



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

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA KULLANILAN ORAL ŞELATÖRLERİN YAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Begüm AKDAĞ

Antalya, 2014



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

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA KULLANILAN ORAL ŞELATÖRLERİN YAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Begüm AKDAĞ

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Ömer DOĞRU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr: Ömer Doğru'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nihal Oygür olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez yazım aşamasında bana her zaman ve her konuda yardımcı olup desteğini esirgemeyen sayın Uzman Biyolog Zeynep Öztürk'e,

İstatistiksel değerlendirme konusunda yardımlarından dolayı sayın Selen Bozkurt'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca daima yanımda olup benim için her türlü fedakarlığı yapan canım aileme ve,

Her zaman yanımda olduğunu ve beni desteklediğini bildiğim, ilgi ve sevgisini hep hissettiğim canım eşime ve varlığıyla hayatımıza renk katan, gülüşüyle tüm yorgunluğumu alan bitanecik oğlum Ege'me

Saygı ve sevgilerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemi Sendromlarının Tanım ve Sınıflaması	3
2.2. Dağılım ve Sıklık	4
2.3. Genetik ve Patofizyoloji	5
2.4. Klinik Bulgular	8
2.4.1. Alfa talasemide klinik bulgular	8
2.4.2. Beta talasemide klinik bulgular	8
2.5. Demir Metabolizması	10
2.6. Demir Toksitesi	11
2.7. Talasemi Hastalarında Demir Yüğü	11
2.8. Demir Yüğünün Ölçülmesi	12
2.8.1. Serum ferritin konsantrasyonu	12
2.8.2. Desferrioksamin ile 24 saatlik üriner demir ekskresyonu	12
2.8.3. Görüntüleme yöntemleri	12
2.8.4. Karaciğer demir konsantrasyonu	13
2.8.5. Manyetik yatkınlık (Süper iletken kuantum girişim cihazı) (SQUID)	14
2.9. Beta Talasemi Major Komplikasyonları	14
2.10. Hematolojik Komplikasyonlar	14
2.10.1. Hipersplenizm	14
2.10.2. Tromboembolik hastalık	15
2.11. Kardiyak Komplikasyonlar	15
2.12. Endokrin Komplikasyonlar	16
2.13. İskelet Sistemi Bulguları	16
2.14. Hepatobiliyer Komplikasyonlar	17
2.15. Enfeksiyonlar	17
2.16. Talasemi Majorda Tedavi	17
2.17. Transfüzyon Tedavisi	17
2.18. Şelasyon Tedavisi	18

2.18.1. Deferoksamin (DFO)	21
2.18.2. Deferipron (DFP)	23
2.18.3. Deferipron ve Desferrioksamin kombine demir şelasyonu	24
2.18.4. ICL670 (Deferasiroks, Exjade®)	25
2.19. Splenektomi	27
2.20. Vitamin Desteği	27
2.21. Kök Hücre Transplantasyonu	27
2.22. Yeni Tedavi Yaklaşımları	28
2.23. Talaseminin Önlenmesi	28
2.24. Prenatal Tanı	28
3. OLGULAR VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Grubu	29
3.2. Çalışma Planı	29
3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri	29
3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	30
3.3. Olgu Verilerinin Toplanması	30
3.4. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BUN	Kan üre azotu
CBC	Tam kan sayımı
DFO	Desferrioksamin
DFP	Deferipron
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GİS	Gastrointestinal sistem
Hb	Hemoglobin
iv	İntravenöz
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİT	Kök hücre transplantasyonu
LIC	Karaciğer demir konsantrasyonu
MCH	Ortalama korpusküler hemoglobin
MCHC	Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama korpusküler eritrosit volümü
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NTBI	Transferrine bağlı olmayan yüksek demir
sc	Subkutan
SD	Standart deviation
SQUID	Süper iletken kuantum girişim cihazı
TM	Talasemi major
UGT1A	Üridin difosfoglukronat glukronozil-transferaz 1A2* : R2 star
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Alfa ve beta talasemilerin sınıflandırması	4
2.2. İdeal bir demir şelatörünün sahip olması gereken özellikler	19
2.3. Demir şelatörlerinin özellikleri	20
2.4. Deferipronun kullanma ve kullanmama kriterleri	23
4.1. Deferiprone ve deferasiroks kullanan olguların yaş ve yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları	34
4.2. Yan etkiler ile yan etkinin ortaya çıktığı ilaç doz ortalaması	36
4.3. Deferiprone ve deferasiroks kullanan olgularda oluşan yan etkilerin sıklığı	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hemoglobin türleri	3
2.2. İnsan globin genleri ve hemoglobin içerikleri	6
2.3. Hemaglobin türlerinin ekspresyon sırası	6
2.4. Talasemi major'ün patofizyolojisi	7
2.5. Demir metabolizması	10
2.6. Klinikte kullanılan demir şelatörleri	21
4.1. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı	31
4.2. Olguların yaşlara göre dağılımı	32
4.3. Deferiprone kullanan olguların yan etkinin çıktığı ilaç dozları	32
4.4. Deferasiroks kullanan olguların yan etkinin çıktığı ilaç dozları	33
4.5. Deferiprone kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler	34
4.6. Deferasiroks kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler otozomal resesif geçen, klinik bulguları açısından farklılık gösteren bir hemolitik anemi grubudur. Çeşitli klinik ve biyokimyasal özellik gösteren talasemi tiplerinde hemoglobinin değişik polipeptid zincirlerinde kantitatif yapım kusuru bulunur. En sık görülen tipi beta zincirinin yapımındaki bozukluk ile ilgilidir. Beta talasemi major, Cooley ve Lee tarafından 1925'te İtalyan çocuklarında ilk kez açıklanmış olup, esas olarak anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve kemik değişikliklerinin görüldüğü ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulan ciddi bir hastalıktır (1). Sebebi beta globin sentezini azaltan ya da ortadan kaldıran genetik bir mutasyondur. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon taşıyıcı vardır ve her yıl en az 42.000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir. Tek küratif tedavi yöntemi kemik iliği transplantasyonudur (1). Ancak az sayıda hastada uygulanabilmektedir. Derin anemiye bağlı kalp yetersizliklerini ve sekonder iskelet değişikliklerini önlemek, büyümenin devamını sağlamak için düzenli aralıklarla kan transfüzyonu gerekmektedir. Talasemide transfüzyonla vücuda demir girişinin olması, hücre yıkımının ve bağırsaklardan demir emiliminin artması sonucu vücutta demir birikimi olur (1,2). İnsan vücudu transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir (3). Değişik yollarla vücuda demir girişi arttığı zaman kalp, karaciğer ve hormon salgılayan bezler başta olmak üzere pek çok organda birikir ve onların çalışmasını bozar. Bunun sonucunda dilate kardiyomyopati, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve fibrozisi, diyabetes mellitus ve infertilite gibi endokrin sistemle ilgili etkiler hatta ölüm gözükülebilmektedir (4). Hemokromatozis nedeniyle gelişen morbidite ve mortaliteyi önlemek için transfüzyon yanında düzenli demir şelasyon tedavisi uygulaması gerekmektedir (5). İdeal bir demir şelatörünün doku penetrasyonu iyi, şelasyon etkinliği yüksek, yan etkileri az, tolerabilitesi iyi, ucuz ve oral kullanımı olmalıdır. İlk kullanılan demir şelatörü deferoksamindir (DFO). DFO demirin güçlü bir bağlayıcısıdır, ancak transferrin ve laktoferrine bağlı demir iyonlarını uzaklaştırmada zayıf etkinliğe sahiptir. DFO'nun kısa plazma yarılanma ömrüne sahip olması, oral biyoyaralanımının kötü olması ve özel pompalarla intravenöz (iv) ve subkutan (sc) uzun süreli infüzyonla uygulanması nedeniyle uyum zorlukları yaşanmaktadır. Deferiprone (DFP) 1987'den beri birçok klinik çalışmada kullanılmaktadır. Düşük moleküler ağırlığı olması nedeniyle gastrointestinal sistemden iyi emilir ve lipofilik özellikte olması

nedeniyle de doku penetrasyonu iyidir. DFO'ya göre daha toksik olmasına karşın oral kullanımının olması avantajdır. DFO tedavisinin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır. DFO ve DFP'nin birlikte veya ardışık olarak kullanıldığı kombine sağaltım modelinde, ilaçların günlük üriner atılımına olan etkilerinin aditif olduğu ortaya konulmuştur (6,7). Birlikte kullanımı tedaviye uyumu ve hayat kalitesini arttırır (8-10). Deferasiroks (DFS) N-değiştirilmiş dihidroksifeniltriazol olan, oral olarak aktif tridentat bir demir şelatörüdür. Kasım 2005'te, 2 yaş üzerinde demir yüklü hastaların demir şelasyonunda kullanılmak üzere Food and Drug Administration (FDA) onayı alan yeni bir ilaçtır. Yapılan bir çalışmada 20 mg/kg/gün olarak uygulanan deferasiroksun hastaların demir yükünü aynı seviyelerde tuttuğu, 30 mg/kg/gün olarak uygulanan dozun ise demir yükünü azalttığı gösterilmiştir (11). Günümüze kadar yaygın kullanımda olan demir şelatörü DFO ve sonrasında DFP kullanımından sonra DFS oral demir şelatörü de Mart 2008'den beri ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

Bu çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen talasemi majorlu hastalarda deferiprone ve deferasiroks oral şelatörlerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler araştırıldı.

Şelasyon tedavisi altındaki hastaların yan etki yönünden düzenli ve multidisipliner izlemi önemli olmakla birlikte, her iki ilaç grubunun yan etkilerinin bilinmesi ve böylece vücuda verebileceği komplikasyonlardan korunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi Sendromlarının Tanım ve Sınıflaması

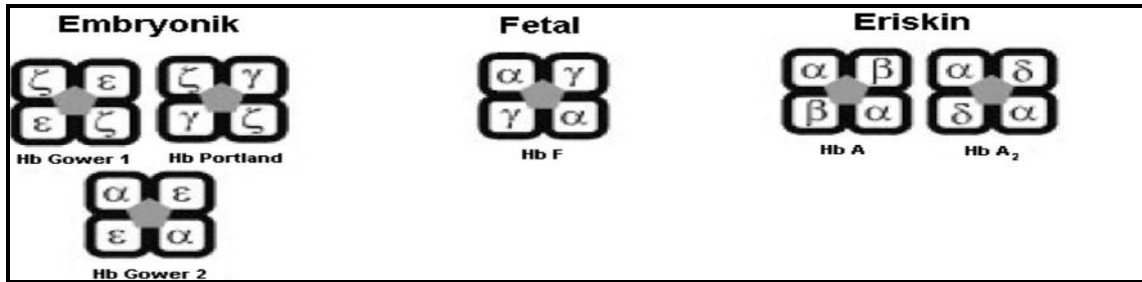
Talasemi, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya birkaçının yetersiz yapılması ya da hiç yapılamaması ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir grup kalıtsal hastalıktır (12). ‘Cooley’ anemisi olarak da bilinen Akdeniz anemisi ilk defa 1925 yılında Thomas Cooley ve Pearl Lee tarafından tanımlanmıştır (13). Hemoglobin (Hb) iki polipeptid zincirden oluşan tetramerik yapıda bir polipeptiddir. Globin zincirlerinin her biri bir hem grubu içerir. Hemoglobin tetramerlerinin oksijene affinitesi dokuların oksijen ihtiyacına göre değişiklik gösterir. Normal erişkinde 3 çeşit hemoglobin vardır (Şekil 2.1);

HbA ($2\alpha + 2\beta$); Toplam hemoglobinin %95’i

HbA₂ ($2\alpha + 2\delta$); Toplam hemoglobinin %3.2-3.5’i

HbF ($2\alpha + 2\gamma$); Toplam hemoglobinin %1’inden azı

Fetal yaşam boyunca ise hemoglobinin büyük bir kısmı HbF şeklindedir. Embriyonik dönemde sentezlenen hemoglobinler ise Hb Gower I, Hb Gower II ve Hb Portland’dır (H).



Şekil 2. 1. Hemoglobin türleri.

Talasemiler, α , β , δ , $\delta\beta$ ve $\gamma\delta\beta$ talasemi gibi sentezinde bozukluk olan globin zinciri veya zincirlerine göre sınıflandırılır. Ayrıca hastalık kantitatif özellikte ve klinik bulguların şiddeti globin sentezinin miktarına bağlı olduğundan etkilenen globin zincirinin tam veya kısmi eksikliğine göre de sınıflandırma yapılabilir (14). Normal erişkin hemoglobinlerin %96’sının hemoglobin A (HbA, $\alpha_2\beta_2$) olması nedeniyle alfa ve beta talasemilerde hastalığın kliniğinin ağır seyrine yol açmaktadır. Hastalığın fenotipi

alfa ve beta globin zincirlerindeki genotipik değişikliklere göre farklılık göstermektedir. Alfa ve beta talasemilerin sınıflandırması Tablo 2.1’de verilmiştir (15).

Tablo 2.1. Alfa ve beta talasemilerin sınıflandırması.

Talasemiler	Globin Genotipi	Özellikler	Dışavurum	Hemoglobin Elektroferez
α-Talasemi				
1 gen delesyonu	$-\alpha / \alpha$	Normal	Normal	Yenidoğan: Bart's 1–2%
2 gen delesyonu trait	$-\alpha / -\alpha$, $-\alpha / -\alpha$	Mikrositoz, hafif hipokromazi	Normal, hafif anemi	Yenidoğan: Bart's: 5–10%
3 gen delesyonu hemoglobin H	$-\alpha / -\alpha$	Mikrositoz, hipokromik	Hafif anemi, transfüzyon gerekli değil	Yenidoğan: Bart's: 20–30%
2 gen delesyonu + Constant Spring	$-\alpha / \alpha$, α Constant Spring	Mikrositoz, hipokromik	Orta şiddetli anemi, transfüzyon, splenektomi.	2–3% Constant Spring, 10–15% hemoglobin H
4 gen delesyonu	$-\alpha / -\alpha$	Anizositoz, poikilositoz	Hidrops fetalis	Yenidoğan: 89–90% Bart's ile Gower 1 ve 2 ve Portland
Non-delesyonal	$\alpha, \alpha / \alpha, \alpha$ variant	Mikrositoz, hafif anemi	Normal	1–2% varyant hemoglobin
β-Talasemi				
β^0 veya β^+ heterozigot: trait	β^0 / A , β^+ / A	Variable mikrositoz	Normal	Artmış A ₂ , değişken düzeylerde F
β^0 -Talasemi	β^0 / β^0 , β^+ / β^0 , E / β^0	Mikrositoz, çekirdekli RCB	Transfüzyon gerekli	F 98% and A ₂ 2% E 30–40%
β^+ -Talasemi şiddetli	β^+ / β^+	Mikrositoz çekirdekli RBC	Transfüzyon gerekli/talasemi intermedia	F 70–95%, A ₂ 2%, eser A
Sessiz	β^+ / A	Mikrositoz	Mikrositoz ile normal	A ₂ 3.3–3.5%
	β^+ / β^+	Hipokromik, mikrositoz	Hafif -orta anemi	A ₂ 2–5%, F 10–30%
Dominant (nadir)	β^0 / A	Mikrositoz, abnormal RBCs	Orta şiddetli anemi, splenomegali	Artmış F and A ₂
δ -Talasemi	A / A	Normal	Normal	A ₂ yokluğu
$(\delta\beta)^0$ -Talasemi	$(\delta\beta)^0 / A$	Hipokromik	Hafif anemi	F 5–20%
$(\delta\beta)^+$ -Talasemi Lepore	$\beta^{\text{Lepore}} / A$	Mikrositoz	Hafif anemi	Lepore 8–20%
Lepore	$\beta^{\text{Lepore}} / \beta^{\text{Lepore}}$	Mikrositik, hipokromik	Talasemi intermedia	F 80%, Lepore 20%
$\gamma\delta\beta$ -Talasemi	$(\gamma^A \delta\beta)^0 / A$	Mikrositoz, mikrositik, hipokromik	Orta şiddette anemi, Splenomegali, Homozigot: talasemi intermedia	Azalmış F and A ₂
γ -Talasemi	$(\gamma^A \gamma^G)^0 / A$	Mikrositoz	Homozigot olmadıkça önemsiz	Azalmış F

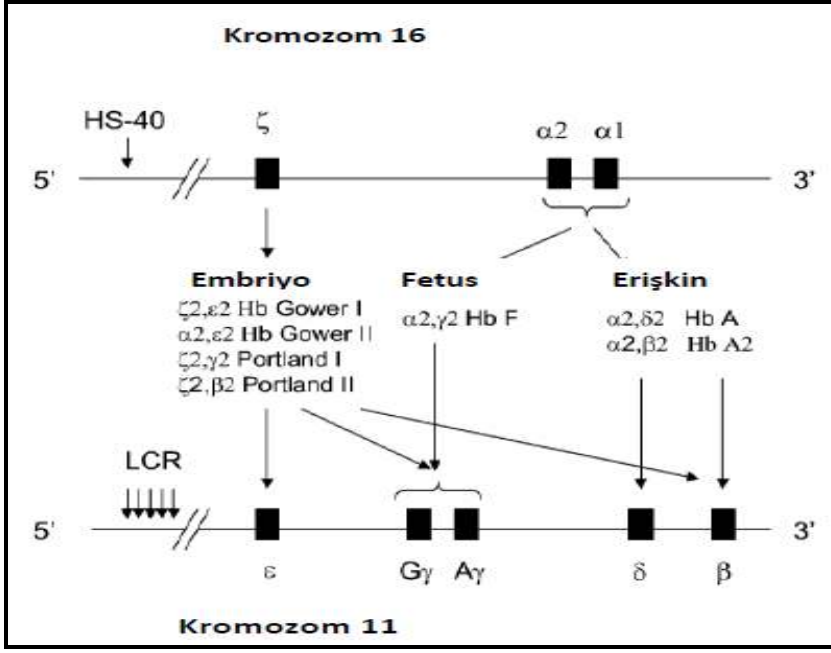
2.2. Dağılım ve Sıklık

Talasemi, dünyada en yaygın olarak görülen genetik bozukluktur. Alfa talasemi daha çok Asya ve Afrika’da, beta talasemi ise Akdeniz ve Afrika bölgelerinde daha sık görülmektedir (5). Dünya nüfusunun yaklaşık %3’ünde (150 milyon) β -talasemi taşıyıcılığı (Talasemi minör) geni bulunmaktadır. Güney Asya nüfusunun %5-10’u α -talasemi geni taşımaktadır (16). Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) verilerine göre

