



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

**TALASEMİ MAJOR TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA ORAL DEMİR ŞELATÖR
TEDAVİSİ OLARAK KULLANILAN ICL670 İLE
DEFERRİOKSAMİN-DEFERİPRON KOMBİNE
TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu EKİCİ

KAYSERİ – 2008



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

**TALASEMİ MAJOR TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA ORAL DEMİR ŞELATÖR
TEDAVİSİ OLARAK KULLANILAN ICL670 İLE
DEFERRİOKSAMİN-DEFERİPRON KOMBİNE
TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu EKİCİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR**

KAYSERİ – 2008

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarımın tım aŐamalarında değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Akif Özdemir'e, uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarıyla bana yön veren, her türlü yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Türkan Patiroğlu nezdinde tım hocalarıma, radyolojik değerlendirmelerini yapan Doç. Dr. Abdulhakim CoŐkun, Yrd. Doç. Dr. Ali Yıkılmaz'a, istatistiksel analizlerinde yardımlarından dolayı RuŐen Erez'e ve Uzm. Dr. Yasemin Altuner Torun'a, asistanlık sürem boyunca beraber çalıŐtıęım asistan ve mesai arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme, gerek asistanlığım boyunca gerekse tezimde desteğini esirgemeyen eŐime ve küçük kızıma teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
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.....	4
2.4. Klinik Bulgular.....	6
2.4.1. Alfa Talasemide Klinik Bulgular.....	7
2.4.2. Beta Talasemide Klinik Bulgular.....	7
2.5. Demir Metabolizması.....	8
2.6. Demir Toksikitesi.....	10
2.7. Talasemi Hastalarında Demir Yükü.....	10
2.8. Demir Yükünün Ölçülmesi.....	11
2.8.1. Serum ferritin konsantrasyonu.....	11
2.8.2. Desferrioksamin ile 24 saatlik üriner demir ekskresyonu.....	11
2.8.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.8.4. Karaciğer demir konsantrasyonu.....	13
2.8.5. Manyetik Yatkınlık (Süper iletken kuantum girişim cihazı) (SQUID).....	13
2.9. Beta Talasemi Majorda Komplikasyonlar.....	13
2.10. Hematolojik Komplikasyonlar.....	14
2.10.1. Hipersplenizm.....	14
2.10.2. Tromboembolik hastalık.....	14
2.11. Kardiyak Komplikasyonlar.....	14
2.12. Endokrin Komplikasyonlar.....	15
2.13. İskelet Sistemi Bulguları.....	16

2.14. Hepatobiliyer Komplikasyonlar	16
2.15. Enfeksiyonlar	16
2.16. Talasemi Majorda Tedavi	17
2.17. Transfüzyon Tedavisi.....	17
2.18. Şelasyon Tedavisi	17
2.18.1. Desferrioksamin (DFO)	18
2.18.2. Deferipron (DFP)	20
2.18.3. Deferipron ve Desferrioksamin kombine demir şelasyonu.....	21
2.18.4. ICL670 (Deferasiroks, Exjade®).....	21
2.19. Splenektomi	24
2.20. Vitamin Desteği	24
2.21. Kök Hücre Transplantasyonu.....	24
2.22. Yeni Tedavi Yaklaşımları	24
2.23. Talaseminin Önlenmesi.....	25
2.24. Prenatal Tanı	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	52
KABUL ONAY	83

