



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA ŞELATÖR
TEDAVİLERİNİN KARDİYAK VE KARACİĞER DEMİR
BİRİKİMİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Naciye AKSOY

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA ŞELATÖR TEDAVİLERİNİN
KARDİYAK VE KARACİĞER DEMİR BİRİKİMİ ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Naciye AKSOY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman Alphan KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde benden bilgi, destek ve anlayışını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Osman Alphan Küpesiz'e,

Tezimin her aşamasında bana güler yüzü ve bilgileri ile yol gösteren Sayın Dr. Zeynep Öztürk'e,

Hastalarımın eksik bilgilerine ulaşmamda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu ve Uzm. Dr. Funda Tayfun Küpesiz'e,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, onlar olmasa olmazdı dediğim annem ve babama,

Hayatıma girdiği andan itibaren her zaman ve her koşulda, sabrı ve sevgisiyle yanımda olan, tezimin yazım aşamasında tecrübeleri ile destek olan eşim Çağdaş Aksoy'a,

Varlıkları ile bana güç veren, asistanlığım süresince onlardan aldığım vakitler için anlayış gösteren oğullarım Ahmet Ege ve Mustafa Can'a...

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Naciye AKSOY

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemi Sendromlarının Tanım ve Sınıflaması	3
2.2. Dağılım ve Sıklık.....	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Klinik Bulgular.....	8
2.4.1. Alfa talasemide klinik bulgular.....	8
2.4.2. Beta talasemide klinik bulgular.....	9
2.5. Demir Metabolizması	10
2.5.1. Demir Toksisitesi	11
2.5.2. Talasemi Hastalarında Demir Yüğü.....	11
2.6. Demir yükünün takibi.....	12
2.6.1. Serum Ferritin Düzeyi Takibi	12
2.6.2. Karaciğer biyopsisi ile KDK hesaplanması	12
2.6.3. Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI)	13
2.6.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
2.6.5. SQUID	15
2.7. Beta Talasemi Major Komplikasyonları	15
2.7.1. Hematolojik Komplikasyonlar	15
2.7.2. Kardiyak Komplikasyonlar	16
2.7.3. Endokrin Komplikasyonlar	17
2.7.4. İskelet Sistemi Bulguları.....	19
2.7.5. Hepatobiliyer Komplikasyonlar	20
2.7.6. Enfeksiyonlar	20
2.8. Talasemi Majorda Tedavi Yöntemleri.....	21

2.8.1.	Transfüzyon Tedavisi.....	21
2.8.2.	Şelasyon Tedavisi.....	22
2.8.2.1.	Deferoksamin.....	22
2.8.2.2.	Deferipron.....	25
2.8.2.3.	Deferasiroks (DFX)	26
2.8.2.4.	Deferipron ve DFO kombinasyonu.....	29
2.8.3.	Splenektomi	30
2.8.4.	Vitamin Desteği	31
2.8.5.	Kök Hücre Transplantasyonu.....	32
2.8.6.	Yeni Tedavi Yaklaşımları	33
2.9.	Talaseminin Önlenmesi	33
2.10.	Prenatal Tanı	33
3.	OLGULAR VE YÖNTEM.....	34
3.1.	Çalışma Grubu.....	34
3.2.	Çalışma Planı.....	34
3.2.1.	Çalışmaya alınma kriterleri.....	35
3.2.2.	Çalışma dışı bırakılma kriterleri	35
3.2.3.	Olgu Verilerinin Toplanması	35
3.3.	İstatistiksel Analizler	35
4.	BULGULAR.....	37
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇLAR.....	64
7.	ÖZET	67
8.	ABSTRACT.....	68
9.	KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

2,3-DPG	2,3-Difosfoglisarat
ACTH	Adrenokortikotropin hormon
ALT	Alanin aminotransferaz
ANS	Mutlak nötrofil sayısı
AST	Aspartat aminotransferaz
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
DEXA	Dual enerji x-ışını absorpsiyonu
DFO	Deferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMA	Avrupa İlaç Geliştirme Ajansı
ES	Eritrosit süspansiyonu
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fe	Demir
GİS	Gastrointestinal sistem
Hb	Hemoglobin
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HH	Hipogonadotropik hipogonadizm
HK	Hepatoselüler karsinom
HKHN	Hemapoetik kök hücre nakli
HLA	İnsan lökosit antijeni
i.v	Damar yoluyla
KC	Karaciğer

KDK	Karaciğer demir konsantrasyonu
Kİ	Kemik iliği
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NDTD	Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi
NSAİD	Steroid olmayan antiinflamatuvar
NTBI	Transferrine bağlı olmayan demir
OEH	Ortalama eritrosit hacmi
p.o	Ağızdan
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PTH	Parotiroid hormon
RBC	Eritrosit miktarı
s.c	Subkütan
SF	Serum ferritin
sT4	Serbest T4
TI	Talasemi intermedia
TM	Talasemi major
TRIM	Transfüzyon ilişkili immünmodülasyon
TSH	Tiroid stimule edici hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2-1. Ülkemizde beta talasemi major hasta popülasyonu haritası	4
2-2. Hemoglobinin yapısı	5
2-3. Globin zincirleri sentezi	6
2-4. Beta talasemide serbest alfa globin zincirlerinin aşırı üretiminin etkileri	7
2-5. Karaciğer demir birikimi MR görüntüsü	14
2-6. Kalp demir birikimi MR görüntüsü	15
2-7. Deferoksamin şelatörü molekül yapısı ve demir atomu ile olan koordinasyonu	23
2-8. Deferipron şelatörü molekül yapısı ve 3 molekülün demir atomu ile olan koordinasyonu.	25
2-9. Deferasiroks şelatörü molekül yapısı ve 2 molekülün demir atomu ile olan koordinasyonu.	27
4-1. Gruplara göre ferritin değerleri.	46
4-2. Şelatör tedavilerine göre 5 yıllık Karaciğer T2* değerlerindeki değişim	49
4-3. Şelatör tedavilerine göre 5 yıllık Kardiyak T2* değerlerindeki değişim.	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2-1. Beta talasemide hemoglobin özellikleri (>12 ay)	10
2-2. Karaciğer demir birikimi dereceleri	13
2-3. Kalp demir birikimi dereceleri	14
2-4. Demir şelatörlerinin özellikleri	29
2-5. Talasemi majörde splenektomi endikasyonları	31
4-1. Tanımlayıcı özellikler	37
4-2. Hastaların ilaç uyumları	39
4-3. Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarının dağılımı.	40
4-4. Hastalarda şelasyon tedavisine bağlı gözlenen yan etkilerin dağılımı	41
4-5. Şelatör tedavilerine göre hastaların kardiyak demir birikimi değişimleri	43
4-6. Şelatör tedavilerine göre hastaların karaciğer demir birikimi değişimleri	44
4-7. DFX, DFP ve kombine tedavi alan hastaların beş yıllık takipte yıllık ferritin ortanca değerleri	45
4-8. Şelatör tedavilerine göre başlangıca göre ferritin değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.	47
4-9. Hastaların beş yıllık karaciğer (KC) T2* değerlerinin grup içi karşılaştırılması.	48
4-10. Hastaların karaciğer T2* değerleri değişiminin gruplar arası karşılaştırılması.	50
4-11. Şelatör tedavilerine göre 5 yıllık Kardiyak T2* ortanca (min-maks) değerleri.	51
4-12. Hastaların kardiyak T2* değerleri değişiminin gruplar arası karşılaştırılması.	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beta talasemi major, beta globin zincirindeki yapım bozukluğuna bağlı gelişen, hemolitik anemi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Düzenli kan transfüzyonları bu hastalar için hayati öneme sahiptir. Ancak vücudumuzda fazla demirin atılımı için bir mekanizma olmadığı için kan transfüzyonlarına bağlı biriken demir kalpte, karaciğerde, dalakta ve endokrin organlarda çeşitli komplikasyonlara neden olur. Bu toksisitelerden en önemlileri kardiyak ve karaciğer demir birikimidir. Kardiyak demir birikimine bağlı gelişen kalp yetmezliği ve aritmi talasemi hastalarındaki en sık ölüm sebebidir. Vücut demirinin büyük bölümü karaciğerde birikerek hemakromatozis, hepatit ve siroz gelişimine neden olur. Hemosiderozisi önlemek için hastalara demir şelatör tedavileri verilir. Demir şelasyon tedavisinin amacı, demir yükünü, toksik etkisinin olmadığı güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmek ve bu amaca ulaşıncaya kadar aşırı demiri detoksifiye ederek, organizmayı demir toksisitesinden korumaktır. Bu şelatörler deferipron, deferoksamin ve deferasiroks' dur. Bu ilaçlar tek tek kullanılabileceği gibi kombine tedavi olarak da kullanılabilir. Optimal tedavi için artmış demir depolarının uygun değerlendirilmesi önemlidir. Bu amaçla demir birikiminin direkt ve dolaylı göstergelerinden yararlanılır. Serum ferritini vücut demir birikimini izlemede en sık kullanılan dolaylı göstergedir. Ancak, ferritin bir akut faz reaktanı olduğu ve karaciğer hastalıklarında da yükseldiği için vücut demirini göstermede tek başına yeterli değildir. Bu nedenle, vücuttaki demir yükü takibi için kardiyak manyetik rezonans (MR) T2* ve karaciğer MR T2* yöntemleri belirli aralıklarla kullanılmaktadır.

Araştırmamızda 01.01.2010-01.01.2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde takipli olan, beş yıl boyunca aynı şelatör tedaviyi alan talasemi major hastalarında, deferasiroks (DFX), deferipron (DFP) ve kombine (deferoksamin (DFO) + DFP) tedavilerinin karaciğer ve kardiyak demir birikimine olan etkileri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Hastaların verileri hastane elektronik bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları taranarak toplanmıştır. Hastalar kullandıkları şelatör tedavilerine göre gruplara ayrılmış, yaş, cinsiyet, kaç yıldır transfüzyon aldıkları, yıllık ortalama aldıkları transfüzyon miktarları, ilaç dozları

ve yan etkileri, eşlik eden hastalığı, splenektomi olup olmadığı kayıt altına alınarak incelenmiştir. Hastaların beş yıllık süre boyunca serum ferritin düzeyleri, kardiyak MR T2* ve karaciğer MR T2* değerleri incelenerek karşılaştırma yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi Sendromlarının Tanım ve Sınıflaması

Talasemi sendromları, erişkin hemoglobinde bulunan globin zincirinin bozulmuş veya yetersiz yapımı sonucu gelişen inefektif hematopoez ve artmış hemolizle seyreden otozomal resesif geçişli hastalık grubudur. Talasemi ilk defa 1925’de bebeklik döneminde derin anemi ve splenomegali gelişen çocukları tanımlayan pediatrik Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Hastalık daha çok Akdeniz ülkelerinde görünmesine rağmen ilk tanımlandığı yer Amerika Birleşik Devletleri’nin Detroit şehri olmuş ve ilk tarif eden kişinin adını alarak “Cooley anemisi” olarak isimlendirilmiştir (1). 1936’da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelere geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca “thalas = deniz” ve “emia=kan” birleşiminden oluşan “thalassemia” adını vermişlerdir (2). Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı, diğer toplumlarda da bulunduğu tespit edilmiştir.

Talasemi sendromları α ve β talasemi olmak üzere etkilenen globin zincirinin türüne göre sınıflandırılır. Bu iki grup da globin zinciri sentezinin olmaması (α^0 ve β^0) veya azlığına göre (α^+ ve β^+) alt gruplara ayrılır. Klinik bulgularına göre β talasemiler düzenli transfüzyon gerektiren ağır anemi ile seyreden talasemi major (TM) (Cooley Anemisi) düzenli transfüzyon gerektirmeyen orta şiddette bir anemi ile seyreden talasemi intermedia (TI) ve transfüzyon ihtiyacının olmadığı, hafif düzeyde bir anemi ile seyreden β talasemi trait veya sessiz β talasemi taşıyıcılığı şeklinde sınıflandırılırlar (3, 4).

2.2. Dağılım ve Sıklık

Globin zincirindeki azalma veya yokluk ile sonuçlanan 200’den fazla mutasyon vardır. Dünya çapında bilinen talasemilerin %80’ini en yaygın olarak bilinen 20 anormal allel oluşturmaktadır. Dünya nüfusunun %3’ü beta talasemi taşıyıcısı, güneydoğu Asya popülasyonunun %5-10’u da alfa talasemi taşıyıcısıdır (4). Beta talasemi taşıyıcılığının en yüksek olduğu yerler Maldivler (%18), Kıbrıs (%14), Sardinya (%10,3) ve Güney Asya’dır (%3-5) (5). Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı ortalama %2,1’dir (6). Beta talasemi major hasta sıklığı en çok

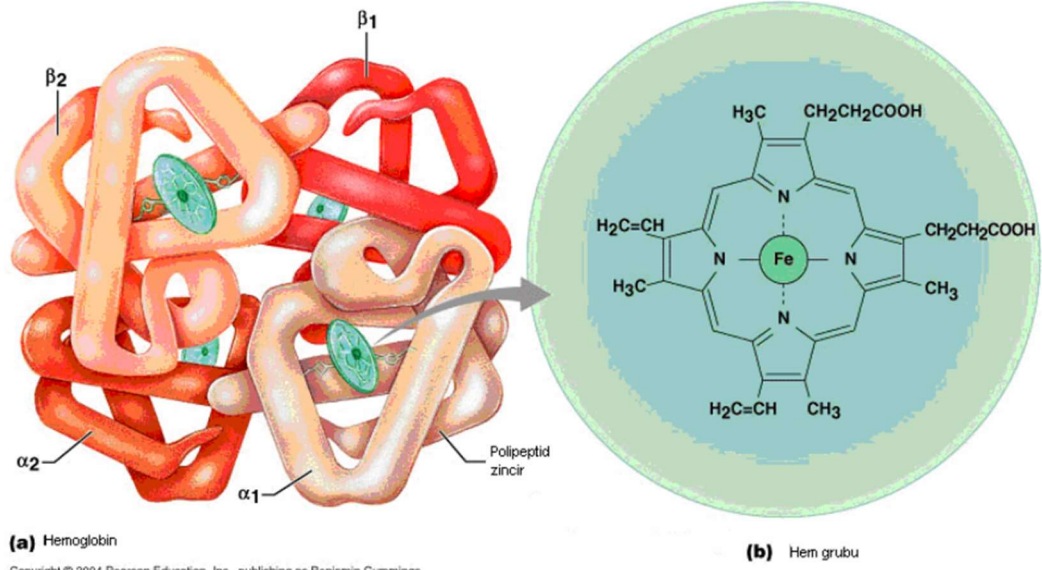
Muğla, Antalya ve Hatay’da görülmektedir (Bkz. Şekil 2-1). Duran Canatan ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık çalışmada, evlilik öncesi tarama programı için başvuran 89.981 kişinin kan örneği incelenmiş ve Antalya’da beta talasemi taşıyıcılığı %6,5, alfa talasemi taşıyıcılığı ise %3,5 olarak bulunmuştur (7).



Şekil 2-1. Ülkemizde beta talasemi major hasta popülasyonu haritası (8).

2.3. Patofizyoloji

Hemoglobin (Hb) kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan, 64400 dalton ağırlığında, hem ve dört globin zincirinin bir araya gelmesinden oluşan bir moleküldür. Hem grubu ile globin zincirleri, birbirlerine kovalent bağlarla bağlanır. Hem; dört pirok halkası ve bir demir (Fe) atomunun birleşmesinden, globin ise, iki farklı globin çiftinin bir araya gelmesinden oluşur (9) (Şekil 2-2).

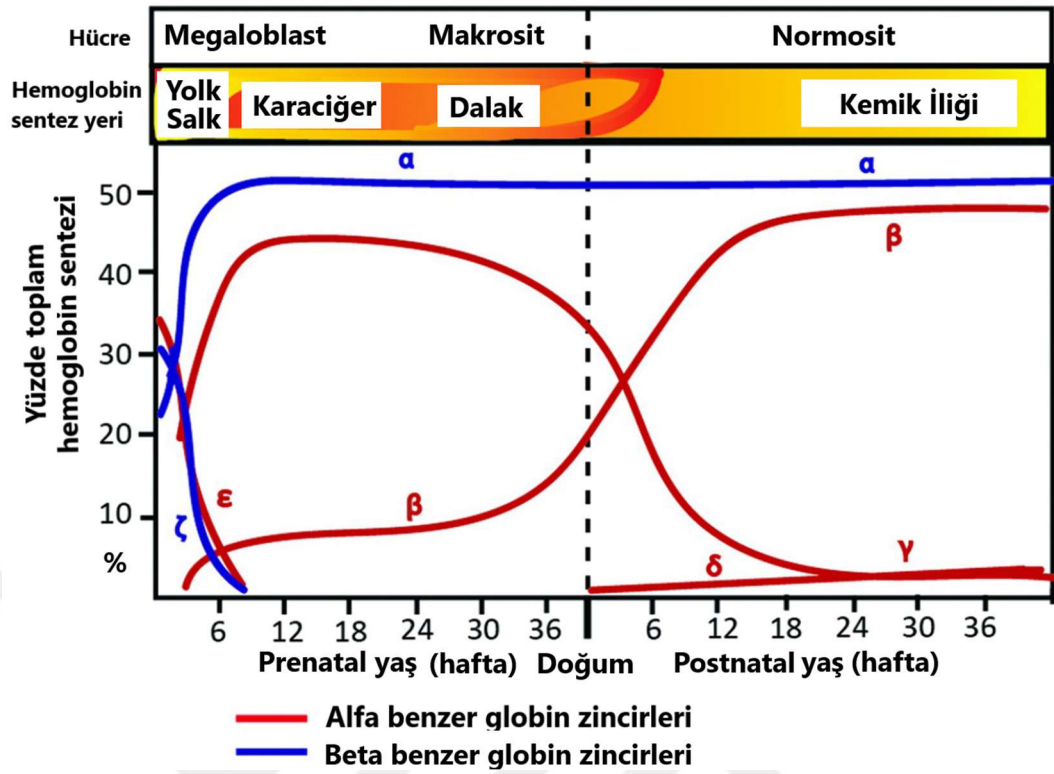


Şekil 2-2. Hemoglobinin yapısı

Hemoglobin yapım yerlerine ve içerdikleri globin çeşitlerine göre isimlendirilir. İntrauterin dönemde gestasyonun 2-8. haftaları arasında yolk sakta üretilen embriyonik hemoglobinler hakimdir. Bunlar; 2 zeta 2 epsilon zinciri içeren Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$), 2 alfa 2 epsilon zinciri içeren Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) ve 2 zeta 2 gama zinciri içeren Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)'dır.

Gestasyonun 8. haftasından sonra fetal karaciğerde üretilen fetal hemoglobin olarak adlandırılan, 2 alfa 2 gama zinciri içeren HbF ($\alpha_2\gamma_2$) fetüs dolaşımında artmaya başlar. HbF gestasyonun 24. haftasına kadar tüm hemoglobinlerin %90'ını oluşturur.

Gestasyonun 24. haftasından itibaren hematopoez kemik iliği (Kİ) ve bir miktar dalakta yapılmaya başlanır. Bu dönemde üretilmeye başlanan ve yaşam boyu dolaşımda hâkim olacak olan erişkin tipi hemoglobinler ise HbA ve HbA2 dir. HbA ($\alpha_2\beta_2$) 2 alfa ve 2 beta zincirinden oluşur, doğumda total hemoglobinlerin %30'unu oluşturur ve artarak 6-12. aylarda erişkin seviyesindeki düzeyi olan %95'in üzerine çıkar. HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ise 2 alfa 2 delta zincirinden oluşur. HbA2 doğumda <%1 iken artarak 12.ay civarında erişkin düzeyi olan %2,0-3,4'e ulaşır. Yaşam boyu HbA/HbA2 oranı 30:1 olarak devam eder (10) (Şekil 2-3).

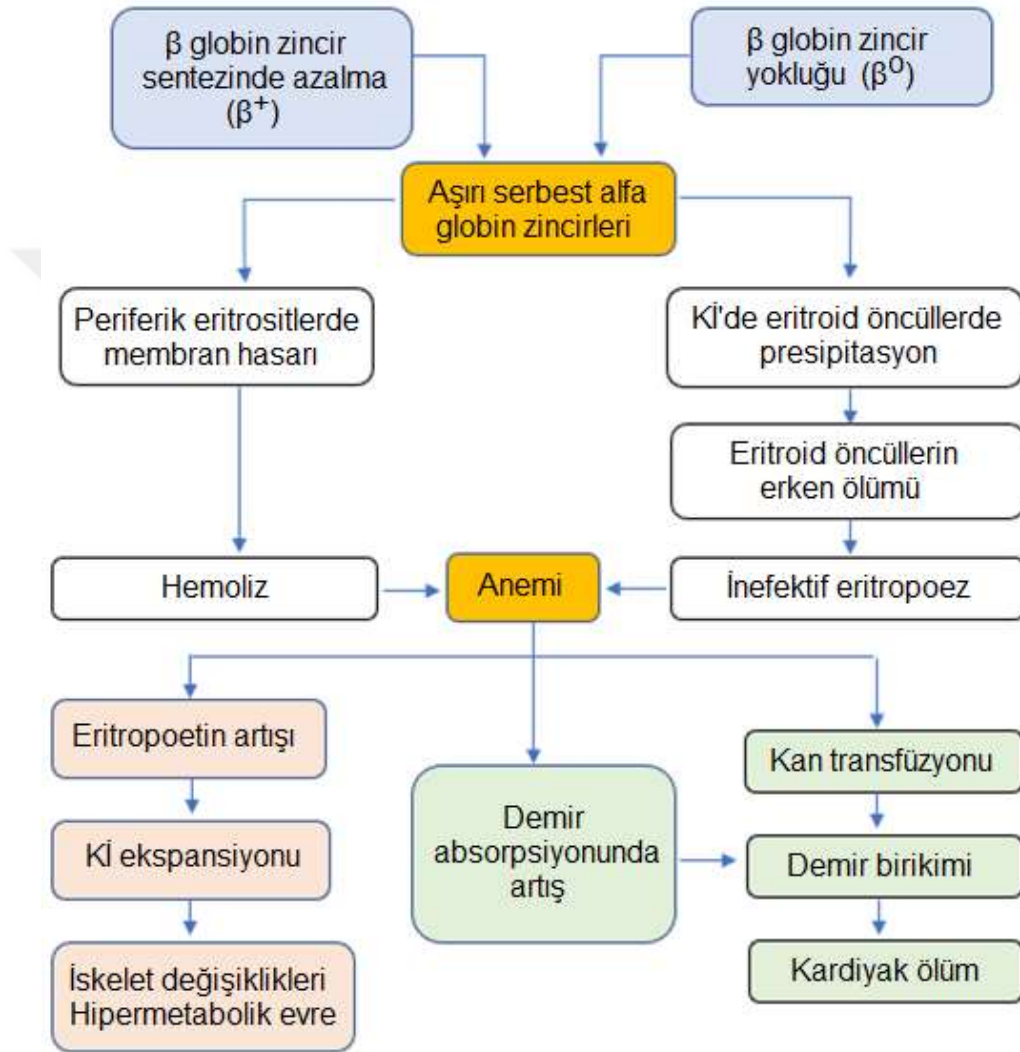


Şekil 2-3. Globin zincirleri sentezi (11).