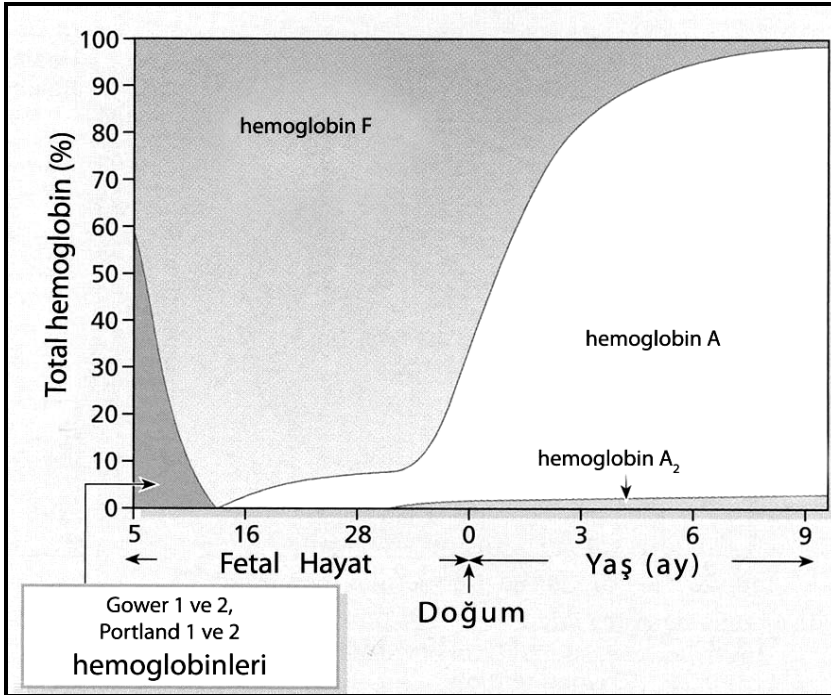
hemoglobinopati taşıyıcı sıklığı dünyada yaklaşık %7 civarındadır. Her yıl 300.000-500.000 arasında hemoglobinopatili çocuk doğmaktadır. β -talasemi başta Yunanistan ve İtalya olmak üzere Kıbrıs, Türkiye, İran, Suriye, Kuzey ve Batı Afrika'da sık olarak görülmektedir (17). Talasemi ile ilgili çalışmalar 1950'den sonra artmıştır (18). Türkiye'de β talasemi taşıyıcılığı 1971'de Çavdar tarafından %2 olarak bildirilmiştir. Türkiye genelinde β -talasemi taşıyıcılık insidansı %2 olmakla birlikte, %0.6-%10.7 arasında bölgesel farklılık göstermektedir (12,19). Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgesinde talasemi taşıyıcılığı sık görülmektedir. Bölgesel yönden bakıldığında en düşük oran Erzurum bölgesinde saptanırken, en yüksek oran %10.2 ile Batı Trakya Türklerinde bulunmuştur (17). Kayseri Hemoglobinopati Tanı Merkezi'nde (Evlilik Öncesi Tanı Merkezi) Temmuz 2005-Eylül 2008 yılları arasında taranan 39 790 sağlıklı kişide talasemi taşıyıcılık oranı %2.11 olarak bulunmuştur (17).

2.3. Genetik ve Patofizyoloji

İnsan globin genleri, embriyodan erişkin döneme kadar ontogenetik bir programın kontrolü altındadır. Spesifik genler farklı globin zincirlerinin üretimini sağlamaktadır. Globin zincirini kodlayan genler 2 küçük küme şeklindedir. Alfa (α) ve zeta (ζ) zincirleri 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan genler tarafından kodlanır; bunların sentezi embriyonik ζ geninin yukarı tarafında bulunan 40 kb olan bir element (HS-40) tarafından kontrol edilir (Şekil 2.2) (20). Alfa geni dublike olarak $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerini oluşturur; $\alpha 2$ genleri, $\alpha 1$ genlerinden 2-3 kez daha fazla eksprese edilir. β benzeri genler ($\delta, \epsilon, G\gamma, A\gamma$ ve β) 11. kromozomun kısa kolunda (11p15.5) bulunur, bunlar gelişimsel sıralarına göre düzenlenmiştir (Şekil 2.3). Bu genler kümenin uç kısmında olan lokus kontrol bölgesi (LCR) tarafından düzenlenmektedir (20). Beta globin gen kümesi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır. Beta globin geninin normal fonksiyonunu etkileyen 200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyonun tipine bağlı olarak globin sentezinin daha fazla veya daha az etkilenmesi talasemi hastalığının hafif veya ağır seyrini belirler (20). Alfa talasemiler daha çok gen delesyonlarını, beta talasemiler ise gen regülasyonunu ya da ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur.



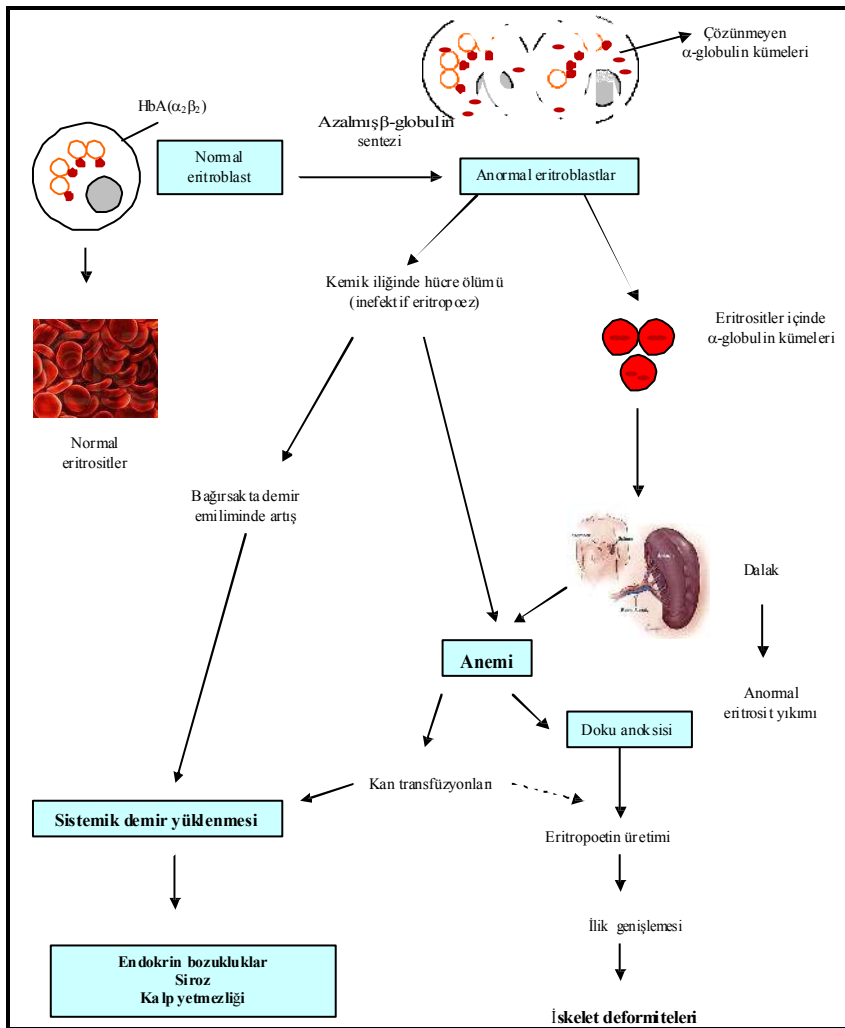
Şekil 2.2. İnsan globin genleri ve hemoglobin içerikleri.



Şekil 2.3. Hemoglobin türlerinin ekspresyon sırası.

Türk toplumunda 30'u aşkın mutasyon tanımlanmıştır (21,22). Türkiye'de en sık rastlanan β -talasemi mutasyonu IVS-I-110 (21,23)'dur; bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (22,24). Beta globin genindeki mutasyonlar sonucunda beta globin sentezi tamamen veya kısmi

etkilenebilir. Hemoglobin sentezinde azalma, alfa ve alfa dışı zincirler arasında dengesizlik ortaya çıkar. Alfa zincir yapımında relatif artış sonucunda alfa zincirleri çözünmez kümeler oluşturarak eritrositler içinde çöker (16). Bu hücrelerin kemik iliğinde yıkıma uğraması sonucunda inefektif eritropoez oluşur. Periferik dolaşıma ulaşanlar ise dalaktan geçerken yıkılır (ekstravasküler hemoliz) (15,25). Anemiye ikincil oluşan doku hipoksisi eritropoetin sentezini arttırarak kemik iliğinin aşırı genişlemesine yol açar. Kemik iliğindeki aşırı genişleme, kafa ve yüz kemiklerinde daha belirgin olmak üzere iskelet deformiteleri, osteopeni ve bağırsak lümeninden artmış demir Emilimi ile sonuçlanır. Karaciğer ile dalakta eritrosit yapımı devam eder, buna bağlı olarak karaciğer ve dalak büyür. Hemoglobin yapımında azalma sonucu eritrositlerde hipokrom, mikrositoz ve anizositoz, hemolitik anemi nedeniyle polikromazi, poikilositoz, inefektif eritropoez nedeniyle periferik kanda normoblastlar ve retikülositoz görülür (5,12,26). Talasemi majorun patofizyolojisi Şekil 2.4’de gösterilmiştir (15).



Şekil 2.4. Talasemi majorun patofizyolojisi.

2.4. Klinik bulgular

Talasemiler globin zinciri sentezinin yokluğu veya azalması ile karakterizedir. Bir globin zincirinin sentezindeki azalma hücre içi hemoglobinin azalmasına yol açabileceği gibi, diğer globin zincirinin sentezindeki artışa ikincil bazı belirtilere de yol açabilir (15).

2.4.1. Alfa talasemide klinik bulgular

Hastalığın şiddeti delesyona uğrayan alfa globin genlerinin sayısına bağlıdır (16).

1. **Sessiz taşıyıcı:** Tek gende delesyon vardır. Klinik ve hematolojik olarak normaldir.
2. **Alfa talasemi trait:** İki gende delesyon vardır. Hafif bir formdur. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Bazen hafif bir anemi görülebilir.
3. **Hemoglobin H hastalığı:** Üç gen delesyonu sonucu oluşur. Hafif mikrositik anemi ve ılımlı splenomegali, nadiren de sarılık ve kolelitiazis ile seyreder. Seyrek aralıklarla transfüzyon gerektirebilir.
4. **Hemoglobin Bart's hastalığı:** Alfa geni hiç yoktur. İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal hemoglobin sentezi yoktur. Şiddetli anemi, hidrops fetalis sonucu ya intrauterin ex olurlar ya da doğduktan kısa süre sonra ölürlür.

2.4.2. Beta talasemide klinik bulgular

Beta talasemiler üç tip olarak sınıflandırılır (12):

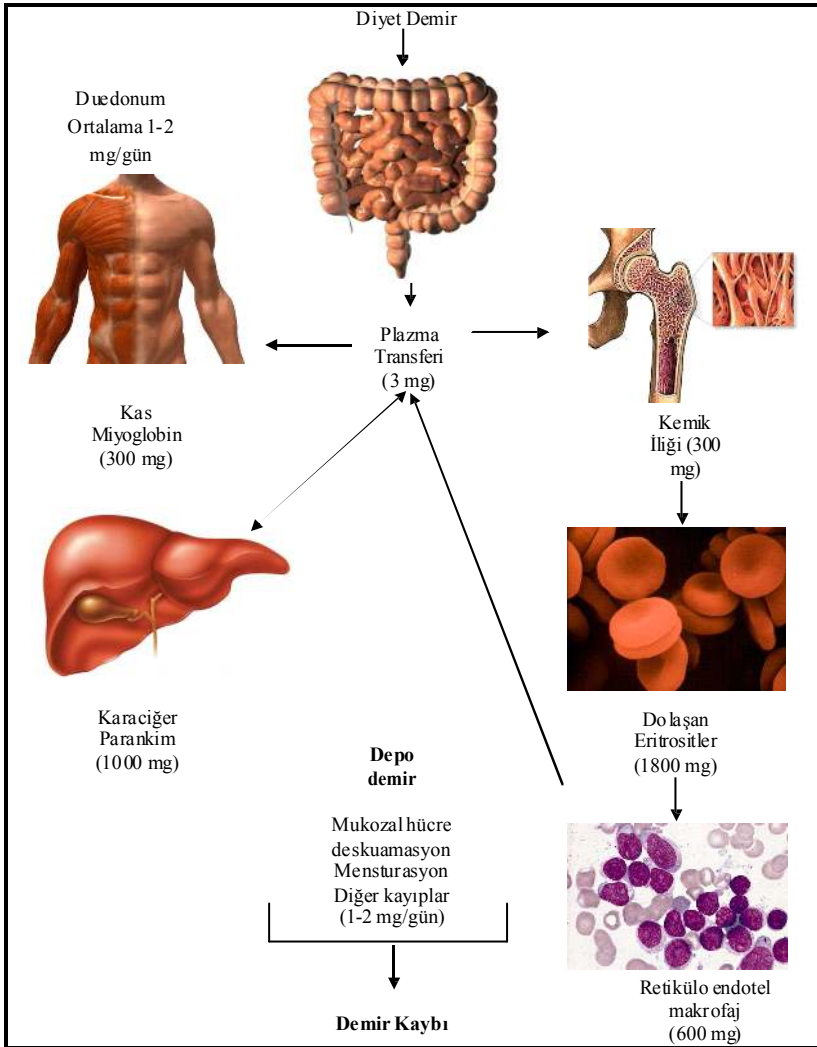
1. **Talasemi minör (Talasemi taşıyıcılığı):** Genellikle hafif anemi ile seyreden asemptomatik heterozigot beta talasemi formudur. Tanı tesadüfen veya aile taramaları sırasında ortaya konur. Tanı tam kan sayımı, eritrosit indisleri, periferik yayma, eritrosit içindeki inklüzyon cisimcikleri, HbA2 ve HbF tayini ile konur (27). HbA2 %3.5-7 oranında, HbF ise %2-5 oranında bulunur. Hemoglobin düzeyi genellikle 9-11 gr/dl, ortalama korpusküler eritrosit volümü (MCV) 50-70 fL arasındadır. Periferik yaymada, hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve hedef hücreler görülür (26).
2. **Talasemi intermedia:** Hafif seyirli, geç başlangıçlı ve transfüzyon ihtiyacı az olan homozigot beta talasemi formudur. Bu hastalarda hemoglobin düzeyi genellikle 6-9 gr/dl düzeyindedir ve düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç göstermezler. HbF düzeyleri %20-70 civarında olabilir. HbA2 normal, azalmış veya hafif artmış olabilir

(5). Büyüme, gelişme ve puberte pek etkilenmemiş ve fertilite korunmuştur. Başlıca ölüm nedeni miyokardiyal hemosiderozisdir (27). Burada gastrointestinal sistemden artmış demir absorpsiyonuna bağlı demir yüklenmesi söz konusudur (28). Kronik anemi kardiyak komplikasyonlara neden olabilir (29).

3. Talasemi major (Cooley anemisi): Beta talaseminin en ciddi klinik formudur. Yenidoğan döneminde %70-90 HbF olduğu için bebeklik döneminde normaldir. Genellikle üç aydan sonra gama geni yapımının durdurulup beta gen yapımının aktifleşmesi gereken dönemde anemi ortaya çıkar (12,30). Yaşamın ilk aylarında hafif olan anemi giderek derinleşir. Doğumdan sonraki ilk 6-12 ay içinde solukluk, irritabilite, büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, ateş atakları, batın distansiyonu ve diyare gibi gastrointestinal sistem bulguları görülür. Olgular çoğunlukla 1 yaş civarında transfüzyona bağımlı hale gelir (31). Yeterli transfüzyon almayan çocuklarda zamanla maksiller hiperplazi, frontal çıkıklık, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne doğru fırlaması gibi kraniyofasiyal değişiklikler (talasemik yüz) ortaya çıkar. Radyolojik olarak uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler ve kaba görünüm, özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm saptanabilir. Yetersiz tedavi, demir birikimi ve transfüzyonlara bağlı olarak komplikasyonlar gelişir. Eğer hastalar ilk 5 yıl içinde tedavi edilmezlerse şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeniyle kaybedilirler (27). Talasemi majorlu hastalar genellikle araya giren enfeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşlarında kaybedilirler (32). Talasemi majorlu hastalarda laboratuvar bulgusu olarak, eritrosit sayısı, MCV, ortalama korpusküler hemoglobini (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinde azalma sonucu hipokrom ve mikrositer bir anemi görülür. Anizositoz belirgindir. Çok sayıda hedef hücre ve belirgin bazofilik noktalanma görülür. Retikülosit sayısı genellikle %5-15 arasındadır. Ancak inefektif eritropoez ve intramedüller eritroblast yıkımına bağlı olarak retikülosit sayısı beklenenden düşük olabilir. Serum demiri artmış, serum transferrini satüredir ve transferrine bağlanmayan demir fraksiyonu artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde, Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde HbA₂ ve HbA düzeyleri saptanır. Talasemi majorda transfüzyon öncesinde HbF %60'ın üzerindedir. Sekonder hipersplenizm gelişmemiş ise trombosit ve lökosit sayısı hafifçe artmıştır. Splenektomiden sonra periferik yaymada çok sayıda çekirdekli eritrositlere rastlanır (27,28).

2.5. Demir Metabolizması

Erişkinde, normalde vücudun toplam demir miktarı 3-4 gramdır. Vücut demirinin %60-70'i eritrositlerdeki hemoglobinde bulunur (33). Demirin %20-25'i ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Demirin az bir kısmı plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır (34). Geriye kalan kısmı myoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur (35). Demir jejunum üst kısımları ve duodenumdan aktif transport ile emilir. Demir kaybı ise bağırsak hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, idrar ve safra yoluyla olmaktadır (34,36). Demir, alınan gıdalardan günlük 1-2 mg emilmekte, epitel hücrelerinin kabuklaşması ve kan kaybı aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Demir, ferritin kompleksleri şeklinde kara-ciğerde depolanır. Bu nedenle, denge durumunda vücut demir düzeyleri 34 g'lık sabit bir değerde kalır. Demir metabolizması Şekil 2.5'de gösterilmiştir (37).



Şekil 2.5. Demir metabolizması.