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
CBC	: Tam kan sayımı
DFO	: Desferrioksamin
DFP	: Deferipron
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMEA	: European Medicines Agency
FDA	: Food and Drug Administration
GİS	: Gastrointestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
iv	: İntravenöz
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
UGT1A	: Üridin difosfoglukronat glukronozil-transferaz 1A
R2*	: R2 star
sc	: Subkutan
SQUID	: Süper iletken kuantum girişim cihazı
T2*	: T2 star
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Alfa ve Beta Talasemilerin sınıflandırması	4
Tablo 2. İdeal bir demir selatörünün sahip olması gereken özellikler	18
Tablo 3. Deferipronun kullanma ve kullanmama kriterleri.....	20
Tablo 4. Çalışma grubu izlem planı	27
Tablo 5. Grupların yaş dağılımı.....	32
Tablo 6. Grupların cinsiyet dağılımı	32
Tablo 7. ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupların yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarları.	33
Tablo 8. Grupların kreatin değerleri.....	36
Tablo 9. Grupların BUN değerleri.....	36
Tablo 10. Grupların ferritin değerleri.....	37
Ek Tablo 1 : ICL670 ile DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupların hasta isimleri, protokol numaraları, cinsiyetleri ve yaşları	68
Ek Tablo 2: ICL670 ile DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupların splenektomi durumları, yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarları.....	69
Ek Tablo 3: ICL670 kullanan hastaların aylık beyaz küre değerleri	70
Ek Tablo 4: ICL670 kullanan hastaların aylık trombosit değerleri	71
Ek Tablo 5: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların beyaz küre değerleri.....	72
Ek Tablo 6: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların trombosit değerleri.....	72
Ek Tablo 7: Grupların trombosit değerleri.....	73
Ek Tablo 8: Grupların beyaz küre değerleri	73
Ek Tablo 9: ICL670 kullanan hastaların aylık AST değerleri	74
Ek Tablo 10: ICL670 kullanan hastaların aylık ALT değerleri.....	75
Ek Tablo 11: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların AST değerleri.....	76

Ek Tablo 12: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ALT değerleri.....	76
Ek Tablo 13: Grupların AST değerleri	77
Ek Tablo 14: Grupların ALT değerleri	77
Ek Tablo 15: ICL670 kullanan hastaların aylık kreatin değerleri	78
Ek Tablo 16: ICL670 kullanan hastaların aylık BUN değerleri	79
Ek Tablo 17: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların kreatin değerleri.....	80
Ek Tablo 18: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların BUN değerleri.....	80
Ek Tablo 19: ICL670 kullanan hastaların aylık ferritin değerleri	81
Ek Tablo 20: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ferritin değerleri.....	82

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Talasemi majorün patofizyolojisi	6
Şekil 2. Demir metabolizması.....	9
Şekil 3. Grupların AST değerleri karşılaştırması.....	34
Şekil 4. Grupların ALT değerleri karşılaştırması	34
Şekil 5. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ALT takipleri.....	35
Şekil 6. ICL670 kullanan hastaların aylık ALT takipleri	35
Şekil 7. İki grubun ferritin değerleri	37
Şekil 8. ICL670 kullanan hastaların aylık ferritin takipleri	38
Şekil 9. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan hastaların 3 aylık ferritin takipleri..	38

**TALASEMİ MAJOR TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA ORAL
DEMİR ŞELATÖR TEDAVİSİ OLARAK KULLANILAN ICL670 İLE
DESFERRİOKSAMİN-DEFERİPRON KOMBİNE TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Talasemi hastalarında tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı gelişen demir aşırı yükü tedavisinde ICL670 ile desferrioksamin-deferipron kombine tedavisi etkinliklerinin karşılaştırılması.

Gereç ve yöntem : Öncesinde desferrioksamin tedavisi alan transfüzyon bağımlı 10 talasemi major hastasının tedavileri kesilerek, 10-30 mg/kg/gün dozunda ICL670 başlandı. Hastalara 18 ay boyunca, aylık CBC, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, ferritin değerlerine bakıldı. Başlangıçta, 6. ve 12. aylarda kalp ve karaciğer MR'ları çekildi. Altı ayda bir olmak üzere oküler ve işitsel incelemeleri yapıldı. Karşılaştırma grubu olarak desferrioksamin-deferipron kombine tedavisi alan 11 talasemi major hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İlaça başlamadan önce ve ortalama 29 ay sonra çekilen kalp ve karaciğer MR'ları değerlendirildi. Her 2 grup için yıllık transfüzyon ihtiyaçları ve demir yükleri hesaplandı. Hastaların ilaca uyumu sorgulandı. İlaç maliyetleri hesaplandı.