Hemoglobin üretimindeki tüm bu değişim basamakları alfa ve beta genlerinin bulunduğu kromozomlar tarafından koordine edilir. Globin zincir genleri iki farklı gen ailesine mensuptur. β zincir ailesi genleri 11. kromozom (11p) üzerinde bulunur, alfa zincir ailesinden sorumlu genler 16. kromozomun kısa kolu (16p13.3) üzerinde bulunur. Globin zincirleri doğru yapıda ve sayısal olarak alfa zincirlerinin beta zincirleri ile birebir eşleşebileceği şekilde olmalıdır. Mutasyonlar sonucu globin zincirlerinden birinin azalması veya yokluğu, diğerinin artması ile sonuçlanarak hemoglobinin yapısının bozulmasına yol açar. Beta globin zincirlerinin azalması veya yokluğu beta talasemi, alfa globin zincirlerinin defektif yapımı veya yapılmaması alfa talasemiye neden olur (12).

Beta talasemi major de uygun ve yeterli beta globin zincirinin yapılamaması sonucu, postnatal dönemde önem kazanan HbA'nın az olmasına yol açar (inefektif eritropoez). Aynı zamanda beta globin zincirinin azalmasına sekonder alfa globin zincirinde artma olur. Artan alfa globin zincirleri, eritrositlerin içinde inklüzyon cisimciği olarak görülen alfa tetramerlerini oluşturur. Bu tetramerler stabil

olmadıkları için oksidatif hasara yol açarak ve eritrosit içinde çökelerek hücre zarında hasara yol açar. Hücre zarı hasarlanmış eritrositler dalaktan geçerken kolaylıkla yıkılır (ekstravasküler hemoliz). İnefektif eritropoez ve ekstravasküler hemoliz sonucu anemi gelişir (13).



Şekil 2-4. Beta talasemide serbest alfa globin zincirlerinin aşırı üretiminin etkileri (5).

2.4. Klinik Bulgular

2.4.1. Alfa talasemide klinik bulgular

a) Sessiz Taşıyıcı ($-\alpha/\alpha\alpha$)

Tek bir α -globin gen delesyonundan kaynaklanır, α globin zincir sentezindeki azalma güçlkle saptanır. Yalnızca bir allel etkilendiğinde (heterozigot form) alfa+-talasemi ($-\alpha/\alpha\alpha$) fenotipi oluşur. Tümüyle asemptomatiktir veya hafif mikrositoz ve hipokromi vardır ancak Hb elektroforezi normaldir (HbA2 normal veya düşük, HbF normal).

b) Ağır Alfa-Talasemi Taşıyıcılığı ($-\alpha/-\alpha$ veya $-/-\alpha\alpha$)

Alfa⁰-talasemi aynı kromozomdaki veya iki kromozomun her birindeki iki α -globin geninin delesyonunu ($-\alpha/-\alpha$ veya $-/-\alpha\alpha$) içerir. Her iki genetik örnek klinik olarak birbirine benzer. Hafif anemi, mikrositoz ve hipokromi görülür.

c) Hemoglobin H (HbH) Hastalığı ($-\alpha/--$)

Orta-ağır hemolitik anemiye yol açan klinik olarak çok değişken bir grup hastalıktır. Bazı hastalarda hiç transfüzyon gereksinimi olmazken (Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi; NTDT), bazılarında aralıklı hatta düzenli transfüzyon gerekebilir (Transfüzyona bağımlı talasemi). HbH hastalığının en sık nedeni 3 alfa globin genindeki delesyondur ($-\alpha/--$). Orta-Ağır hipokrom mikrositer hemolitik anemi, hafif sarılık, hepatosplenomegali beklenen bulgulardır.

d) Hemoglobin Barts (Hidrops Fetalis) ($--/--$)

Alfa geni hiç yoktur. İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal hemoglobin sentezi yoktur. Ciddi anemi, yaygın ödem, asit, belirgin hepatosplenomegali, iskelet ve kardiyovasküler anomaliler, hidrops fetalis sonucu ya intrauterin dönemde ya da doğduktan kısa süre sonra ölürlere (14).

2.4.2. Beta talasemide klinik bulgular

a) Beta talasemi minör (Beta talasemi taşıyıcı)

Normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Taşıyıcılar genellikle hasta bir çocuğun ebeveynlerinin araştırılması veya ülkemizde evlilik öncesi tarama programı ile tespit edilirler. Olguların periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücre, bazofilik noktalanma olabilir. Hb düzeyi genellikle 9–11 g/dl, ortalama eritrosit hacmi (OEH) 50–70 fL arasındadır. Hb elektroforezinde HbA2 ve HbF artmıştır (9, 15). Hemogramdaki parametreleri demir eksikliği anemisi ile karışabilir, bu nedenle ayırımı yapmak için Mentzer indexi kullanılabilir. Mentzer indeksi'nin ortalama eritrosit hacminin (OEH), eritrosit miktarına (RBC) oranı ile hesaplanır. Mentzer indeksinin >13 olduğu durumlar demir eksikliği anemisi, <13 olduğu durumlar ise talasemi taşıyıcılığı lehine yorumlanmalıdır (16).

b) Beta talasemi intermedia

Talasemi intermedia klinik olarak talasemi minör kadar hafif veya TM kadar şiddetli olmayan beta-talasemik hastaları tanımlar (17). Kliniğinin hafif hemolitik anemiden şiddetli hemolitik anemi bulguları arasında değişiklik göstermesi genetik mutasyonlarının heterojenitesi ile ilişkilidir. Hastaların bazıları hemoglobin düzeyi 7-11 g/dL ile seyreder ve ihtiyaç durumlarında kan transfüzyonu alır, bazı TI hastalarının ise 2-6 yaşları arasında başlayan şiddetli anemi nedeni ile düzenli kan transfüzyonu ihtiyaçları olur (16, 18-20).

Çocukluk çağında veya sonrasında TI solukluk, sarılık, anemi, splenomegali, bacak ülserleri veya iskelet deformiteleri ile kendini gösterebilir. Periferik yaymada hipokromik mikrositer anemi, anizopoikilositoz, hedef hücre, bazofilik noktalanma ve çekirdekli eritrositler görülebilir. Serum demir, serum ferritin ve transferrin doygunluğu artabilir. Hb elektroforezinde; HbA %80'e kadar artmış, HbA2 normal veya %7'ye kadar artmış, HbF %10'dan fazla olarak görülür.

Talasemi intermedia ve TM arasındaki ayırıcı tanı önemlidir çünkü TI'lı hastaların yönetiminde ilk adım genellikle transfüzyon değildir, ancak TM yönetiminin ilk tercihi kan transfüzyonudur (21).

c) Beta talasemi major (Cooley anemisi)

Ağır anemi ile seyreden TM'un tanısı genellikle 6.ay ile 2 yaş arasında konulur. Postnatal 3.aydan sonra gama globin yapımının durup, beta globin yapımının aktif duruma gelmesi gereken dönemde, beta globin yapımı olmadığı için anemi belirginleşir ve hemoglobin transfüzyon gerektirecek düzeylere düşer. Transfüzyon başlamadan önceki hemoglobin elektroforezinde, genotipine bağlı olarak HbF %20-80, HbA2 %2-7, HbA %0-80 düzeylerindedir. Splenomegali ve inefektif eritropoez nedeni ile retikulosit genellikle >%1'dir. Ortalama eritrosit hacmi oldukça düşüktür (OEH: 50-60 μm^3). Splenomegali gelişmeden önce artmış hematopoez göstergesi olarak trombosit ve beyaz küre sayısında artış gözlenir. Serum demir ve ferritin seviyesi yaşa göre artmıştır. Transferrin saturasyonu >%80'dir (22). İnefektif eritropoez ve hemoliz sonucu anemi gelişir. Anemi nedeni ile gastrointestinal demir emilimi ve eritropoetin artar. Eritropoetin artışı, kemik iliğinin masif genişlemesine yol açar. Hastalarda inefektif eritropoez göstergesi olarak büyüme gelişme geriliği, kemik deformiteleri (maksillar hiperplazi, basık burun kökü, frontal kabarıklık), hepatosplenomegali görülür (4).

Çizelge 2-1 Beta talasemide hemoglobin özellikleri (>12 ay) (23).

Hb tipi	Normal	Talasemi sendromları		Taşıyıcı
		Homozigot β^0 talasemi	Homozigot β^+ veya compound heterozigot β^+/β^0 talasemi	β talasemi minor
HbA	%96-98	0	%10-30	%92-95
HbF	<%1	%95-98	%70-90	%0,5-4
HbA2	%2-3	%2-5	%2-5	>%3,5

2.5. Demir Metabolizması

Sağlıklı bir insanda vücuttaki toplam demir miktarı 3-4 gramdır. Bu demirin %20-25 kadarı hemosiderin ve ferritin kompleksleri şeklinde karaciğerde depolanır, %60-70 kadarı eritrositlerde hemoglobinin yapısında bulunurken az bir

kısmı da transferrine bağı olarak plazmada dolaşır (24, 25). Geriye kalan kısmı demir içeren enzimlerde, myoglobinde ve sitokromlarda bulunur (26). Gıdalar ile alınan demirin günlük 1-2 mg kadarı duodenum ve jejunumun üst kısmından aktif transport ile emilir. Demir kaybı ise mensturasyon, bağırsak hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, safra ve idrar yoluyla olmaktadır (25, 27). Bu nedenle, denge durumunda vücut demir düzeyleri 3-4 gramlık sabit bir değerde kalır (28).

2.5.1. Demir Toksisitesi

Demir oldukça reaktif bir elementtir, Fe^{+3} ve Fe^{+2} formları arasında kolaylıkla değişir. Bu işlemler elektron kaybı veya kazancı ile sonlanır ve zararlı serbest radikallerin (çiftleşmemiş elektronlardan oluşan atom veya moleküller) oluşumuna yol açar. Oluşan serbest radikaller lipid membranlara, organellere ve deoksiribonükleik asite (DNA) zarar verebilir, hücre ölümüne neden olur ve fibrozis gelişir. Aynı zamanda serbest demir enfeksiyonlar ve kanser gelişme riskini de artırır (5).

2.5.2. Talasemi Hastalarında Demir Yüğü

Vücudumuzda fazla demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma yoktur. Talasemi major hastalarında artmış gastrointestinal demir emilimi ve düzenli kan transfüzyonları nedeni ile demir birikimi gelişir. Talasemi majörde önerilen kan transfüzyon şemasına göre 100-200 ml/kg/yıl eritrosit süspansiyonu (ES) verilir. Hazırlanan eritrosit süspansiyonlarının hematokrit değerlerinin farklı olması nedeni ile 1 ml'si için mg demir miktarı; transfüze edilen kan ürününün hematokrit değeri x1,16 formülü ile hesaplanır. Hematokrit değeri %70 olan bir ES'nun 1 ml'sinde 0,81 mg demir bulunur. Kabaca her bir ünite eritrosit süspansiyonunda ortalama 200 mg demir bulunmaktadır. Bu durum olgularda 116-232 mg/kg/yıl demir birikimine yol açar (5). Transfüzyonlarla kazanılan demir ilk olarak kemik iliğı ve retiküloendotelyal sistem (karaciğer ve dalak) makrofajları tarafından depolanır. Retiküloendotelyal sistemin 10-15 gram civarında olan depolama kapasitesi aşılnca demir, makrofajlardan plazma transferrinine verilir ve oradan da parankimal hücrelere girerek doku hasarına neden olur. Aşırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolmakta ve transferrine bağı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) oluşmaktadır.

Parankimal hücrelerdeki demir (labil demir havuzu) artınca, bir korunma mekanizması olarak, transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak transferrine bağlı olmayan serbest demirin (NTBI) hücrelere girişi, üstelik transferrin demirinden çok daha hızlı olarak devam eder. Böylece labil demir havuzunun kontrol edilemez genişlemesi, oksiradikal oluşumunu başlatarak demir toksisitesine neden olur (29).

2.6. Demir yükünün takibi

Talasemi major hastalarını fazla demirin toksisitesinden korumak için şelasyon tedavisi verilir. Şelasyon tedavisinin en uygun şekilde devam ettirilebilmesi için vücut demir yükünün doğrulukla saptanması gerekir. Serum ferritin düzeyi takibi, karaciğer biyopsisi ile karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ölçümü, kardiyak ve karaciğer MR T2*, SQUID kullanılan yöntemlerdir.

2.6.1. Serum Ferritin Düzeyi Takibi

Vücut depo demiri takip etmede en yaygın kullanılan, non invazif, ucuz, kolay uygulanabilir, morbidite ve mortalite ile korelasyon gösteren yöntemdir. Seri serum ferritin ölçümleri vücut depo demiri ve şelasyon etkinliği hakkında yol göstericidir (30, 31). Ancak bir akut faz reaktanı olan ferritin enflamatuvar olaylar, maligniteler, karaciğer hastalıklarında da yükselebilir. Ayrıca C vitamini eksikliğinde de ferritin düzeyi düşük çıkabilmektedir (32). Serum ferritin düzeyi ile karaciğer demir birikimi arasında korelasyon olduğu (33), fakat kalpteki demir yükü ile arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (34, 35).

2.6.2. Karaciğer biyopsisi ile KDK hesaplanması

Vücut demir yükünü belirlemede karaciğer (KC) biyopsisi ile kantitatif demir ölçümü altın standarttır. KDK değeri 1,8 mg/g kuru ağırlığa kadar normal iken 7 mg/g kuru ağırlığa kadar belirgin bir yan etki gözlenmeyebilir. Sürekli yüksek KDK değerleri (>15- 20 mg/g kuru ağırlık) kötü prognoz ve karaciğer fibrozisine ilerleme ile ilişkilidir. İnvazif bir ölçüm olmasına rağmen deneyimli kişiler ile yapıldığında komplikasyon oranı düşüktür (36). KDK total vücut demirini hesaplamada kullanılan en geçerli yöntemdir ve aşağıdaki formül ile hesaplanır (33).

$$\text{Total vücut demiri} = 10,6 \times \text{KDK (mg/g kuru ağırlık)}$$

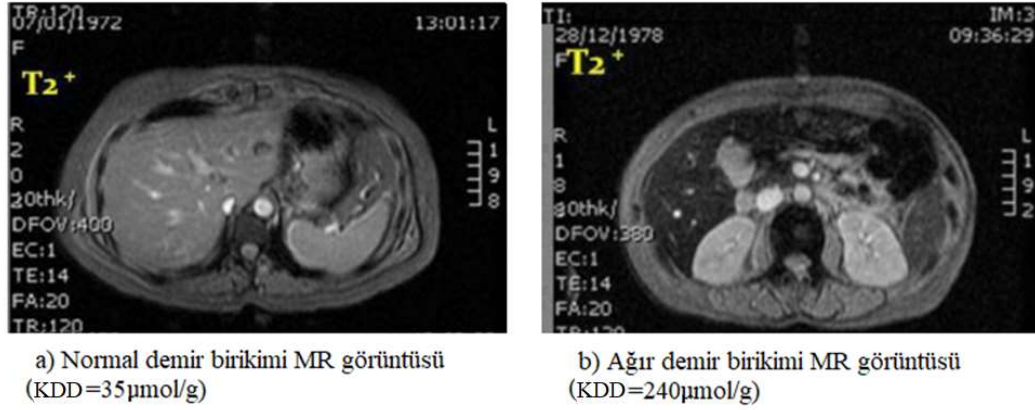
2.6.3. Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI)

Karaciğer MRI, karaciğer demir yükünü göstermede non invazif etkili bir yöntemdir (37). Bu yöntemle tespit edilen karaciğer demir yükü, invazif ama altın standart bir yöntem olan karaciğer biyopsisi ile korelasyon göstermektedir (38, 39). Dokulardaki demir, MRI ile ölçülen T2-star (T2*) relaksasyon zamanını kısaltarak demir varlığında dokuların daha koyu görüntü vermesini sağlar. T2* değerinin azalması karaciğer demir yükünün arttığını gösterir. Buna göre karaciğer demir birikim dereceleri Çizelge 2-2'deki gibi sınıflandırılmıştır.

Çizelge 2-2 Karaciğer demir birikimi dereceleri (40).

T2* değeri	Karaciğer demir birikimi	Birikim derecesi
>6.3 msn	<2 mg/g (kuru ağırlık)	Normal
2,7-6,3 msn	2-5 mg/g (kuru ağırlık)	Hafif
1,4-2,7 msn	5-10 mg/g (kuru ağırlık)	Orta
<1,4 msn	>10 mg/g (kuru ağırlık)	Ağır

Karaciğer MRI, 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla gösteren standardize bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Çocuklarda MR çekilirken karşılaşılan uyumsuzluklar nedeni ile 10 yaş üzeri hastalarda kullanımı önerilmektedir (41).



Şekil 2-5. Karaciğer demir birikimi MR görüntüsü (42).

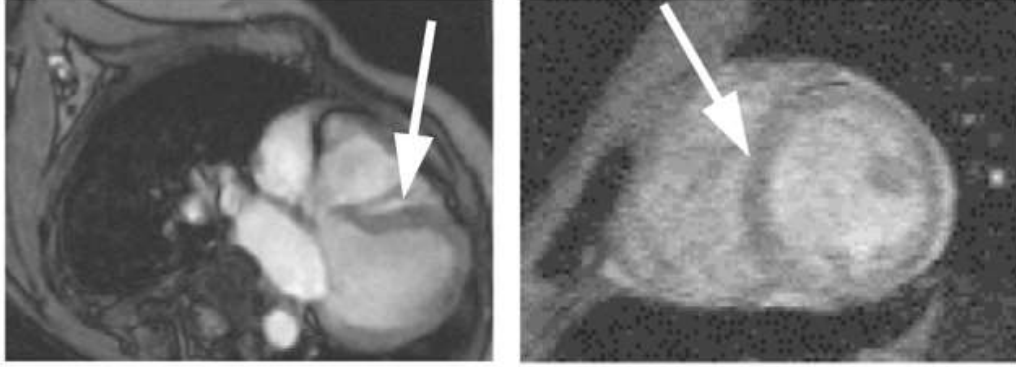
2.6.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Talasemi major hastalarında en sık ölüm sebebi kardiyak demir yüküne bağlı kalp yetmezliği ve aritmi olduğu için kardiyak demir yükünün doğru tespit edilmesi hem prognoz hem de tedavi düzenlenmesi açısından önemlidir (43). Serum ferritin düzeyi ile kalp demir birikimi arasında tam korelasyon gösterilemediği ve kardiyak biyopsi imkânı da olmadığı için, kardiyak MRI kardiyak demir yükünü belirlemede altın standarttır (44, 45). Kardiyak MRI T2* değerleri Amerika, Avrupa ve Asya’da uluslararası 5 merkezde yapılan çalışmayla, kalp yetmezliğinden hayatını kaybeden 12 talasemi major hastasının postmortem kardiyak kuru demir konsantrasyonu ile kalibre edilmiştir (46). Kardiyak T2* değerleri ve gösterdiği demir yükü Çizelge 2-3’de gösterilmiştir.

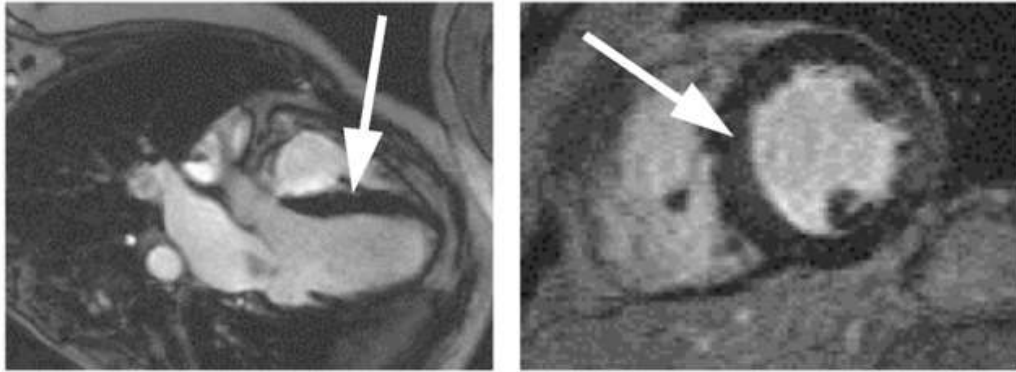
Çizelge 2-3 Kalp demir birikimi dereceleri (47).

T2* değeri	Birikim derecesi
>20 msn	Normal
14-20 msn	Hafif
10-14 msn	Orta
<10 msn	Ağır

a) Normal demir birikimi MR görüntüsü



b) Ağır demir birikimi MR görüntüsü



Şekil 2-6. Kalp demir birikimi MR görüntüsü (48)

2.6.5. SQUID

SQUID (superconducting quantum interference device) KDK ile orantılı olan karaciğer paramanyetikliğini ölçer (30). Bu yöntemde çok pahalı olan helyum gazı kullanılır. Ölçümün fiziksel temeli, depolanan demirin ferritin ve hemosiderin formunda bir ferrik bileşen olarak bulunmasına dayanmaktadır. Noninvazif ve başarılı bir teknik olsa da yöntemin çok pahalı olmasından dolayı kullanımı dünyada sadece birkaç merkezde vardır (49).

2.7. Beta Talasemi Major Komplikasyonları

2.7.1. Hematolojik Komplikasyonlar

Artmış eritrosit yıkımına ve eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoez nedeniyle dalakta retiküloendotelyal hiperplazi gelişir (50). Ekstravasküler hemolize bağlı olarak boyutları artan dalak, eritrositlerle beraber

başka kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm denir (51). Splenektomi sonrası Hb düşüklüğü ve transfüzyon sıklığı azalmaktadır (52, 53).

Ayrıca talasemi major hastalarında kronik bir hiperkoagülabilitenin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Birçok olguda iskemik ataklar, tekrarlayan arteriyel oklüzyon, pulmoner emboli ve venöz tromboemboliler saptanmıştır (54, 55). Düzenli transfüzyon almayan, Hb <9 gr/dl olan, splenektomili ve kadın hastalarda tromboza daha sık rastlanmıştır (56, 57).

Talasemi majorlu hastalarda genellikle 6 ay – 2 yaş arasında transfüzyon ihtiyacı başlar. Düzenli aralıklarla alınan transfüzyonlar sonucunda hastalarda alloimmünizasyon meydana gelebilmektedir. Splenektomi yapılan ve donör ile alıcı arasında etnik farklılıklar olan hastalarda alloimmünizasyon oranı daha yüksek bulunmuştur (58).

2.7.2. Kardiyak Komplikasyonlar

Demir yüküne bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlar talasemi major hastalarında en yaygın ölüm sebebidir (59). Kalpteki demir birikimi esas olarak ventrikülde olmakla birlikte miktar olarak en çok epikardiyumdadır (60). Demir aynı zamanda atriyumda birikerek genişlemeye sebep olabilir. Vücuttaki demir düzeyi hemosiderin/ferritin depolarını ve transferrin bağlama kapasitesini aşınca hücre içine girerek hidroksil radikallerinin oluşturarak apoptozis ve fibrozis gelişimine neden olur (61). Ayrıca serbest demir kalsiyum-ryanodin kanallarından kalsiyum akışına neden olarak myokard kontraktilitesini bozup kalp yetmezliğine yol açar (62). Sonuç olarak myokardiyal fibrozis ve kalsiyum akışındaki bozukluklar aritmilere de zemin hazırlar (43).