2.6. Demir Toksisitesi

Transfüzyona bağlı inefektif eritropoeze verilen fizyolojik bir yanıt olarak, besinlerle alınan demirin Emilimi artar (38). Düzenli kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistemden artmış demir Emilimi sonucu demir vücutta birikmeye başlar. Normal şartlarda plazmadaki demir transferrine bağlanır. Vücuttaki aşırı demir transferinin doymasına neden olur ve plazmada transferrine bağlı olmayan yüksek demir (NTBI; serbest demir) düzeyleri gözlenir. Dolaşımdaki transferrine bağlı demir, reseptörler aracılığıyla hücreler tarafından alınırken, NTBI kontrolsüz bir şekilde dokular tarafından alınır. Bu durum sitoplazmada kararsız demir havuzlarının artmasına neden olur. Serbest demir, serbest oksijen radikalleri oluşumuna aracılık eder (39-41). Serbest oksijen radikalleri proteinlerin denaturasyonuna ve membran hasarına yol açar. Sonuçta oluşan doku hasarı önemli morbidite ve mortaliteye yol açar (42-44).

2.7. Talasemi Hastalarında Demir Yükü

Düzenli kan transfüzyonu, talasemi gibi refrakter anemilerde temel tedavi yaklaşımıdır. Vücut, trans-füzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir (45). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman, öncelikle dalak, retikulo endotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen he-men tüm dokularda demir birikimi olur (40,46,47). Talasemi hastalarının yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi yapılan hastalarda 140 ml/kg iken, splenektomi yapılmayan hastalarda 165 ml/kg eritrosit süspansiyonudur. Bu miktarlar sırası ile 0.44-0.49 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir (48,49). Vücudumuzun demir ihtiyacı günlük 1 mg iken, 1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içerir. Vücudumuz günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Bir hastada 10. transfüzyondan sonra demir birikimi başlar. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan talasemi majorlu hastalarda yılda 5-10 g kadar demir birikimi olur (48). Şelasyon uygulanmazsa hayatın ilk üç dekadında 70 gr'dan fazla demir vücutta birikmiş olur (50).

2.8. Demir Yükünün Ölçülmesi

Vücut demir yükünü belirlemek için pek çok yöntem mevcuttur. Demir fazlasının %90'ı karaciğerde biriktiğinden tekniklerin çoğu karaciğer demir seviyelerinin ölçülmesine odaklanmıştır. Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC), vücut demir konsantrasyonunun kesin bir ölçümünü sağladığı yaygın olarak kabul görmektedir (51). LIC'in ters orantılı prognozu etkilediği ve bu nedenle şelasyon tedavisinin gerekli dozunu ve etkinliğini saptamak için yaygın olarak kullanıldığı gösterilmiştir (52). Vücut demir yükünün ölçümünde direkt (serum ferritin konsantrasyonu, DFO ile 24 saatlik üriner demir ekskresyonu, görüntüleme yöntemleri) ve indirekt (karaciğer demir konsantrasyonu, süper iletken kuantum girişim cihazı) yöntemler kullanılmaktadır.

2.8.1. Serum ferritin konsantrasyonu

Vücudun demir yükünü değerlendirmek için en kullanışlı yol olan serum ferritin ölçümü, klinikte uygulanan en yaygın yöntemdir. Seri halinde ölçümü demir yüküne ilişkin değerli bir veri sunar. Ancak bazı durumlarda serum ferritin seviyeleri değişkenlik göstermektedir. Ferritin akut faz proteinidir. Bu nedenle akut ve kronik enflamasyonlar ve enfeksiyonlar seviyesini büyük ölçüde etkilemektedir (53,54). Askorbat seviyeleri ve artmış eritropoez de dolaşımdaki ferritin seviyelerini etkilemektedir (52,55). Serum ferritin değeri kit yardımıyla kolaylıkla ölçülebilmektedir. 2500 µg/L'nin altındaki ferritin seviyesinin kardiyak komplikasyon riskini azalttığı gösterilmekle birlikte, 1000 µg/L'nin altındaki ferritin değeri önerilmektedir (52). Talasemi majorlu hastalarda demir şelasyon tedavisi, 10-20 kan transfüzyonundan ya da ferritin değeri 1000 µg/L'nin üzerine yükseldikten sonra başlanmaktadır. Ferritin ideal olarak en az 3 ayda bir bakılmalıdır.

2.8.2. DFO ile 24 saatlik üriner demir ekskresyonu

Subkutan DFO infüzyonu ile beraber 24 saatlik idrarda demir miktarının ölçümü, hepatik demir konsantrasyonu ile üriner demir ekskresyonu arasındaki zayıf korelasyon nedeniyle vücut demir yükünü doğru olarak yansıtmamaktadır.

2.8.3. Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeler, vücut demir yükünün belirlenmesi için invazif olmayan yöntemlerin araştırılmasına yol açmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) dokudaki demir konsantrasyonunu, depo demirinin

dokudaki suyun proton rezonans davranışı üzerindeki paramanyetik etkilerini tespit ederek dolaylı olarak ölçmektedir (55). Karaciğer MRI'ı karaciğer demirini göstermede kullanılan etkili bir tetkiktir (56). MRI kullanılarak belirlenen karaciğerin demir içeriği karaciğer biopsisi ile elde edilenle pozitif bir korelasyon göstermektedir (55,57,58). MRI karaciğer biopsisinden farklı olarak diğer organları da değerlendirebilme özelliğine sahiptir. Heterojen demir içeriği olan hastalarda LIC'in daha iyi bir göstergesi olabilir. Her ne kadar biyopsi yapılarak kardiyak demir yükü ile korele edilemese de, MRI kalpteki demiri saptamada tek görüntüleme yöntemidir (59). Demir MRI ile ölçülen T1, T2, T2-star (T2*) relaksasyon zamanlarını kısaltarak demir varlığında dokuların koyu görüntü vermesini sağlar. 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla tanımlayan bir yöntem olarak standardizasyonu ve geçerliliği tamamlanmıştır (60). Karaciğer ve kalp demir düzeyleri sırasıyla, R2 ya da R2-star (R2*) ve T2 eşleşmesiyle tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirilebilir (61). Bu yaklaşım, hipofiz demir düzeylerini belirlemek için de kullanılabilir (54). Kardiyak T2* MRI, gradient eko görüntüler aracılığı ile kalp demir yoğunluğunu belirlemede standardize bir yöntemdir. Kalp MRI T2* ile 20 ms üzerinde olması yani demir birikiminin olmaması istenir. Monitorizasyonda normal T2* değeri olan 20 ms'nin üzerine çıkmak hedeflenirken şiddetli demir birikimini gösteren 8 ms'nin altındaki değerlerde demiri süratle uzaklaştıracak yoğun şelasyon programları uygulamak gerekmektedir. Kalpte demir birikimi genelde 10 yaş altı çocuklarda gözlenmediğinden, bu yaş grubunda MRI ile değerlendirme pek önerilmez. Kalp yetmezliği olan talasemi hastaların %90'ında, kalp MR T2* incelemesi şiddetli demir birikimi olduğunu ($T2^* < 10$ ms) göstermektedir (62). $T2^* < 6$ ms olduğunda aritmi riski artmakta, kalp $T2^*$ 10 20 arasında ise bu risk çok daha düşük olmaktadır. MRI'nın yaygın bulunabilirliği ve invaziv olmayışı nedeniyle vücuttaki demir birikimi ve şelasyon tedavisinin düzenli izlenmesinde kolaylık sağlar.

2.8.4. Karaciğer demir konsantrasyonu

Karaciğer iğne biyopsisi ile elde edilen kuru karaciğer dokusundaki demir konsantrasyonlarının direkt ölçümü en özgül ve duyarlı yöntemdir (59). Karaciğer biyopsisi, LIC ölçümündeki öneminin yanı sıra, karaciğer hastalığının yapısı ve ciddiyetini belirlemek için en spesifik testtir. Demir konsantrasyonu atomik absorpsiyon spektrometrisi, kolometrik test veya bağlanmış plazma kütle spektrometrisi gibi çeşitli analitik yöntemler kullanılarak ölçülebilir. LIC ölçümü, ilerlemiş hastalığı olmayan

karaciğerlerde %10'dan daha az varyasyon kat sayısı ile ilişkilendirilmiştir (63). Orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi varlığında, fibrotik bantlardan alınan biyopsi örneğinde demir yansıtıcı olarak düşük bulunabilir (64). LIC değerleri, normal koşullarda vücuttaki düşük demir düzeylerini yansıtacak şekilde 0.6-1.2 mg Fe/kuru ağırlık arasında değişmektedir. Ancak demir yükünün arttığı durumlarda, parankim dokusunda aşırı demir depolanması yükselmiş karaciğer demir düzeyleri ile yansıtılır. LIC değerini 7 mg Fe/g dw'nin altına düşürmek veya bu düzeyde tutmak tedavide arzulanan hedeftir (65). 7 mg Fe/g kuru ağırlığının üzerindeki LIC değerlerinde, karaciğer fibrozu ve diyabet gibi demirle indüklenen komplikasyonlar açısından risk artmıştır. LIC'in 15 mg Fe/g kuru ağırlığının üzerinde olması halinde, demir tarafından indüklenen kalp hastalığı ve ölüm riski yüksek oranda artmaktadır (1,52).

2.8.5. Manyetik yatkınlık (Süper iletken kuantum girişim cihazı) (SQUID)

LIC değerlerini, depolanan demirin hassasiyetini kullanarak belirleyen diğer bir teknik de, tüm dünyada yalnızca birkaç merkezde bulunan ve süper iletken kuantum girişim cihazı (SQUID) kullanan biyomanyetik bir hassasiyet ölçümüdür (66). Ölçümün fiziksel temeli, depolanan demirin ferritin ve hemosiderin formunda bir ferrik bileşen olarak bulunmasına dayanmaktadır. Karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik kabul edilse de çok pahalı ve uygulaması zor olması nedeniyle yaygın klinik kullanıma uygun değildir (67).

2.9. Beta Talasemi Major Komplikasyonları

Talasemi hastalarında morbidite ve mortaliteyi belirleyen, artmış hematopoez ve sekonder hemokromatozise bağlı gelişen komplikasyonlardır. Yetersiz kan transfüzyonu ve yetersiz şelasyon tedavisine bağlı problemlerle de karşılaşılmaktadır.

2.10. Hematolojik Komplikasyonlar

2.10.1. Hipersplenizm

Normalde dalak 20-30 ml eritrosit içermekteyken, yetersiz transfüzyon alan ve sürekli olarak anemisi mevcut olan hastalarda 1000 ml veya daha fazla kan bulundurabilir. Bunun sebebi, anemiye bağlı olarak dalakta ekstramedüller eritropoezin

gerçekleşmesidir. Ayrıca anormal eritrositlerin dalakta retikulo endotelial sistemde yıkılması sonucu dalak giderek büyür (68).

2.10.2. Tromboembolik hastalık

Talasemi hastalarında karaciğer yetmezliğine benzer şekilde koagülasyon bozuklukları görülebilir. Tromboembolik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Periferik arterial ve venöz trombozlar olduğu kadar, geçici ve tekrarlayan iskemik serebral ataklar ve inme atakları tanımlanmıştır (69,70). Michaeli ve arkadaşları beta talasemi majorlu hasta gruplarında tromboembolik komplikasyonları %4 olarak bildirmişlerdir (71). Ülkemizde yapılan 12 merkezli bir çalışmada ise talasemili hastalarda tromboemboli insidansı %3.27 olarak bildirilmiştir (72).

2.11. Kardiyak Komplikasyonlar

Talasemi majorlu hastalarda kardiyak hemosiderozis ve buna ikincil gelişen ritim bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir (3). Miyokardiyal demir birikimi sol ventrikül restriksiyon hareketlerini engelleyerek pulmoner hipertansiyona neden olur (73,74). Yaşla birlikte artan pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna ve kalp yetmezliğine neden olur (73). Kalp yetmezliği ve disritmiler erken dönemde görülebilirler de genellikle ikinci dekadın ortalarında ortaya çıkar (75). Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır (76). Talasemi majorda kardiyak tutulumun halsizlik, çarpıntı, egzersiz performansında azalma, asit, pulmoner ve periferik ödem, aritmi ve ölüme kadar giden belirtileri vardır. Tiroid hastalıkları, mitral valv prolapsusu, pulmoner emboli, sistemik enfeksiyonlar kardiyak disfonksiyon benzeri bulgular verebilir (47). Talasemi hastalarında elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), radyonüklid sineanjiyografi ve kardiyak MRI kardiyak disfonksiyonu saptamada kullanılan yöntemlerdir.

Talasemi major hastalarında depo edilen doku demirini uzaklaştırmak için şelasyon tedavisinin yanı sıra kalp kası fonksiyonlarını koruyan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler ve antiaritmik ilaçlar da kullanılmalıdır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yoğun şelasyon tedavisi ile fonksiyonlarda düzelme sağlanabilir (77,78).

2.12. Endokrin Komplikasyonlar

Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunun yanında bazı şelatör ajanlarında endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin önemi daha da artmıştır.

Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir (79-83). Talasemi majorlu hastalarda endokrin bozukluklar Aydınok ve arkadaşlarının çalışmasında %60, Güler ve arkadaşlarının çalışmasında %73.9 olarak bildirilmiştir (84,85).

Kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi ve artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı olur. Artmış demir yükünün endokrin hipotalamo hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu ve buna ek olarak genetik predispozisyon ve emosyonel stres eşliğinde endokrin bozukluklar ortaya çıkar (81-84). Daha fazla transfüzyon alan ve erken şelasyon tedavisi başlanan hastaların puberte büyüme hamleleri daha iyi olduğu saptanmıştır (81).

Gecikmiş puberte talasemili hastalarında sıkça görülen bir komplikasyondur. İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arası talasemi majorlu 250 adolesan arasından kızların %38'inin, erkeklerin ise %67'sinin hiç puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmıştır (86). Talasemi hastalarında değişik yayınlarda hipoparatiroidi sıklığı %3.6 ile %22.5 arasında, glukoz intoleransı ve diyabet sıklığı %2,3-24 ve hipotiroidi görülme sıklığı ise %6-16 olarak bildirilmiştir (87-90).

2.13. İskelet Sistemi Bulguları

Yetersiz transfüzyon alan hastalarda kemik iliği hiperplazisine bağlı olarak kemik iliği genişler, kemik korteksi inceler. Metakarpal ve metarsal kemiklerde genişleme, radyolojik olarak kafatasında, uzun kemiklerde ve ellerde diploe mesafesinde artış görülür (5). Maksiller hipertrofi, dental deformite, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi sonucu kaba yüz görünümü oluşur. Kemik korteksinin incilmesi sonucu osteoporoz ve patolojik kırıklar oluşur (27).

2.14. Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Eritrosit yıkımındaki artışa ve ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak hepatomegali erken dönemde ortaya çıkar. Transfüzyon alan hastalarda, karaciğer sorunları esas olarak fagositik ve parankimal hücrelerde demir depolanmasına, kan transfüzyonlarıyla bulaşan hepatitlere bağlıdır. Hemakromatozis sonucu siroz meydana gelir (12). Düzenli bir transfüzyon ve demir şelasyonu ile bu durum önlenir (91). Transfüzyon almayan talasemi intermedialı hastalarda doku hasarı barsaklardan demir emilimin artmasına bağlıdır (92). Şiddetli hemolize ikincil ortaya çıkan hiperbilirubinemiye bağlı olarak zamanla koyulaşmış safra sendromu ortaya çıkar. Safra pigment taşları yaşamın 4. yılından sonra ortaya çıkmaya başlar (28). Talasemili hastalarda safra taşı insidansı %2-4 olarak bildirilmiştir (93).

2.15. Enfeksiyonlar

Talasemi hastaları anemi, demir yükü, kan transfüzyonları ve splenektomiye bağlı olarak normal popülasyona göre daha yüksek enfeksiyon riski taşırlar. Yeterli transfüzyon almayan hastalarda anemiye bağlı enfeksiyonlar görülürken, iyi transfüzyon alan ancak yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda demir yüküne bağlı olarak enfeksiyon sıklığı artmaktadır (37). Kan transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir (94). Splenektomi yapılan hastalarda ise streptokokus pnömoni, hemofilus influenza ve neisseria menenjit gibi patojenlere bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir.

2.16. Talasemi Majorda Tedavi

Talasemi majorda tedavi; transfüzyon tedavisi, splenektomi, demir şelasyonu, demir birikimine bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik tedavi ve kemik iliği transplantasyonudur. Fetal hemoglobin reaktivasyonu ve gen tedavisi ise yeni yaklaşımlardır.

2.17. Transfüzyon Tedavisi

Düzenli kan transfüzyonu hastaların yaşam süresinin uzaması ve kalitesinin artmasını sağlayan en önemli etkenlerden biridir. Transfüzyonun amacı, anemiyi

düzeltilmek, hipoksiyi azaltmak, hiperaktif kemik iliğini baskılamak, gastrointestinal demir absorpsiyonunu engellemektir (52,69).

İki hafta aralarla iki defa hemoglobin değerinin 7 gr/dl altında saptandığında veya hemoglobin değeri 7 gr/dl üzerinde olmasına rağmen yüz değişiklikleri, büyümede gerilik, kemik kırıkları, tümör kitlesi oluşturan ekstrasmedüller hematopoez var ise kan transfüzyona başlanmalıdır.

Hipertransfüzyon rejiminde, transfüzyon öncesi hemoglobin 10 gr/dl'nin altına düşmeyecek şekilde, 3-4 hafta aralarla lökositlerden arındırılmış eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon yapılır (26,28). Süpertransfüzyon rejiminde ise, transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 11 gr/dl'nin üzerinde tutulur. Ancak bu şekilde uygulanan transfüzyon tedavisinde demir yükü çok arttığı için, talasemili hastalarda WHO'nun önerdiği şekilde hipertransfüzyon tedavisi tercih edilmektedir (95).

Hemokromatozis, hipertransfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonudur. Alerjik reaksiyonlar, alloimmünizasyon ve enfeksiyonlar diğer önemli kan transfüzyon komplikasyonlarıdır (28). Transfüzyon reaksiyonlarını azaltmak için yıkanmış, filtre edilmiş eritrosit süspansiyonları kullanılır.

2.18. Şelasyon Tedavisi

Talasemili hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni hemokromatozistir. Bu amaçla demir şelatörleri kullanılmaktadır. Demir şelasyonunun amacı, tekrarlanan transfüzyonlarla biriken demir yükünün azaltılması ve aşırı demir birikimine bağlı organ hasarının önlenmesidir (9).