Bulgular: ICL670 ve desferrioksamin-deferipron kullanan gruplar arasındaki beyaz küre, trombosit ve BUN değerleri istatistiksel olarak farklı değildi. Kreatin değerlerinde başlangıç, 3 ve 6. aylarda istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen üst limitin üzerinde bulunmadı. Karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanmalar izlenirken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kalp ve karaciğer MRI'ları arasında da istatistiksel fark yoktu. ICL670 kullanan hastaların ilaca uyumu çok daha iyiydi. ICL670 ve DFO-DFP kombine tedavisi maliyetleri karşılaştırıldığında hasta başına 4.58, kg başına 5.88 katlık kombine şelasyon tedavisi lehine bir fark bulunmaktaydı.

Sonuç: ICL670 kullanan hastalarda ferritinin 12. aydan sonraki anlamlılığa yakın p değerleri, ilacın etkinlik çalışmalarının daha uzun dönem ve daha fazla hasta sayısı ile doz karşılaştırmalı gruplarla çalışılması gerektiğini düşündürmüştür. ICL670 gibi yeni bir ajanın değerlendirilmesi için direkt olarak doku demirinin kantitatif ölçülmesi uygun olacaktır. Uzun dönem tedavi için demir yüküne bağlı gelişebilecek morbidite ve

mortalitenin getireceği maliyet düşünöldüğünde, hastaların hoşuna giden ve uyumun iyi olduğu tedavi rejimini uygulanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, ICL670, desferrioksamin-deferipron kombine tedavisi, demir yükü.

COMPARISON OF PERORAL IRON CHELATOR ICL670 TREATMENT AND DESFERRIOXAMINE-DEFERIPRONE COMBINATION TREATMENT IN THE THALASSEMIC PATIENTS

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare ICL670 and desferrioxamine-deferiprone combination in the treatment of iron overload caused by multiple transfusions of thalassemic patients.

Materials and methods: After stopping their previous desferrioxamine treatment, ICL670 was given to 10 transfusion dependent thalassemic patients at the dosage of 10-30 mg/kg/day. All patients' CBC, renal and liver function tests and serum ferritin levels determined monthly for 6 months. Cardiac and liver MRI were taken at the beginning of the study and than at the 6th and 12th months of the treatment. Screening for ophthalmologic abnormalities and hearing impairment performed with 6 months intervals. Eleven patients with thalassemia major who treated with desferrioxamine-deferiprone combination were determined as comparing group and their data evaluated retrospectively. Cardiac and liver MRI taken at the beginning of the study and after 29 month were compared. For two groups transfusion need and iron overload were determined. Patient's harmony against drug was questioned and drug costs were calculated.

Results: There was no statistical significant difference between the ICL670 and desferrioxamine-deferiprone group according to white blood cell and thrombocyte counts and BUN levels. Although the difference between blood creatin levels at the beginning, 3rd and 6th months of the study was statically significant, none of them was above the upper limit. Liver function tests demonstrated alterations without statically significant difference. Also cardiac and liver MRI results demonstrated no significant difference. The harmony of patients with ICL670 was excellent compared to combination group. When we compare the costs of the 2 groups we found a 4.58 times difference per patient and 5.88 times difference per kg

Conclusion: Nearly significant p values at the 12th month treatment of ICL670 demonstrated that studies about ICL670 effectiveness must be done with a longer time period and with higher number of patients separated to different dosage groups. It is appropriate to measure directly tissue iron level to consider effectiveness of such a new

agent. If you consider long term morbidity and mortality costs of iron overload It is important to use treatments liked more and used more regular by the patients

Key Words: Thalassemia, ICL670, combined desferrioxamine-deferiprone treatment, iron overload.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler otozomal resesif geçen, klinik bulguları açısından farklı ağırlık derecesi gösteren bir grup kalıtsal, 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.