Aritmilerden genellikle supraventriküler aritmiler görülmekle birlikte antiaritmik tedavi verilmesini gerektirecek ventriküler aritmiler de olabilir. Bu bozukluklar ilerleyerek hayati tehlike yaratan atriyal fibrilasyona yol açabilir. Atriyal fibrilasyon talasemi majorlu hastalarda en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur (33). Hastaların kardiyak durumunu belirlemek ve tedavisini düzenlemek için düzenli aralıklarla elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi

(EKO), 24 saatlik EKG monitorizasyonu, mümkünse kardiyak MR ile değerlendirmelerinin yapılması gerekir.

2.7.3. Endokrin Komplikasyonlar

Demir birikimine bağlı gelişen endokrin komplikasyonlar, şelasyon tedaviler öncesinde daha yaygın olarak görülmekteydi. Hayatta olup 30 yaş üzeri olan talasemi major hastalarının, hayatlarının ilk dekatlarında maruz kaldıkları demir yükünden dolayı bazı endokrin hastalıkları vardır (63). Ön hipofiz bezi az miktardaki demir birikimine duyarlı olduğu için hastalar çocukluk döneminde etkilenmeye başlar (64).

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH):

HH talasemi majorlu hastalarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Erken yaşlarda hipofiz bezinde ve gonadlardaki demir birikimi nedeni ile gelişir. Hipotalamik-hipofiz-gonadal aks aktif olmadığı için puberte öncesinde tanı konması mümkün değildir. Erkeklerde gecikmiş, gelişmemiş veya durmuş pubertal seksüel gelişme; erişkin dönemlerinde azalmış libido, erektile disfonksiyon, bozulmuş spermatogenez şeklinde bulgu verir. Azalmış testesteron ve gonadotropinler tanıyı destekler (65). Kadınlarda gecikmiş puberte, sekonder seks karakter gelişimin olmaması ile bulgu verir. Azalmış gonadotropinler ve seks hormonları ile tanı konur. Tedavide hormon replasman tedavisi uygulanır. Bozulmuş fertilizasyonu olan hastalar için yardımcı üreme teknikleri kullanılır. Düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alan hastalarda HH görülme sıklığı azalmaktadır (66).

Hipotiroidizm:

Genellikle ikinci dekatta, anemisi ağır seyreden ve demir yükü fazla olan hastalarda, tiroid bezinde demir birikimine bağlı görülür. Düzenli transfüzyon ve uygun şelasyon tedavisi alan hastalarda hipotiroidi sıklığı düşüktür. Görülme sıklığı %6-16'dır (67). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (68). Orta-ağır hipotiroidide konstipasyon, kilo artışı, büyüme geriliği, konstipasyon, okul performansında gerileme, perikardiyal effüzyon, kalp yetmezliği görülebilir. On iki yaşından itibaren yıllık

tiroid fonksiyonlarının izlenmesi önerilir. Serbest T4 (sT4) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) bakılması gereken anahtar parametrelerdir. Hipotroidizm hastaların yüksek TSH, düşük sT4 değerleri ile tanınır (69). Tiroid fonksiyon testi bozukluğu olan hastalar erken dönemde yoğun şelasyon tedavisiyle geri döndürülebilir. Organ yetmezliklerinin şiddetine göre tedaviye cevap oranı değişmektedir (70).

Hipoparatiroidizm:

Talasemi major hastalarında daha az sıklıkta görülen bir endokrin bozukluktur (5). Parestezi, tetani bulgusu (Chvostek ve Trousseau) ve uzamış QT görülebilir. Serumda hipokalsemi, hiperfosfatemi, azalmış paratiroid hormon (PTH) ve 1,25 dihidroksi kalsiferol gözlenir. Tedavide kalsiyum ve vitamin D replasmanı yapılır. Eğer hiperfosfatemi devam ederse fosfat bağlayıcı ajanlar kullanılabilir (12).

Diabetes Mellitus (DM):

Uygun şelasyon yapılmayan hastalarda bozulmuş glikoz toleransı ve DM sık görülen komplikasyonlardandır.

İlk hasar insülin yapma azlığından çok demir ile ilişkili insülin direncidir. Bunu takiben demir birikiminden kaynaklanan direk toksik hasarın sonucu olarak pankreatik beta hücre hasarı gerçekleşir (71). Hem karaciğer hem pankreatik beta hücre siderozisi ve glikoz toksisitesi glikoz toleransını bozmaktadır (72). Glikoz normalliklerinin erken tanınması önemli olduğu için ihtiyaç duyulduğunda her hastada glikoz tolerans testi yapılmalıdır (71). Talasemik DM hastalarında glisemik kontrolün takibi genel popülasyondan farklı değildir (72, 73). Ancak, TM’de inefektif eritropoez, eritrosit ömrü kısa ve sık kan transfüzyonları olduğu için 3 aylık kan şekeri düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c güvenilir değildir. Bunun yerine aylık fruktozamin değerlendirmesi yapılır (73).

Ancak düzenli transfüzyon ve şelasyon alan hastalarda da görülmesi DM gelişmesinde ek faktörlerin de yer aldığını düşündürür. Bu faktörler; çinko eksikliği, kronik anemi, demir hasarına kişisel yatkınlık, demire bağımlı protokollajen prolin hidroksilaz enziminin aktivitesinde artışa ikincil kollajen birikiminde artış ve pankreas mikrosirkülasyonunun bozulmasıdır (72, 74, 75).

Adrenal Yetmezlik:

Talasemi olgularında %0-45 gibi değişen oranlarda biyokimyasal adrenal yetmezlik olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir, ancak klinik adrenal yetmezlik krizi çok nadirdir (76). Hafif adrenal fonksiyon bozukluk bulguları kas güçsüzlüğü, artralji ve kilo kaybı, talaseminin kronik anemi bulguları ile karışabileceği için dikkatli sorgulanmalıdır. Hayati tehlikesi olan akut adrenal yetmezlik riski nedeni ile yetişkinlerde yıllık bazal adrenocorticotropin hormon (ACTH) ve kortizol değerleri kontrol edilmelidir (77).

2.7.4. İskelet Sistemi Bulguları

Osteopeni ve osteoporoz artmış kemik fraktürü riskiyle beraber TM hastalarının hayat kalitelerini etkileyen, %40-50'sinde görülen bir komplikasyondur (78). İlerleyici kemik iliği genişlemesine ve inefektif hematopoeze bağlı olarak gelişen kemik bozulmasına ek olarak TM hastalarında kemik yıkımına neden olan bazı genetik ve edinsel faktörler vardır (79). Hem erkeklerde hem de kadınlarda seksüel hormonlar, osteoklastik aktiviteden koruyucu olan osteoblastların gelişmesinde önemli rol oynadığı için hipogonadizm bir risk faktörüdür. Geçmişte hastaların DFO almış olmaları da osteoporoz/osteopeni için risk faktörüdür, çünkü DFO, DNA sentezini bloke ederek osteoblast ve fibroblast proliferasyonunu durdurur (12). Hastalıktan dolayı azalmış fiziksel aktivite, D vitamin yetersizliği de kemik dansitesini negatif etkiler (5). Osteoporozlu TM hastalarında yapılmış çalışmalarda artmış osteoklast aktivitesi, azalmış osteoblast aktivitesini gösteren biyokimyasal belirteçler gösterilmiştir (80-82).

Tanıda kemik mineral yoğunluğunu (BMD) gösteren dual enerji x-ışını absorpsiyometri (DEXA) altın standarttır. BMD ölçümünde T skorunun >-1 olması normal, -1 ve $-2,5$ arasında olması osteopeni, $-2,5$ altında olması osteoporoz olarak adlandırılır. Osteoporoz TM hastalarında morbiditenin önemli bir nedeni olduğundan erken tanı için adolesan dönemden itibaren yıllık DEXA ile BMD ölçümü yapılmalıdır (5).

2.7.5. Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Karaciğer dolaşımında transferrine bağlı olmayan demir türleri için en önemli hedef ve ana depolama organıdır. Hepatit B ve Hepatit C virüsleri, koruyucu önlemler ile yeni olgu sayısında azalma görülmekle birlikte halen TM hastaları için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (83). Kronik karaciğer hastalığının ana riski siroz ve onun neden olduğu hepatoselüler karsinomdur (HK) (84).

Transfüzyonlara bağlı vücutta biriken fazla demir başlangıçta Kupffer hücrelerinde birikir. Ancak depolama kapasitesini aşan demir hepatik parankim hücrelerine taşar, fibrozise ve siroza neden olur (85). TM hastalarında karaciğerde demir birikimi olması nedeniyle kronik hepatit C enfeksiyonu daha ağır seyreder. Ayrıca hepatit C virüsü (HCV) tedavisinde kullanılan ribavirin hemoliz yaptığı için TM hastalarındaki anemiye derinleştirerek transfüzyon ihtiyacını artırır (12). Bu nedenle HCV enfeksiyonu olan talasemi hastalarında demir birikimi kontrolü daha da etkin yapılmaya çalışılmalıdır (5). Hepatit B virüsü (HBV) de HCV gibi transfüzyonla bulaştığı için TM hastaları risk altındadır. Bu yüzden TM tanısı konulan bir hasta hemen HBV açısından tetkik edilmeli ve aşıları değilse aşılması başlatılmalıdır.

Karaciğer demir birikimi seri ferritin ölçümleri ve non invazif yöntem olan karaciğer MR ile düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hepatik yetmezlik düşünülen olgularda serum transaminazları, batın USG, MR ile yeterli bilgi elde edilemezse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

2.7.6. Enfeksiyonlar

TM hastalarında 2000 yılından önce enfeksiyon ve buna bağlı komplikasyonlar en sık ikinci ölüm sebebiydi (46). Transfüzyona bağımlı olan TM hastalarında allojenik eritrosit süspansiyonu, transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonların geçiş riski için doğrudan (86) ve transfüzyon ilişkili immün modülasyon (TRIM) (87) için riskler içerir. Hastalığın inefektif eritropoez, hemoliz ve anemi gibi altta yatan patofizyolojik mekanizmaları da immün sistem üzerine olumsuz etkilerde bulunarak enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir (88). Ayrıca demir şelasyon tedavisi, splenektomi, santral venöz kateterler ve kök hücre nakli gibi diğer terapötik

yaklaşımlar morbidite ve mortalite ile sonuçlanan enfeksiyon komplikasyonlarına yol açabilirler (5). Splenektomi sonrası en sık görülen enfeksiyonlar; S. Pneumonia, H.İnfluenza tip B ve N Meningitis'in neden olduğu fulminan sepsis, menenjit ve pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Splenektomi sonrası bu enfeksiyonların riski normal popülasyona göre 50 kat artmıştır (89). Ayrıca Yersinia enterocolitica bağışıklığı normal olan bireylerde patojenitesi düşük olup gastrointestinal sistem ile sınırlıdır. Fazla miktarda kullanılabilir demir ve DFO şelasyon uygulaması Y. Enterocolitica'nın virulansını artırır. Y. enterocolitica septisemisinin özellikle batılı ülkelere TM hastalarında yaygın bir enfeksiyöz risk olduğu gösterilmiştir (90). Uzak doğudaki TM hastalarında ise ciddi bakteriyel enfeksiyonların en önemli nedeni olarak Klebsiella türleri tespit edilmiştir (91).

2.8. Talasemi Majorda Tedavi Yöntemleri

2.8.1. Transfüzyon Tedavisi

Transfüzyon tedavisinin amacı; anemiye önlemek ve yeterli Hb düzeyi ile inefektif eritropoezi baskılamaktır. İnektif eritropoez baskılanarak buna bağlı oluşan anemi, ekstrasmedüller hematopoez, kemik hastalıkları (kozmetik deformiteler ve patolojik fraktürler), hepatosplenomegali, artmış gastrointestinal demir emilimi, katabolik durum (artmış oksijen ve enerji gereksinimi) ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlar önlenir (92-95). Talasemi majorda transfüzyon yapılmaz ise yaşam ortalama 7 yıl, yalnız transfüzyon ile ortalama 20 yıldır. Düzenli transfüzyon ve şelasyon ile normal yaşam sürerler. Tanı konduğu zaman Hb: 7gr/dl altında ise hemen transfüzyon başlanmalıdır. Hb: 7 gr/dl üzerinde fakat büyümede duraklama, kemik değişiklikleri ve dalakta hızlı büyüme olursa yine transfüzyon başlanır. TM hastalarında pretransfüzyon Hb seviyesini 9 gr/dl civarında tutacak şekilde 2-3 hafta aralıklarla transfüzyon yapılır. Genelde 10-15 ml/kg ES önerilmektedir. Splenektomi yapılmamış hasta ortalama olarak her yıl kilogramı başına 180 ml, splenektomi yapılmış hastalar ise 133 ml ES ihtiyacı duyarlar (29). Beklemiş kanlarda 2,3-Difosfoglisarat (2,3-DPG) düzeyi ve oksijen taşıma kapasitesi azaldığı için transfüzyonda 1 haftadan daha uzun beklemiş ES kullanılmamalıdır (96). Hastaların her transfüzyon öncesi Hb değeri, transfüzyonda aldıkları ES miktarı dosyalarına kayıt edilmelidir. Hb değerinde dalağı alınmamış

hastalarda 1 g/dl/hafta, dalağı alınmış hastalarda ise 1.5 g/dl/hafta düşme beklenir. Eğer hemoglobin daha fazla bir hızla düşüyorsa; hipersplenizm, hepatomegali, eritrositlere karşı alloimmünizasyon, kanama (Örneğin gastrointestinal sistemden), enfeksiyonlara bağlı artmış kan yıkımı gibi nedenler araştırılmalıdır (92).

2.8.2. Şelasyon Tedavisi

Vücudumuzda biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma olmadığı için şelasyon tedavisi, şelatörlerle idrar ve gaitadan demir atılımını arttırarak TM hastalarında transfüzyonlara bağlı gelişen demir yükünü azaltmayı hedefler. Düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritini 1000 µg/L'yi geçtiğinde şelasyon tedavisi başlanır. Demir birikimi ile ilgili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeyini 500-1000 µg/L seviyelerinde tutmak hedeflenmelidir.

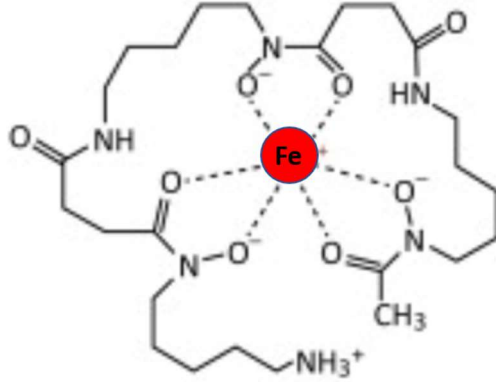
İdeal Demir Şelatörü;

- Fe+3 afinitesi ve spesifitesi yüksek
- Metabolizması yavaş
- Şelasyon etkinliği yüksek
- Doku penetrasyonu iyi
- Demirin geri salınımına izin vermeyen
- Negatif demir dengesini sağlayan
- Sadece aşırı demiri uzaklaştıran, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmeyen
- Toksik olmayan, yan etkileri kabul edilebilir ve tolerabilitesi iyi kullanımı kolay demir şelatörüdür (29).

2.8.2.1. Deferoksamin

Deferoksamin 1970'den beri klinik kullanımda olmakla birlikte, 1980'den beri subkutan infüzyon ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Deferoksamin hekzadentate (altı dişli) bir demir şelatörüdür. Transferrine bağlı olmayan demire bağlanır. Tek

bir DFO molekülü, bir demir atomunun altı koordinasyon alanının tamamını bağlar ve stabil bir demir şelatör kompleksi oluşturur (Şekil 2-7).



Şekil 2-7. Deferoksamin şelatörü molekül yapısı ve demir atomu ile olan koordinasyonu

Deferoksamin hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatördür. Bu nedenle, oral emilimi yoktur. Plazma klirensi çok hızlı, yarılanma ömrü 20-30 dakika olduğu için standart uygulaması 8-12 saatlik subkutan veya uzun süreli iv infüzyon yoluyla yapılır. Üriner ve feçes yoluyla atılır. Deferoksamin 500 mg flakonlarda bulunur ve distile su ile %10'luk homojen solüsyon haline getirilerek kullanılır. Deferoksamin asidik yapıda olduğu için hazırlanan solüsyon %10 dan daha konsantre olursa lokal reaksiyon (kızarıklık, ağrı, kaşıntı, şişlik) riski artar. Subkutan infüzyonda bölge olarak periumblikal bölge, üst kol veya üst bacak seçilir. Deferoksamin “kelebek iğne no:21” ya da “Thala-set” ile uygulanır (29). Standart dozu çocuklarda 20-40 mg/kg/doz, erişkinlerde 50-60 mg/kg/doz, haftada en az 5 gün 8-12 saatlik subkutan (s.c) infüzyondur (5). Kalp yetmezliği gelişen yüksek riskli gruplarda 50-60 mg/kg/gün den 24 saat boyunca damar yoluyla (i.v) infüzyon önerilir (97, 98).

C vitamini demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla sadece DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg ağızdan (p.o) alınır. Ancak, DFO infüzyonundan bağımsız C vitamini kullanılmasından kesinlikle kaçınılmalıdır. Çünkü, mobilize olan demir serbest radikal reaksiyonu yaratarak zararlı olabilir.

Yan etkileri: Ferritin düzeyleri, 1000 µg/L altında olduğu olgularda DFO toksisite riski artmaktadır. Düşük demir yükünde yüksek DFO rejimlerinde ototoksisite, retinopati, büyüme geriliği, iskelet değişiklikleri görülmüştür. Ototoksisite yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kaybı şeklindedir. DFO kullanımında, şelasyon başlanmadan önce ve sonrasında yılda bir kez odiyometri yapılması önerilmektedir. Sensori-nöral işitme kaybı erken dönemde yakalanırsa geri dönüşümlüdür (99).

Retinopati, kan-retinal bariyerini etkileyen diabet gibi ilave risk faktörüne sahip olgularda daha sık gözlenir. Okuler toksisitede subjektif yakınmalar; Görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık ve renk duyusu kaybı, görme alanı kaybı şeklindedir. DFO şelasyonunda, yıllık fundoskopi ve elektroretinografi kontrolü ile, subjektif yakınmalar başlamadan önce okuler toksisite saptanabilir (100). Okuler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO sonlandırılmalıdır. Üç ay sonraki kontrolde stabilizasyon veya regresyon saptanırsa, DFO daha düşük dozlarda ve yakın takip ile tekrar başlatılabilir (101).

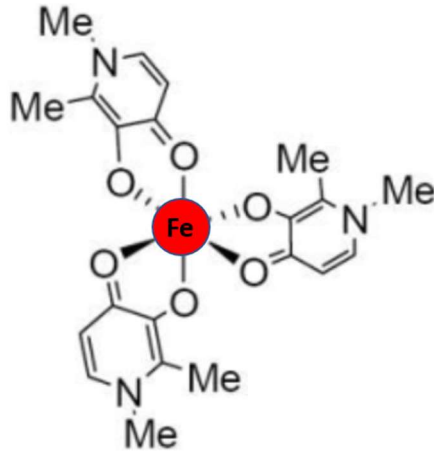
Büyüme geriliği çok yüksek dozlarda görülen bir yan etkidir. Bir diğer risk faktörü daha küçük yaşlarda (<3 yaş) DFO tedavisinin başlatılmasıdır (102, 103). Büyüme geriliği hormonal tedaviye yanıt vermezken, dozun <40 mg/kg/g'e düşürülmesi ile büyüme hızı tekrar normale döner. Bu yüzden çocuklarda büyüme dönemi bitene kadar 40 mg/kg/g dozunun aşılması istenir (5).

İskelet değişiklikleri özellikle vertebralarda metafizyel bozukluklar ile raşitizme benzer kemik lezyonları ve genu valgum şeklinde görülebilir. Bu durum hastalarda orantısız kısa gövde görüntüsüne neden olur. Radyografik olarak vertebra gövdelerinde düzleşme ve demineralizasyon görülür.

Yersinia enterocolitica enfeksiyonu ise dozdan bağımsız olarak gelişen bir yan etkidir. Ateşi olan her hastada özellikle de karın ağrısı, ishal ve eklem ağrısı varsa bu enfeksiyondan şüphelenmeli, DFO geçici olarak durdurulmalı ve uygun antibiyotik başlanmalıdır (5).

2.8.2.2. Deferipron

Deferipron ilk kez 1987’de klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1994’ten beri Hindistan’da lisanslı demir şelatörüdür. Türkiye’de 2004 de ruhsat almış ve 2006’da T.C. Sağlık Bakanlığı, demir yüklü olgularda ilk basamak tedavi olarak kabul etmiştir. Deferipron bidentate bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için üç deferipron molekülü gerekir (Şekil 2-8). Deferipron, küçük ve lipofilik bir şelatördür. Oral alımını izleyerek bağırsaklardan emilir. Plazma yarılanma ömrü 2-3 saat olduğu için plazma düzeyinin etkin olası sekiz saat aralıklarla kullanılması ile sağlanır. Lipofilik oluşu dokulara geçişinin daha iyi olmasını sağlamaktadır. Başlıca böbrekler yoluyla atılır.



Şekil 2-8. Deferipron şelatörü molekül yapısı ve 3 molekülün demir atomu ile olan koordinasyonu.

Deferipron 500 mg, bölünebilir tablet formunda bulunmaktadır. Her gün 75-100 mg/kg/g, bölünmüş dozlarda (sekiz saat aralarla), ana öğünlerle ve bol su ile alınması önerilir. Deferipron’ nun başlangıç dozunun 75 mg/kg/gün olması önerilir. Bu dozların demir yükünü kontrol altına almada yetersiz bulunması halinde doz 100 mg/kg/g’a yükseltilebilir. Deferipron yüksek dozlarında (100 mg/kg), tolerabilite ve yan etki açısından standart dozdan (75 mg/kg) farklı bulunmamıştır (104).

Yan etkileri: *Agranulositoz / Nötropeni*; Deferipron’un en ciddi yan etkisi %0,5 sıklık ile agranülositozdur (ANS <500 mm³). Mutlak nötrofil sayısı (ANS)

<1500/mm³ nötropeni olarak tanımlanır ve %8,5 sıklık ile görülmektedir. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomi olmamış olgularda daha sık (%13) tanımlanmaktadır (105). Deferipron kullanımı sırasında 7-10 gün sıklığında hemogram kontrolü uygundur.

- ANS >1000/ mm³ kaldığı sürece ilacın sonlandırılması gerekmez ancak daha yakın izlenir.
- Kontrol ANS <1000/mm³ ve >500/mm³ ise ilaç sonlandırılır ve nötropeniden çıkış izlenir. Nötrofil sayısı 7-10 gün içinde yükseliş gösterir ve normal seviyelere ulaşırsa DFP tekrar başlanabilir.
- Kontrol ANS <500/mm³ ise DFP sonlandırılır ve bir daha başlanması önerilmez (5).

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma; Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat transferaz (AST) düzeylerinde geçici dalgalanmalar beklenebilir. Genellikle ilacı sonlandırmayı gerektirmeden kontrollerde spontan olarak bazal düzeylere gerilemektedir.