Yaşam boyunca, 10 transfüzyondan ya da 20 ünite RBC uygulamasından sonra ve/veya serum ferritin düzeyi 1000 µg/L'nin üzerine çıktığında, LIC ≥ 7 mg/g kuru ağırlık olduğu zaman demir şelasyon tedavisine başlanmalıdır (96). Talasemi majorda genellikle 3 yaş civarında demir şelasyon tedavisine başlanmaktadır (52). Demir şelasyon tedavisinde serum ferritin düzeylerinin 1000 µg/L düzeyinde tutulması amaçlanmaktadır. İdeal bir demir şelatöründe olması gereken özellikler Tablo 2.2'de verilmiştir (9).

Tablo 2.2. İdeal bir demir şelatörünün sahip olması gereken özellikler.

Fe ⁺³ afinitesi ve spesifitesi yüksek olmalı
Metabolizması yavaş olmalı
Şelasyon etkinliği yüksek olmalı
Doku penetrasyonu iyi olmalı
Demirin geri salınımına izin vermemeli
Negatif demir dengesini sağlamalı
Toksik olmamalı, yan etkileri kabul edilebilir ve tolerabilitesi iyi olmalı
Ucuz ve oral kullanımı olmalı

Düzenli transfüzyon tedavisine rağmen şelasyon tedavisi yapılmayan talasemili hastalar 10-20 yaş arasında hayati organlarda demir birikimine bağlı toksisiteden ölürlür. Düzgün şelasyon tedavisi almayan hastalar kalpte demir birikmesine bağlı hasar sonucu 2.-3. dekatta kaybedilir. Şelasyon zamanında başlanır ve düzenli uygulanırsa hastalar > 50 yaşına kadar yaşarlar. Şelasyon tedavisinin amacı vücuttaki serbest demir havuzunu (hücre dışında transferine bağlı olmayan serbest demir, hücre içi ve hücreler arasındaki serbest demir) ve çeşitli organlarda ferritin ve hemosiderin olarak depo edilmiş demiri azaltmaktır. Talasemili hastalarda demir yükü esas olarak transfüze edilen kanla ilişkili olduğundan negatif demir dengesini sağlamak için öncelikle transfüzyonla alınan günlük demir atılmalıdır.

Transfüzyon alan hastalarda organ hasarı ve erken ölümü önlemek için yapılacaklar düzenli demir atıcı ilaçlar (şelatörler)'in kullanımının yanı sıra;

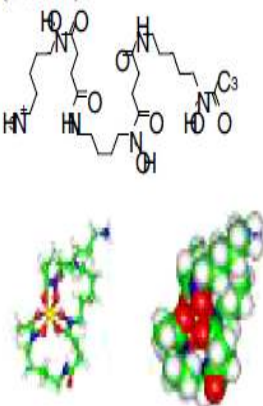
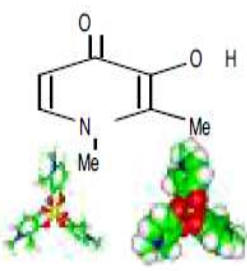
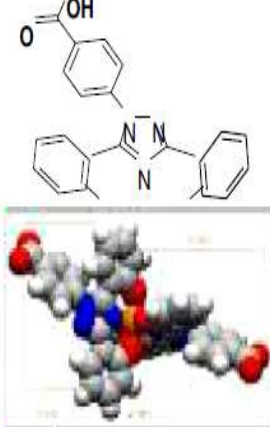
- 1) Doku demirinin özellikle kalpteki demir yükünün değerlendirilmesinde yeni yöntemler geliştirilmesi,
- 2) Kompliansı arttıran yeni oral demir atıcı ilaçların geliştirilmesi,
- 3) Şelatörlerin birlikte kullanımı konularında yoğunlaşmıştır.

Şelasyon tedavilerinin geliştirilmesinde kalp demirinin azaltılması en fazla önceliğe sahip stratejidir (9). Düzenli kan transfüzyonlarına başladıktan 1-2 yıl sonra vücutta demir birikimi başlar ve demir atıcı bir ilacın (şelatör) kullanılması zorunlu hale gelir. Demir şelatörleri demirle kompleks yaparak demirin vücuttan safra veya idrar yoluyla atılmasını sağlar.

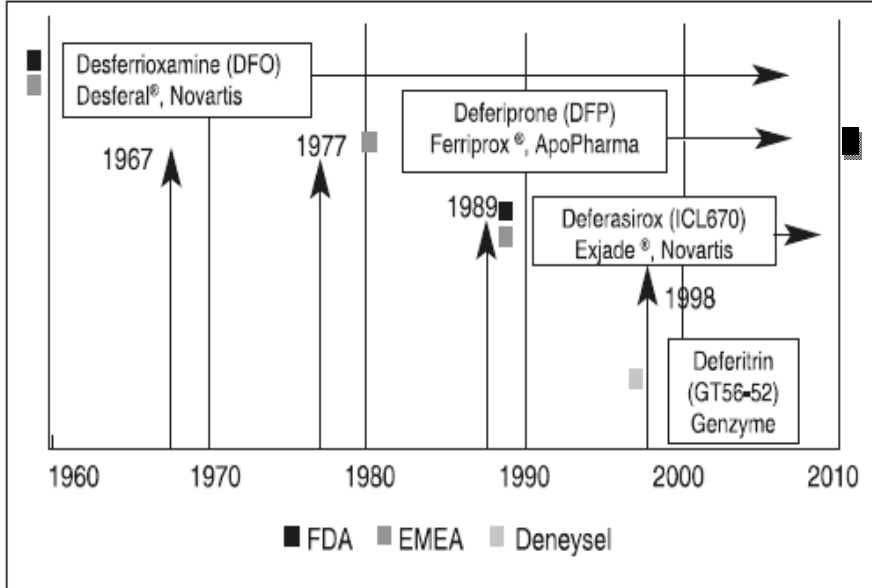
İdeal demir şelatörünün; ağızdan kullanılabilen, etkili (karaciğer, kalp kası ve diğer dokulardan demirin atılmasını sağlayan) ucuz ve yan etkilerinin az olması (böbrek ve

kemik iliğine toksisitesi olmayan), santral sinir sistemi ve fetusa az etkili olması istenir. Son 50 yılda yüzlerce demir şelatörü kronik demir yüklenmesi durumları için geliştirilmiş, ancak %20'si klinik test aşamasına ulaşabilmiştir. Şelatörler demire bağlanma şekline göre bidentate, tridentate ve hexadentate olarak üç ana gruba ayrılır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Demir şelatörlerinin özellikleri.

Özellikler	Desferoksamin (Desferal)	Deferipron (Ferriprox)	Deferasirox (Exjade)
			
Veriliş yolu	Sc, iv	Ağızdan	Ağızdan
Yarılanma ömrü	20 dk	2-3 saat	8-16
Demir atımı	İdrar/Gaita	İdrar	Gaita
Doz aralığı	20-60 mg/kg/gün	50-100 mg/kg/gün	20-30 mg/kg/gün
İzlem önerileri	Yıllık göz, kulak muayenesi 3 ayda bir ferritin Yıllık karaciğer demiri Yıllık kalp demiri (>10 y)	Haftalık kan sayımı İlk 6 ayda aylık, Daha sonra 6 ayda bir ALT 3 ayda bir ferritin Yıllık karaciğer demiri Yıllık kalp demiri (>10 y)	Aylık serum kreatinin Aylık ALT Aylık ferritin Yıllık karaciğer demiri Yıllık kalp demiri (>10y)
Avantajlar	Uzun süreli izlemi var Etkili Kalp demirini atmak için iv yoğun tedavi etkili Deferipronla kombine edilebilir	Ağızdan Yan etkileri iyi biliniyor Kalp demirini uzaklaştırıyor Desferalle kombine edilebilir	Ağızdan Tek doz Yüksek dozlarda desferale eş Birçok hematolojik hastalıkta çalışılmış
Dezavantajlar	Parenteral infüzyon Göz,kulak, kemik toksisitesi Uyum bozukluğu	Bazı hastalarda 75 mg/kg/d dozda etkisiz Agranulositozis riski var Aylık kan sayımı gereksinimi	Uzun süreli takip az Böbrek fonksiyonları izlenmeli Demiri yüksek bazı hastalarda etkisiz

Farklılıklar moleküler ağırlıklarından kaynaklanır. Moleküler ağırlık barsaklardan emilimi etkiler. Bidendate ve hexadendate şelatörlerin %95'i barsaklardan emilirken hexadendate olanların emilimi kötüdür. Şu anda üç farklı şelatör klinikte kullanılabilir durumdadır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Klinikte kullanılan demir şelatörleri.

2.18.1. Deferoksamin (DFO)

Streptomyces pilosus kültüründen elde edilen heksadentat, Fe^{+3} 'e yüksek afinitesi olan bir şelatördür. Spesifik ve düşük toksisiteli bir ilaç olan trihidroksamik asit yapısındaki DFO, aşırı biriken demiri atmak için 1962 yılından beri kullanılmaktadır (97).

Büyük molekül ağırlıklı bir preparat olduğundan intestinal emilimi iyi değildir. Bu yüzden oral kullanılmaz. Yarı ömrü kısa olması nedeniyle intramusküler uygulaması etkili olmamaktadır. Düzenli kan transfüzyonu alan hastalarda ideal DFO sağaltımı, haftanın 7 günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde sc. uygulamadır. Haftanın 5 günü uygulanması ise yaşamsaldır (98). Subkutan olarak uygulanabildiği gibi iv yol ile de uygulanabilmektedir (27). Thalaset infüzyon seti ile sc, portacath gibi bir iv sistem ile veya balon pompalarla i.v infüzyon yapılabilir.

DFO infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozunda başlatılmalı ve 5 yaşından sonra en fazla 40 mg/kg'a ve büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/kg'a kadar yükseltilmelidir (98). Altı yaşın altında kullanılmamaktadır. Transfüzyon ihtiyacı az olan

talasemi intermedialı hastalarda, haftada 2-3 gün DFO kullanımı negatif demir dengesi için yeterli olmaktadır. DFO doz ayarlaması, ilacın vücut ağırlığı başına kullanılan miktarın ferritin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilen terapötik indeksin 0.025 değerinin altında kalmasına dikkat edilerek yapılır (99-101). DFO infüzyonu uygulanan hastalarda, 2-3 mg/kg dozunda vitamin C verilmesi üriner demir atılımına katkıda bulunması nedeniyle önerilmektedir.

İlacın en önemli kullanım zorluğu parenteral kullanılmasıdır. Bundan dolayı özellikle küçük yaştaki çocuklarda tedaviyi uyum ve devamlılık az olmaktadır Subkutan infüzyon yerinde lokal eritem, şişlik, ağrılı subkutan nodüller ve nadiren alerjik reaksiyonlar görülebilir. DFO'nun daha az konsantrasyonlarda hazırlanması yararlı olabilir.

DFO'nun en önemli yan etkisi agranülositoz ve nötropenidir (102). Çoğunlukla kendiliğinden düzelir (103). Uzun süreli DFO kullanımında büyüme geriliği, kemik değişiklikleri ve işitme bozukluğu olmak üzere ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kaybına neden olabilir (104). Terapötik indeksin uygulanması ve yakın takip ile bu risk en aza indirilebilir. Sensorinöral işitme kaybı erken dönemde tespit edilirse geri dönüşümlüdür (101). Gece körlüğü, renkli görme kaybı, görme alan kaybı ve bulanık görme gibi görme ile ilgili problemler gelişebilir. Okuler ve işitsel toksisite varlığında semptomlar düzelinceye kadar DFO tedavisine ara verilmelidir.

Talasemi hastalarında DFO kullanımı demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyüme hızında azalmaya neden olur. Raşitizm benzeri kemik değişiklikleri ve özellikle vertebralarda belirgin olmak üzere metafizlerde radyolojik değişiklikler oluşur. Büyüme hızında azalma ve metafizer değişikliklerin görüldüğü hastalarda DFO dozunun azaltılması büyüme hızını arttırdığı bildirilmektedir Büyüme tamamlanıncaya kadar DFO dozu 40 mg/kg/g'ü aşmamalıdır (105).

Yersinia, ferrioksamin demirini çoğalmak için kullanır. Gerek artmış demir yükü gerekse DFO'nun demirle bağlanıp ferrioksamin oluşturması nedeniyle yersinia enfeksiyonu riski artmıştır. Ateş, kas ağrısı gibi jeneralize reaksiyonlar görülebilir. Nadiren anaflaktik reaksiyon görülebilir. Yüksek dozlarda DFO kullanan hastalarda böbrek yetmezliği ve interstisyel pnömoni tanımlanmıştır (106).

2.18.2. Deferipron (DFP)

1987'den beri birçok klinik çalışmada araştırılmış olan oral etkili bir demir şelatörüdür (107). Bidentat demir şelatörü olan DFP 1,2 dimetil-3-hidroksi-prid-4-bir yapısındadır. Moleküler ağırlığı 139 daltondur. Küçük ve lipofilik özellikte olması nedeniyle bağırsaklardan emilimi ve doku penetrasyonu iyidir. Yarılanma ömrü 53-156 dakika olduğundan günde 3 defa verilir. Plazma klirensi 3 dozda kullanımında yeterli plazma konsantrasyonlarını sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Glukronidasyonu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır (108,109).

Türkiye'de 2004 yılından beri ruhsatlı demir şelatörüdür ve 2006 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı, demir yükü olgularında ilk basamak tedavisi olarak kabul etmiştir. Yemeklerden 1 saat önce 75 mg/kg/gün 3 dozda yemeklerle beraber, bol su içilerek alması önerilir. Günlük DFP dozunun 75 mg/kg/g'ün altında kalmaması ancak 100 mg/kg/g dozunu aşmaması önerilir. DFP'nin kullanma ve kullanmama kriterleri Tablo 3'te verilmiştir. Yapılan 2 retrospektif çalışmada, DFP'nin kardiyak demiri uzaklaştırmada s.c DFO uygulamasından daha başarılı olduğu ileri sürülmektedir (7,110). Deferipronun kullanma ve kullanmama kriterleri Tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2.4. Deferipronun kullanma ve kullanmama kriterleri.

Kullanma kriterleri	Kullanmama kriterleri
1. Demir şelasyon endikasyonuna sahip talasemili hastalar	1. Nötropeni (nötrofil<1.5x10 ⁹ /L)
2. Aşağıdaki koşullardan en az birini karşılıyor olma; a. DFO tedavisinin kontrendike olduğu veya DFO'ya ciddi toksisite gösteren hastalar b. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50ve/veya kalp ritim bozukluğu olanlar c. DFO sağaltımına uyumsuz olup son 12 ayda önerilen DFO'nun <%50'sini kullanan veya serum ferritin >2000µg/L ve/veya demir yükü 14 mg/g kuru karaciğer ağırlığında olan hastalar	2. Trombositopeni (trombosit<100x10 ⁹ /L) 3. Seksüel olarak aktif ancak yeterli kontraseptif önlem almayanlar
3. 6 yaş ve üzerinde olan hastalar	4. Hamilelik ve emzirme dönemi 5. 6 yaşından küçük çocuklar

DFP'nin en sık yan etkisi bulantı ve kusmadır (111). Diğer görülen yan etkiler; artropati, baş ağrısı ve hafif derecede çinko yetersizliğidir (4,109,112). Bu yan etkiler doz azaltılarak veya ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. ALT (Alanin aminotransferaz) düzeylerinde geçici dalgalanmalar görülebilir. DFP'nin en ciddi komplikasyonu, %6.5 oranında görülen nötropeni ve %1.2 oranında görülen agranülositozdur (113).

2.18.3. Deferipron ve Deferoksamin kombine demir şelasyonu

Talasemi major hastalarında sekonder hemokromatozisin tedavisinde DFO ve DFP'nin kombine kullanımı ilaçların ayrı ayrı kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (114). Bu iki ilaç farklı demir havuzlarını bağlayarak aditif etki gösterir. DFO ve DFP'nin birlikte kullanılmasının, 2 ilacın ayrı ayrı kullanılması sırasında sağlanan üriner demir atılımının toplamı kadar bir demir atılımını sağladığı gösterilmiştir (6,7). Birlikte kullanımı tedaviye uyum ve hayat kalitesini artırır (8-10).

DFP hücrelere kolayca girer, demiri bağlar ve kan dolaşımına getirip DFO'ya aktarır. Serbest kalan DFP yeniden demir bağlamak üzere hücrelere geri döner. Bu 'shuttle' hipotezi olarak adlandırılmaktadır (10,111,115). Kombine şelasyon tedavisi yoğun iv DFO'ya alternatif olarak şiddetli siderotik kardiomyopati hastaların tedavisi için ileri uygulamaya ihtiyaç duyar. Kombine şelasyon tedavisinin geri dönebilen kardiyak fonksiyon bozukluğu için etkinliği ispatlanmıştır (116). Bu 2 ilacın beraber kullanılmasının getirdiği additif ve sinerjistik etkinin temeli, Grady ve arkadaşları (117) ile Breuer ve arkadaşlarının (118) çalışmalarıyla ortaya konmuştur.

DFP 75-100 mg/kg/g, her gün günde 3 doz, DFO 40-60 mg/kg/g, haftada en az 2-3 gün, 10-12 saat subkutan infüzyon şeklinde uygulanır. DFP'nin akşam dozu, DFO infüzyonu başladıktan sonra, sabah dozunu ise DFO infüzyonu tamamlamadan 1 saat kadar önce almaları önerilir.

Önceleri DFO tedavisine uyumu arttırmak için kullanılan kombinasyon tedavisinin daha etkili ve daha az toksik olduğu gösterilmiştir. Transferinden bidendate şelatör (deferipron) ile alınan demir hexadendate şelatöre (DFO) götürülerek (shuttle etkisi) normalde DFO'nun etki etmediği yerlerden (kalp gibi) sinerjik etkiyle demirin atılması sağlanmaktadır (118). Kombinasyon tedavisi glikoz metabolizmasında düzelmeyi sağlamaktadır.

Kombine tedavinin DFO ve plaseboya göre miyokardial demirin uzaklaştırılmasında daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Kombinasyon tedavisi;

- 1) Kalp yetmezliğini geri çevirebilir
- 2) Kalp demirini uzaklaştırabilir
- 3) LVEF'yi arttırabilir
- 4) Kardiyomiyopatinin ilerlemesini kontrol etmede etkili olabilir (preliminer bulgu).
- 5) Sağ kalıma etkisi olabilir.