Tek küratif tedavi yöntemi kemik iliği transplantasyonudur. Ancak az sayıdaki 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 desferrioksamindir (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.

Deferipron (DFP) 1987'den beri bir çok 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 artırır (8-9-10).

ICL670 (Deferasiroks) 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. Çalışmalar, 20 mg/kg/gün dozların demir yükünü aynı seviyelerde korumada, 30 mg/kg/gün dozların ise demir yükünü azaltmakta etkin olduğunu göstermektedir (11).

Günümüze kadar yaygın kullanımda olan demir şelatörü DFO ve DFO ile DFP kombine kullanımının yanı sıra yeni demir şelatörü ICL670 Mart 2008'den beri ülkemizde ruhsatlandırılmıştır. Bu çalışmada DFO ile DFP kombine şelasyon tedavisi ile ICL670 tedavisi etkinliklerinin, yan etkilerinin ve maliyetlerinin karşılaştırılması 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). 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 hemoglobinin %96’sının HbA (Hemoglobin A) ($\alpha_2\beta_2$) olması nedeniyle klinik olarak önemi olan talasemiler alfa ve beta globin zinciri ile ilgili olanlardır. Alfa ve beta talasemiler farklı şiddetteki değişik sendromları içerir. Alfa ve beta talasemilerin sınıflandırması Tablo 1’de verilmiştir (15).

Tablo 1. Alfa ve Beta Talasemilerin sınıflandırması

Alfa Talasemiler	Beta Talasemiler
Sessiz Taşıyıcılık (- α / $\alpha\alpha$)	Beta Talasemi Major (β^0 - β^0) veya (β^+ - β^+)
Alfa Talasemi Taşıyıcılık (- α / $-\alpha$) veya (-/ $\alpha\alpha$)	Beta Talasemi İntermedia (β^+ - β^+)
HbH Hastalığı (--/ $-\alpha$)	Beta Talasemi Minör(β^0 - β) veya (β^+ - β)
Hidrops Fetalis (--/--)	

2.2. Dağılım ve Sıklık

Talasemi, dünyada en yaygın 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 geni bulunmaktadır. Güney Asya nüfusunun %5-10'u α -talasemi geni taşımaktadır (16). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre taşıyıcı sıklığı dünyada yaklaşık %7 civarındadır. Her yıl 300.000-500.000 arasında hemoglobinopati çocuk doğmaktadır. β -talasemi en sık olarak Yunanistan ve İtalya'da olmak üzere Kıbrıs, Türkiye, İran, Suriye, Kuzey ve Batı Afrika'da görülmektedir (17).

Ülkemizde yapılmış pek çok çalışma vardır. Bu konuda ilk çalışma 1941 yılında Tavat ve Frank tarafından yapılırken, 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 Türkleri'nde bulunmuştur (17). Kayseri Hemoglobinopati Tanı Merkezi'nde (Evlilik Öncesi Tanı Merkezi) Temmuz 2005-Eylül 2008 yılları arasında taranan 39790 sağlıklı kişide talasemi taşıyıcılık oranı %2.11 olarak bulunmuştur.

2.3. Genetik ve Patofizyoloji

Beta globin gen kümesi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır. Beta globin geninin normal fonksiyonunu etkileyen 200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir.