Bulantı ve Kusma; Deferipron'un en sık (%33) yan etkisidir (105). Özellikle ilacın ilk başlandığı haftalarda karşılaşılır ve kısa sürede tolerans gelişir. Toleransı arttırmak amacıyla; günlük ilaç dozu dörde bölünür ve/veya geçici olarak azaltılır. İlacın tok karına ve büyük bir bardak suyla alınması sağlanır. Orta-şiddetli bulantı/kusma olursa metoklopramid eklenir. Bulantı ve kusmanın tüm önlemlere karşın ısrarla devamı, ilacın sonlandırılmasına neden olabilir.

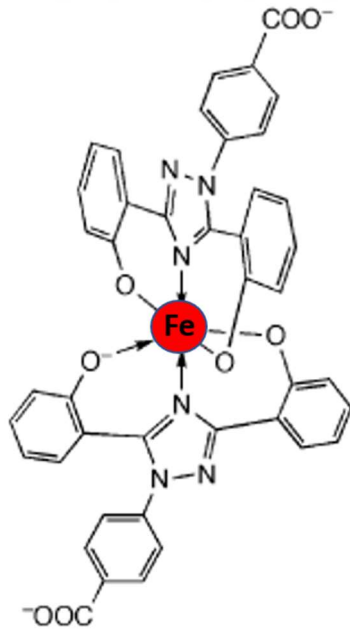
Artralji / Artrit; Serum ferritin seviyelerinin yüksek olduğu olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (106). Tedavisinde ilk olarak steroid olmayan antiinflamatuvarlar (NSAİD) kullanılır. Yanıt varsa 10 gün ve/veya semptomlar yatıştıktan iki gün sonrasına kadar steroidsiz antiinflamatuvar desteği sürdürülür. Yakınmalar ısrarlı olursa DFP dozu azaltılır.

2.8.2.3. Deferasiroks (DFX)

Deferasiroks, 1998'den beri yapılan klinik çalışmalar sonunda (107), iki yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir birikimi (transfüzyonel

hemosideroz) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere Kasım 2005'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de Avrupa İlaç Geliştirme Ajansı (EMA) onayını almıştır (108, 109).

Deferasiroks tridentate, Fe^{+3} 'e afinitesi yüksek demir şelatörüdür. Bir demir atomunun altı koordinasyon alanını bağlamak için iki deferasiroks molekülü gerekir (Şekil 2-9). Suda eriyebilir tablet formundadır. Günde tek doz oral kullanımı, 24 saat yeterli şelasyon etkinliğini sürdürebilmesini sağlar. Hepatik alım ve metabolize edilmesini izleyerek (açılglukuronid) başlıca biliyer yolla ince bağırsağa atılır (<%10 idrarla atılmaktadır). Deferasiroks ve metabolitleri vücuttan öncelikle (dozun %84'ü) dışkı yoluyla uzaklaştırılır. Deferasiroks 125, 250 veya 500 mg efervesan tablet formlarında bulunmaktadır. Başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. Terapötik amaca ve gereksinime uygun olarak DFX dozu 40 mg/kg/g e kadar arttırılabilir. Günde tek doz, yemeklerden önce po alınması önerilir. Tablet metal olmayan kaşıkla elma suyu veya suda karıştırılarak dağıtılır, çözünmez. Karbonatlı içecekler, süt ve alüminyumlu antiasitler ile alınmamalıdır. Tabletler çiğnenmemeli ve bütün olarak yutulmamalıdır (29).



Şekil 2-9. Deferasiroks şelatörü molekül yapısı ve 2 molekülün demir atomu ile olan koordinasyonu.

Yan etkileri;

Serum kreatinin düzeylerinde artış: Klinik çalışmalarda, doz bağımlı, ılımlı ve progresif olmayan bir artış, hastaların %36'sında gözlenmiştir (107). Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kaldığı bildirilmektedir. İlaç başlanırken serum kreatinin ölçülmeli ve aylık serum kreatinin izlemi yapılmalıdır. Serum kreatinin, başlangıç bazal değerin $> \%33$ 'ü oranında artış gösterir ise 2 hafta sonra kontrol bakılır. Serum kreatinin yine yüksek saptanırsa doz 10 mg/kg azaltılır.

Gastro intestinal sistem (GİS) bulguları: Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi GİS yakınmaları olguların %26'sında gözlenmiştir (107). Şikayetler hafif ve orta derecede olup, genellikle geçici ve ilacın devamı halinde tolerans gelişen bulgulardır.

Cilt döküntüleri: Hastaların yaklaşık %7-11'inde tipik olarak makülopapüler, kaşıntılı, yaygın bazen avuç içi ve ayak tabanlarında da olan, Asyalı toplumlarda daha sık görülen döküntüler bildirilmiştir (110). Döküntü tipik olarak tedavi başlangıcından sonraki ilk 2 hafta içinde görülür. Genelde ilacın geçici kesilmesi ile, hafif olgularda ise doz değişikliği yapmadan geriler. Tedavinin birinci yılından sonra nadiren gözlenir (111).

Hepatik etkiler: Genellikle DFX başlandıktan sonraki ilk bir ay içinde veya düşük ferritin düzeyi olan hastada yüksek doz DFX kullanımı ile ALT/AST değerlerinde yükseklik görülebilir. Bu nedenle tedavi başlandıktan sonraki ilk iki ay ALT/AST değerlerinin yakın takip edilmesi, yükseklik tespit edilen olgularda ilacın kesilmesi ve KCFT normale dönünce yavaş doz artışı yapılarak tekrar başlanması önerilir (5).

Çizelge 2-4 Demir şelatörlerinin özellikleri (112).

Özellikler	Deferoksamin	Deferipron	Deferasiroks
Şelatör: demir kompleks	Hekzadantate (1:1)	Bidentate (3:1)	Tridentate (2:1)
Molekül ağırlığı, hidro/lipofilik	559, hidrofilik	139, lipofilik	373, lipofilik
Doz	20-60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	10-40 mg/kg/gün
Uygulama şekli	s. c., i. v. 8-12 saat inf. 5-7 gün/hafta	oral, 3 dozda	oral, tek dozda
Yarılma ömrü	20-30 dakika	2-3 saat	8-16 saat
Atılımı	İdrar, dışkı	idrar	dışkı
KC demirini uzaklaştırma	Evet (113)	Daha az etkin (114)	Evet (97)
Labil hücre havuzuna giriş	Gecikir (115)	Hızlı penetrasyon ve bağlanma (116) (117)	Hızlı penetrasyon ve bağlanma (117) (104)
Kardiyak demiri uzaklaştırma	Hergün, uzamış (24 saat) infuzyon (97) (118)	Standart DFO'dan üstün (104)	DFO'dan üstün olma eğilimi (119)

2.8.2.4. Deferipron ve DFO kombinasyonu

Demir yükünü kontrol altına almada tek şelatörün yüksek dozlarının yeterli olamadığı ya da yüksek dozlarının tolere edilemediği olgularda kombinasyon tedavisi şelasyon etkinliğini ve uyumunu arttırmaktadır (112).

Yapılan çalışmalarda DFP ve DFO kombinasyonunun karaciğer ve kardiyak demir yükünü ve serum ferritin düzeyini daha hızlı düşürdüğü; endokrin komplikasyonlarını iyileştirme ve önleme ile kardiyak fonksiyonları düzeltmede etkin olduğu gösterilmiştir. Kombine tedavide ilaçlar farklı demir depolarını etkilediği için daha etkin olmakta, daha yüksek dozlara çıkılmadığı için

tolerabiliteleri daha iyi olmaktadır (120). Deferipron ve Deferoksamin kombinasyon tedavisi ilk kez 1998'de Wonke ve arkadaşları (121) tarafından uygulanmıştır. Klinik çalışmalarda, her iki şelatör, çeşitli dozlarda (DFP; 50-100 mg/kg/gün, DFO 25-60 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Klinik pratikte genellikle, DFP her gün alınırken, demir birikiminin şiddetine göre DFO haftanın 2-7 günü subkütan uygulanmaktadır. Kardiyak hastalıkta, DFO'nun 24 saat devamlı infüzyonu, şelasyon etkinliğini maksimize etme ve toksik demiri kontrol altına almak için önerilmektedir (120). Çalışmalarda DFO+DFP tedavisinde tekli kullanımlarında görüldenden farklı yan etkiler görülmemiş, yan etki sıklığı ilaçların tekli kullanımındakinden daha fazla olmamıştır (122-125).

2.8.3. Splenektomi

TM hastalarında splenektominin temel amacı kan yıkımını ve transfüzyon ihtiyacını azaltarak demir yüklenmesini önlemeye çalışmaktır (126, 127). Günümüzde mevcut transfüzyon rejimleri ile daha yüksek pretransfüzyonel Hb değeri sağlanması ve transfüzyon aralıklarının daha doğru zamanlarda yapılması nedeniyle, TM hastalarında splenomegali ve splenektomi sıklığı azalmıştır. Piga ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışmada doğum yıllarına göre 1960'lar, 1970'ler, 1980'ler ve 1990'larda doğan TM hastalarının hayatlarının ilk 10 yılında splenektomi olma oranları sırasıyla %57, %22, %6 ve %7 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda splenektomi sonrası hayatı tehdit eden enfeksiyonlara ilave olarak, venöz tromboz ve pulmoner hipertansiyon risklerinin de artmış olduğu gösterildiği için tüm rehberlerde splenektomi belirli endikasyonlar ile sınırlandırılmıştır (129).

Çizelge 2-5 Talasemi majörde splenektomi endikasyonları (5).

Endikasyon	Yorum
Demir şelasyon tedavisi ile yeterince kontrol edilemeyecek düzeyde artmış kan gereksinimi	Yıllık (%75 hematokritli) transfüzyon volümünde artış (200-220 ml/kg/yıl) Alloimmünizasyon, eşlik eden enfeksiyonlar ve yetersiz transfüzyon tedavisi dışlanmalıdır
Hipersplenizm	Sitopeniler
Semptomatik splenomegali	Sol üst kadranda ağrısı ya da erken doyumluk hissi gibi eşlik eden belirtiler Olası splenik rüptür riski için endişe uyandıracak düzeyde masif splenomegali

Splenektomili hastalarda H.influenza tip B, S.pneumonia, N.meningitis enfeksiyon sıklığı ve mortalitesi artmaktadır. Bu yüzden cerrahi öncesi kapsüllü bakterilere karşı aşılama yapılması ve operasyon sonrası da penisilin profilaksisi başlanması gereklidir.

2.8.4. Vitamin Desteği

Vitamin D: Kalsiyum ve vitamin D talasemi hastalarında en sık reçete edilen destek tedavileridir. Talasemi hastalarında düşük kalsiyum tüketimi (130), hiperkalsiüri (131), özellikle de hipoparatiroidizm kalsiyum metabolizmasında oluşan bozukluğa katkıda bulunur. D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunun bozulmasına neden olarak talasemik kemik hastalığına katkıda bulunur. Ayrıca eksikliği kas zayıflığı ile de ilişkilidir. Kalp kasını etkileyerek kardiyak demir birikimi ile ilişkili sol ventrikül işlev bozukluğuna neden olabilir (132). Bu nedenle tüm hastaların altı ayda bir Vitamin D düzeyinin kontrol edilmesi ve replasmanının yapılması önerilir (131).

Askorbik asit: Demir birikimi ile giden hastalıklarda doku düzeyinde C vitamini eksikliği gözlenir. Vitamin C ferritinin hemosiderine dönüşümünü geciktirerek

şelatörler ile daha fazla demir atılımını sağlar. Deferoksamin infüzyonundan önce 3 mg/kg askorbik asit alınması önerilir.

Vitamin E: Talasemi major hastalarının birçoğunda vitamin E eksikliği gözlenmektedir. Vitamin E yetmezliği eritrosit membran hasarı yaparak hemolizi artırır. Vitamin E, membran lipidlerini serbest radikallerin etkisinden koruyup antioksidan olarak görev yapar.

Folik asit: Ağır TM hastalarında folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi gelişebilmektedir. Folik asit eksikliği emilimde azalma, diyetle yetersiz alım ve kemik iliği genişlemesi nedeni ile gelişebilir. Bu nedenle hastalara 1 mg/gün folik asit takviyesi önerilir (3).

Çinko: Talasemide diyetset alımının yetersiz olması, emiliminin kötü olması veya tiazid diüretiklerinin uzun süreli kullanımından kaynaklanan artmış üriner kayıp yanında, demir şelasyon ilaçları ile atılıma uğrayabildiği için eksikliğine sık rastlanan esansiyel bir elementtir (133). Özellikle DFP ile düzenli şelasyon uygulanan hastalarda çinko düzeylerinin izlenmesi, endikasyon varsa replasmanı önerilir.

2.8.5. Kök Hücre Transplantasyonu

Günümüzde TM hastalığının tek kûratif tedavi yöntemi allojenik kök hücre naklidir. Talasemili hastalarda ilk transplantasyon 1981 yılında ABD’de hiç transfüzyon almamış 14 aylık bir İtalyan erkek hastaya, tam uyumlu kız kardeşinden yapılmıştır (134). Dünya genelinde 3000’den fazla TM hastasına hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştır (135). Pesaro nakil merkezinde insan lökosit antijeni (HLA) uygun kardeşten HKHN yapılan 900 hastanın 20 yıllık talasemisiz yaşam oranı %73 olarak bulunmuştur (136).

HKHN, HLA tam uyumlu kardeşten, HLA iyi uygun akraba dışı veya HLA uygun akraba kordon kanından yapılabilir. Uygun akraba dışı kordon kanı ve uygun olmayan akraba donörden HKHN yapılan olgular olmasına rağmen talasemisiz yaşam süreleri daha kısa olduğu için bu yöntemler tam olarak kabul görmemiştir.

2.8.6. Yeni Tedavi Yaklaşımları

HbF sentezi: Hemoglobinopatiler için kemik iliği nakli dışında küratif tedavi yöntemi olmamakla birlikte fetal hemoglobin genlerini farmakolojik yöntemler ile reaktifte ederek beta talasemideki globin zinciri dengesizliğini iyileştirme çalışmaları umut vadeden bir yaklaşımdır. HbF indükleyici ajanlar olarak DNA metilasyon inhibitörleri (5-azacytidine ve dacitabine), hidroksiüre, kısa zincirli yağ asitleri, eritropoetin kullanılmaktadır.

Gen tedavisi: Retroviral vektörler ile hematopoetik kök hücrelere beta globin gen transferi çalışmaları devam etmektedir.

2.9. Talaseminin Önlenmesi

Talasemi major hastalığının morbidite ve mortalitesi ile ilgili toplum bilinçlendirilmelidir. Ülkemizde 08.03.2003 tarihinde Sağlık Bakanlığının belirlediği 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır (29). Evlilik öncesi tarama programları ile taşıyıcı olan bireylerin tespit edilip, evlilik sonrası genetik danışma alarak gebelik planlaması, mümkünse tüp bebek yöntemi ile sağlıklı bebek sahibi olmaları amaçlanmaktadır. Toplumda genetik hastalıkların önlenmesi için en etkili yöntemlerden birisi genetik danışmadır.

2.10. Prenatal Tanı

Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında Kan ve arkadaşları tarafından fetal fibroblastlardan elde edilen DNA ile hibridizasyon yapılarak alfa talasemi tanısı konulmuştur (137). 1986'dan sonra otomatik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Prenatal tanıda fetal DNA; kordosentez, koryon villus örnekleme, amniyosentez, anne kanında fetal DNA yöntemleri ile elde edilir. Elde edilen fetal DNA'dan moleküler tanı yöntemleri ile hemoglobinopati tanısı araştırılır.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Ocak 2010 – Ocak 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde takipli 200 talasemi major hastasının dosya bilgileri geriye dönük taranarak yapılmıştır. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 07.02.2018 tarih ve 93 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya uygunluk kriterleri incelenerek toplam 64 hastanın verileri kullanılmıştır.

3.2. Çalışma Planı

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde takipli 200 TM olgusunun bilgilerine elektronik hastane bilgi yönetim sistemi ve dosyaları incelenerek ulaşıldı. Çalışmaya Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında aralıksız beş yıl aynı şelatör tedaviyi alan olgular dahil edildi. Deferasiroks kullanan gruptan 22 hasta, deferipron kullanan 20 hasta, kombine tedavi (Deferoksamin ve deferipron) kullanan 22 hasta olmak üzere toplam 64 hastanın verileri kullanıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, transfüzyona başlama yılları, ortalama yıllık transfüzyonla aldıkları ES miktarları, ortalama pretansfüzyonel hemoglobin düzeyleri, şelasyona başlama tarihleri, kullandığı ilaçların dozu, ilaç uyumları, splenektomi durumları, ferritin düzeyleri, kardiyak T2* ve karaciğer T2* değerleri incelenmiştir. Ayrıca hastalarda ilaca bağlı görülen yan etkiler olan kreatinin yüksekliği (çocuklarda $>1\text{mg/dL}$, adölesanlar ve erişkinlerde $>1,2\text{mg/dL}$), karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması (ALT veya AST'nin üst sınırın 2 katına yükselmesi), trombositopeni (trombosit $<100.000/\text{mm}^3$), nötroopeni (hafif; $\text{ANS}<1500/\text{mm}^3$, orta ; $\text{ANS}<1000/\text{mm}^3$, ağır; $\text{ANS}<500/\text{mm}^3$), proteinüri (spot idrarda protein/kreatinin $<0,2\text{ mg/dL}$ ise normal; $>0,2\text{ mg/dL}$ ve $<2\text{ mg/dL}$ ise proteinüri, $>2\text{ mg/dL}$ ise masif proteinüri), artropati, retinopati ve ototoksosite gelişip gelişmediği kaydedildi. Talasemi major hastalığının komplikasyonlarından olan Diabetes mellitus, hipotroidizm, hipogonadizm, osteoporoz ve kardiyak bozukluk (kardiyolojik problemi için ilaç başlanmış olanlar) eşlik edip etmediği incelendi.

3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

İncelenen talasemi major hastalarından Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında aralıksız beş yıl aynı şelatör tedaviyi alan, poliklinik takibi düzenli olan, 12 yaş üzeri hastaların verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Transfüzyona bağlı karaciğer ve kardiyak demir birikimi yaklaşık olarak yedi yaş civarında gelişmeye başladığı, aynı zamanda bu yaştan önce MR çekiminde hasta ile kooperasyon sağlanamadığı için polikliniğimizde rutin olarak yedi yaş üzeri hastalara kardiyak ve karaciğer MR T2* takibi başlanmaktadır. Bu nedenle verileri çalışmaya dahil edilecek hastaların en az beş yıl önce yedi yaşından büyük olması planlanmıştır.

3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Belirlenen tarihler arasında aralıksız beş yıl aynı şelatör tedaviyi almamış, poliklinik takibi düzenli olmayan, 12 yaş altı hastaların verileri çalışmaya alınmamıştır.

3.2.3. Olgu Verilerinin Toplanması

Hastaların verileri hastanemiz mevcut veri yönetim sistemi olan MIA-MED, eski veri yönetim sistemi olan MEDİHASTA ve hasta dosyaları kullanılarak incelenmiş ve kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Normallik testinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. Her parametre için zamana göre değişimlerinin analizinde, ölçümlerin normal dağılıma uymadığı durumda Friedman testi, normal dağılıma uyduğu durumda Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA) yapıldı. Ölçümler arasındaki farklar anlamlı çıktığında ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedürü (Friedman testinden sonra) ve Bonferroni Testi (Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizinden sonra) kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik verilerin analizinde beklenen değer 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'ın Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square

(Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Anlamly çıkan sonuçlarda çok gözlü tablolar için Bonferroni Düzeltmesi yapılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamly kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çizelge 4-1 Tanımlayıcı Özellikler

		DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)	p değeri
Cinsiyet	Kadın Erkek	8 (%36,4) 14 (%63,6)	8 (%40) 12 (%60)	15 (%68,2) 7 (%31,8)	p ₁ >0,05
Hasta yaşı* (yıl)		12,96 (9,08-34,33)	24,83 (9,67-57,33)	21,96 (8,83-38,5)	p ₂ =0,025
Transfüzyona başlama yaşı* (yıl)		0,46 (0,08-8,92)	1,29 (0,08-23,9)	0,92 (0,08-9,0)	p ₂ =0,011
Şelasyona başlama yaşı* (yıl)		2,71 (1,0-20,42)	6,58 (1,42-43,9)	4,83 (0,92-23,0)	p ₂ =0,033
Splenektomi	Var Yok	8 (%36,4) 14 (%63,6)	17 (%85) 3 (%15)	15 (%68,2) 7 (%31,8)	p ₁ =0,004
Splenektomi yaşı* (yıl)		12,7 (8-16,4)	11,1 (4,8-53)	11,7 (6,9-18,2)	p ₁ >0,05
Ortalama pretransfüzyonel hemoglobin (g/dL)		9,46 ±0,41	9,31 ±0,41	9,23 ±0,67	p ₁ >0,05
Ortalama ES transfüzyon miktarı (ünite/yıl)		41,73 ±7,34	35,70 ±6,96	35,82 ±9,36	p ₂ =0,039 p ₃ =0,029
İlaç dozu (mg/kg/gün)		28,09 ±6,35	72,65 ±9,45	DFP: 79,60 ±11,76 DFO: 51,23 ±15,41 3 ±1,35 gün/hafta	

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoxamin, ES: Eritrosit süspansiyonu

p₁: Üç grubun (DFX/DFP/DFO+DFP) karşılaştırılması,

p₂: DFX ile DFP grubunun karşılaştırılması,

p₃: DFX ile DFO+DFP grubunun karşılaştırılması,

p₄: DFP ile DFO+DFP grubunun karşılaştırılmasıdır.

* Ortanca değer

Araştırmamıza DFX kullanan grupta 22 hasta, DFP kullanan grupta 20 hasta, DFO ve DFP kombinasyon tedavisi alan grupta ise 22 hasta dahil edildi. Deferasiroks grubunun sekizi kadın (%36,4), 14'ü erkek (%63,6); DFP grubunun sekizi kadın (%40), 12'si erkek (%60); DFO+DFP kombinasyonu kullanan grubun 15'i kadın (%68,2), yedisi erkek (%31,8) idi. Gruplar arası karşılaştırmada veriler

niteliksel olarak analiz edildiği için Ki-kare testi kullanıldı, cinsiyet dağılım farkı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların, çalışmaya dahil edildikleri tarihteki yaş dağılımlarının ortanca (median) değerleri DFX kullanan grupta 12,96 yıl (9,08-34,33), DFP kullanan grupta 24,83 yıl (9,67-57,33), DFO ve DFP kombinasyonu alan grupta 21,96 yıl (8,83-38,5) bulundu. Tüm gruplar arasındaki yaş dağılımının farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_1=0,029$). Bu farkın DFX ve DFP kullanan gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü ($p_2=0,025$).

Grupların ilk ES transfüzyonuna başlama yaşlarının ortanca değerlerine bakıldığında DFX grubunda 0,46 yıl (0,08—8,92), DFP grubunda 1,29 yıl (0,08—23,9), DFO+DFP grubunda 0,92 yıl (0,08—9,00) olarak bulundu. Deferipron grubunda dört, DFO+DFP grubunda bir talasemi intermedia olgusu bulunduğu için bu gruplardaki ilk ES transfüzyonuna başlama yaşlarının ortanca değerleri beklenenden yüksek görüldü. Bu hastaların çalışmaya dahil edilme nedeni araştırma yapılan yıllar arasında bu hastaların artık talasemi major hastaları gibi düzenli kan transfüzyonu alıyor olmalarıydı. Her üç grubun transfüzyona başlama yaş dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık olduğu bulundu ($p_1=0,010$). Bu farklılığın DFX ve DFP arasındaki farkın anlamlı olmasından kaynaklandığı görüldü ($p_2=0,011$).

