD, Roveda A, Montuoro A, Alfieri C, De Angelis G, Gallucci C, Erer B, Isacchi G, Zinno F, Adorno G, Lanti A, Faulkner L, Testi M, Andreani M, Lucarelli G. Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. *Blood* 2010;115:1296–1302.
39. Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, Paciaroni K, Marziali M, Simone MD, Roveda A, De Angelis G, Gallucci C, Torelli F, Isacchi G, Zinno F, Landi F, Adorno G, Lanti A, Testi M, Andreani M, Lucarelli G. T cell-depleted hla-haploidentical stem cell transplantation in thalassemia young patients. *Pediatr Rep*. 2011;3:13.
40. Wang SB, Hu DM, Li L, Yang YH, Pan XH, Liu L, Peng LH, Xie ZJ, Yin B, Liang Y, Sun XJ. HLA haploidentical peripheral blood stem cells transplantation for β thalassemia major. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2011;32:844–847.
41. Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y. Preimplantation genetics: Improving access to stem cell therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:223–227.
42. Yesilipek MA, Karasu G, Erçelen N, Uygun V, Akcan M, Kupesiz A, Hazar V. Successful hematopoietic SCT from non-identical twins to two sisters with β -thalassemia major by using preimplantation genetic diagnosis and HLA typing. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1581–1582.
43. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassemia. *Nature* 2010;467:318–322.
44. Papapetrou EP, Lee G, Malani N, Setty M, Riviere I, Tirunagari LM, Kadota K, Roth SL, Giardina P, Viale A, Leslie C, Bushman FD, Studer L, Sadelain M. Genomic safe harbors permit high beta-globin transgene expression in thalassemia induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2011;29:73–78.
45. Wang Y, Zheng CG, Jiang Y, Zhang J, Chen J, Yao C, Zhao Q, Liu S, Chen K, Du J, Yang Z, Gao S. Genetic correction of beta-thalassemia patient-specific iPS cells and its use in improving hemoglobin production in irradiated SCID mice. *Cell Res* 2012;22:637–648.