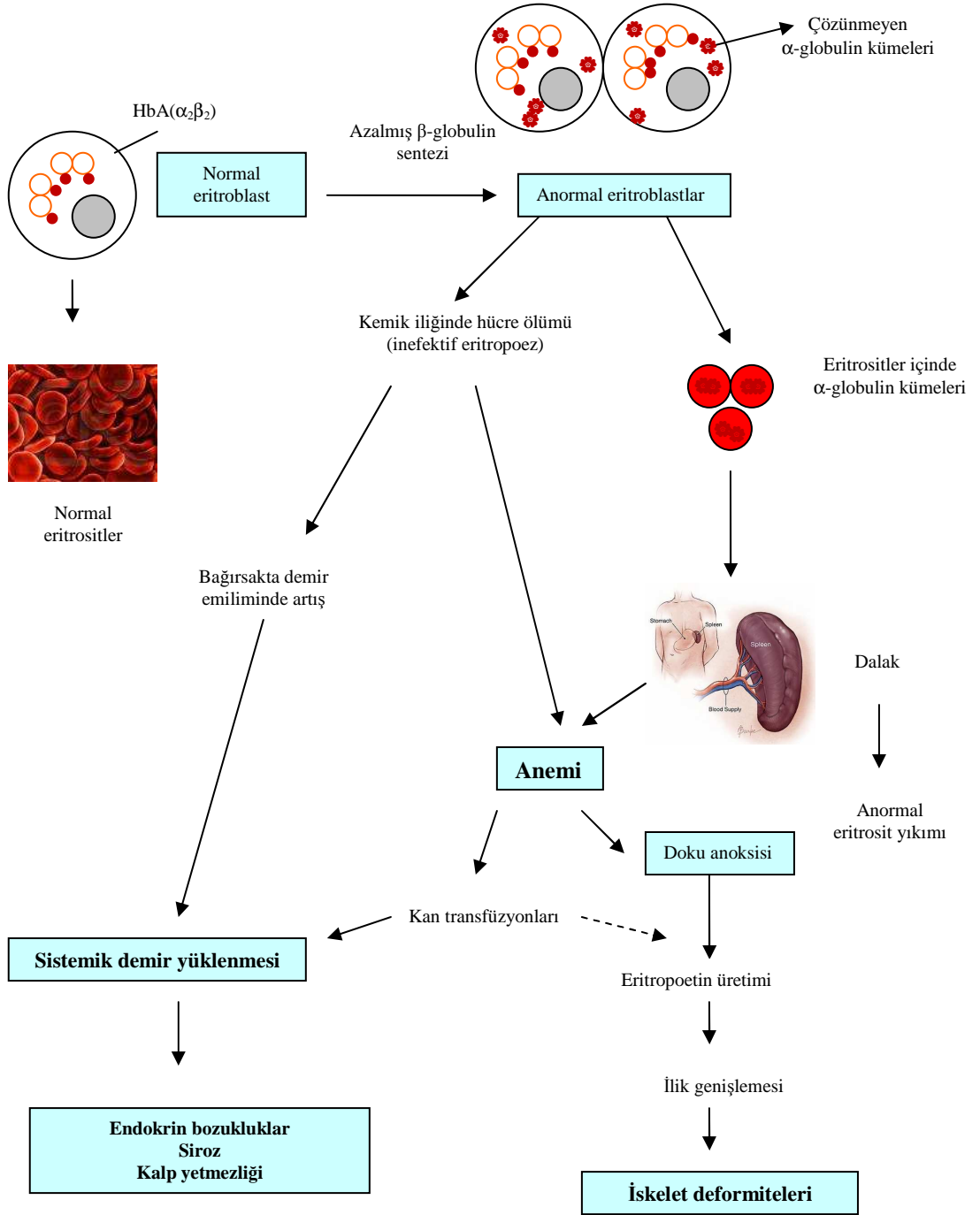
Mutasyonun tipine bağlı olarak globin sentezinin daha fazla veya daha az etkilenmesi talasemi hastalığının hafif veya ağır seyrini belirler (20).

Alfa talasemiler daha çok gen delesyonlarını, beta talasemiler ise gen regülasyonunu ya da ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur. Türk toplumunda 30'u aşkın mutasyon tanımlanmıştır (21,22). IVS-I-110 Türkiye'de en sık rastlanan β -talasemi mutasyonudur (21,23); 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. Hemoglobın 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.