Hastaların ilk şelasyon tedavisine başlama yaşları DFX kullananlarda 2,71 yıl (1—20,4), DFP kullananlarda 6,58 yıl (1,42—43,9), DFO+DFP kullananlarda 4,83 yıl (0,92—23) olarak bulundu. Gruplar arası fark karşılaştırıldığında DFX ve DFP grubunun arasındaki fark anlamlı ($p_2=0,033$) bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların splenektomi durumlarına bakıldığında DFX grubunda splenektomi yapılmış olan olgu sayısının sekiz (%36,4), DFP grubunda splenektomili olgu sayısının 17 (%85), DFO+DFP grubunda splenektomili olgu sayısının 15 (%68,2) olduğu görüldü. Gruplar arası karşılaştırmada veriler niteliksel olarak analiz edildiği için Ki-kare testi kullanıldı. Farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_1=0,004$).

Hastaların splenektomi oldukları yaş incelendiğinde DFX grubunda splenektomi yaş ortanca değeri 12,7 yıl (8-16,4), DFP grubunda 11,1 yıl (4,8-53),

DFO+DFP kombinasyon grubunda 11,7 yıl (6,9-18,2) olduğu görüldü. Gruplar arası splenektomi olma yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p_1>0,05$).

Hastaların kan transfüzyonları öncesi bakılan hemoglobin değeri olan pretransfüzyonel Hb ortalamaları DFX kullanan grupta $9,46 \pm 0,41$ mg/dL, DFP kullanan grupta $9,31 \pm 0,41$ mg/dL, DFO+DFP kullanan grupta $9,23 \pm 0,67$ mg/dL olarak bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada ANOVA testi uygulandı, ancak grupların varyansları homojen olmadığı için Welch testi kullanıldı. Ortalama pretransfüzyonel hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan olguların yıllık aldıkları ortalama eritrosit süspansiyonu miktarı DFX grubunda ortalama $41,73 \pm 7,34$ ünite/yıl, DFP grubunda ortalama $35,70 \pm 6,96$ ünite/yıl, DFO+DFP grubunda $35,82 \pm 9,36$ ünite/yıl bulundu. Her üç grubun değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p_1=0,013$). DFX ve DFP grupları arasındaki fark anlamlı ($p=0,039$), DFX ve DFO+DFP kombinasyon grupları arasındaki fark anlamlı ($p_3=0,029$) bulundu.

Deferasiroks kullanan grubun ilaç dozu ortalamasının $28 \pm 6,35$ mg/kg/gün, DFP kullanan grubun ilaç dozu ortalamasının $72,65 \pm 9,45$ mg/kg/gün olduğu görüldü. Kombinasyon tedavisi alan grupta DFP doz ortalamasının $79,60 \pm 11,76$ mg/kg/gün, DFO doz ortalamasının $51,23 \pm 15,41$ mg/kg/gün, sıklığının $3 \pm 1,35$ gün/hafta olduğu tespit edildi (Çizelge 4-1).

Çizelge 4-2 Hastaların ilaç uyumları

	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)
İyi	15 (%68,2)	8 (%40)	8 (%36,4)
Orta	6 (%27,3)	3 (%15)	8 (%36,4)
Kötü	1 (%4,5)	9 (%45)	6 (%27,3)

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin

Hastaların ilaç uyumlarına bakıldığında 22 kişilik DFX grubunda 15 (%68,2) olgunun iyi, altı (%27,3) olgunun orta, bir (%4,5) olgunun ise kötü olduğu görüldü. Deferipron kullanan 20 kişilik grupta sekiz (%40) olgunun ilaç uyumu iyi, üç (%15)

olgunun orta, dokuz (%45) olgunun da kötü olduğu görüldü. Kombinasyon tedavisi alan 22 kişilik grupta ilaç uyumu sekiz (%36,4) olgunun iyi, sekiz (%36,4) olgunun orta, altı (%27,3) olgunun kötü olduğu görüldü. Grupların ilaç uyumu Ki-kare testi ile analiz edildiğinde DFP kullanan grupta ilaç uyumu kötü olan olgu sayısının diğerlerinden fazla, DFX grubundaki ilaç uyumu kötü olan olgunun diğerlerinden az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$) (Çizelge 4-2).

Çizelge 4-3 Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarının dağılımı.

	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)	p değeri*
Diyabet	1 (%4,5)	5 (%25)	3 (%13,6)	>0,05
Hipotiroidizm	2 (%9,1)	7 (%35)	8 (%36,4)	>0,05
Hipogonadizm	7 (%31,8)	9 (%45)	10 (%45,5)	>0,05
Kardiyak bozukluk	5 (%22,7)	8 (%40)	6 (%27,3)	>0,05
Osteoporoz	13 (%59,1)	15 (%75)	13 (%59,1)	>0,05

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin

* Üç grubun (DFX/DFP/DFO+DFP) karşılaştırılması.

Çalışmaya alınan hastalarda TM'nün komplikasyonu olarak da görülen beş hastalık grubu incelendi. Deferasiroks kullanan 22 kişilik grupta bir hastada (%4,5) diyabet, iki hastada (%9,1) hipotiroidizm, yedi hastada (%31,8) hipogonadizm, beş hastada (%22,7) kardiyak bozukluk, 13 hastada (%59,1) osteoporoz eşlik ettiği görüldü. Deferipron kullanan 20 kişilik grupta ise beş hastada (%25) diyabet, yedi hastada (%35) hipotiroidizm, dokuz hastada (%45) hipogonadizm, sekiz hastada (%40) kardiyak bozukluk, 15 hastada (%75) osteoporoz eşlik ettiği görüldü. Deferoksamin ve deferipron kombinasyon tedavisi alan 22 kişilik grupta üç hastada (%13,6) diyabet, sekiz hastada (%36,4) hipotiroidizm, 10 hastada (%45,5) hipogonadizm, altı hastada (%27,3) kardiyak bozukluk, 13 hastada (%59,1) osteoporoz eşlik ettiği görüldü. Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare testi kullanıldı, olguların sayısal farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4-3).

Çizelge 4-4 Hastalarda şelasyon tedavisine bağlı gözlenen yan etkilerin dağılımı.

		DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)	p değeri*
Kreatinin yüksekliği, n (%)		1 (%4,5)	1 (%5,0)	0	>0,05
KCFT bozukluğu, n (%)		10 (%45,5)	8 (%40)	9 (%40,9)	>0,05
Artropati, n (%)		0	3 (%15)	5 (%22,7)	>0,05
Trombositopeni, n (%)		3 (%13,6)	0	1 (%4,5)	>0,05
Nötropeni	Hafif (ANS:1000-1500)	7 (%31,8)	2 (%10)	1 (%4,5)	>0,05
	Orta (ANS:500-1000)	1 (%4,5)	2 (%10)	1 (%4,5)	
	Ağır (ANS<500)	0	0		
Retinopati, n (%)		1 (%4,5)	3 (%15)	2 (%9,1)	>0,05
Ototoksisite, n (%)		2 (%9,1)	6 (%30)	5 (%22,7)	>0,05
		DFX (n=22)	DFP (n=12)	DFO+DFP (n=12)	p değeri*
Proteinüri	İdrar protein/kreatinin 0,2 – 2	20 (%90,9)	9 (%75)	8 (%66,7)	>0,05
	> 2	0	0	0	

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin,

ANS: Mutlak nötrofil sayısı, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST)

* Üç grubun (DFX/DFP/DFO+DFP) karşılaştırılması.

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri beş yıllık zaman diliminde ilaca bağlı görülen yan etkiler incelendiğinde kreatinin yüksekliğinin (çocuklarda >1 mg/dL, adölesanlar ve erişkinlerde >1,2 mg/dL) DFX grubunda bir olguda (%4,5), DFP grubunda bir olguda (%5) görüldüğü, kombinasyon tedavisi alan grupta hiç görülmediği tespit edildi.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (ALT ve AST'nin üst sınırın iki katına yükselmesi) DFX grubunda 10 hastada (%45,5), DFP grubunda sekiz hastada (%40), DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupta dokuz hastada (%40,9) ortaya çıktığı görüldü.

Deferipron grubunda üç hastada (%15), DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupta beş hastada (%22,5) artropati geliştiği görüldü. Deferasiroks kullanan grupta artropati yan etkisine rastlanmadı.

Trombositopeni (trombosit $<100.000/\text{mm}^3$) DFX grubunda üç hastada (%13,6), DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupta bir hastada (%4,5) gözlemlendi. Deferipron kullanan grupta trombositopeni gözlemlenmedi.

Nötropeni; hafif ($\text{ANS}<1500/\text{mm}^3$), orta ($\text{ANS}<1000/\text{mm}^3$), ağır ($\text{ANS}<500/\text{mm}^3$) olarak tanımlandı. Gruplar incelendiğinde DFX kullanan grupta yedi (%31,8) olguda hafif nötropeni, bir olguda (%4,5) orta nötropeni gözlemlendi. Deferipron grubunda iki olguda (%10) hafif nötropeni, iki olguda (%10) orta nötropeni gözlemlendi. Deferoksamin ve deferipron kombinasyon tedavisi alan grupta bir olguda (%4,5) hafif, bir olguda (%4,5) orta nötropeni gözlemlendi. Ağır nötropeni gözlemlenmesi kullanmakta olduğu ilacın kesilme endikasyonu olduğu için hiçbir grupta gözlemlenmedi.

Retinopati DFX grubunda bir (%4,5), DFP grubunda üç (%15), DFO+DFP kombinasyon grubunda iki hastada (%9,1) gözlemlendi.

Ototoksisite DFX kullanan grupta iki (%9,1), DFP kullanan grupta altı (%30), DFO+DFP kullanan grupta beş hastada (%22,7) görüldü.

Spot idrarda protein/kreatinin $>0,2$ proteinüri, >2 masif proteinüri olarak değerlendirildi. Hastaların dosyaları incelenirken her hastadan idrar protein/kreatinin düzeyi bakılmadığı, proteinüri yan etkisi bilinen DFX'i kullanan hastaların hepsinde, diğer gruplarda ise bazı hastalarda bu yan etki tarandığı gözlemlendi. Deferipron kullanan grupta 12 olguda, DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupta 12 olguda idrar protein/kreatinin bakıldığı görüldü. Proteinüri DFX grubunda 20 (%90,9), DFP kullananlarda dokuz (%75), DFO+DFP kombinasyon tedavisi alanlarda sekiz kişide (%66,7) geliştiği görüldü. Masif proteinüri ilaç kesim endikasyonu olduğu için, şelatör değişikliği yapılan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Yan etkilerin gruplar arası görülme oranları karşılaştırılırken Ki-kare testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda tüm yan etkilerde gruplar arası farklar anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4-5 Şelatör tedavilerine göre hastaların kardiyak demir birikimi değişimleri.

Kardiyak T2*	DFX			DFP			DFO+DFP		
	$n(t_0)$	$n(t_1)$	$n(t_2)$	$n(t_0)$	$n(t_1)$	$n(t_2)$	$n(t_0)$	$n(t_1)$	$n(t_2)$
>20 msn	20	20	19	15	16	16	11	14	14
14-20 msn	2	2	3	0	2	2	6	3	2
10-14 msn	0	0	0	3	2	2	4	3	2
<10 msn	0	0	0	2	0	0	1	2	4

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin

t_0 , Kardiyak T2* başlangıç

t_1 , Kardiyak T2* 2,5 yıl sonra

t_2 , Kardiyak T2* 5 yıl sonra

Hastaları, kardiyak demir birikim derecelerine göre sınıflandırdığımızda; DFX kullanan grupta başlangıçta 20 olgunun kardiyak demir birikimi olmadığı, iki olgunun da kardiyak demir birikiminin hafif derecede olduğu gözlenmiştir. Bu durum iki buçuk yıl sonra değişmezken beş yıl sonraki sınıflandırmada kardiyak demir birikimi olmayan olgu sayısının 19'a düştüğü, hafif kardiyak demir birikimi olan olgu sayısının üçe yükseldiği görüldü.

Deferipron kullanan grupta başlangıçta 15 olgunun kardiyak demir birikimi olmadığı, üç olgunun orta derecede, iki olgunun da ağır derecede kardiyak demir birikimi olduğu gözlemlendi. İki buçuk yıl sonra kardiyak demir birikimi ağır olan olgu olmadığı, orta derece 2 olgunun, hafif derecede 2 olgunun olduğu görüldü. Kardiyak demir birikimi olmayan olgu sayısı 16'ya yükseldi. Deferipron kullanan grubun derecelendirilmesinde beş yıl sonraki olgu sayılarının iki buçuk yıldaki sayılar ile aynı olduğu görüldü.

Kombinasyon tedavisi alan grubu kardiyak demir birikim derecelerine göre sınıflandırırsak başlangıçta 11 olgunun kardiyak demir birikimi olmadığı, altı olgunun hafif, dört olgunun orta ve bir olgunun ağır derecede kardiyak demir birikimi olduğu gözlemlendi. İki buçuk yıl sonra demir birikimi olmayan olgu sayısının 14'e yükseldiği, üç olgunun hafif, üç olgunun orta ve iki olgunun da ağır derecede kardiyak demir birikimi olduğu gözlemlendi. Beş yıl sonunda kardiyak demir birikimi olmayan olgu sayısı değişmez iken, hafif ve orta derecede birikimi olan olgu sayısı

ikiye düştü, ağır kardiyak demir birikimi olan olgu sayısının dörde yükseldiği gözlemlendi (Çizelge 4-5).

Çizelge 4-6 Şelatör tedavilerine göre hastaların karaciğer demir birikimi değişimleri.

Karaciğer T2*	DFX			DFP			DFO+DFP		
	$n(t_0)$	$n(t_1)$	$n(t_2)$	$n(t_0)$	$n(t_1)$	$n(t_2)$	$n(t_0)$	$n(t_1)$	$n(t_2)$
>6,3 msn	12	20	15	12	6	6	11	5	4
2,7-6,3 msn	9	2	7	6	6	5	3	5	4
1,4-2,7 msn	1	0	0	2	8	9	5	11	14
<1,4 msn	0	0	0	0	0	0	3	1	0

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoxamin

t_0 , Karaciğer T2* başlangıç

t_1 , Karaciğer T2* 2,5 yıl sonra

t_2 , Karaciğer T2* 5 yıl sonra

Hastaları, karaciğer demir birikim derecelerine göre sınıflandırdığımızda; DFX grubunda başlangıçta 12 olgunun karaciğer demir birikimi olmadığı, 9 olgunun hafif, 1 olgunun da orta derecede karaciğer demir birikimi olduğu gözlemlendi. İki buçuk yıl sonra karaciğer demir birikimi olmayan olgu sayısının 20'ye yükseldiği, iki olgunun ise hafif karaciğer demir birikimi olduğu görüldü. Deferasiroks grubunun beşinci yıl sonunda karaciğer demir birikimi olmayan olgu sayısının 15'e düştüğü, hafif karaciğer demir birikimi olan olgu sayısının da yediye yükseldiği gözlemlendi.

Deferipron kullanan hastaları karaciğer demir birikim derecelerine göre sınıflandırdığımızda; başlangıçta 12 hastanın karaciğer demir birikimi olmadığı, altı olgunun hafif, iki olgununda orta derecede demir birikimi olduğu görüldü. İki buçuk yıl sonra karaciğer demir birikimi olmayan olgu sayısının altıya düştüğü, yine altı olgunun hafif, sekiz olgunun orta derece karaciğer demir birikimi olduğu gözlemlendi. Beş yıl sonunda karaciğer demir birikimi olmayan olgu sayısı altı iken hafif beş, orta dokuz olgunun karaciğer demir birikimi olduğu görüldü.

Deferoksamin ve DFP kombinasyon tedavisi alan grubun karaciğer demir birikim sınıflandırmasına baktığımızda; başlangıçta 11 olgunun demir birikimi olmadığı, üç olgunun hafif, beş olgunun orta, üç olgunun da ağır derecede karaciğer

demir birikimi olduğu gözlemlendi. İki buçuk yıl sonunda karaciğer demir birikimi olmayan olgu sayısı beşe düşerken, beş olgunun hafif, 11 olgunun orta, bir olgunun ağır derecede karaciğer demir birikimi olduğu gözlemlendi. Kombinasyon grubunda beş yılın sonunda karaciğer demir birikimi olmayan olgu sayısının dörde düştüğü, dört olgunun hafif, 14 olgunun orta derecede karaciğer demir birikimi gözlemlendi (Çizelge 4-6).

Çizelge 4-7 DFX, DFP ve kombine tedavi alan hastaların beş yıllık takipte yıllık ferritin ortanca değerleri.

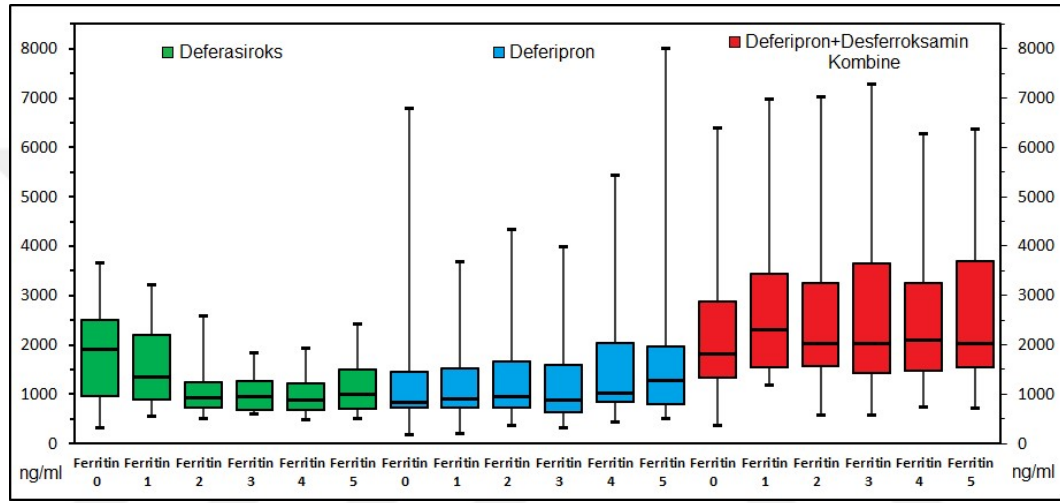
Ferritin değerleri (ng/mL)	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)
Ferritin 0 (Başlangıç)	1870 (276-3677)	805 (136-6838)	1845 (339-6441)
Ferritin 1 (1. yıl sonu)	1264 (510-3255)	910 (164-3711)	2293 (1143-7006)
Ferritin 2 (2. yıl sonu)	912 (474-2616)	983 (330-4384)	2016 (531-7058)
Ferritin 3 (3. yıl sonu)	943 (585-1864)	859 (291-4013)	2017 (536-7317)
Ferritin 4 (4. yıl sonu)	882 (446-1972)	1032 (391-5482)	2103 (706-6312)
Ferritin 5 (5. yıl sonu)	1007 (473-2454)	1286 (465-8039)	2013 (691-6412)
p değeri	p ₃ =0,008 p ₄ =0,002	>0,05	>0,05

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin
p₃: Ferritin 0 ile ferritin 3, p₄: Ferritin 0 ile ferritin 4 karşılaştırması değeridir.

Hastaların çalışmaya alındıkları beş yıllık zaman dilimindeki Ferritin değerleri değişimi Çizelge 4-7’de gösterilmiştir. Ferritin değerleri normal dağılım göstermediği için grupların ortalama değerleri ortanca değeri ile verilmiştir. Hastaların çalışmaya alındıkları tarihteki ferritin değerleri ferritin 0, bir yıl sonraki ferritin değerleri ferritin 1, iki yıl sonraki değerleri ferritin 2, üç yıl sonraki değerleri ferritin 3, dört yıl sonraki değerleri ferritin 4 ve beş yıl sonraki değerleri ferritin 5 olarak gösterilmiştir. Ferritin değerlerindeki değişimin grup içi analizinde Friedman testi uygulandı. Deferasiroks kullanan grubun ferritin değerleri değişimi grup içi karşılaştırma yapıldığında üçüncü yıl sonundaki ferritin 3 ortanca değeri

943 ng/mL (585–1864) ile ferritin 0 ortanca değeri 1870 ng/mL (276–3677) arasındaki değişim anlamlı bulundu ($p=0,008$). Deferasiroks grubunun dördüncü yıl sonundaki ferritin 4 ortanca değeri 882 ng/mL (446–1982) ile ferritin 0 ortanca değeri 1870 ng/mL (276–3677) arasındaki değişim anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Deferipron ve DFO+DFP kombinasyonu kullanan gruptaki hastaların beş yıllık ferritin değerleri değişimi grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4-1. Gruplara göre ferritin değerleri.

Çizelge 4-8. Şelatör tedavilerine göre başlangıca göre ferritin değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Ferritin Δ (delta) değerleri (ng/mL)	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)	p değeri
Ferritin Δ 1 (1-0)	-188 (-1211-446)	52 (-3127-833)	255 (-641-2523)	$p_3=0,016$
Ferritin Δ 2 (2-0)	-618 (-1981-540)	-23 (-3571-2004)	-300 (-1171-3567)	$p_2=0,018$ $p_3=0,004$
Ferritin Δ 3 (3-0)	-704 (-2160-917)	15 (-4588-1633)	110 (-2005-2936)	$p_2=0,030$ $p_3=0,003$
Ferritin Δ 4 (4-0)	-789 (-2795-1456)	260 (-4669-3102)	277 (-1387-1296)	$p_2=0,002$ $p_3=0,005$
Ferritin Δ 5 (5-0)	-577 (-2620-676)	408 (-4568-5659)	250 (-2799-2052)	$p_2=0,003$ $p_3=0,006$

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin,
 p_1 : Gruplar arası ferritin değişimlerinin karşılaştırılması,
 p_2 : DFX ile DFP grubunun karşılaştırılması,
 p_3 : DFX ile DFO+DFP grubunun karşılaştırılması,
 p_4 : DFP ile DFO+DFP grubunun karşılaştırılmasıdır.