2.18.4. Deferasiroks (DFS, Exjade^R)

Deferasiroks, kronik anemilerde kan transfüzyonuna bağlı aşırı demir yükünün tedavisi için geliştirilmiş, oral yoldan etkili, N-katkılı bishidroksifeniltriazol yapısında tridentat sınıfı demir şelatörüdür. Üçlü bağlayıcı olan ajan yüksek bağlama eğilimiyle 2:1 oranında demiri bağlar. Moleküler ağırlığı 373.4'tür. İnaktif bileşenleri laktoz monohidrat, crosppovidone, povidone, sodyum sülfat, mikrokristalin sellüloz, silikon dioksit ve magnezyum sitrattır (119). DFS lineer kinetik sergiler. DFS'un oral alımı takiben plazma konsantrasyonu tepe noktasına 1-4 saat arasında ulaşır. Biyoyararlılığı %70'dir. Ortalama plazma yarı ömrü 8-16 saat olması nedeniyle günde bir kez alıma uygundur. DFS demir şelatının metabolizması başlıca glukronidasyon ile olur (120). DFS büyük oranda UGT1A (Üridin difosfoglukronat glukronozil-transferaz 1A), daha az oranda UGT1A3 tarafından glukronide olur. %8 oranında oksidatif sitokrom P450 ile metabolize edilir. Terapotik dozlarda enzimlerin inhibisyonuna veya indüksiyonuna ait kanıt gözlenmemiştir. DFS %99 oranında albumine bağlanır. Hepatobiliyer yoldan feçes ile atılır. İlaç ve metabolitlerinin renal atılımı minimaldir (verilen dozun %8'i) (119). Çinko ve bakır gibi iki değerli elementlere afinitesi çok düşüktür. Farmakokinetik etki tedavinin 3 gününden sonra süreklilik gösterdiği belirtilmiştir (120,121).

Transferrine bağlı olmayan labil plazma demirine çöpçülük edebilir, demir aşırı yükü durumunda oksijen radikalleri aracılığıyla doku hasarı meydana gelir (122). DFS kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir (123). DFS hayvan modelinde depolanmış kardiyak demiri çıkarmada DFP kadar etkili bulunmuştur (124). Preklinik çalışmalarda DFS'un hücreye girişi ve hücreden demir çıkarımı gösterilmiştir (122,124). DFS 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin talasemi majorlu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda (65),

Kasım 2005'te, 2 yaş üzerinde demir yüklü hastaların demir şelasyonunda kullanılmak üzere FDA onayı (FDA tarafından onaylanan ilk oral demir bağlayıcı ajandır), ardından European Medicines Agency (EMA) onayı almış ve Mart 2008'de ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

2 yaş üstü hastalarda transfüzyonel hemosiderozisde, tedavi kronik demir aşırı yükünün kanıtına sahip hastalarda sürekli ferritin değeri 1000 µg/L'nin üstü olduğu zaman tedaviye başlanması gerekir. 125, 250 ve 500 mg tablet formları bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür (124). Eğer vücut demir birikimini azaltmak istenirse seçilecek doz 30 mg/kg/gün olmalıdır. Çalışmalar 20 mg/kg/gün dozların demir yükünü aynı seviyelerde korumada, 30 mg/kg/gün dozların ise demir yükünü azaltmakta etkin olduğunu göstermektedir (11). DFS diğer demir bağlayıcı ajanlarla kombine edilmemesi gerekir, böyle kombinasyonların güvenliğine ilişkin yayın yoktur (119).

Yemekten 30 dakika önce 100-200 ml suda (portakal suyu olabilir) eritilerek süspansiyon haline getirilir. Karbonatlı içeceklerde köpürdüğü ve sütte yavaş çözündüğü için karbonatlı içecekler ve süt ile alınmamalıdır. İçildikten sonra geride kalan ilaç partikülleri az suda çalkalanıp tekrar içilmelidir. Alüminyumlu antiasitlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Aylık serum ferritin seviyeleri ile ilaç yanıtının değerlendirilmesi önerilir. 3-6 aylık izlemlere göre doz ayarlanması yapılabilir. Doz ayarlamaları 5-10 mg/kg/gün dozlarında azaltma veya arttırma yapılabilir. Serum ferritin değeri 1000 µg/L'nin altına düştüğünde doz azaltılmalı, 500 µg/L'nin altına düştüğünde ise ilaç kesilmelidir.

En sık meydana gelen yan etkiler serum kreatin ve aspartat aminotransferaz (AST), ALT düzeylerinde artış, ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı, abdominal ağrı, ateş, öksürüktür. GİS semptomları ve deri döküntüler doz ile ilişkilidir (119).

Yapılan klinik çalışmalarda hastaların %36'sında progresif olmayan doz bağımlı serum kreatin düzeylerinde artış, %6'sında ALT değerinde 5 kat artış gözlenmiştir (65). Erişkin hastalarda serum kreatini başlangıç değerinin %50'sinden fazla artış gösterir veya pediatrik yaş grubunda normalin üst sınırını aşar ise 2 hafta sonra kontrolü alınır, yine yüksek bulunursa 5- 10 mg/kg doz azaltılır. ALT seviyesinde 5 kattan daha fazla artış durumunda 1 hafta sonra test tekrarlanır. Düşme olmaması durumunda ilaç dozu 10 mg/kg azaltılır. ALT seviyesinde 10 kattan daha fazla artış durumunda ise ilaç sonlandırılır ve karaciğer fonksiyon testleri normale döndüğünde ise düşük dozdan tekrar başlanır.

Ciltte ürtiker tarzı döküntüler görülebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Daha şiddetli döküntüde, ilaç kesilip döküntü geçtikten sonra daha düşük dozda başlayıp, yavaşça doz artımı yapmak gerekir. Çok şiddetli döküntüde ilacın sonlandırılması ve steroid uygulaması gerekebilir. Gastrointestinal sistem bulguları hafif ve orta dereceli olup ilaç kullanımına devam edilmesi durumunda tolerans gelişen bulgulardır. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi mide-bağırsak yakınmaları olguların %26'sında gözlenmiştir (65). Genellikle bu bulgulara zamanla tolerans gelişir. Diyare şiddetliyse DFS dozunun gece alınması yararlı olabilir. Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından başlangıçta ve takiplerde göz ve odimetrik inceleme yapılması gerekmektedir.

2.19. Splenektomi

İyi bir kan transfüzyon tedavisi, dalak hacminin aşırı büyümesini engeller (126). Son 6 ayda transfüzyon ihtiyacının %50 veya daha fazla artması, yıllık transfüzyon ihtiyacının 250 ml/kg/yıl'ı geçmesi, ciddi lökopeni ve/veya trombositopenin olması splenektomi endikasyonlarıdır (26). Splenektomi 5 yaşından önce yapılmamalıdır. Postsplenektomi sepsisi özellikle 2 yaşın altında çok daha yüksek risk oluşturmaktadır. Splenektomiden önce pnömokok, H. influenzae tip b ve meningokoklara karşı aşılama uygulanmalıdır. Splenektomiden sonra düzenli penisilin profilaksisi gerekmektedir (12).

2.20. Vitamin Desteği

DFO ile askorbik asit birlikte kullanıldığında şelate olabilecek demir havuzunu genişletir. Kemik iliğinin aşırı çalışması nedeniyle rölatif folik asit eksikliği oluşur. Bunu önlemek için folik asit desteği yapılmaz. Demirle birlikte çinko da şelasyona uğrar. Bu nedenle çinko eksikliğini önlemek için çinko desteğinde bulunulmalıdır. E vitaminin antioksidan özelliği nedeniyle eritrositlerin yaşam süresini arttırır. Bu nedenle E vitamin desteğinde bulunulması uygun olur (26,27).

2.21. Kök Hücre Transplantasyonu

Günümüzde talasemi hastalarında tek küratif tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (KİT). Hemoglobinopatilerde KİT ilk kez 1980'de yapılmış ve dünyada ve ülkemizde 1988'li yıllardan sonra hız kazanmıştır. Tedavi başarısı %80

olarak bildirilmiştir. Allojenik kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Özellikle HLA uygun aile içi vericisi olan Grup 1 olgularda (düzenli şelasyon uygulanan, karaciğer 3 cm'den küçük ve fibrozisi olmayan olgular) erken dönemde yapılacak kemik iliği nakli büyük oranda küratiftir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yanında periferik kök hücre, kordon kanı ve fetal karaciğer hücreleri kullanılmaktadır (37).

2.22. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Desferrithiocin, PIH, HBED, 40SD02 ve GT56-252 geliştirilmekte olan diğer oral demir şelatörlerdir (9). Fetal hemoglobin yapımının arttırılması için Hb F ajanlarının (arginine butirat ve hidroksiüre, eritropoetin.) kullanılması gelecekteki tedavi modalitelerinden biridir. Kemik iliğindeki kök hücrelerin içine sağlıklı genlerin transferi deneysel aşamalarda olan tedavi yaklaşımıdır.

2.23. Talaseminin Önlenmesi

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan talasemi majorun önlenmesi için, hastalık hakkında toplum bilgilendirmeli, toplum taramaları ile taşıyıcılar saptanmalı, bunlara genetik danışma verilmeli ve prenatal tanı metodları kullanılarak yeni hastalıklı bebek doğumunun önlenmesi sağlanmalıdır (127).

2.24. Prenatal Tanı

Talasemi majorun önlenmesi için dünyaca önerilen en yaygın yöntem prenatal tanıdır. Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında Kan ve arkadaşları tarafından fetal fibroblastlardan elde DNA ile hibridizasyon yapılarak alfa talasemi tanısı konulmuştur (128). Prenatal tanıda önceleri in vitro hemoglobin sentezi kullanılırken 1986 yılından sonra otomatik PCR tekniğinin devreye girmesi ile DNA yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (129). Gebeliğin 10-11. haftasında korion villustan elde edilen DNA'da mutasyon analizi veya gebeliğin 19-20. haftasında kordon kanında in vitro zincir sentezi, preimplantasyon genetik tanıda ise mutasyon taşımayan HLA uygun embriyo nakli yapılabilir.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmada, Mayıs 2004 - Aralık 2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda en az 1 yıldır izlemde olan talasemi majorlu olguların dosya verileri çalışmaya uygunluk açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (04.06.2014/267). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji bölümünde Mayıs 2004 - Aralık 2013 yılları arasında oral demir şelatörü kullanan talasemi majorlu 197 olgu tespit edildi. Tüm olguların verilerine dosyalarından ve bilgisayar arşiv sisteminden kontrol edilerek ulaşıldı.

3.2. Çalışma Planı

Tüm olgular değerlendirildiğinde oral demir şelatörü kullanan ve yan etki saptanan 59 hasta çalışmaya dahil edildi.

Deferiprone yan etkileri nötropeni (beyaz küre $< 1500/\text{mm}^3$), gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, ishal ve mide ağrısı), artrit/artralji, transaminazlarda artış (AST ve ALT'nin normal değerlerinin 5 katı ve üzerinde artması) ve baş ağrısı (başka sebeplerle açıklanamayan ilacın kesimiyle ortadan kalkan) idi.

Deferasiroks kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler; nötropeni (beyaz küre $< 1500/\text{mm}^3$), GİS yan etkileri (bulantı, kusma, ishal ve mide ağrısı), transaminazlarda artış (AST ve ALT'nin normal değerlerinin 5 katı ve üzerinde artması), baş ağrısı (başka sebeplerle açıklanamayan ilacın kesimiyle ortadan kalkan), proteinüri (ılımlı, doz bağımlı, progresif olmayan bir artış), döküntü, katarakt, hiperglisemi ve işitme kaybı idi.

3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Tümü genotip ve hemoglobin elektroforezi ile talasemi major tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda en az 1 yıl takip edilen ve düzenli oral şelatör kullanan talasemi major tanılı olgular çalışmaya dahil edildi.

3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Bir yıldan kısa süreli takipte olan olgular ile kontrollerini düzensiz yaptıran olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Olgu Verilerinin Toplanması

Olgulara ait demografik veriler hasta dosyalarından ve hastane veri sisteminden; olgunun cinsiyeti, yaşı, hangi oral demir şelatörünü kullandığı, saptanan yan etki ve bu yan etkinin hangi dozda görüldüğü kaydedildi.

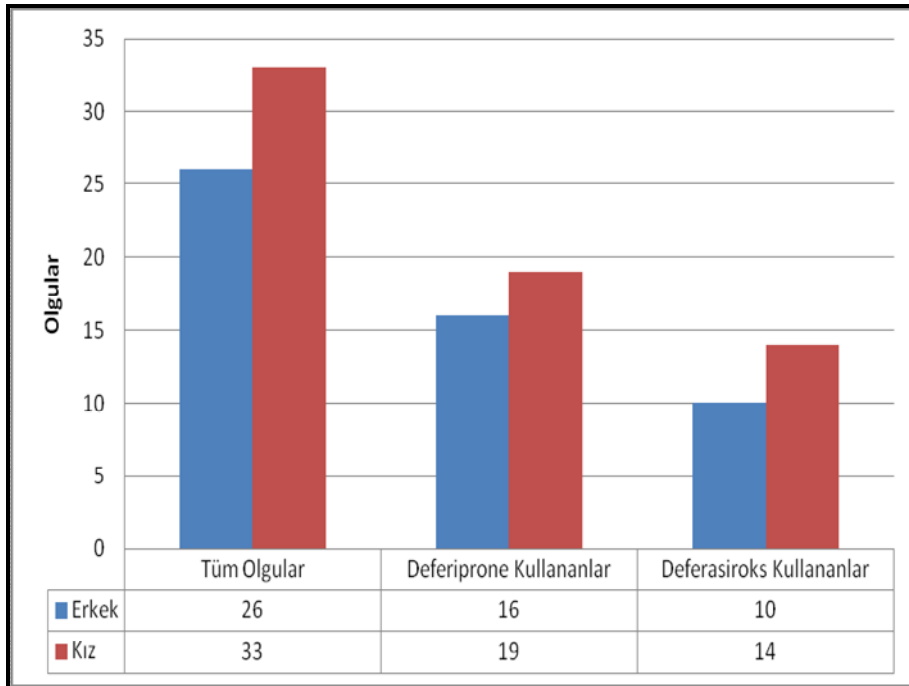
3.4. İstatistiksel Analizler

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede, tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve yüzdeler, nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ise ortalama $\pm$ standart sapma, median, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Yaş ve Doz değişkenleri için parametrik test varsayımları sağlanmadığı için iki grup farkı “Mann-Whitney U”, ikiden fazla grup arası fark ise “Kruskall Wallis” testleri ile araştırıldı. Pearson ve Fisher Kesin Ki kare testleri nitel değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca iki ilaç grubu için yan etki görülme oranları "iki oran arası fark testi" ile karşılaştırıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

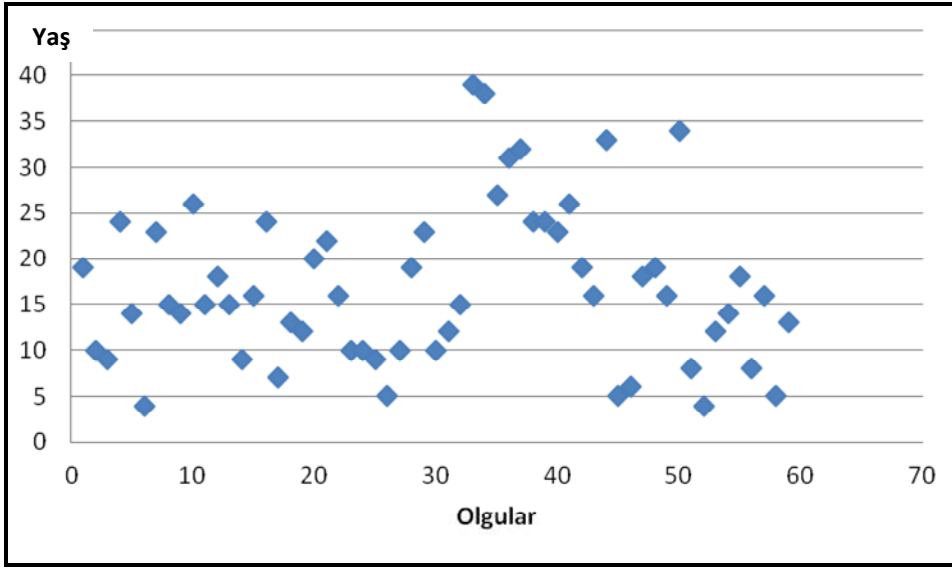
Çalışmaya Mayıs 2004 - Aralık 2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda talasemi major tanısı ile oral demir şelatörü kullanan toplam 197 hastadan yan etki saptanan 59 hasta değerlendirmeye alındı.

Oral demir şelatörü kullanan 197 olgunun 100'ü deferiprone, 97'si deferasiroks kullanıyordu. Bu olguların 102'si kız, 95'i erkek idi. Yan etki saptanan 59 olgunun 33'ü kız (%56), 26'sı erkek (%44) idi. Deferiprone kullanan yan etki saptanan toplam 35 olgunun 19'u kız (%54), 16'sı erkek (%46) olup, deferasiroks kullanan ve yan etki saptanan toplam 24 olgunun 14'ü kız (%58), 10'u erkek (%42) idi. Olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir.



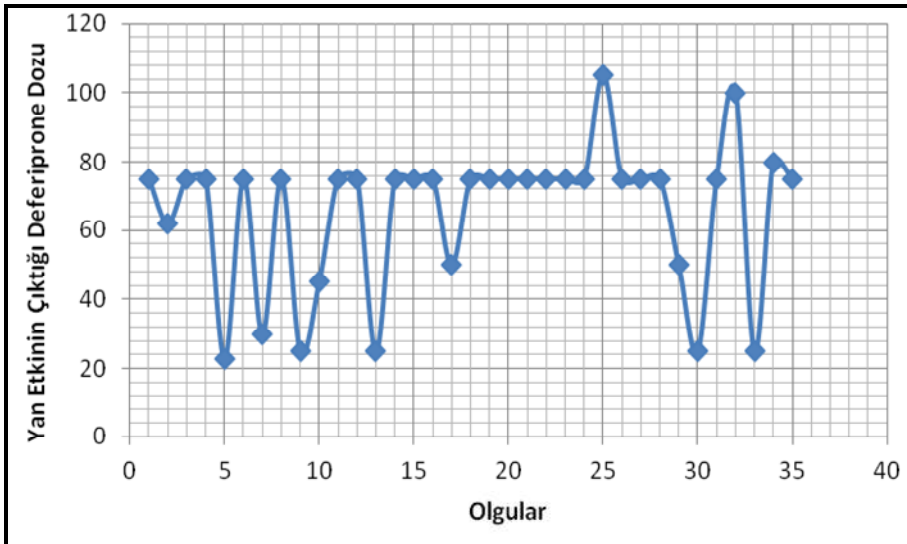
Şekil 4.1. Olguların cinsiyete göre dağılımı.