Hemoglobın yapımında azalma sonucu eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, anizositoz, hemolitik anemi nedeniyle polikromazi, poikilositoz, inefektif eritropoez nedeniyle periferik kanda normoblastlar ve retikülositoz görülür (5,12,26). Talasemi majorün patofizyolojisi Şekil 1'de verilmiştir (15).



Şekil 1. Talasemi majorün 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 seyrederek. 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 İntermedia:** 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 fertilitate 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.

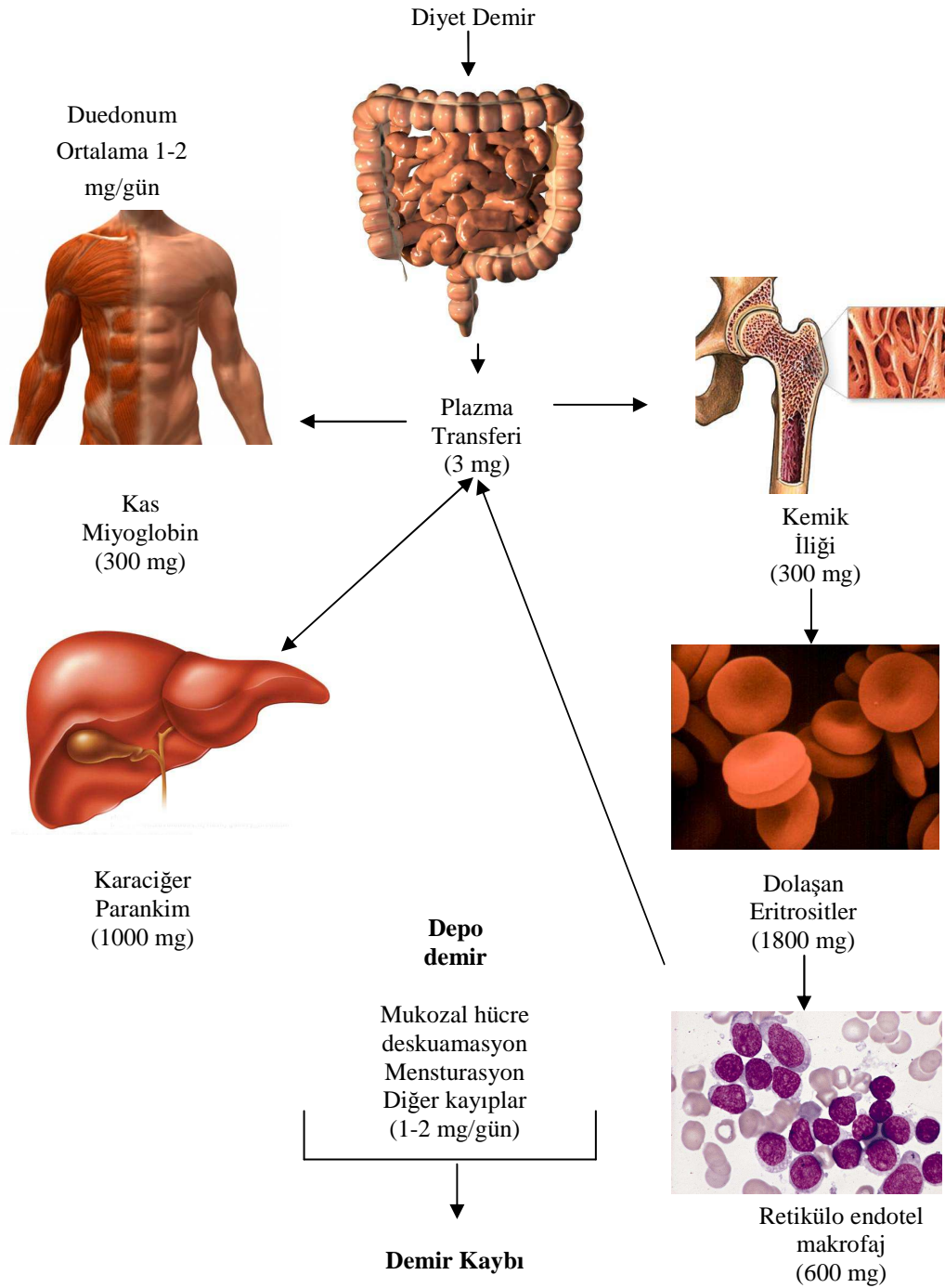
Genellikle üç aydan sonra gama geni yapımının durdurulup beta gen yapımının aktifleşmesi gereken dönemde anemi ortaya çıkar (12,30). Yaşamın ilk aylarında hafif olan anemi giderek derinleşir. Doğumdan sonraki ilk 6-12 ay içinde solukluk, iritabilite, büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, ateş atakları, 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 yüzü) 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 bağılı 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 bağılı 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 trasfüzyon 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 bağılı 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 karaciğerde depolanır. Bu nedenle, denge durumunda vücut demir düzeyleri 3-4 g'lık sabit bir değerde kalır. Demir metabolizması Şekil 2'de gösterilmiştir (37).