Hastaların ferritin değerlerindeki değişimin gruplar arası karşılaştırması yapılırken ferritin değerlerinin başlangıç değerine göre farkları alınarak delta (Δ) değerleri hesaplandı ve Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Grupların ferritin Δ değerleri Çizelge 4-8’de gösterilmiştir. Her üç grubun ferritin Δ 1 değeri karşılaştırıldığında DFX grubunda görülen azalma diğer gruplarda görülen artış dan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_3=0,016$). Kombinasyon grubunda görülen sayısal artış DFP grubundaki artıştan daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_4>0,05$). Hastaların ikinci yılın sonundaki ferritinden başlangıç değeri çıkarılınca oluşan ferritin Δ 2 değerleri karşılaştırıldığında her üç grupta da görülen sayısal azalmadaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_1=0,002$). Deferasiroks grubundaki ferritin değerinde görülen azalmanın diğer gruplardan daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_2=0,018$, $p_3=0,004$). Kombinasyon grubu ile DFP grubunun azalmalarının farklı olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_4>0,05$). Hastaların üçüncü yılın sonunda ferritin değerlerine bakıldığında başlangıca göre DFX grubunda azalma, DFP ve DFO+DFP grubunda artış gözlemlendi. Gruplar arası bu farklılıklar istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p_1=0,002$). Deferasiroks kullanan grupta gözlenen azalma DFP ve DFO+DFP kullanan gruplarda gözlenen artıştan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p_2=0,030$, $p_3=0,003$). Deferipron kullanan gruptaki artış DFO+DFP kullanan grubun artışından daha az olması anlamlı bulunmadı ($p_4>0,05$). Hastaların dördüncü yıl sonunda başlangıca göre ferritin değerlerine bakıldığında DFX kullanan grupta azalma, DFP ve DFO+DFP kullanan grupta artış gözlemlendi. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_2=0,002$, $p_3=0,005$). Deferipron grubundaki artış ile kombinasyon tedavisi alan gruptaki artış arasında anlamlı fark bulunamadı ($p_4>0,05$). Deferasiroks grubunun beşinci yıl sonunda ferritin değerinde başlangıç değerine göre azalma, DFX ve DFO+DFP kullanan gruplarda artma gözlemlendi. Deferasiroks kullanan grupta gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_2=0,003$, $p_3=0,006$). Kombinasyon tedavisi alan gruptaki artışın sayısal olarak DFP kullanan gruptaki artıştan az olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_4>0,05$).

Çizelge 4-9. Hastaların beş yıllık karaciğer (KC) T2* değerlerinin grup içi karşılaştırılması.

KC_T2* değeri (msn)	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)
KC_T2* 0 (başlangıç)	6,91 (1,75–23,51)	7,98 (1,99–85,72)	5,90 (1,06–83,33)
KC_T2* 1 (2,5 yıl sonra)	13,75 (3,03–29,37)	4,54 (1,67–18,52)	2,20 (1,38–27,10)
KC_T2* 2 (5 yıl sonra)	8,87 (3,26–16,89)	3,63 (1,52–16,71)	2,35 (1,48–19,35)
p değeri	$p_2=0,008$ $p_3=0,003$	$p_1>0,05$	$p_1>0,05$

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoxamin,

p_1 : Grup içi KC_T2* değerlerinin karşılaştırılması,

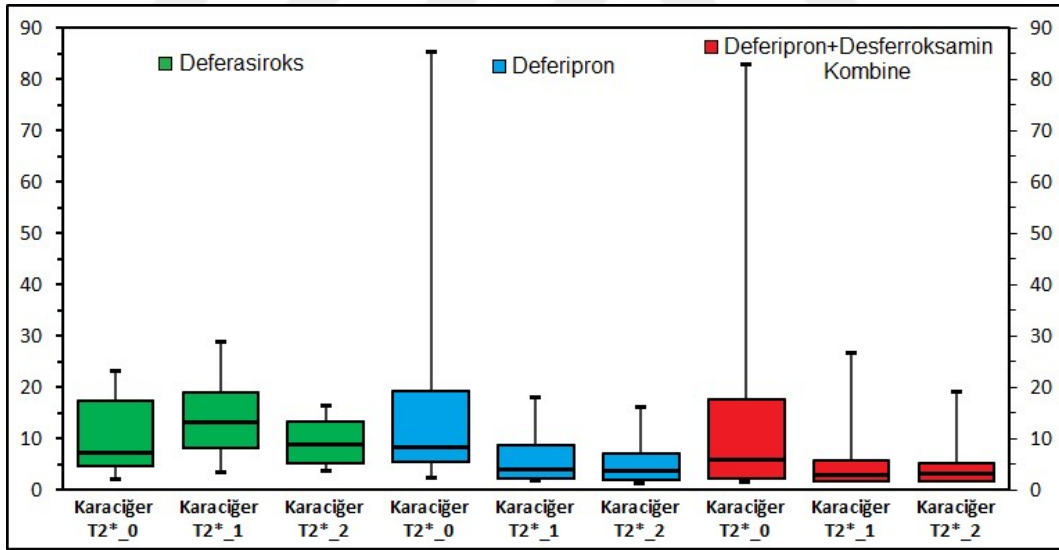
p_2 : KC_T2*0 ile 1 değerlerinin karşılaştırılması,

p_3 : KC_T2*1 ile 2 değerlerinin karşılaştırılması,

p_4 : KC_T2*0 ile 2 değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

Grupların karaciğer MR T2* ortanca değerleri Çizelge 4-9’de gösterilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihteki ilk karaciğer MR T2* değeri KC_T2*0, ilk MR dan iki buçuk yıl sonraki MR ortanca değerleri KC_T2*1 ve beş

yıl sonraki MR ortalama değeri KC_T2*2 olarak belirtilmiştir. Grup içi hastaların KC_T2* değerlerindeki değişim Friedman testi kullanılarak analiz edildi. Deferasiroks kullanan gruptaki değişim istatistiksel olarak anlamlı ($p_1=0,001$) bulundu. Deferasiroks kullanan grubun başlangıç KC_T2*0 ortalama değerine göre iki buçuk yıl sonraki KC_T2*1 ortalama değerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_2=0,008$). Deferasiroks kullanan grubun iki buçuk yıl sonraki KC_T2*1 ortalama değerine göre beş yıl sonraki KC_T2*2 ortalama değerinde görülen azalma anlamlı olarak bulundu ($p_3=0,003$). Deferasiroks grubunun başlangıç KC_T2*0 değerine göre beş yıl sonraki KC_T2*2 değerindeki sayısal artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_4>0,05$). Deferipron kullanan hastaların iki buçuk yıl ve beş yıl sonraki KC_T2* ortalama değerlerinde görülen sayısal azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_1>0,05$). Deferoksamin ve DFP kombinasyon tedavisi kullanan grubun başlangıca göre iki buçuk yıl ve beş yıl sonraki KC_T2* değerlerinde görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_1>0,05$).



Şekil 4-2. Şelatör tedavilerine göre 5 yıllık Karaciğer T2* değerlerindeki değişim

Çizelge 4-10. Hastaların karaciğer T2* değerleri değişiminin gruplar arası karşılaştırılması.

KC_T2* Δ (delta) değerleri (msn)	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)	p değeri
KC_T2* Δ1 (1-0)	3,50 (-16,40–17,58)	-3,1 (-83,14–9,43)	-0,95 (-81,87–8,68)	p ₂ =0,003 p ₃ =0,005
KC_T2* Δ2 (2-1)	-3,32 (-14,64–2,36)	-0,06 (-9,40–5,08)	0,05 (-17,73–4,54)	p ₂ =0,007 p ₃ =0,003
KC_T2* Δ3 (2-0)	-0,36 (-16,17–11,06)	-3,42 (-83,72–11,09)	-1,92 (-81,67–5,04)	p ₁ >0,05

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin,
p₁: Gruplar arası T2* değerlerinin karşılaştırılması,
p₂: DFX ile DFP grubunun karşılaştırılması,
p₃: DFX ile DFO+DFP grubunun karşılaştırılması,
p₄: DFP ile DFO+DFP grubunun karşılaştırılmasıdır.

Hastaların karaciğer T2* değerlerinin yıllar içindeki değişiminin gruplar arası karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanılarak analiz yapıldı. (KC_T2* değerlerinin farkları alınarak KC_T2*Δ değeri hesaplandı. Hastaların KC_T2* değerlerinin yıllar içindeki değişimleri Çizelge 4-10'de gösterilmektedir. Hastaların iki buçuk yıl sonraki karaciğer T2* değerleri ile başlangıç değerleri arasındaki fark olan KC_T2* Δ1 değerlerine baktığımızda DFX kullanan grupta sayısal olarak artış, DFP kullanan grupta ve DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupta sayısal olarak azalma olduğu gözlemlendi. Deferasiroks kullanan grubun artışı ile DFP ve DFO+DFP gruplarında görülen sayısal azalma karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p₂=0,003, p₃=0,005). Deferipron kullanan grupta görülen sayısal azalmanın DFO+DFP grubunda gözlenen sayısal azalmadan daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Hastaların beş yıl sonraki karaciğer T2* değerleri ile iki buçuk yıl sonundaki değerleri arasındaki fark olan KC_T2* Δ2 'ye bakıldığında DFX grubunda sayısal olarak azalma, DFP grubunda azalma, DFO+DFP grubunda artış gözlemlendi. Deferasiroks grubunda görülen azalmanın DFP grubunda görülen azalmadan daha

fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_2=0,007$). Kombinasyon tedavisi alan grupta görülen artış ile DFX grubunda görülen azalma analiz edildiğinde anlamlı fark bulundu ($p_3=0,003$). Kombinasyon tedavisi alan gruptaki görülen artış ile DFP grubunda görülen azalma karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p_4>0,05$).

Hastaların beş yıl sonraki karaciğer T2* değerlerinden başlangıç değerleri çıkarıldığında elde ettiğimiz KC_T2* $\Delta 3$ 'e baktığımızda her üç grupta da sayısal olarak azalma olduğu gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bu azalma miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_1>0,05$).

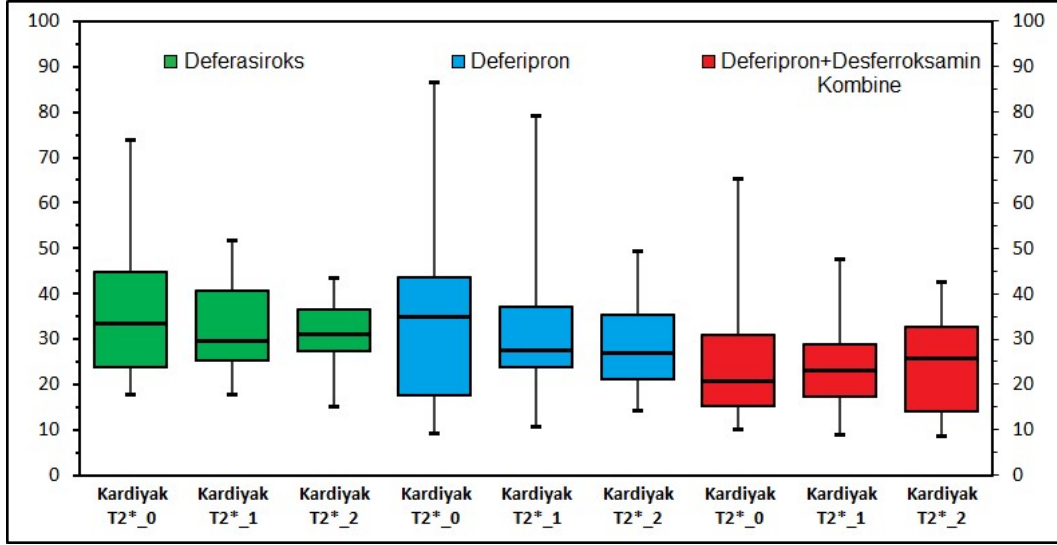
Çizelge 4-11. Şelatör tedavilerine göre 5 yıllık Kardiyak T2* ortanca (min-maks) değerleri.

Kardiyak_T2* değeri (msn)	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)
Kardiyak_T2*0 (başlangıç)	32,96 (17,43–74,29)	34,76 (8,76–87,00)	20,74 (9,71–65,70)
Kardiyak_T2*1 (2,5 yıl sonra)	29,50 (17,19–52,03)	26,98 (10,25–49,92)	23,06 (8,57–48,01)
Kardiyak_T2*2 (5 yıl sonra)	31,13 (14,55–43,86)	25,74 (13,67–49,92)	25,47 (8,19–42,89)
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin.

p: Grup içi kardiyak T2* değerlerinin karşılaştırılması,

Hastaların şelatör tedavilerine göre kardiyak_T2* ortanca değerlerinin yıllar içindeki değişimleri Çizelge 4-11'de gösterilmektedir. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihteki ilk kardiyak MR T2* değeri kardiyak_T2*0, ilk MR dan iki buçuk yıl sonraki MR ortanca değerleri kardiyak_T2*1 ve beş yıl sonraki MR ortanca değeri kardiyak_T2*2 olarak belirtilmiştir. Grup içi hastaların kardiyak_T2* değerlerindeki değişimi Friedman testi kullanılarak analiz edildi. Deferasiroks, DFP ve DFO+DFP kombinasyon tedavisi kullanan üç grubun hiçbirinde, grup içi karşılaştırmada kardiyak T2* ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı.



Şekil 4-3. Şelatör tedavilerine göre 5 yıllık Kardiyak T2* değerlerindeki değişim.

Çizelge 4-12. Hastaların kardiyak T2* değerleri değişiminin gruplar arası karşılaştırılması.

Kardiyak_T2* Δ değerleri (msn)	DFX (n=22)	DFP (n=20)	DFO+DFP (n=22)	p değeri
Kardiyak_T2* Δ1 (1-0)	-0,89 (-41,52-19,11)	-4,78 (-48,92-15,80)	-0,39 (-40,26-15,17)	>0,05
Kardiyak_T2* Δ2 (2-1)	-0,81 (-18,5-10,79)	0,80 (-51,89-13,99)	-0,17 (-22,18-17,80)	>0,05
Kardiyak_T2* Δ3 (2-0)	-1,49 (-32,61-10,37)	-3,34 (-49,14-10,80)	-1,59 (-44,55-29,26)	>0,05

DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron, DFO: Deferoksamin.

p: Gruplar arası kardiyak T2* değerlerinin karşılaştırılması.

Hastaların kardiyak T2* değerlerinin yıllar içindeki değişiminin gruplar arası karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanılarak analiz yapıldı. Kardiyak T2* değerlerinin farkları alınarak Kardiyak T2*Δ değeri hesaplandı. Hastaların kardiyak T2* değerlerinin yıllar içindeki değişimleri Çizelge 4-12’de gösterilmektedir. Hastaların iki buçuk yıl sonraki kardiyak T2* değerleri ile başlangıç değerleri arasındaki fark olan Kardiyak_T2*Δ1 değerlerine baktığımızda üç grupta da sayısal olarak azalma olduğu gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında gözlenen bu azalmalar arasındaki sayısal farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Hastaların beş yıl sonraki kardiyak T2* değerleri ile iki buçuk yıl sonundaki değerleri arasındaki fark olan kardiyak_T2*Δ2 değerlerine baktığımızda DFX ve kombinasyon tedavisi alan grupta azalma, DFP grubunda artış olduğu gözlemlendi. Ancak bu değişimlerin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların beş yıl sonraki kardiyak T2* değerlerinde başlangıca göre her üç grupta da sayısal olarak azalma olduğu gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bu azalma miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p_1>0,05$).



5. TARTIŞMA

Kronik aşırı demir yüklenmesi talasemi sendromları gibi konjenital anemili hastaların tedavisi için gerekli olan tekrarlanan kan transfüzyonlarının ciddi bir komplikasyonudur. Şelasyon tedavisi olmadan, transfüzyonel demir vücutta birikir, özellikle kalp, karaciğer ve endokrin bezlerinde organ yetmezliğine yol açar. Şelasyon tedavisinin başlatılması, kronik olarak transfüze edilen TM hastalarının sağ kalımını önemli ölçüde iyileştirmiştir ancak miyokard siderozu ve bunun sonucunda ortaya çıkan kardiyomiyopati halen en sık hastalık ve ölüm nedenidir (62). Ayrıca, ortaya çıkan diğer bir ölüm nedeni, uzun süre karaciğer demir yüküne ve hepatit virüsüne (B ve C) maruz kalan talasemik hastaların sağ kalımının artması nedeniyle karaciğer hastalığıdır (138).

Son 15 yılda, kardiyak demir yükünün değerlendirilmesine izin veren T2* kardiyovasküler MR ve yeni oral demir şelatörlerinin mevcudiyeti sayesinde kardiyak ölümler önemli ölçüde azalmıştır (139). Bunun nedeni kardiyak T2* ve karaciğer T2* değerlerine dayanarak, kalp yetmezliği ve karaciğer sirozu gelişimi öngörülerek şelasyon tedavilerinin yoğunlaştırılması veya değiştirilmesidir. Bizim çalışmamızda kliniğimizde kullanmakta olduğumuz şelatör tedavi rejimlerinin etkinliğinin kardiyak ve karaciğer MR T2* değerleri üzerinden karşılaştırılması amaçlanarak DFX ve DFP monoterapisi ile DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan üç grup incelendi.

1970'lerin sonlarından beri mevcut olan DFO ile yapılan demir şelasyon terapisinin TM hastalarının sağ kalım ve yaşam beklentilerini tedaviye yayıf uyumla sonuçlanan bazı sınırlamalara rağmen belirgin şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (62). Ancak bu sınırlamalar yeni şelatör ajanlarının ve rejimlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Deferipron da bu şelatörlerden biri olarak çalışmamızda hem monoterapi grubu hem de kombinasyon grubunda DFO ile birlikte yer almaktadır. Deferipron altı yaş üzerinde kullanılmak üzere lisans almış, günlük dozu 75-100 mg/kg/gün olmak üzere üç dozda alınması önerilen oral demir şelatörüdür (6). Bizim çalışmamızda DFP monoterapisi alan hastaların aldıkları dozun $72,65 \pm 9,45 \text{ mg/kg/g}$ olarak önerilen dozlara uygun olduğu görülmüştür. Deferoksamin veya deferipronun tek başına ferritin düzeyini kontrol altına

alamadıkları yüksek ferritin düzeyleri olan hastalarda kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavisinde DFO ve DFP'un değişik kullanım şemaları vardır. Klinik çalışmalarda, her iki şelatör, çeşitli dozlarda (DFP; 50-100 mg/kg/gün, DFO 25-60 mg/kg/gün) ve DFO'un değişik sıklıkta (2-7 gün/hafta) ve infüzyon süresinde (8-24 saat, s. c., i. v.) uygulanmıştır. Klinik pratikte genellikle, DFP her gün alınırken, demir birikiminin şiddetine göre DFO haftanın 2-7 günü s.c. veya i.v uygulanmaktadır (112). Bizim çalışmamızda kombinasyon grubunda DFP hergün $79,60 \pm 11,76$ mg/kg/g, DFO $3 \pm 1,35$ gün/hafta ve $51,23 \pm 15,41$ mg/kg/g dozunda kullanıldığı gözlenmiştir. Kliniğimizde ferritin düzeyi yüksek seyreden ve monoterapi ile kontrol altına alınamayan hastalarda kombinasyon tedavisi uyguladığımız için DFO dozunun önerilen dozların üst sınırına yakın dozlarda kullanıldığı gözlemlendi.

Deferasiroks hem pediatrik hem de yetişkin hastalarda, karaciğerden ve kalpten demirin uzaklaştırılmasında doza bağlı etkinliği ve güvenliği olan, günde bir kez kullanılan oral demir şelatörüdür (140). Deferasiroks'un transfüzyon nedeni ile demir alımı yüksek olan hastalara 30 mg/kg/g dozunda başlanması önerilmiştir (5). Bizim çalışmamızda DFX kullanan grubun yıllık aldığı ES miktarı $41,73 \pm 7,34$ ünite/yıl ile diğer gruplardan istatistiksel anlamlı daha yüksek iken, kullandıkları dozun ise $28,09 \pm 6,35$ mg/kg/g ile rehberlerde önerilen doz ile uyumlu olduğu görüldü. Deferasiroks kullanan hastaların %38'inde, sıklıkla 20-30 mg/kg/g dozlarda, art arda en az iki kontrolde serum kreatinin düzeyinde %30 artış olduğu, bu artışların genellikle geçici ve normal sınırlar içinde olduğu, asla BUN değerinin normal üst sınırının iki katını geçmediği bildirilmiştir (107). Yapılan bir başka randomize çalışmada serum kreatinin düzeyinin başlangıç değerinin %33'ü oranında artması durumunda tedavi dozlarının %33-50 oranında azaltılması planlanmış ve çalışma sonucunda bir kısım hastada kreatinin değerinin kendiliğinden normale döndüğü, sadece %13 hastada doz değişikliği yapıldığı bildirilmiştir. Beş yıllık izlem sonucunda hastaların hiçbirinde kalıcı renal bozukluk gözlenmemiştir (111). Bizim çalışmamızda beş yıllık zaman diliminde DFX grubunda 22 hastanın sadece birinde (%4,5) serum kreatinin yüksekliği gözlenmiş, ilaç dozu düzenlenmesi ile hastanın değerleri normale dönmüştür. Deferasiroks'un geçici proteinüri sıklığı %18,6 olarak belirtilmiştir (141). Ancak bizim

çalışmamızda DFX kullanan hastaların %95,2'sinde geçici proteinüri olduğu görüldü. Masif proteinüri kullanmakta olduğu ilacın kesilme endikasyonu olduğu için, şelatör değişikliği yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Talasemi majorlu hastaların dörtte birinde altta yatan şelasyon tedavisine bakılmaksızın proteinüri görülebildiği belirtilmiştir (142). Bizim çalışmamızda da DFP grubunda spot idrar protein/kreatin oranı bakılan 12 olgunun dokuzunda (%75), DFO+DFP grubunda 12 hastanın sekizinde (%66,7) geçici proteinüri gözlenmiştir.

Şelatör tedavilerine bağlı karaciğer transaminazlarında yükselme görülebilir. EPIC çalışmasında 1115 TM hastasının %0,6'sında ALT değerinde normalin üst limitinin 10 katı artış saptanmıştır. Ancak, bu değişiklikler özellikle DFX tedavisinin başlanmasından sonraki ilk 1 ay içinde gözlenmiş, düşük demir deposu olan hastalara yüksek dozlar verildiğinde daha geç dönemde de ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (143). Yine bir başka çalışmada, DFX kullanan hastaların %8,3'ünde karaciğer enzimlerinde normalin üst sınırının iki katına artış gözlenmiştir (144). Deferipronun 2011 FDA ruhsatlama bilgisinde 642 hastanın %7,5'inde serum ALT değerlerinde, %0,62'sinde serum AST değerinde, %0,16'sının hem ALT hem de AST değerindeki artıştan dolayı tedaviyi bıraktıkları raporlanmıştır. Bir başka çalışmada deferipron kullanan hastaların yaklaşık 1/4'ünde ALT değerinin normalin iki katına kadar arttığı gösterilmiştir (145). Deferipron ve deferoksamin kombinasyon tedavisinde ise hastaların %18'inde ALT değerinde üst sınırın iki katından fazla artış gözlenmiştir (122). Çalışmamızda karaciğer enzimlerinde (ALT veya AST) üst sınırın 2 katından fazla artış olması yan etki olarak kabul edildi. Deferasiroks kullanan grupta 10 olguda (%45,5), DFP kullanan grupta 8 olguda (%40) ve kombinasyon kullanan grupta 9 olguda (%40,9) karaciğer enzimlerinde artış olduğu gözlemlendi.