Olguların yaşları 4 ile 39 arasında olup, ortalama yaş 16,88 ve standart sapma 8,56'dır. Deferiprone kullanan olgularda en küçük yaş 4, en büyük yaş 39, ortalama yaş 16,34 ve standart sapma 8,14'dür. Deferasiroks kullanan olgularda en küçük yaş 4, en büyük yaş 34, ortalama yaş 17,66 ve standart sapma 9,26'dır. Olguların yaşlara göre dağılımı Şekil 4,2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Olguların yaşlara göre dağılımı.

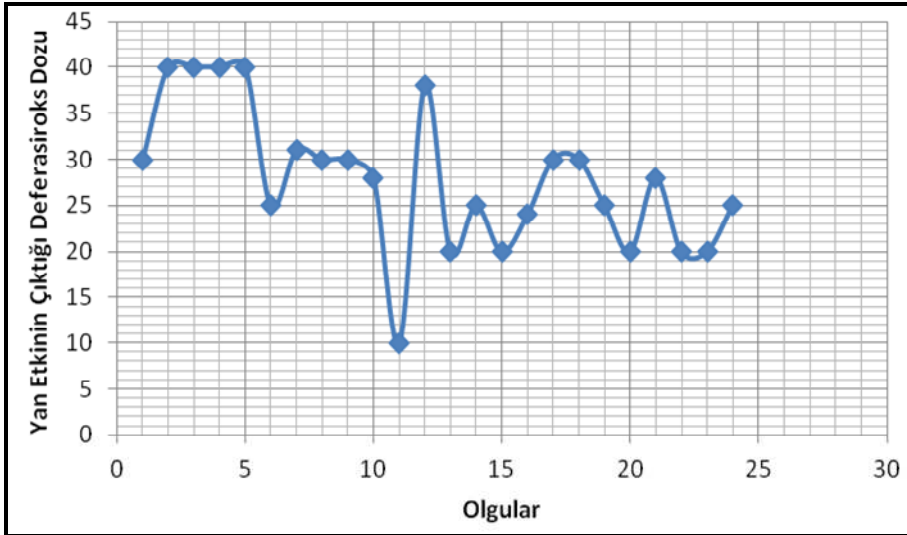
Deferiprone kullanan olgularda yan etkinin görüldüğü ilaç dozları 23 mg/kg/gün ile 105 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama doz 65,6 mg/kg/gün'dür. Deferiprone kullanan olguların yan etkinin çıktığı ilaç dozları Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Deferiprone kullanan olguların yan etkinin çıktığı ilaç dozları.

Deferiprone kullanımına bağılı yan etki saptanan 35 olgunun 10'unda subterapotik dozda (75 mg/kg/gün altındaki doz) yan etki saptanmıştır. Bu yan etkilerden 4'ü nötropeni (sırayla 25,50,50,62 mg/kg/gün), 3'ü gastrointestinal sistem yan etkisi (sırayla 23,25,30 mg/kg/gün dozlarında), 1'i artrit/artralji (45 mg/kg/gün), 1'i transaminazlarda artış (25 mg/kg/gün) ve diğer 1'i de baş ağrısı (25 mg/kg/gün) olarak saptanmıştır. Tümü içinde gastrointestinal sistem yan etkisi diğer yan etkilere göre daha düşük subterapotik dozlarda ortaya çıkmıştır.

Deferasiroks kullanan olgularda yan etkinin görüldüğü ilaç dozları 10 mg/kg/gün ile 40 mg/kg/gün arasında değişmekte olup ortalama doz 27,9 mg/kg/gün'dür. Deferasiroks kullanan olguların yan etkinin çıktığı ilaç dozları Şekil 4.4'de gösterildiği gibidir.



Şekil 4.4. Deferasiroks kullanan olguların yan etkinin çıktığı ilaç dozları.

Deferasiroks kullanımına bağılı yan etki saptanan 24 olgunun sadece 1'inde subterapotik dozda (20 mg/kg/gün altındaki doz) yan etki saptanmıştır. Bu yan etki 10 mg/kg/gün dozda ortaya çıkan katarakttır.

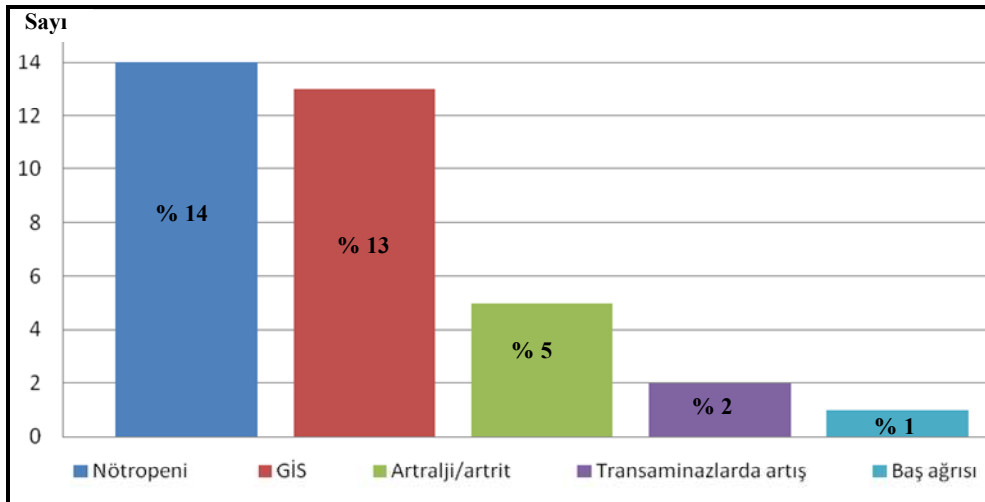
Deferiprone ve deferasiroks kullanan olguların yaş ve yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Deferiprone ve deferasiroks kullanan olguların yaş ve yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları.

		n	En Küçük	En Büyük	Ortalama	SD
Deferiprone	Yaş	35	4	39	16,34	8,14
	Doz	35	23	105	65,57	21,34
Deferasiroks	Yaş	24	4	34	17,66	9,26
	Doz	24	10	40	27,87	7,80

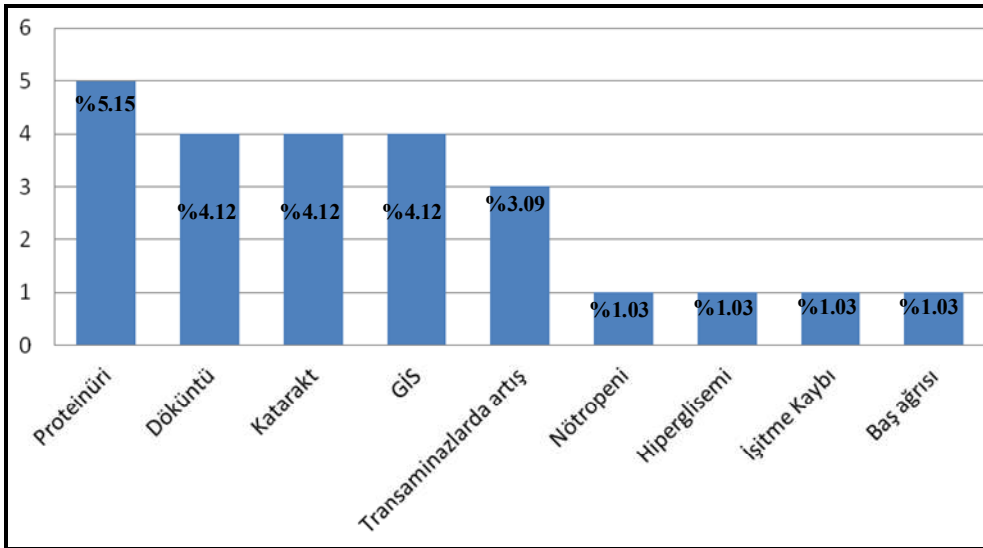
(SD: Standart Deviation)

Deferiprone kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler; nötroopeni, gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, ishal ve mide ağrısı), artrit/artralji, transaminazlarda artış (AST ve ALT'nin normal değerlerinin 5 katı ve üzerinde artması) ve baş ağrısı idi. Deferiprone kullanımına bağlı yan etki çıkan 35 olgunun 14'ünde nötroopeni, 13'ünde GİS yan etkileri, 5'inde artrit/artralji, 2'sinde transaminazlarda artış ve 1'inde baş ağrısı saptandı. Gastrointestinal sistem yan etkileri; 5 olguda bulantı, 4 olguda mide ağrısı, 2 olguda kusma ve 2 olguda ishal idi. Artrit/artralji saptanan 5 olgunun 2'sinde aynı zamanda evre 3 avasküler nekroz (talus damı posterolateral yüzünde), kemik iliği ödemi ve yumuşak dokuda ödem saptandı. Oral demir şelatörü olarak deferiprone kullanan olgularda deferiprone'a bağlı yan etki görülme oranı; nötroopeni %14, GİS yan etki %13, artrit/artralji %5, transaminazlarda artış %2 ve baş ağrısı %1 olarak saptandı. Deferiprone kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler Şekil 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Deferiprone kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler

Deferasiroks kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler; nötropeni, GİS yan etkileri, transaminazlarda artış, baş ağrısı, proteinüri, döküntü, katarakt, hiperglisemi ve işitme kaybı idi. Deferasiroks kullanan ve yan etki saptanan 24 olgunun 5'inde proteinüri, 4'ünde döküntü, 4'ünde katarakt, 4'ünde GİS yan etkileri (2 olguda bulantı, 1 olguda kusma ve 1 olguda ishal), 3'ünde transaminazlarda artış, 1'inde nötropeni, 1'inde baş ağrısı, 1'inde hiperglisemi, 1'inde işitme kaybı saptandı. Oral demir şelatörü olarak deferasiroks kullanan olgularda deferasiroks'a bağlı yan etki görülme oranı; proteinüri %5,15, cilt döküntüsü %4,12, katarakt %4,12 GİS yan etki %4,12, transaminazlarda artış %3,09, nötropeni %1,03, baş ağrısı %1,03, hiperglisemi %1,03, işitme kaybı %1,03 oranında saptandı. Deferasiroks kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Deferasiroks kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler.

Deferiprone ve deferasiroks kullanan olgularda cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,758). Deferiprone ve deferasiroks kullanan olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0,542).

Deferiprone kullanan olgularda yan etkiler ile yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (p:0,237). Benzer şekilde deferasiroks kullanan olgularda yan etkiler ile yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (p:0,600). Yan etkiler ile yan etkinin ortaya çıktığı ilaç doz ortalaması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Yan etkiler ile yan etkinin ortaya çıktığı ilaç doz ortalaması.

YAN ETKİLER	Yan Etkinin Ortaya Çıktığı İlaç Doz Ortalaması					
	Deferiprone Ort±ss (min-max)	Median	p	Deferasiroks Ort±ss (min-max)	Median	p
Nötropeni	68,7 ± 17,5 (25-100)	75	0,597	20	-	-
GİS	63,7 ± 21,5 (23-75)	75	0,616	23,7 ± 4,7 (20-30)	22,5	1,014
Proteinüri	-	-	-	33 ± 9,7 (20-40)	40	0,913
Artrit/ Artralji	76 ± 21,3 (45-105)	75	0,913	-		
Transaminazlarda yükselme	50 ± 35,3 (25-75)	50	-	31 ± 7,9 (25-40)	28	1,225
Döküntü	-			27,5 ± 3,5 (24-31)	27,5	1,014
Katarakt	-			27 ± 11,9 (10-38)	30	1,014
Hiperglisemi	-			30	-	-
İşitme Kaybı	-			20	-	-
Baş ağrısı	25	-	-	28	-	-

Deferiprone kullanan olguların yaşları ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,252). Benzer şekilde deferasiroks kullanan olguların yaşları ile yan etkiler arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,229). Deferiprone kullanan olguların yaşları ile yan etkilerin ortaya çıktığı doz arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,649). Benzer şekilde deferasiroks kullanan olguların yaşları ile yan etkilerin ortaya çıktığı doz arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,093). Deferiprone kullanan 2 olguda transaminazlarda yükselme ve 1 olguda baş ağrısı saptanmış olup istatistiksel analizi anlamlı olarak hesaplanamadı. Deferasiroks kullanan 1'er olguda nötropeni, hiperglisemi, işitme kaybı ve baş ağrısı saptanmış olup istatistiksel analizi anlamlı olarak hesaplanamadı.

Deferiprone ve deferasiroks kullanan olgularda oluşan yan etkilerin sıklığı karşılaştırıldığında; deferiprone kullananlarda nötropeni yan etkisinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı (p<0,05). Deferasiroks kullananlarda ise proteinüri, döküntü ve katarakt yan etkilerinin daha fazla olduğu gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Deferiprone ve deferasiroks kullanan olgularda oluşan yan etkilerin sıklığı.

YAN ETKİLER	Deferiprone (n:35)	Deferasiroks (n:24)	p
Nötropeni	14	1	0,007
GİS	13	4	0,15
Proteinüri	0	5	0,0069
Artrit/ Artralji	5	0	0,14
Transaminazlarda yükselme	2	3	0,37
Döküntü	0	4	0,01
Katarakt	0	4	0,01
Hiperglisemi	0	1	0,22
İşitme Kaybı	0	1	0,22
Baş ağrısı	1	1	0,78

5. TARTIŞMA

Talasemi tüm dünyada yaygın olarak görülen genetik kökenli ve ciddi sonuçlara yol açan hematolojik bir hastalıktır. Hafif tipleri insanlarda en sık görülen genetik sorun olup ağır tiplerinde kalıcı anemiye düzeltmek için düzenli kan transfüzyonu yapmak gereklidir. Düzenli kan transfüzyonları hayat kurtarıcı olmakla birlikte 1 ünite kan ile vücuda 200 mg demir girer (48). Çocuklarda ve adolesanlarda demir birikiminin ana nedeni tekrarlanan kan transfüzyonlarıdır. Transfüzyonlarla vücutta yılda 4-8 gr (35 kg), artmış demir emilimi ile yılda 1-2 gr demir birikir. Vücut fazla demiri atan bir mekanizmaya sahip olmadığından alınan demir depo edilir. Vücudun depo kapasitesinin üstüne çıkan serbest demir hücrede hidroksi radikal oluşturarak membran hasarına, protein denatürasyonuna ve hücre ölümüne yol açar. Çeşitli organlarda biriken demir organ toksisitelerine yol açar (48). Düzenli transfüzyon tedavisine rağmen şelasyon tedavisi yapılmayan talasemili hastalar 10-20 yaş arasında hayati organlarda demir birikimine bağlı toksisiteden ölürlere. Şelasyon zamanında başlanır ve düzenli uygulanırsa hastalar 50 yaşından daha fazla yaşayabilmektedir (5). Şelasyon tedavisinin amacı vücuttaki serbest demir havuzunu (hücre dışında transferine bağlı olmayan serbest demir, hücre içi ve hücreler arasındaki serbest demir) ve çeşitli organlarda ferritin ve hemosiderin olarak depo edilmiş demiri azaltmaktır. Talasemili hastalarda demir yükü esas olarak transfüze edilen kanla ilişkili olduğundan negatif demir dengesini sağlamak için öncelikle transfüzyonla alınan günlük demir atılmalıdır.

Düzenli kan transfüzyonlarına başladıktan 1-2 yıl sonra vücutta demir birikimi başlar ve demir atıcı bir ilacın (Şelatör) kullanılması zorunlu hale gelir. İdeal demir şelatörünün; ağızdan kullanılabilen, etkili (karaciğer, kalp kası ve diğer dokulardan demirin atılmasını sağlayan) ucuz ve yan etkilerinin az olması (böbrek ve kemik iliğine toksisitesi olmayan), santral sinir sistemi ve fetusa az etkili olması istenir.

Talasemi majorlu hastaların tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler ile yaşam kalitesi yükselmiş, yaşam süresi uzamış hatta hastalıktan tamamen kurtulma şansı doğmuştur. Daha yüksek yaşam kalitesinde bir hayat sürmeleri için komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemini daha da artırmıştır. Tedavideki en önemli güncel gelişmeler; etkin şelasyon tedavisi için oral preparatların geliştirilmesi, doğum öncesi tanı uygulamaları ile yeni hasta bebeklerin doğumunun önlenmesi ve bugün için tek kesin tedavi yöntemi olan hematopoetik kök hücre naklidir (130).

Çalışmalarda transfüzyona bağımlı talasemi majorlu hastalarda uzun süreli deferiprone tedavisi ile serum ferritini ve karaciğer demir konsantrasyonunun düşürülebileceği gösterilmiştir (131). Ceci A ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada ise deferiprone ile tedavi olan hastalarda deferoksamin grubuna oranla kardiyak demir yükündeki azalma ve kardiyak fonksiyonlarda düzelmenin daha bariz olduğu bildirilmiştir (132). Günümüzde deferiprone'nun kalp dokusuna geçişinin daha iyi ve demir yükünün giderilmesinde daha etkili bir preparat olduğu kabul edilmektedir. Talasemi majorlu olgularda ölümlerin %71'i kardiyak komplikasyonlar sonucu oluşmaktadır (131). Kalp yetmezliği geliştikten sonra genellikle prognoz kötüdür. Erken dönemde yoğun şelasyon tedavisi ile kardiyak fonksiyonların geri gelebileceği kabul edilmektedir. Ancak erken dönemde EKG, EKO gibi kardiyolojik incelemeler sıklıkla normal bulunduğu için tanı gecikmektedir. Deferiprone'nun en önemli yan etkisi nötropeni [$<1500 / \text{mm}^3$ (%6.5)], ve agranülositozdur [$<500 / \text{mm}^3$ (%0.6)]. Ayrıca baş ağrısı, bulantı kusma, artrit-artralji, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve çinko eksikliği görülebilmektedir. Ancak bu istenmeyen etkilerin genellikle tedaviyi kesmeye gerek duyulacak şiddette olmadığı bildirilmektedir (131).

Deferipron'un en ciddi yan etkisi nötropenidir. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır (133,134). Piga ve arkadaşlarının yapmış olduğu deferiprone kullanan talasemili hastalarda yan etki olarak nötropeni %5, agranülositoz <1 olarak saptanmıştır (134). Cohen AR ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 187 hastayı kapsayan prospektif çalışmada, agranulositoz insidansı %0.5 bulunmuş (133) ve aynı çalışma 3 yıl daha sürdürüldüğünde ilave vaka gözlenmemiştir (135). Aynı çalışmada, nötropeni ilk yıl içinde %4.8 iken, çalışma 4 yıla tamamlandığında nötropeni olguların %8.5'da gözlenmiş (133). Roberts DJ ve arkadaşlarının 398 talasemili hastada yapmış olduğu çalışmada ise nötropeni %5 (136) saptanmış olup, bizim çalışmamızda ise 113 aylık hasta verilerimizde nötropeni %14 olup literatürde bildirilen oranlardan daha fazla saptandı.