Şekil 2. Demir metabolizması

2.6. Demir Toksitesi

Transfüzyona bağılı 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 transferrinin doymasına neden olur ve plazmada transferrine bağılı olmayan yüksek demir (NTBI; serbest demir) düzeyleri gözlenir. Dolaşımdaki transferrine bağılı 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 (39,40,41). Serbest oksijen radikalleri proteinlerin denaturasyonuna ve membran hasarına yol açar. Sonuçta oluşan doku hasarı önemli morbidite ve mortaliteye yol açar (42,43,44).

2.7. Talasemi Hastalarında Demir Yükü

Düzenli kan transfüzyonu, talasemi gibi refrakter anemilerde temel tedavi yaklaşımıdır. Vücut, transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir (45). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman, öncelikle dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliğı, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen 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, hepatic 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'unda, 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 yanıtıcı 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 Yatkinlık (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 Majorda Komplikasyonlar

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

2.10. Hematolojik Komplikasyonlar

2.10.1. Hipersplenizm

Normalde dalak 20-30 ml eritrosit içermekteyken, yetersiz trasfüzyon 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 retikuloendoteliyal sistemde yıkılması sonucu dalak giderek büyür (68).

2.10.2. Tromboembolik hastalık

Talasemi hastalarında karaciğer yetmezliğindekine 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 majorlü 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 majorlü 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, 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 incelenmesi 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 majorde 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, anemiye düzeltmek, hipoksiye 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 ekstramedüller 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 suspansiyonları 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 suspansiyonları 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'te verilmiştir (9).

Tablo 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

2.18.1. Desferriksamin (DFO)

Streptomyces pilosus kültüründen elde edilen heksadentat, Fe⁺³'e yüksek afinitesi olan bir şelatördür. Spesifik ve düşük toksiteli 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 intramuskuler 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). Thala-set 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 düzelineye kadar DFO tedavisine ara verilmelidir.

Talasemi hastalarında DFO kullanımı demir yükünü azaltarak büyüme 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 intertisyel 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).

Tablo 3. Deferipronun kullanma ve kullanmama kriterleri

Kullanma Kriterleri	Kullanmama Kriterleri
1. Demir şelasyon endikasyonuna sahip talasemili hastalar	1. Nötropeni (nötrofil < $1.5 \times 10^9/L$)
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 < %50 ve/veya kalp ritim bozukluğu olanlar c. DFO sağaltımına uyumsuz olup son 12 ayda önerilen DFO'nun < %50'sini kullanan veya serum ferritin > 2000 $\mu g/L$ ve/veya demir yükü 14 mg/g kuru karaciğer ağırlığında olan hastalar	2. Trombositopeni (trombosit < $100 \times 10^9/L$) 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 Desferrioksamin 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 additif 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 , hergün 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.