Trombositopeni ve agranülositoz gibi yan etkiler DFX'un ürün bilgisine eklenmesine rağmen, DFX'un onaylanmasından itibaren sadece birkaç olguda rapor edilmiştir (5). Deferipron'un ise en ciddi yan etkisi %0,5 sıklık ile agranülositozdur ($ANS < 500/mm^3$). $ANS < 1500/mm^3$ durumu nötropeni olarak tanımlanmakta ve %8,5 sıklık ile görülmektedir (106). DFP'un yan etkilerinde trombositopeni sıklığının %1'in altında olduğu belirtilmektedir (146). Deferoksamin kullanımı sırasında gelişen nötropeni %4,2 olarak bulunmuştur ve

istatistiksel olarak DFP ile fark bulunamamıştır (147). Bizim çalışmamızda trombositopeni DFX grubunda 13 olguda (%13,6), DFO+DFP grubunda bir olguda (%4,5) görüldü, DFP grubunda ise hiç gözlenmedi. DFX grubunda sıklık daha fazla görünse de istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Agranülositoz hiçbir grupta gözlenmedi. Nötropeni ise her üç grupta da literatürde belirtilen sıklıktan daha fazla gözlendi.

Deferipron kullananlarda artropati sıklığı çalışmalar arasında büyük değişkenlik göstermektedir. Bir yılda %4,5 gibi düşük değerlerden (145), özellikle Avrupalı hasta gruplarında, dört yılda %15'e kadar (105) ve Hindistan'da %33'e kadar yükselen değerler bildirilmiştir (106, 148, 149). Deferasiroks kullanımı ile hiçbir olguda artropati saptanmamıştır (5). Deferipron ve DFO kombine tedavisinde artropati sıklığı %2,5 olarak bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak DFX grubunda hiç artropati gözlenmemiş, DFP grubunda üç olguda (%15), kombinasyon grubunda beş olguda (%22,5) artropati gözlenmiştir.

Son zamanlarda TM hastalarında yapılan bir çalışmada DFP ve DFO alan çocuk hastaların %56'sında işitme bozukluğu ve odiyometrik anormallik bildirilmiş, her iki şelasyon grubu arasında fark saptanmamış ve ana risk faktörü olarak düşük ferritin düzeyi gösterilmiştir (150). Yine başka bir çalışmada 5 hasta değerlendirilmiş ve DFO kullanan grupta %31,9 oranında ototoksisite gözlenmiş ve ototoksisite ferritin düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır (151). Deferasiroks ruhsatlamasında ototoksisite oranının %1 olduğunu ve yılda bir kez işitme testi yapılmasını önermektedir. Bizim çalışmamızda DFX grubunda 2 olguda (%9,1), DFP grubunda 6 olguda (%30), kombinasyon grubunda 5 olguda (%22,7) odiyometrik bozukluk tespit edilmiştir.

Deferasiroksun etkinliğinin araştırıldığı 5 yıllık prospektif çalışmada başlangıç medyan ferritin düzeyi 1,702 ng/ml (334–9,577)'den, 1127 ng/ml (38–6,428)'ye düştüğü görülmüş, ilk yıllarda ferritin düzeyinde hafif artış gözlenmesinin ilacın başlangıç döneminde uygun dozda ayarlanamamasından kaynaklandığı belirtilmiştir (152). Bizim çalışmamızda da DFX kullanan grupta ferritin düzeyinde başlangıç düzeyine göre ilk iki yılda gözlenen rakamsal düşüşler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiş ancak üçüncü ve dördüncü yılda gözlenen düşme

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlacın uygun doza çıkıldıktan sonra da beşinci yılda başlangıca göre istatistiksel olarak azalma gözlenmemesi ferritin düzeyini etkileyen başka faktörler olduğunu düşündürmüştür.

Deferipronun güvenliğinin ve etkinliğinin araştırılması amacıyla 54 hastanın incelendiği prospektif çalışmada, başlangıç SF medyan değeri 5743 ng/ml (1500-10700) olarak ölçülürken bir yıl sonunda 3558 ng/ml (740-7300) düzeyine düştüğü gözlenmiştir (153). Birçok çalışmada 75 mg/kg/g dozunda DFP verildiğinde SF düzeyinde azalma gözlenmiştir. Bu dozun SF üzerine etkisi, bazal SF düzeyleri yüksek olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Başlangıç SF değerleri 2500 ng/ml üzerinde olan hastalarda SF düşüşü daha belirgin iken (106, 154-156) (2500 ng/ml altında olanlarda bu etki daha az görülmüştür (145, 155, 157). Tayland'da ortalama 79 mg/kg/g dozda bir yıl süreyle DFP kullanan pediatrik talasemili hastaların sadece %45'inde SF düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (154). Bu çalışmada bazal SF düzeylerinin klinik etkinlikte temel faktör olduğu ve SF >3500 ng/ml olan hastalarda bir yıllık izlem sonunda en fazla düşüşün olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda DFP grubunun SF düzeylerinde beş yıl boyunca anlamlı azalma gözlenmemesi başlangıç SF medyan değerinin 805 ng/ml (136-6838) olmasına bağlanabilir. Deferipron kullanan grubun SF düzeyinde artış gözlenmemesi de DFP'un düşük ferritin değerlerinde stabilizasyonda etkin olduğunu göstermiştir.

Deferipron her ne kadar SF üzerine etkinliği gösterilmiş olsa da bazı hastalarda tek başına yetersiz kaldığı durumlarda kombinasyon tedavisi olarak DFO ile birlikte kullanılmaktadır. Randomize, çok merkezli ve beş yıllık prospektif bir çalışmada, DFP'un (75 mg/kg/g) haftada dört gün ve DFO'nin (50 mg/kg/g) haftada üç gün kullanıldığı kombinasyon tedavisi ile DFP monoterapisine göre SF düzeylerinde daha fazla düşüş gözlenmiş, yan etkiler yönünden anlamlı fark bulunamamıştır (158). Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada kombinasyon tedavisi alan hastalarda, DFP monoterapisine alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla düşüş saptanmıştır (159). Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavisi alan grubun SF düzeylerinde beş yıllık süreçte anlamlı değişim gözlenmedi. Hatta hastaların her yıl sonundaki SF düzeylerinin başlangıç değerine göre değişimi gruplar arası karşılaştırıldığında, kombinasyon grubu ile DFP grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Ancak bu iki

grubun başlangıç ve beş yıllık SF düzeyine baktığımızda, kombinasyon grubunun SF değerinin belirgin daha yüksek olduğu ve aslında iki grubun da SF düzeyini kontrol altında tutabildiği gözlemlendi.

Çalışmamızda her yıl sonundaki serum ferritin değerinin başlangıç değerine göre değişimi DFX ve DFO+DFP grubu arasında karşılaştırıldığında, DFX'un bütün yıllarda SF düzeyini daha çok düşürdüğü görüldü. Yine aynı karşılaştırmayı DFX ve DFP grubu arasında yaptığımızda ilk yıl hariç diğer dört yılda DFX'un SF düzeyini DFP'dan daha çok düşürdüğü bulundu. Oysa ki literatürde DFX ve DFP'un etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada üç buçuk yıllık izlemde serum ferritin değeri üzerinde iki ilaç arasında farklı etki bulunamamıştır (160).

Deferasiroks kullanan 30 hasta yaklaşık 18 ay izlendikten sonra hastaların başlangıca göre karaciğer T2* değerleri kontrol edilmiş, tüm hastalar üzerinden karşılaştırma yapıldığında karaciğer T2* değerinde anlamlı iyileşme gözlenmez iken çalışmanın başlangıcında karaciğer T2* değeri <1,4 msn olan 11 hastanın 18 ay sonunda karaciğer T2* değerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir (161). Yine başka bir prospektif beş yıllık çalışmada karaciğer demir konsantrasyonu başlangıçta, ortalama iki buçuk yıl sonra ve beş yıl sonra karaciğer MR ile ölçülmüş, karaciğer demir konsantrasyonu fazla olan grupta daha belirgin olmak üzere karaciğer demir konsantrasyonunda anlamlı azalma gözlenmiştir (162). Bizim çalışmamızda da DFX kullanan grupta iki buçuk yıl sonra karaciğer T2* değerinde anlamlı artma gözlemlendi, ancak iki buçuk yıldan sonra tekrar azalma gözlenerek başlangıç değerine göre anlamlı farklılık bulunamadı. Hastaların zaman geçtikçe transfüzyon ihtiyaçlarının artması tekrardan demir birikimini arttırmış olabilir.

Deferipronun karaciğer ve kardiyak demir birikimi üzerine etkisini araştırmak için kesitsel yapılan bir çalışmada ortalama beş yılın üzerinde deferipron kullanımı olan 40 hasta kardiyak ve karaciğer MR ile incelenmiş, hastaların karaciğer demir birikim derecelerinin orta ve ağır olduğu; kardiyak demir birikimlerinin olmadığı gösterilmiştir (163). Bir diğer randomize olmayan prospektif çalışmada DFP ile KDK değerinde iki yılda %28'lik ve üç yılda ise %68'lik bir artış gözlenmiştir (164). Bizim çalışmamızda DFP kullanan grupta karaciğer T2* değerlerinde iki

buçuk ve beşinci yıl sonunda rakamsal olarak azalma gözlene de istatistiksel olarak bu değişimler anlamlı bulunmadı, diğer çalışmaların aksine DFP'un karaciğerde demir birikiminin artmasına neden olmadığı, mevcut durumu korumada etkin olduğu görüldü. Bir yıllık 108 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada DFX, DFO ve DFO+DFP kullanan hastaların SF, karaciğer ve kardiyak MR T2* değerleri incelenmiş, DFX ve DFO+DFP grubunda bir yıl sonunda karaciğer MR T2* değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır (59). Randomize prospektif bir yıllık çalışmada DFP (n=12) ve DFO+DFP (n=8) kullanan hastaların karaciğer MR ile KDK değerleri grup içi karşılaştırılmış, DFP grubunda %7, kombinasyon grubunda %32 azalma gözlenmiş ancak bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (159). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak kombinasyon grubunda DFP grubundaki gibi karaciğer T2* medyan değerlerinde sayısal olarak azalma gözlene de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde kombinasyon grubu ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçların çıkması muhtemelen DFO sıklığının kombinasyon tedavilerinde farklı uygulanmasından kaynaklandığını düşündürdü.

Birçok çalışmada şelatör tedavilerini karşılaştırırken önce başlangıç değerlerini gruplar arası karşılaştırmış daha sonra son değerleri gruplar arası karşılaştırılmıştır. Oysa ki bizim merak ettiğimiz ve çalışmamızda da önemli vurgulamak istediğimiz ise, başlangıç ve son değerler arasındaki farkın karşılaştırılmasıdır. İlaçlar kendi içinde etkin olabilir ama üç grubu karşılaştırdığımızda hangisinin daha etkin olduğunu görmek istedik. Bu karşılaştırmaların yapıldığı analizler ise delta değerlerinin karşılaştırıldığı tablolardır. Karaciğer T2* delta değerlerinin karşılaştırılmasında, başlangıçtan iki buçuk yıl sonraya kadar DFX grubunda T2* değerinde artma gözlemlendi ve bu artış hem DFP hem de kombinasyon grubundan belirgin fazlaydı, ilk iki buçuk yılda DFX'un karaciğerden demiri uzaklaştırmada daha etkin olduğu görüldü. Deferipron ve kombinasyon grubunda ise karaciğer T2* değerinde azalma gözlemlendi ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Bu iki grubun karaciğerden demiri uzaklaştırmada ilk iki buçuk yılda herhangi bir etkinliği belirlenemedi. İki buçuk yıl ile beşinci yıl arasındaki değişime baktığımızda ise DFX grubunun karaciğer T2* değerinde azalma gözlemlendi ve bu azalmanın diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin daha az olduğu görüldü.

DFX' un iki buçuk yıldan sonra karaciğerden demiri uzaklaştırmada çalışmamızdaki hastalar için etkin olmadığı görüldü. Kombinasyon grubunda karaciğer T2* değerinde sayısal olarak artış, DFP grubunda azalma gözlemlendi, bu ikisi arasında anlamlı fark bulunamadı. Deferipron ve kombinasyon tedavilerinde iki buçuk yıl ile beşinci yıl arasında karaciğer demir birikiminde azalma olmadığı görülse de demir birikiminde bir artış gözlenmedi. Çalışmamızda beşinci yıl sonu ile başlangıç arasındaki farka baktığımızda ise üç grupta da azalma gözlemlendi ve aralarında anlamlı fark bulunamadı. Beş yıllık süreçte üç şelatör tedavisi de karaciğerden demiri uzaklaştırmada yeterli etkin olmadığı gözlemlendi.

Pepe ve arkadaşlarının (165) 2018'de yayınladıkları prospektif bir çalışmada DFX, DFP ve DFO tedavisi alan hastaların başlangıç ve 18 ay sonraki karaciğer KDK değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada DFX ile DFP grubunun, DFO ile DFP grubunun gruplar arası karşılaştırılması yapılmış. Deferipron grubunda (n=12) karaciğer MR ile hesaplanan KDK değerinde $-1,3 \pm 5,2$ mg/g, DFX grubunda (n=47) $-3,1 \pm 10,2$ mg/g, DFO grubunda (n=40) $-3,5 \pm 5,5$ mg/g azalma gözlemlenmiştir. Deferasiroks grubu ile DFP grubu arasındaki fark ve DFO ile DFP grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamış, üç şelatörün de karaciğer demir şelasyonunda başarılı olduğu yönünde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ilk iki buçuk yılda karaciğer demir atılımında DFX'un daha etkin olduğu görüldü.

Karaciğer demir birikimi ile kardiyak demir birikimi arasında her zaman korelasyon olmadığı için birçok çalışmada şelatör tedavilerin kardiyak demiri uzaklaştırmadaki etkinliği araştırılmıştır. Yine bu çalışmalardan birinde DFX in kardiyak demir birikimi üzerine etkisi prospektif üç yıllık izlem ile araştırılmıştır (166). Çalışmaya alınan 71 hastanın üç yıl boyunca DFX dozunun ortalama $33,6 \pm 9,8$ mg/kg/g olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların kardiyak T2* başlangıç ortalama değeri $12,0 \pm 4,6$ msn'den, üç yıl sonunda $17,1 \pm 10,6$ msn'ye yükselmiştir ($p < 0,05$). Retrospektif olarak planlanan başka bir çalışmada en az beş yıldır DFX kullanan 23 TM hastasının verileri incelenmiştir (162). Hastaların kullandıkları DFX ortalama dozu 25 ± 1 mg/kg/gün olarak raporlanmıştır. Hastaların başlangıç kardiyak MR T2* ortalama değeri $27,15 \pm 9,58$ msn, iki buçuk yıl sonraki T2* ortalama değeri $34,79 \pm 10,52$ msn, beş yıl sonraki ortalama T2* değeri $36,64 \pm 6,68$ msn olduğu görülmüş, kardiyak T2* değerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak DFX grubunda ilaç dozunun $28 \pm 6,35$ mg/kg/g olduğu ancak çalışmalardan farklı olarak beş yıllık incelememizde kardiyak T2* değerinde artış veya azalma olmadığı gözlemlendi.

Deferipronun kardiyak demiri uzaklaştırmadaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiş, özellikle ağır demir yükü olan ($T2^* < 10$ ms) olan vakalarda DFO ile kombinasyon tedavisi olarak önerilmektedir (105). Hafif ve orta şiddette ($MR T2^* = 8-20$ ms) miyokardiyal demir yükü olan hastalarda yüksek doz DFP (92 mg/kg/g) ile DFO dozu 43 mg/kg/g ($5-7$ gün/hafta) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık izlem sonunda DFP kullanan hastaların kardiyak MRT2* değerindeki iyileşme (başlangıç: 13 ms, son: $16,5$ ms) DFO kullanan hastalarından (başlangıç: $13,3$ ms, son: $14,4$ ms) daha fazla olduğu görülmüştür (104). Bir başka prospektif yapılan çalışmada kardiyak MRT2* < 20 ms olan DFP monoterapisi ($n=9$) ve DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan ($n=26$) grupların başlangıç ile 18 ay sonraki kardiyak MRT2* değerlerindeki değişim miktarı gruplar arası karşılaştırılmıştır. Deferipron kullananların kardiyak MRT2* değerinde $13,3 \pm 5,2$ ms, kombinasyon tedavisi alanların kardiyak MRT2* değerinde $10,6 \pm 5,4$ ms artış gözlenmiştir. İki grup arasında bu değişim miktarlarının farkı anlamlı bulunmamıştır (167).

Bizim çalışmamızda DFP grubunda da DFO+DFP kombinasyon grubunda da hem iki buçuk yıl sonra hem de beş yıl sonraki kardiyak MRT2* değerlerinde anlamlı değişim gözlenmedi. Çalışmalarda DFP ve DFO+DFP kombine tedavilerinin kardiyak demiri uzaklaştırmada daha etkin olduğu gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda mevcut durumu korumada etkin olduğu yönünde sonuçlar elde edildi. Deferipron kullanan grupta ilaç uyumsuzluğu olan hasta sayısının daha fazla olması DFP un yeterince etkin olmasına engel olmuş olabilir.

Deferasiroks, DFP ve DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupların karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalar henüz yetersizdir. Deferasiroks, DFP ve DFO'nun karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada son bir yıldır aynı şelatör tedaviyi alan 115 hastanın kesitsel kardiyak MRT2* ve karaciğer MRT2* değerleri karşılaştırılmıştır. Deferipron kullanan grupta kardiyak MRT2* ortalama 34 ± 11 ms bulunmuş ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek, deferasiroks kullanan grubun kardiyak MRT2* ortalama değeri ise 21 ± 12 ms ile en düşük

olarak saptanmıştır (168). Prospektif randomize bir çalışmada DFX, DFO ve DFO+DFP kullanan toplam 67 hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastaların bir buçuk yıl ve üç yıl sonraki kardiyak MRT2* değerleri değerlendirilmiştir. Her üç grupta da kardiyak T2* 10-20 msn arasında olan hastaların değerlerinde iyileşme gözlenmiştir. Kardiyak T2* <10 msn altında olan grupta iyileşme ise sadece DFO grubunda gözlenmiştir (169). Bu çalışmada karşılaştırma gruplar arası değil, grupların kendi içinde başlangıç değerine göre değişimi analiz edilmiştir.

Çalışmamızda daha önce yapılan araştırmalardan farklı olarak DFX, DFP ve DFO+DFP kombinasyon tedavisi alan grupların kardiyak MRT2* değerleri analiz edildiğinde artış veya azalma bulunamadı, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında da şelatör tedavilerinin etkinlikleri arasında fark bulunamadı.

6. SONUÇLAR

1. Deferasiroks kullanan grupta ferritin düzeyinde başlangıç düzeyine göre ilk iki yılda ve beşinci yıl sonunda azalma veya artış gözlenmedi. Üçüncü yıl ve dördüncü yıl sonunda başlangıç değerine göre ferritin değerinde azalma gözlemlendi.
2. Deferipron grubunun serum ferritin düzeylerinde beş yıl boyunca anlamlı azalma veya artış gözlenmedi.
3. Deferipron ve deferoksamin kombinasyon tedavisi alan grubun serum ferritin düzeylerinde beş yıllık süreçte istatistiksel anlamlı azalma veya artış gözlenmedi.
4. Her yıl sonundaki serum ferritin değerinin başlangıç değerine göre değişimi DFX ve DFO+DFP grubu arasında karşılaştırıldığında, DFX'un bütün yıllarda SF düzeyini daha çok düşürdüğü görüldü.
5. Her yıl sonundaki serum ferritin değerinin başlangıç değerine göre değişimi DFX ve DFP grubu arasında yapıldığında ilk yıl hariç diğer dört yılda DFX'un SF düzeyini DFP' dan daha çok düşürdüğü görüldü.
6. Karaciğer T2* değerinde DFX kullanan grupta başlangıç değerine göre iki buçuk yıl sonra anlamlı artış gözlemlendi, ancak beşinci yıl sonunda karaciğer T2* değerinde iki buçuk yıla göre azalma gözlemlendi. Deferasiroks kullanan hastalarda beş yıl sonunda karaciğer T2*değerinde başlangıca göre anlamlı azalma veya artış gözlenmedi.
7. Deferipron kullanan grupta karaciğer T2* değerlerinde iki buçuk ve beşinci yıl sonunda rakamsal olarak azalma gözlemlense de istatistiksel olarak bu değişimler anlamlı bulunmadı, DFP'un karaciğerde demir birikiminin artmasına neden olmadığı, mevcut durumu korumada etkin olduğu görüldü.
8. Deferoksamin ve DFP kombinasyon tedavisi alan grupta karaciğer T2* medyan değerlerinde sayısal olarak azalma gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kombinasyon tedavisinin karaciğer demir

birikiminde azalma veya artış yapmadığı mevcut durumu korumada etkin olduğu gözlemlendi.

9. Karaciğer T2* delta değerlerinin karşılaştırmasında, başlangıçtan iki buçuk yıl sonraya kadar DFX grubunda T2* değerinde artma gözlemlendi ve bu artış hem DFP hem de kombinasyon grubundan belirgin fazlaydı, ilk iki buçuk yılda DFX'un karaciğerden demiri uzaklaştırmada daha etkin olduğu görüldü.
10. Deferipron ve kombinasyon grubunda başlangıca göre iki buçuk yıl sonra karaciğer T2* değerinde sayısal olarak azalma gözlemlendi ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.
11. Karaciğer T2* değerlerinde beşinci yıl sonunda iki buçuk yıl sonuna göre deferipron ve kombinasyon grubunda anlamlı azalma veya artış gözlemlenmedi, DFX grubunda ise azalma olduğu görüldü. DFP ve kombinasyon tedavileri alan gruplarda iki buçuk yıl ile beşinci yıl arasında karaciğerden demir uzaklaştırılmasa da mevcut durumun korunabildiği, ancak DFX grubunda demir birikimin arttığı görüldü.
12. Çalışmamızda beşinci yıl sonu ile başlangıç arasındaki karaciğer T2* değerlerindeki farka baktığımızda üç grupta da sayısal olarak azalma gözlemlendi ve aralarında anlamlı fark bulunamadı. Beş yıl sonunda üç şelatör tedavisinin de karaciğerden demiri uzaklaştırmada etkinlikleri arasında fark bulunamadı.
13. Deferasiroks grubunda kardiyak MR T2* değerlerinde beş yıllık ortalama değerlerine baktığımızda anlamlı değişim bulunamadı, kardiyak demir birikiminde artış veya azalma olmadığı gözlemlendi.
14. Deferipron kullanan grubun kardiyak MR T2* değerlerinde beş yıllık ortalama değerlerinde anlamlı değişim bulunamadı. Bu grupta kardiyak demir birikiminde artış veya azalma olmadığı gözlemlendi.
15. Deferasiroks ve DFO kombinasyon tedavisi alan grupta kardiyak MR T2* değerlerinde beş yıllık ortalama değerlerinde anlamlı değişim bulunamadı. Bu grupta kardiyak demir birikiminde artış veya azalma olmadığı gözlemlendi.