Deferiprone'nun en sık yan etkisi bulantı ve kusmadır (gastrik intolerans). Özellikle ilacın ilk başlandığı haftalarda karşılaşılr ve kısa sürede tolerans gelişir. Origa R ve arkadaşlarının (111) yapmış olduğu 79 hastayı içeren çalışmada deferiprone'a bağlı bulantı ve kusma 25 hastada (%32) tedavinin ilk bir haftasında saptanmıştır. Bulantısı olan hastaların %10'unda ve kusması olan hastaların %9'unda karın ağrısı da olmuştur. Roberts DJ ve arkadaşlarının deferiprone kullanan talasemi majorlu hastalarda yapmış

olduğu çalışmada ise gastrointestinal sistem yan etki oranı %6 olarak saptanmışlardır (136). Bizim çalışmamızda ise gastrointestinal sistem yan etki oranı %13 saptanmış olup, literatürde bildirilen oranlarla benzer olup, bu yan etki literatürde belirtildiği gibi düşük dozlarda deferiprone başlansa bile GIS yan etkileri görülebilir ve kısa sürede tolerans gelişmektedir.

Agarwal MP ve arkadaşlarının oral demir şelatörü kullanan 52 hastayı kapsayan çalışmalarında deferiprone kullanan hastalarda artralji ve artrit, serum ferritin seviyelerinin yüksek olduğu olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (137). Roberts DJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise artralji ve artrit %10 olguda görülmüştür (136). Cohen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada artralji ve artrit %15 olguda görülmüştür (135). Arboretti R ve arkadaşlarının 867 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında artralji görülme oranı %13 olarak saptanmıştır (138). Çalışmamızda eklem semptomları tedavinin ilk yılından sonra önemli derecede azalmış ve sadece 2 hastada deferipronun kesilmesine gerek duyulmuştur. Aynı zamanda artralji ve artrit saptanan 5 hastadan 2'sinde talus kemiğinde avasküler nekroz, kemik iliği ödemi ve yumuşak dokuda ödem saptandı. Literatürde böyle bir yan etkiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda artrit/artralji görülme oranı %5 oranında hastada saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda deferiprone tedavisi alan hastalarda görülen nötropeni literatürde belirtilen oranlardan daha yüksek saptandı. GIS yan etkileri literatürde bildirilen oranlara yakın sıklıkta olduğu saptandı. Artralji/artrit görülme sıklığı literatüre göre biraz daha az oranda çıkmış olup tedavinin ilerleyen zamanlarında doz azaltımı ile birlikte şikayetlerde azalma saptanmıştır.

Deferasiroks, 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin talasemi major'lu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda (131), Kasım 2005'te, 2 yaş üzerinde demir yüklü hastaların demir şelasyonunda kullanılmak üzere FDA onayı, ardından EMEA onayı almıştır. Deferasiroks'un pediatrik hastalarda Faz II çalışmaları ile; deferasiroks dozu ile total demir atılımı arasında lineer bir ilişki olduğu yani doz arttıkça atılan demir miktarının da arttığı gösterilmiştir. İlaç klirensi klinik önemi bilinmemekle birlikte kadınlarda %17.5 daha azdır (131). Türkiye'nin de 85 vaka ile katıldığı, çok uluslu bir yıllık randomize Faz III çalışmasında 586 transfüzyona bağlı demir yükü olan talasemili hastada; karaciğer demir yükü (LIC değerleri) ve önceki şelasyon dozları göz önüne alınarak 5, 10, 20 ve 30 mg/kg/dozlarında deferasiroks ile 20-60 mg/kg/gün dozlarında,

haftada 5 gün sc verilen desferal karşılaştırılmıştır (139). Amaç deferasiroksun desferale eşdeğer olduğunun gösterilmesidir (non inferiority çalışması). Çalışmanın primer amacı; karaciğer demir yükündeki azalmanın değerlendirilmesi (%84 perkutan iğne biyopsisi, %16 SQUID ile), ikincil amacı güvenlik, tolere edilebilirlik, serum ferritindeki değişimler ve vücuttaki demir dengesinin değerlendirilmesi olup deferasiroksun karaciğer demir yükü fazla olan hastalarda 20-30 mg/kg/gün dozunda en azından desferale (>35 mg/kg/gün doza) eşdeğer bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada %51 hasta 16 yaş altında, 296'sı deferasirox, 290'ı desferal alan grupta olan hastaların %92.3'ü 1 yıllık çalışmayı tamamlamış ve deferasiroks dozu 20 ve 30 mg/kg/gün olan ve LİC değeri > 7 mg Fe/gün kuru ağırlık olan hastalarda deferasirox ve desferal etkileri arasında fark olmadığı (eşdeğer olduğu) gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisiyle değerlendirilen hastalar göz önüne alındığında başarı deferasiroksda %59.7, desferalde %58.7 bulunmuştur (139). Bir yıl sonunda LİC değeri $\geq$ 7 mg Fe /gün kuru ağırlık olan, 20 veya 30 mg/kg/gün dozunda deferasirox alan hastaların LİC değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış ve bu düşme deferoksaminden farksız bulunmuştur. Az transfüzyon alan hastalarda deferasiroks daha düşük dozda negatif demir dengesi sağlarken, fazla transfüzyon alanlarda daha yüksek doz gerekmektedir (139).

Capellini MD ve arkadaşlarının deferasiroks kullanımına bağlı gelişen proteinüri klinik çalışmalarında, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan bir artış, hastaların %36'da gözlenmiştir (139). Bununla beraber, serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Kreatinin seviyelerinde artış genellikle ilacın başlangıç evresinde (ilk ay sonu) ortaya çıkar, dozla ilişkilidir ve sıklıkla spontan olarak normale geriler. Bu erken değişikliğin normal seviyelere gerilemese de progresif seyir göstermediği Bennett W ve arkadaşlarının deferasiroks kullanan hastalarda uzun dönemli sonuçlarında saptanmıştır (140). Çalışmada, sadece ileri yaşta ve bazal serum kreatinin düzeyleri de yüksek bulunan az sayıda olguda üst limitin üzerine çıkabilen değerler gözlenmiş, ancak böbrek yetmezliği hiçbir olguda gözlenmemiştir. Deferasiroks kullanımına bağlı bildirilen akut böbrek yetmezliği olguları ise, genellikle öncesinde böbrek etkilenimi bulunan olgulardır (140). Aycicek A ve arkadaşlarının yapmış olduğu deferasiroks kullanan 2 ile 17 yaş aralığındaki 87 talasemili hastayı kapsayan 3 yıllık çalışmalarında deferasiroks tedavisi genel olarak iyi tolere edilmiş olup proteinüri oranı %5,8 olarak saptanmıştır (141). Cappellini MD ve arkadaşlarının talasemi majorlu 555 hastayı kapsayan 5 yıllık çalışmasında deferasiroksun etkililiği ve güvenliğini araştırdığı

randomize kontrollü çalışmalarında; 296 hasta deferasiroks almış olup 43 hastada (%7.7) ciddi yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmış olup proteinüri görülme oranı %11,2'dir (142). Bizim çalışmamızda deferasiroks kullanan talasemi majorlu hastalarda proteinüri %5,15 oranında saptanmış olup literatürle benzer oran olduğu izlendi.

Capellini MD ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmasında bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yakınmaları deferasiroks kullanan olguların %26'sında gözlenmiştir (139). Hafif ve orta derecede olup, genellikle geçici ve ilacın devamı halinde tolerans gelişen bulgulardır. Diyare şiddetliyse, deferasiroks dozunun gece alınması yararlı olabileceği belirtilmiştir. Karın ağrısı için, ilacın alınmasını izleyen birkaç saat katı gıda alınmaması, narkotik analjezik ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçlardan kaçınılması önerilmiştir(139). Ayçiçek A ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarında deferasiroks kullanımı ile ilgili karın ağrısı (%14.9) ve bulantı (%5.8) saptanmıştır (141). Capellini MD ve arkadaşlarının yapmış olduğu deferasiroks kullanan talasemi majorlu 555 hastayı kapsayan 5 yıllık çalışmasında abdominal ağrı %9, bulantı %7,4 ve kusma %6,3 oranında saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda deferasiroks kullanan talasemi majorlu hastalarda gastrointestinal sistem yan etkileri %4,12 oranında saptandı ve literatürle benzerdi. Bu yan etki ilaç doz azaltımı ile normale dönmüştür.

Deferasiroks kullanımına bağlı transaminazlarda artış (ALT ve AST'nin normal değerinin 5 katı ve üzerine yükselmesi) olabilmektedir. Ayçiçek A ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarında deferasiroks kullanımı ile ilgili ALT'deki yükselme %2,3 saptanmış olup (141) bizim çalışmamızda ise %3,09 oranında saptanmıştır.

Deferasiroks tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Daha şiddetli döküntüde, ilacı kesip, döküntü geçtikten sonra daha düşük dozdan başlayıp, yavaşça doz artımı yapmak uygun olacaktır (140). Çok şiddetli döküntüde, ilacın sonlandırılması yanı sıra kısa süreli ve düşük doz oral steroid uygulaması dikkate alınır. Cappellini MD ve arkadaşlarının deferasiroks kullanan talasemi majorlu 555 hastayı kapsayan 5 yıllık çalışmasında ciltte döküntü oranını %6,5 olarak saptamışlardır (139). Bizim çalışmamızda ciltte döküntü oranı literatür oranları ile benzer olarak %4,12 saptanmış olup ilaç doz azaltımı ile döküntüler geçmiştir.

Deferasiroks tedavisine bağlı lenste lentiküler değişiklikler ile kortikal şeritlere bağlı katarakt gelişmesinin zaman alan ve doz bağımlı oksidatif mekanizmalar sonucu olduğu ratlarda gösterilmiştir (143). Deferasiroks tedavisi alan talasemi major

hastalarında retinopati ve/veya lens opasitesi gelişebileceği Masera N ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (143). Olası nedenler arasında aşırı demir yükü veya deferasiroks toksisitesi yer almaktadır. Deferasiroks tedavisi sırasında ilaç ile ilişkili lens opasite artışı %0,3 ile %1,4 oranında bildirilmiştir (139). Bizim çalışmamızda katarakt görülme oranı %4,12 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde belirtilen oranlardan biraz daha fazla saptandı. Deferasiroks kullanımına bağlı lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında ve sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarı lamba ile lensin değerlendirilmesi şeklinde göz ve odimetri ile işitme takibi önerilir (140).

Çalışmamızda sensorinöral tip işitme kaybı görülme oranı ise %1,03 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda deferasiroks tedavisi alan olguların bir tanesinde hiperglisemi saptanmış olup (%1,03) ilaç kesimi ile açlık kan glukozu normale dönmüştür. Aynı zamanda diabetes mellitus talasemi majorun bilinen bir komplikasyonu olmakla birlikte daha az sıklıkta ve ileri yaşta ortaya çıkan bir komplikasyondur (144,145).

6. SONUÇLAR

- . Deferiprone kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler; nötropeni, gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, ishal ve mide ağrısı), artrit/artralji, transaminazlarda artış ve baş ağrısı idi.
- . Deferiprone'a bağlı yan etki görülme oranı; nötropeni %14, GİS yan etki %13, artrit-artralji %5, transaminazlarda yükselme %2 ve baş ağrısı %1 saptandı.
- . Deferiprone kullanan olgularda yan etkilerin görüldüğü ilaç dozları 23 mg/kg/gün ile 105 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama doz 65,6 mg/kg/gün olarak saptandı.
- . Deferiprone kullanımına bağlı yan etki saptanan 35 olgunun 10'unda subterapotik dozda (75 mg/kg/gün altındaki doz) yan etki saptanmıştır. Gastrointestinal sistem yan etkisi diğer yan etkilere göre daha düşük subterapotik dozlarda ortaya çıkmış ve kısa sürede tolerans gelişmiştir.
- . Deferasiroks kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler; proteinüri, GİS yan etkileri, döküntü, katarakt, transaminazlarda artış, nötropeni, baş ağrısı, hiperglisemi ve işitme kaybı olarak saptandı.
- . Deferasiroks'a bağlı yan etki görülme oranı; proteinüri %5,15, cilt döküntüsü %4,12, katarakt %4,12, GİS yan etki %4,12, transaminazlarda artış %3,09, nötropeni %1,03, baş ağrısı %1,03, hiperglisemi %1,03, işitme kaybı %1,03 oranında saptandı.
- . Deferasiroks kullanan olgularda yan etki görüldüğü ilaç dozları 10 mg/kg/gün ile 40 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama doz 27,9 mg/kg/gün olarak saptandı.
- . Deferasiroks kullanımına bağlı yan etki saptanan 24 olgunun sadece 1'inde subterapotik dozda (20 mg/kg/gün altındaki doz) yan etki saptanmıştır. Bu yan etki 10 mg/kg/gün dozda ortaya çıkan kataraktır.
- . Deferiprone ve deferasiroks kullanan olgularda cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,758).
- . Deferiprone ve deferasiroks kullanan olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0,542).

- . Deferiprone kullanan olgularda yan etkiler ile yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (p:0,237).
- . Deferasiroks kullanan olgularda yan etkiler ile yan etkilerin ortaya çıktığı ilaç dozları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (p:0,600).
- . Deferiprone kullanan olguların yaşları ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,252).
- . Deferasiroks kullanan olguların yaşları ile yan etkiler arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,229).
- . Deferiprone kullanan olguların yaşları ile yan etkilerin ortaya çıktığı doz arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,649).
- . Deferasiroks kullanan olguların yaşları ile yan etkilerin ortaya çıktığı doz arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,093).
- . Deferiprone kullananlarda nötropeni yan etkisinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı (p<0,05).
- . Deferasiroks kullananlarda ise proteinüri, döküntü ve katarakt yan etkilerinin daha fazla olduğu gözlemlendi (p<0,05).

7. ÖZET

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA KULLANILAN ORAL ŞELATÖRLERİN YAN ETKİLERİ

Talasemi major (TM) β -globin zincirinin az veya hiç sentezlenememesine bağlı olarak gelişen kalıtsal bir hemolitik anemidir. Hastalar anemiye düzeltmek için kan transfüzyonuna gereksinim duyarlar. Bu tekrarlanan kan transfüzyonları hastaların dokularında demir birikimine yol açar bu nedenle demir birikimini azaltmak için demir şelasyon tedavileri kullanılmalıdır. Demir şelasyon tedavileri talasemi major hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli parametrelerden olmasına rağmen bu şelatörler bazı yan etkilere neden olabilirler. Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen talasemi majorlu hastalarda deferiprone ve deferasiroks oral şelatörlerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkilerin araştırılmasını amaçladık.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda talasemi major tanısıyla takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Mayıs 2004 - Aralık 2013 tarihleri takip edilen deferiprone (n:100) ve deferasiroks (n:97) kullanan toplam 197 olgu (102 kız, 95 erkek) çalışmaya dahil edildi. Toplam 59 olguda (35 DFP ve 24 DFS) yan etki saptandı. Olguların yaşları 4 ile 39 arasında olup ortalama yaş 16,88 idi.

Deferiprone kullanımına bağlı yan etki görülme oranı; nötropeni %14, gastrointestinal sistem yan etkileri %13, artrit/artralji %5, transaminazlarda artış %2 ve baş ağrısı %1. Nötropeni yan etkisinin DFP kullanan hastalarda DFS kullananlara göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). DFP kullananlarda yan etkilerin görüldüğü ilaç dozları 23 mg/kg/gün ile 105 mg/kg/gün arasında değişmekte olup ortalama doz 65,6 mg/kg/gün'dür. Ayrıca DFP kullanımına bağlı yan etki saptanan olguların 10'unda subterapotik dozda (75 mg/kg/gün altındaki doz) yan etki saptanmıştır. Tümü içinde gastrointestinal sistem yan etkisi diğer yan etkilere göre daha düşük subterapotik dozlarda ortaya çıkmış olup kısa sürede tolerans gelişmiştir.

Deferasiroks kullanımına bağlı yan etki görülme oranı; proteinüri %5,15, cilt döküntüsü %4,12, katarakt %4,12, GİS yan etki %4,12, transaminazlarda artış %3,09, nötropeni %1,03, baş ağrısı %1,03, hiperglisemi %1,03, işitme kaybı %1,03 oranında

saptandı. Çalışmamızda DFS kullananlarda proteinüri, döküntü ve katarakt yan etkilerinin DFP kullananlara göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu gösterildi ($p<0,05$). Deferasiroks kullananlarda yan etkilerin görüldüğü ilaç dozları 10 mg/kg/gün ile 40 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama doz 27,9 mg/kg/gün'dür. Deferasiroks kullanan sadece bir olguda subterapotik dozda (20 mg/kg/gün altındaki doz) yan etki saptanmıştır. Bu yan etki 10 mg/kg/gün dozda ortaya çıkan kataraktır.

Çalışmamızda deferiprone kullananlarda nötropeni sıklığı literatürde belirtilen oranlardan daha yüksek saptandı. Çalışmamızdaki hastalarda görülen GIS yan etkileri oranı literatürde bildirilen oranlarla benzer bulundu. Gastrointestinal sistem yan etkilerinin ilaç düşük dozda kullanılsa bile ortaya çıkabileceği buna rağmen kısa sürede tolerabilite gelişebileceği gözlemlendi. Çalışmadaki artrit /artralji görülme sıklığı literatürde bildirilen sıklığa göre daha az oranda idi ve zamanla doz azaltımı ile birlikte şikayetlerde azalma saptandı. Ayrıca, bu çalışmada talus kemiğinde avasküler nekroz, kemik iliği ödemi ve yumuşak dokuda ödem gözlemlendi ve tarayabildiğimiz kadarıyla henüz literatürde bu bulgulara rastlanmadı.

Deferasiroks kullanan talasemi majorlu hastalarda katarakt görülme oranı literatürde belirtilen oranlardan daha fazla saptandı. Proteinüri, GIS yan etkileri, transaminazlarda artış, ciltte döküntü, nötropeni, hiperglisemi, işitme kaybı ve baş ağrısı görülme oranları literatür oranları ile benzerdi. Sonuç olarak şelasyon tedavisi altındaki hastaların yan etki yönünden düzenli ve multidisipliner izlemi önemlidir ve böylece hastaların yakın izlemi onları yan etkilerin vücuda verebileceği komplikasyonlardan koruyabilir.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, oral şelatörler, deferiprone, deferasiroks, yan etki.