16. Kardiyak MRT2* değerlerinin başlangıca göre iki buçuk yıl sonundaki değişiminde üç grupta da sayısal olarak azalma görüldü, gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Her üç grubun da ilk iki buçuk yılda kardiyak demir birikimi üzerine etkinlikleri arasında fark olmadığı görüldü.
17. Kardiyak MRT2* değerlerinin iki buçuk yıl ile beşinci yıl arasındaki değişimine bakıldığında DFX ve kombinasyon grubunda sayısal olarak azalma, DFP grubunda sayısal olarak artış görüldü, ancak gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Her üç grubun da ikinci iki buçuk yılda kardiyak demir birikimi üzerine etkinliklerinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü.
18. Kardiyak MRT2* değerlerinin başlangıca göre beşinci yıl sonundaki değişimine bakıldığında üç grupta da sayısal olarak azalma görüldü, gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı. Her üç grubun da beş yılda kardiyak demir birikimi üzerine etkinliklerinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

7. ÖZET

Talasemi major hastalarında düzenli kan transfüzyonları sonucu vücutta demir birikimine bağlı toksisiteler oluşmaktadır. Bu toksisitelerden en önemlileri kardiyak ve karaciğer demir birikimidir. Kardiyak demir birikimine bağlı gelişen kalp yetmezliği ve aritmi TM hastalarındaki en sık ölüm sebebidir. Vücut demirinin büyük bölümü karaciğerde birikerek hemakromatozis, hepatit ve siroz gelişimine neden olur. Vücuttaki demir birikimini önlemek için çeşitli şelatör tedavileri kullanılmaktadır. Bu çalışmada retrospektif olarak kardiyak ve karaciğer demir birikimi üzerine şelatör tedavilerinin etkinliği, kardiyak ve karaciğer MRT2* yöntemi ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda 01.01.2010-01.01.2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde takipli olan, TM hastalarından deferasiroks (DFX), deferipron (DFP) ve kombine (deferoksamin (DFO) + DFP) tedavilerinden birini aralıksız beş yıl boyunca aynı şelatör tedaviyi kullanan toplam 64 hasta incelendi. Hastaların kardiyak ve karaciğer MR T2* değerleri hem grup içi hem de üç grup arasında karşılaştırıldı.

Deferasiroks (n=22), DFP (n=20) ve DFO+DFP (n=22) kullanan hastaların beş yılın sonunda başlangıç değerine göre karaciğer T2* değerlerinde anlamlı azalma veya artış gözlenmedi. Üç grup arasında karşılaştırma yapıldığında da şelatör tedavilerinin etkinlikleri arasında fark gösterilemedi. Hastaların beş yıl sonunda başlangıca göre kardiyak T2* değerlerine bakıldığında üç grupta da anlamlı artış veya azalma gözlenmedi, üç grup arasında karşılaştırma yapıldığında da şelatör tedavilerinin etkinlikleri arasında fark gösterilemedi.

Sonuç olarak DFX, DFP ve DFO+DFP kullanan hastaların beş yılın sonunda karaciğer ve kardiyak T2* değerlerinde farklılık gözlenmedi. Çalışmamız bu üç şelatör tedavi modelinin kardiyak ve karaciğer MR T2* üzerindeki beş yıllık etkinliğinin karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

Anahtar sözcükler: Deferasiroks, deferipron, deferoksamin, kardiyak MRT2*, karaciğer MRT2*

8. ABSTRACT

As a result of regular blood transfusions in thalassemia major patients, toxicities due to iron accumulation occur in the body. The most important of these toxicities are cardiac and liver iron overload. Heart failure and arrhythmia due to cardiac iron accumulation are the most common cause of death in TM patients. Most of the body iron accumulates in liver and cause hemacromatosis, hepatitis and cirrhosis development. Various chelator therapies are used to prevent iron accumulation in the body. In this study, the efficacy of chelator treatments on cardiac and hepatic iron accumulation was compared retrospectively using cardiac and liver MRT2 * method.

In this study, a total of 64 TM patients who were followed in the Akdeniz University Pediatric Hematology Outpatient Clinic between 01.01.2010-01.01.2018 years and treated with the same chelator therapy for five years in one of deferasirox (DFX), deferiprone (DFP) and combined (deferioxamine (DFO) + DFP) treatments were examined. Cardiac and liver MR T2 * values of the patients were compared in-group and between the groups.

Patients using DFX (n=22), DFP (n=20) and DFO + DFP (n=22) had no significant decrease or increase in liver T2* values at the end of five years compared to baseline values. In addition, there was no difference between the efficacy of chelator therapies when comparing between three groups. Similarly, no significant increase or decrease in cardiac T2* values was observed when compared to baseline values in three groups. When the comparisons were made between the three groups, there was no difference between the efficacy of the chelator therapies.

As a result, no difference was observed in liver and cardiac T2* values at the end of five years in patients using DFX, DFP and DFO + DFP. Our study is the first study in the literature which compares the five-year efficacy of these three chelator treatment models on cardiac and liver MRI T2*.

Key words: Deferasirox, deferiprone, deferioxamine, cardiac MRT2*, liver MRT2*

9. KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Historical perspectives: The many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. In Weatherall DJ, Clegg JB, editors: The Thalassemia Syndromes. 4th ed., Oxford, Blackwell Science, 2001; 1-55.
2. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. In Günçağ D (Editör) Klinik Hematoloji, İstanbul; Nobel Matbaacılık 2003; 137-147.
3. Nathan DG, Oski FA. The thalassemia. In: Hematology of Infancy and Childhood. Vol 1. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1998; 783-886.
4. Kliegman RM. Nelson Text Book of Pediatrics, 20th edition, Elsevier, 2016; 2349-2350.
5. Cappelini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi, Uluslararası Talasemi Federasyonu, Lefkoşa, 2014; 16-53.
6. Canatan D. Türkiye’de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi, Hematolog, Türk Hematoloji Derneği, 2014: 4-1.
7. Canatan D, Delibas S; Report on Ten Years’ Experience of Premarital Hemoglobinopathy Screening at a Center in Antalya, Southern Turkey, Hemoglobin, 2016; Vol. 40, Iss. 4.
8. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Hemoglobinopati Kontrol Programı. Editörler: Canatan D, Aydınok Y: Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı-Tedavi. Sağlık Bakanlığı-Talasemi Federasyonu, Antalya, 2007.
9. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Eds; Wintrobe’s Clinical Hematology. Baltimore: Williams Wilkins, 1999; 1405–1448.
10. Kliegman RM. Nelson Text Book of Pediatrics, 20th edition, Elsevier, 2016; 2308.

11. Wynn R, Bhat R, Monagle P. Normal Hematopoiesis and the Physiology of Blood. In *Pediatric Hematology: A Practical Guide*, Cambridge, Cambridge University Press. 2017; 1-6.
12. Taher AT. Thalassemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. Elsevier. 2018; 32.
13. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of hemoglobin, 2nd edition, New York, Cambridge, 2009; 321-361.
14. Karataş Z. Alfa Talasemi, *HematoLog*, Türk Hematoloji Derneği, 2014; 4-1.
15. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia - A global public health problem. *Nature Med* 1996; 3: 47-49.
16. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37:12-20.
17. Taher A, Musallam K, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2011; 152:512-523.
18. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassemia Intermedia. *Haematologica* 1995; 80:58-68.
19. El Rassi F, Cappellini MD, Inati A, Taher A. Beta-thalassemia intermedia: An overview. *Pediatric Annals* 2008; 37(5):322-328.
20. Weatherall DJ. Thalassemia intermedia: cellular and molecular aspects. *J Hematol* 2001; 86(Suppl.1)186-188.
21. Karimi V, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS and Taher A. Guidelines for Diagnosis and Management of Beta-Thalassemia Intermedia, *Pediatric Hematology and Oncology* 2014; 31(7):583-596.
22. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Thalassemias. In: Nathan DG and Oski FA (eds.) *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th edition, Philadelphia, Elsevier 2015; 715-768.
23. Küpesiz OA, Beta talasemide tanı. *Hematolog* 2014; 4-1.

24. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* 1997; 89(1): 1-25.
25. Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis* 1994; 14 (3): 229-235.
26. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 202 (2): 199-211.
27. Bacon BR, Britton RS. Hepatic injury in chronic iron overload: Role of lipid peroxidation. *Chem Biol Interact* 1989; 70(3-4):183-226.
28. Eleftheriou A. Talasemi Hakkında Herşey. Canalan D, Aydınok Y editör. Talasemi Federasyonu: Retma Matbaaa Antalya. 2005.
29. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi, Talasemi Federasyonu, Antalya. 2007.
30. Brittenham GM, Cohen A, McLaren C. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42:81-85.
31. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook J, ed. *Iron*. New York: Churchill Livingstone 1980:59-89.
32. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012; 120(18):3657-3669.
33. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343(5):327-331.
34. Tanner MA, Galanello R, Dessi C. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:543-547.
35. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghe G. Low serum ferritin levels are misleading for detecting cardiac iron overload and increase the risk of cardiomyopathy in thalassemia patients. The importance of cardiac

- iron overload monitoring using. magnetic resonance imaging T2 and T2*. Hemoglobin 2006; 30:219-7.
36. Angelucci E, Giovagnoni A, Valeri G, et al. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. Blood 1997; 90:4736-4742.
 37. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. Radiology 1999; 212(1): 227-234.
 38. Jensen PD. Evaluation of iron overload. Br J Haematol 2004; 124(4):697-711.
 39. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet 2004; 363 (9406): 357-362.
 40. Majd Z, Haghpanah S, Ajami GH, et al. Serum Ferritin Levels Correlation With Heart and Liver MRI and LIC in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. Iran Red Crescent Med J 2015 Apr; 17(4): e24959
 41. St.Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 379-385.
 42. Matute F, Mendez R, Rodriguez R, Villegas A. MR quantification of different iron overload levels, ECR 2010, Madrid. C-0126.
 43. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 2016 Mar; 1368(1):56-64.
 44. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2001; 22: 2171–2179.
 45. Puliyl M, Sposto R, Berdoukas VA, Hofstra TC, Nord A, Carson S, Wood J, Coates TD. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. Am J Hematol 2014 Apr; 89(4):391-394.
 46. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et.al. Survival and complications in patients with thalassemia

- major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004 Oct;89(10):1187-1193.
47. Wahidiyat PA, Liauw F, Sekarsari D, Putriasih SA, Berdoukas V and Pennell DJ. Evaluation of cardiac and hepatic iron overload in thalassemia major patients with T2* magnetic resonance imaging, *Hematology* 2017; 22(8): 501-507.
48. Leitman S, Pennell D, Bonkovsky H. What does iron do in the heart? Iron Disorders Institute. Erişim tarihi: 13.10.2018. <http://www.irondisorders.org/what-does-iron-do-in-the-heart>.
49. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982; 307 (27): 1671-1675.
50. Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, (4 th ed). California, USA: Academic Press 2005; 136-208.
51. Gümruk F, Altay Ç. Talasemiler. *Katk Pediatri Dergisi* 1995; 16(3):307-326.
52. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The beta thalassemias. Weatherall DJ, Clegg JB, editor. In: *The Thalassemia syndromes* 4th edition Blackwell Scientific, Oxford UK 2001; 287-356.
53. Aasepos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moyssakis I et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Haematol* 2005; 84: 353-357.
54. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99; 36-43.
55. Sipahi T. Talasemide tromboembolik sorunlar ve tromboz. Canatan D, Aydınok Y (editörler) *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Retma Matbaacılık, Antalya 2007; 201-205.
56. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalance of thromboembolic events among 8860 patients

- with thalassemia major and thalassemia intermedia in the Mediterranean area and Iran. *ThrombHaemost* 2006; 96: 488-491.
57. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 317-324.
 58. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood* 2000; 96:3369-3373.
 59. Ansari S, Azarkeivan A, Miri-Aliabad G, Yousefian S, Rostami T. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia major. *Caspian J Intern Med* 2017 Summer; 8(3):159-164.
 60. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et.al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011 Apr 12; 123(14):1519-1528.
 61. Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, et al. 2015. Ironinduced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2015; 230182.
 62. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al., on behalf of the American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. 2013. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 128: 281–308.
 63. De Sanctis V, Elsedfy H, Ashraf T, et al. Endocrineprofileof b-thalassemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20:451–459.

64. Berkovitch M, Bistritzer T, Milone SD, et al. Iron deposition in the anterior pituitary in homozygous beta-thalassemia: MRI evaluation and correlation with gonadal function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(2):179–184.
65. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Acquired hypogonadotropic hypogonadism (AHH) in thalassaemia major patients: an under diagnosed condition? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1):e2016001.
66. Cassinerio E, Baldini IM, Alamedine RS, et al. Pregnancy in patients with thalassemia major; a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. *Ann Hematol* 2017; 102:120–124.
67. Zervas A, Katapodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred pateints with beta-thalassemia major. *Thyroid* 2002; 12:151-154.
68. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, De Sanctis V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17:1090-1095.
69. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973; 1:657–62.
70. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Santis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-76.
71. Skordis N, De Sanctis V. In: *The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia*. Endo Thal 2013. Press; Ludhiana: 2013. Diabetes mellitus.
72. De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: an overview. *Curr Diabetes Rev* 2013 Jul; 9(4):332-341.
73. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in

- thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013a; 17:8–18.
74. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 Dec; 2 Suppl 2:249-255.
 75. Iancu TC, Ward RJ, Peters TJ. Ultrastructural changes in the pancreas of carbonyl iron-fed rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990 Jan; 10(1):95-101.
 76. El Kholy M. In: The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia. *EndoThal* 2013. Press; Ludhiana: 2013. Adrenal disorders.
 77. Baldini M, Mancarella M, Cassinerio E, Marcon A, Ambrogio AG, Motta I. Adrenal insufficiency: An emerging challenge in thalassemia? *Am J Hematol* 2017; 92:E119-E121.
 78. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004 Oct; 127(2):127-39.
 79. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:795-801.
 80. Voskaridou E, Kyrtsonis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2001 Jan; 112(1):36-41.
 81. Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, Varvagiannis K, Boutsikas G, Bilalis A, et al. Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. *Haematologica* 2009 May; 94(5):725-728.

82. Voskaridou E, Christoulas D, Plata E, Bratengeier C, Anastasilakis AD, Komninaka V, et al. High circulating sclerostin is present in patients with thalassemia-associated osteoporosis and correlates with bone mineral density. *Horm Metab Res* 2012 Nov; 44(12):909-913.
83. Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur J Haematol* 2013 Jun; 90(6):501-507.
84. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013 Jan-Feb; 12(1):142-146.
85. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995; 3:307-25.
86. Vamvakas E, Bajchman MA. Transfusion related mortality: the ongoing risk of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113:3406-3417.
87. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology* 2005; 10:208-214.
88. Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Fucharoen S, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. *Br J Haematol* 1993; 85:773-777.
89. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: post splenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4:105-121.
90. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, et al. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1362–1366.
91. Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:581-587.

92. Canatan D, Aydınok Y (Editörler): Talasemi hakkında herşey. A. Eleftheriou: About Thalassemia. Antalya 2005; 22-35.
93. Canatan D: Talasemide Transfüzyon. Editör: Canatan D: 2. Uluslararası Talasemi Yazokulu, KKTC, 2002; 181-186.
94. Aydınok Y, Yaprak I, Karakaş Z, Duru F: Talasemide konvansiyonel tedavi. (Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M) Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. 2. Baskı, Antalya, 2003; 83-116.
95. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. Türkiye Klinikleri 2005; 1(3):28-32.
96. Correra A, Graziano JH, Seaman C, Piomelli S. Inappropriately low red cell 2,3-diphosphoglycerate and p50 in transfused beta-thalassemia. Blood 1984 Apr; 63(4):803-806.
97. Davis BA and Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. Blood 2000; 95:1229-1236.
98. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, et al. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. Blood 2004; 104:263-269.
99. Porter JB, Jaswon MS, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. Br J Haematol 1989, 73: 403-409.
100. Arden G, Wonke B, et al. Ocular changes in patients undergoing long-term desferoxamine treatment. Br J Ophtalmol 1984, 68: 873-877.
101. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997; 89(3):739-761.
102. De Virgillis S, Congia M, Frau F, et al. Desferrioxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. Journal of Pediatrics 1988; 113:661-669.

103. Piga A, Luzzatto L, Capalbo P, et al. High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal Haematology* 1988; 40: 380-381.
104. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9): 3738-3744.
105. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V. and Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102:1583-1587.
106. Agarwal MP, Gupte SS, Viswanathan C, et al. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992; 82: 460-466.
107. Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with β thalassaemia. *Blood* 2006; 107:3455-3462.
108. Exjade Basic prescribing Information Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland 2005.
109. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: Practical patient management. *Am. J. Hematol* 2008; 83:398–402.
110. Viprakasit V, Ibrahim H, Ha SY, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of tailoring iron chelation practice in thalassaemia patients from Asia-Pacific: a subanalysis of the EPIC study of deferasirox. *Int J Hematol* 2011; 93:319-328.
111. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011; 118:884-893.
112. Aydınok Y. Şelasyon tedavisi. *Hematolog* 2014; 4-1:157-167.
113. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Specific iron chelators determine the route of ferritin degradation. *Blood* 2009; 114:4546-4551.

114. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102:17-24.
115. Porter JB, Rafique R, Srichairatanakool S, Davis BA, Shah FT, Hair T, Evans P. Recent insights into interactions of deferoxamine with cellular and plasma iron pools: implications for clinical use. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:155-168.
116. Glickstein H, El RB, Shvartsman M, Cabantchik ZI. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. *Blood* 2005; 106:3242–3250.
117. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko C, Nick H, Cabantchik ZI. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006; 108:3195-3203.
118. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004; 127:348-355.
119. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Evaluating Deferasirox Compared with Deferoxamine for the Removal of Cardiac Iron in Patients with β -Thalassemia Major and Iron Overload (CORDELIA). *Blood* 2012; 120: abst 212.
120. 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.
121. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103:361–364.
122. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005; 90(10): 1309-1314.

123. El-Beshlawy A, Manz C, Naja M, et al. Iron chelation in thalassemia: combined or monotherapy? The Egyptian experience. *Ann Hematol* 2008; 87:545–550.
124. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body ironload with very intensive combined chelation reverses cardiacand endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010; 148:466–475.
125. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol* 2006; 85: 315–319.
126. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118:3479-3488.
127. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusionaliron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008; 111:583-587.
128. Piga A, Serra M, Longo F, Forni G, et al. Changing patternsof splenectomy in transfusion-dependent thalassemiapatient. *Am J Hematol* 2011; 86:808-810.
129. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Splenectomy andthrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J ThrombHaemost* 2010; 8:2152–2158.
130. Fung EB, Xu Y, Trachtenberg F, et al. Inadequate dietary intake in patients with thalassemia. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112:980-990.
131. Nakavachara P, Viprakasit V. Children with hemoglobin E/ β -thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: A study from thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:1683-1688.
132. Wood JC, Claster S, Carson S, et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008; 141:891-894.
133. Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR, et al. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemiamajor. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27:109-111.

134. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982; 2: 227-229.
135. Angelucci E Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 456-462.
136. Angelucci E, Baronciani, D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica* 2008; 93:1780-1784.
137. Kan YW, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *N Engl J Med* 1976 Nov 18; 295(21):1165-1167.
138. Kountouras D, Tsagarakis NJ, Fatourou E, et al. Liver disease in adult transfusion-dependent beta-thalassemic patients: investigating the role of iron overload and chronic HCV infection. *Liver Int* 2013; 33:420–427.
139. Porter JB, Davis B. Monitoring chelation therapy to achieve outcome in the treatment of thalassemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15:329–368.
140. Porter JB, Elalfy MS, Taher AT, et al. Efficacy and safety of deferasirox at low and high iron burdens: results from the EPIC magnetic resonance imaging substudy. *Ann Hematol* 2013; 92:211–219.
141. Stumpf JL. Deferasirox. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; Volume 64(6):606–616.
142. Economou M, Printza N, Teli A, et al. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta haematologica* 2010; 123:148-52.
143. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010; 95:557-66.
144. Chang HH, Lu MY, Peng SS, et al. The long-term efficacy and tolerability of oral deferasirox for patients with transfusion-dependent β -thalassemia in Taiwan. *Ann Hematol* 2015; 94(12):1945-52.

145. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br J Haematol* 2000; 108: 305-312.
146. https://www.uptodate.com/contents/search?search=deferiprone&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchOffset=1&autoComplete=false&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm=. Erişim tarihi: 13.11.2018.
147. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol* 2016; 91(10):1026-31.
148. Choudhry VP, Pati HP, Saxena A, et al. Deferiprone, efficacy and safety. *Indian J Pediatr* 2004; 71:213-6.
149. Sharma R, Anand R, Chandra J, et al. Distal ulnar changes in children with thalassemia and deferiprone related arthropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2013.
150. Chao YH, Wu KH, Lin CY, et al. Audiologic and vestibular assessment in patients with beta-thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1963-6.
151. Derin S, Azık FM, Topal Y, et al. The Incidence of Ototoxicity in Patients Using Iron Chelators. *J Int Adv Otol* 2017 Apr 23; 13(1):136-139.
152. Vichinsky E, El-Beshlawy A, Al Zoebie A, et al. Long-term safety and efficacy of deferiasirox in young pediatric patients with transfusional hemosiderosis: Results from a 5-year observational study. *Pediatr Blood Cancer* 2017 Sep; 64(9).
153. Lucas GN, Perera BJ, Fonseka EA, et al. A trial of deferiprone in transfusion-dependent iron overloaded children. *Ceylon Med J*. 2000 Jun;45(2):71-4.
154. Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. Deferiprone (GPO-L-ONE((R))) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multicenter prospective, singlearm, open label, dose escalating phase III. pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol* 2013; 88:251-60.

155. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1995; 332:918-22.
156. Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, et al. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one (L1) in thalassemia major. *Blood* 1992; 80:593-9.
157. Hoffbrand AV, F AL-R, Davis B, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood* 1998; 91:295-300.
158. Maggio A, Vitrano A, Capra M, et al. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 2009; 145:245-54.
159. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2007; 92:1599-606.
160. Zachariah M, Tony S, Bashir W, et al. Comparative Assessment of Deferiprone and Deferasirox in Thalassemia Major Patients in the First Two Decades-Single Centre Experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2013 Mar;30(2):104-12.
161. Ahmed J, Ahmad N, Jankharia B, et al. Effect of Deferasirox Chelation on Liver Iron and Total Body Iron Concentration. *Indian J Pediatr* 2013 Aug; 80(8):655-8.
162. Cassinerio E, Roghi A, Orofino N, et al. A 5-year follow-up in deferasirox treatment: improvement of cardiac and hepatic iron overload and amelioration in cardiac function in thalassemia major patients. *Ann Hematol* 2015 Jun; 94(6):939-45.
163. Totadri S, Bansal D, Trehan A, et al. Hepatic and Cardiac Iron-load in Children on Long-term Chelation with Deferiprone for Thalassemia Major. *Indian Pediatr* 2018; 55:573-575.

164. Fischer R, Longo F, Nielsen P, et al. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol* 2003; 121:938-48.
165. Pepe A, Meloni A, Pistoia L, et al. MRI multicentre prospective survey in thalassaemia major patients treated with deferasirox versus deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 2018 Dec; 183(5):783-795.
166. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with b-thalassemia major. *Hematologica* 22 Jan 2012; 97(6):842-848.
167. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: Multicentre prospective comparison of combined Deferiprone and Deferoxamine therapy against Deferiprone or Deferoxamine Monotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 Jan 16; 15:1.
168. Pepe A, Meloni A, Capra M, et al. Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica* 2011 Jan; 96(1):41-7.
169. Cassinerio E, Roghi A, Pedrotti P, et al. Cardiac iron removal and functional cardiac improvement by different iron chelation regimens in thalassemia major patients. *Ann Hematol* 2012 Sep; 91(9):1443-9.