8. ABSTRACT

ADVERSE EFFECTS OF ORAL CHELATORS IN THALASSEMIA MAJOR PATIENTS

Thalassemia major (TM) is a hereditary hemolytic anemia due to the decreased or impaired biosynthesis of β -globin chain. Erythrocyte transfusion is needed to ameliorate anemia. These repeated blood transfusions cause severe iron overload in the patients' tissues so iron chelation is needed to reduce iron overload. Although iron chelation therapy is one of the important parameters affecting mortality and morbidity in beta thalassemia major patients, these chelators can cause some adverse effects. It is important to follow patients taking iron chelation therapy regularly to protect body from complication caused by adverse effects of the chelators. In this study, we aimed to search adverse effects occurred as a result of usage of deferiprone (DFP) and deferasirox (DFS) iron chelators in thalassemia major patients followed in Pediatric Hematology Department at Akdeniz University Hospital.

Thalassemia major patients followed in Pediatric Hematology Department at Akdeniz University Hospital were evaluated retrospectively. Totally 197 (102 girls and 95 boys) patients using deferiprone (n:100) and deferasirox (n:97) followed between May 2004 –December 2013 were included the study. Adverse events were determined in 59 cases (35 DFP and 24 DFS). The age of the patients were between 4 and 39 years old, mean age was 16,88.

The frequency of the adverse effects of deferiprone usage were neutropenia in 14% patients, gastrointestinal system (GIS) adverse effects in 13%, arthritis/arthralgia in 5%, elevated transaminases in 2% and headache in 1%. Neutropenia as an adverse effect in DFP using patients was significantly higher than DFS using patients ($p<0,05$). The dose of DFP when adverse effects occurred was between 23 mg/kg/ day and 105 mg/kg/day, and mean dose was 65,6 mg/kg/day. Also, in 10 patients using DFP, adverse effects were occurred at subtherapeutic dose (under 75 mg/kg/day). The lowest subtherapeutic drug doses caused adverse effects were seen in patients with GIS adverse effect however drug tolerance developed in a short time.

The frequency of the adverse effects of deferasirox usage were proteinuria in 5,15% patiens, rash in 4,12%, cataract in 4,12%, GIS adverse event in 4,12%, elevated

transaminase in 3,09%, Neutropenia in 1,03%, headache in 1,03.%, hyperglycemia in 1,03.%, hearing loss in 1,03.%. In this study it was indicated that the frequency of proteinuria, rash and cataract in patients using DFS were significantly higher than patients using DFP ($p<0,05$). The dose of deferasirox when adverse effects occurred was between 10 mg/kg/ day and 40 mg/kg/day, and mean dose was 65,6 mg/kg/ day. Adverse effect was occurred at subtherapeutic dose (under 20 mg/kg/day) in only one patient using deferasirox. This adverse effect was cataract occurred at a dose of 10 mg/kg/day.

In our study, the frequency of neutropenia in DFP group was higher than that frequency indicated in literature. The frequency of GIS adverse effects was similar to frequency indicated in literature. It was seen that GIS adverse effect can be occurred even at low doses of drug however tolerability develop in a short time. Incidence of arthritis/arthralgia in the study was lower than the incidence indicated in literature and complaints were diminished when dose reduced by time. Also, in this study avascular necrosis in talus bone, bone marrow edema and soft tissue edema were observed in 2% of patients and as far as we searched these findings have not be reported in the literature yet.

In this study frequency of cataract in thalassemia major patients using deferasirox was higher than frequency indicated in literature. The frequencies of proteinuria, GIS adverse effects, elevated transaminase, rash, neutropenia, hyperglycemia, hearing loss and headache were similar to the frequencies reported in the literature. As a result, for side effects regular and multidisciplinary follow up of patients using chelating treatment is important, so close monitoring of patients can protect them from adverse effects and their complications.

Key words: Thalassemia major, oral chelators, deferiprone, deferasirox, adverse effects.

9. KAYNAKLAR

1. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331 (9): 574-8.
2. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331(9): 567-73.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 227-31.
4. Kontoghiorghes GJ. Present status and future prospects of oral iron chelation therapy in thalassaemia and other diseases. *Indian J Pediatr* 1993; 60(4): 485-507.
5. Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, eds. *Williams's Hematology* (6th ed). New York: Mc Graw-Hill 2001; 547-80.
6. Aydınok Y, Nisli G, Kavaklı K, Coker C, Kantar M, Cetingül N. Sequential use of deferiprone and desferrioxamine in primary school children with thalassaemia major in Turkey. *Acta Haematol* 1999; 102(1): 17-21.
7. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103(2): 361-4.
8. Wu KH, Chang JS, Tsai CH, Peng CT. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regresses severe heart failure in patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol* 2004; 83(7): 471-3.
9. Cohen AR, Galanello R, Pennel DJ, Cunningham MJ, Vincinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 14-34.
10. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121(1): 187-9.
11. Cohen A, Masera G, Zoumbos N. Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassaemia major treated with deferasirox. *Blood* 2005; abs 822.
12. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16(3): 307-26.
13. Cooley T, Lee P. Series of cases of splenomegaly and peculiar changes in the bones. *Trans Am Pediatr Soc* 1925; 37: 29-34.
14. Benz EJ, Giardina JV. Thalassemia syndromes. In: Miller DR, Baehner RL. *Blood Disease of Infancy And Childhood* (7th ed). St Louis, Mosby 1995; 460-98.
15. Robins SL, Kumar V. The Hematopoietic and Lymphoid Systems in Basic Pathology. Philadelphia: WB Saunders 1987; 356-60.
16. DeBaun MR, Vincinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia 2007; 2025-38.

17. Aslan D. Talasemik hasta izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20(5): 671-82.
18. Aksoy M. The history of beta-thalassaemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 1991; 33(3): 195-7.
19. Altay Ç, Gürgey A. Distribution of hemoglobinopathies in Turkey. Report based on studies conducted at the Hacettepe Children's Hospital and the reviews of other studies. *Turk J Pediatr* 1986; 219.
20. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966; 41(5): 815-30.
21. Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Özçelik H. Molecular and population genetic analyses of beta-thalassemia in Turkey. *Am J Hematol* 1998; 57(3): 215-20.
22. Tadmouri GO, Başak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin* 2001; 25(2): 227-39.
23. Keser I, Şanlıoğlu AD, Manguoğlu E. Molecular analysis of beta- thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. *Acta Haematol* 2004; 111(4): 205-10.
24. Nişli G, Kavaklı K, Aydınok Y, Öztop S, Çetingül N. Beta-thalassemia alleles in Aegean region of Turkey: effect on clinical severity of disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14(1): 59-65.
25. Pootrakul P, Sirarikapracha P, Hemsorach S. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia. *Blood* 2000; 96(7): 2606-12.
26. Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, (4th ed). California, USA: Academic Press 2005; 136-208.
27. Lukens JN. The Thalassemias and Related Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Ed Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea&Febiger 1999; 1405-48.
28. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders 2003; 842-920.
29. Ferrara M, Matarese SM, Borrelli B. Cardiac involvement in beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2004; 28(2): 123-9.
30. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1992; 76(3): 649-68.
31. Onur O, Sivri A, Gümrük F. Beta thalassaemia: a report of 20 children. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 42-4.
32. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J (eds). *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. Thalassaemia International Federation 2000.
33. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* 1997; 89(1): 1-25.

34. Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis* 1994; 14(3): 229-35.
35. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 202(2): 199-211.
36. Bacon BR, Britton RS. Hepatic injury in chronic iron overload: Role of lipide peroxidation. *Chem Biol Interact* 1989; 70(3-4): 183-226.
37. Eleftheriou A. Talasemi Hakkında Herşey. Canalan D, Aydınok Y editör. Talasemi Federasyonu: Retma Matbaaa Antalya 2005.
38. Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988; 71(4): 1124-9.
39. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 2000; 23(3): 185-92.
40. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 7-12.
41. Kushner JP, Portetr JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 47-61.
42. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8(1): 101-10.
43. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(9): 833-40.
44. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 191-201.
45. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74(8): 759-64.
46. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 40-61.
47. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 242-50.
48. Rebulli P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. *Cooley's anemia Programme. Lancet* 1991; 337(8736): 277-80.
49. Gabutti V. Current therapy for thalassemia in Italy. *Ann NY Acad Sci* 1990; 612: 268-74.
50. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32(4): 262-8.
51. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343(5): 327-31.
52. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89(3): 739-61.

53. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83(5): 447-55.
54. Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15(2): 329-68.
55. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124(4): 697-711.
56. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212(1): 227-34.
57. Gandon Y, Olivie D, Guyader D. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363(9406): 357-62.
58. Chezmar JL, Nelson RC, Malko JA, Bernardino ME. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification by noninvasive imaging. *Gastrointest Radiol* 1990; 15(1): 27-31.
59. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with desferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003; 101(11): 4632-9.
60. St.Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 379-85.
61. Wood JC, Enriquez C, Ghurge N. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106(4): 1460-5.
62. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004; 103(5): 1934-6.
63. Overmoyer BA, McLaren CE, Brittenham GM. Uniformity of liver density and nonheme (storage) iron distribution. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111(6): 549-54.
64. Olynk JK, O'Neil R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron concentration in fresh and paraffin-embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* 1994; 106(3): 674-7.
65. Cappellini M, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood* 2006; 107(9): 3455-62.
66. Sheth S. SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatr Radiol* 2003; 33(6): 373-7.
67. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982; 307(27): 1671-5.
68. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The β thalassaemias. In *The Thalassemia Syndromes* 4th edition. Weatherall DJ and Clegg JB eds. Blackwell Science Ltd, Oxford 2001; 287-356.
69. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341(2): 99-109.

70. Pignatti CB, Carnelli V, Caruso V. Thromboembolic events in beta thalassemia major: An Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-9.
71. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 87(1-2): 71-4.
72. Akar N, Kemahlı S, Uysal Z, Cin Ş. Thromboembolism in β -thalassemia major. *Acta Haematol* 1998; 100(3): 166.
73. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassemia. *Congest Heart Fail* 2001; 7(6): 312-4.
74. Ong ML, Hatle LK, Lai VM, Bosco J. Non-invasive cardiac assessment in beta-thalassemia major. *Int J Clin Pract* 2002; 56(5): 345-8.
75. Engle MA. Cardiac Involvement in Cooley's Anemia. *Ann NY Acad Sci* 1964; 119: 694-702.
76. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51(2): 209-21.
77. Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA. Early left ventricular dysfunction and chelating therapy in thalassemia major. *Ann Intern Med* 1983; 99(4): 450-4.
78. Grisaru D, Goldfarb AW, Gostman MS, Rachmilewitz EA, Hasin Y. Deferoxamine improves left ventricular function in beta-thalassemia. *Arch Intern Med* 1986; 146(12): 2344-9.
79. Update on growth, reproduction and endocrine complications in thalassemia. Proceeding of the 9th International Conference On Thalassemia and Hemoglobinopathies. October 15-19, 2003 Palermon Italy. *Pediatric Endocrinol Rev* 2004; 2: 241-322.
80. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassemia major: a multicenter study by the Thalassemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2(2): 249-55.
81. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10(2): 175-84.
82. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoğlu G. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8(3): 181-6.
83. Mohammadion S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(7): 957-64.
84. Aydınok Y, Darcan S, Polat A. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48(1): 50-4.
85. Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H. Talasemi majorlül vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34(4): 174-81.
86. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106(1): 150-5.

87. Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassemia. *South Med J* 1971; 64(1): 115-6.
88. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4): 291-3.
89. Labropoulou-Karatza C, Goritsas C, Fragopanagou H. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9): 1033-6.
90. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid* 2002; 12(2): 151-4.
91. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 226-33.
92. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4): 971-7.
93. Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M. Hydroxyl radical generation in beta-thalassemic red blood cells. *Free Radic Biol Med* 1995; 18(3): 611-5.
94. Dood RY. Current viral risks of blood and blood products. *Ann Med* 2000; 2(7): 469-74.
95. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in bete-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37(2): 135-40.
96. National Heart, Lung an Blood Institute. The Management of Sickle Cell Disease. 4th edition. Bethesda, Md: National Institutes of Health 2002. NH publication 02-2117.
97. Hofmann R, Benz E, Shattil S. Thalassemia Syndromes. Basic principles and practise Hematology, 3rd edition. Churchill Livingstone Inc 2000; 29: 485-510.
98. Aydınok Y, Yaprak I, Karakaş Z, Duru F. Talasemide Konvansiyel Tedavi. Arcasoy A (ed). Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi 2003.
99. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115(2): 239-52.
100. Propper RD, Shurin SB, Nathan DG. Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload. *N Engl J Med* 1976; 294(26): 1421-3.
101. Porter JB, Jawson MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989; 73(3): 403-9.
102. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102(1): 17-24.
103. Rund D, Rachmilewitz E. New trends in the treatment of beta-thalassemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 33(2): 105-18.

104. Davies MJ, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH. Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioxamine. *Lancet* 1983; 181-4.
105. Piga A, Luzzatto L, Capalbo P, Gambotto S, Tricta F, Gabutti V. High-dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *Eur J Haematol* 1988; 40(4): 380-1.
106. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N, MacLusky I, Thomer PS. Pulmonary syndrome in patients with thalassaemia receiving intravenous desferrioxamine infusions. *Am J Dis Child* 1990; 144(5): 565-9.
107. Kontoghiorges GJ, Aldouri MA, Sheppard L. 1-2-dimethyl-3-hydroxypyrid- 4-one an orally active chelator for treatment of iron overload. *Lancet* 1987; 1(8545): 1294-5.
108. Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(1): 1-6.
109. Barman Balfour JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassemia major and other transfusion-dependent disease. *Drugs* 1999; 58(3): 553-78.
110. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88: 489-96.
111. Origa R, Bina P, Agus A. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005; 90(10): 1309-14.
112. Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion-dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992; 82(2): 460-6.
113. Hoffbrand AV. Iron chelation therapy. *Curr Opin Hematol* 1995; 2(2): 153-8.
114. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, Ladis V, Papassotiriou I, Kattamis C. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in thalassemic patients: effect on urinary iron excretion. *Haematologica* 2003; 88(12): 1423-5.
115. Alymara V, Bourantas D, Chaidos A. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *Hematol J* 2004; 5(6): 475-9.
116. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36(1): 21-5.
117. Grady RW, Berdoukas V, Rachmilewitz E. Iron chelation therapy: Metabolic aspects of combining deferiprone and desferrioxamine. 11th International Conference on Oral Chelation in the Treatment of Thalassemia Major and Other Diseases. Catania, Italy. *SOSTE* 2001; 2(1): 74-8.

118. Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. *Blood* 2001; 97(3): 792-8.
119. Exjade (deferasirox) Tablets for oral suspension.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021882lbl.pdf>. Accessed November 2005.
120. Porter J, Waldmeier F, Bruin G. Pharmacokinetics, metabolism and elimination of the iron chelator drug ICL670 in beta-thalassemia patient. *Blood* 2002; 11: 3720A.
121. Piga A, Galanello R, Forni GL. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006; 91(7): 873-80.
122. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361(9369): 1597-602.
123. Kontoghiorghe G, Kolnagou A. Effective new treatments of iron overload in thalassaemia using the ICOC combination therapy protocol of deferiprone (L1) and deferoxamine and of new chelating drugs. *Haematologica* 2006; 91(1): 1-2.
124. Nick H, Acklin P, Lattmann R. Development of tridentate iron chelators: from desferrithiocin to ICL670. *Curr Med Chem* 2003; 10(12): 1065-76.
125. Dubey AP, Sudha S, Parakh A. Deferasirox: the new oral iron chelator. *Indian Pediatr* 2007; 44(8): 603-7.
126. Rebull P. Blood transfusion in beta thalassaemia major. *Transfus Med* 1995; 5(4): 247-58.
127. Blanche PA. Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: A status report. *The Lancet* 1981; 2: 1152-6.
128. Kan WY, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *Biotechnology* 1992; 24: 473-5.
129. Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited disorders: lessons from hemoglobinopathies. *Hum Mutat* 2005; 26(5): 399-412.
130. Yesilipek A. Talasemi Tedavisinde Gelişmeler. *Güncel Pediatri* 2005; 3: 3.
131. Karakas Z. Talasemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Şelatörler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5(1): 15-27.
132. Ceci A, Biardi P, Felisi M, Capellini MD, Carnelli V, De Sanctis V. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3- year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 330-6.
133. 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: 305-12.

134. Piga A, Roggero S, Salussolia I, Massano D, Serra M, Longo F. Deferiprone. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1202: 75-8.
135. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003, 102(5): 1583-7.
136. Roberts DJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD004839
137. Agarwal MP, Gupte SS, Viswanathan C. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992; 82: 460-6.
138. Arboretti R, Tognoni G, Alberti D. Pharmacosurveillance and quality of care of thalassaemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 915-22.
139. Capellini MD, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with thalassaemia. *Blood* 2006; 107: 3455-62.
140. Bennett W, Ponticelli C, Piga A. Summary of long-term renal safety data in transfused patients with secondary iron overload receiving deferiasirox (Exjade^R, ICL670). *Blood* 2006; 108(11): Abstract 3816.
141. Ayçiçek A, Koç A, Abuhandan M. Efficacy of deferiasirox in children with beta thalassemia: a single-center 3-year experience. *Pediatr Int* 2014 Mar 10. doi:10.1111/ped.12323.
142. Cappellini MD. Iron chelation with deferiasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011; 118(4): 884-93. doi: 10.1182/blood-2010-11-316646. Epub 2011 May 31.
143. Masera N. Development of lens opacities with peculiar characteristics in patients affected by thalassemia major on chelating treatment with deferiasirox (ICL670) at the Pediatric Clinic in Monza, Italy. *Haematologica* 2008; 93(1):e9-10. Doi 10.3324/haematol.11782.
144. Ellis JT, Schulman I, Smith CH. Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in Cooley's (Mediterranean) anemia with observations on the pathogenesis of the siderosis and fibrosis. *American Journal of Pathology* 1954; 30, 287.
145. Baytan B, Sağlam H, Erdöl Ş, Beyazıt AN, Özgür T, Güneş AM, Günay Ü. Evaluation of Endocrine Complications in Patients with Thalassemia Major. *Guncel Pediatri* 2008; 6: 58-65.