2.18.4. ICL670 (Deferasiroks, Exjade®)

ICL670, kronik anemilerde kan transfüzyonuna bağlı aşırı demir yükünün tedavisi için geliştirilmiş, oral yoldan etkili, N-katkılı bis-hidroksifenil-triazol 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, crospondone, povidone, sodyum sülfat, mikrokristalin sellüloz, silikon dioksit ve magnezyum sitrattır (119).

ICL670 lineer kinetik sergiler. ICL670'in 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. ICL670 demir şelatının metabolizması başlıca glukronidasyon ile olur (120). ICL670 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. ICL670 %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 çöçülük edebilir, demir aşırı yükü durumunda oksijen radikalleri aracılığıyla doku hasarı meydana gelir (122). ICL670 kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir (123). ICL670 hayvan modelinde depolanmış kardiyak demiri çıkarmada DFP kadar etkili bulunmuştur (124). Preklinik çalışmalarda ICL670'in hücreye girişi ve hücreden demir çıkarımı gösterilmiştir (122,124). ICL670 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). ICL670 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 suspansiyon haline getirilir. Karbonatlı içeceklerde köpürdüğü ve sütte yavaş çözüldüğü 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 döküntüleri 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 ICL670 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. İnflueanza tip b ve meningokoklara karşı aşılama uygulanmalıdır. Splenektomiden sonra düzenli penisilin proflaksisi 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. Hemoglobopatilerde 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 invitro zincir sentezi, preimplantasyon genetik tanıda ise mutasyon taşımayan HLA uygun embriyo nakli yapılabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 08.11.2005 tarihinde 05/450 nolu kararla Fakültemiz Etik Kurul onayını aldı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji kliniğinde talasemi major tanısıyla takip edilen hastalara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgilendirilme toplantısı düzenlendi. Çalışmaya uygun bulunan hasta ve ebeveynleri bilgilendirilmiş gönüllü olurlarını okuyup imzaladılar. 7 kız ve 6 erkek toplam 13 transfüzyona bağımlı talasemi major hastası çalışma grubu olarak değerlendirilmeye alındı. Bu 13 hastadan üçü öncesinde desferrioksamin-deferipron kombine şelasyon tedavisi, geriye kalan 10 hasta ise desferrioksamin tedavisi almaktaydı.

İki yaşında veya daha büyük , en az 15 kan transfüzyon geçmişi olan, serum ferritin değeri 1000 ng/mL'den daha büyük olan daha önceki tedaviye uyumsuzlukları olan hastalar çalışmaya alındı. İşitme kaybı ve katarakt saptanma, başlangıç noktasından önceki bir hafta içinde normalin üst limitinin üzerinde serum kreatin değerine sahip olma, ALT \geq 500 U/L olma, hastaneye yatmasını gerektirecek düzeyde ciddi yan etki görülme ve vizitlere düzenli gelmeme çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak belirlendi.

Hastaların ilk değerlendirme vizitinde boy ve kiloları kaydedildi. Tam kan sayımı (CBC), kan üre azotu (BUN), kreatin, AST, ALT, ferritin değerlerine bakıldı. Kalp ve karaciğer MRI'ları çekildi. Oküler ve işitsel değerlendirmeleri yapıldı. İlaçlar Novartis® firması tarafından sağlandı. Almış oldukları şelasyon tedavileri kesildi. Hastaların ferritin değerleri ve kan transfüzyon ihtiyacına göre ICL670 dozu ayarlandı. Yaşı küçük olması ve çok fazla kan transfüzyonu almamaları nedeniyle 2 hastaya 10

mg/kg/gün dozunda ICL670 başlanırken, ferritin değeri yüksek ve sık kan transfüzyon ihtiyacı olan 2 hastaya 30 mg/kg/gün dozunda, diğer 9 hastaya ise 20 mg/kg/gün dozunda ICL670 tedavisine başlandı. Hesaplanan doz en yakın tablet formuna (Exjade® 125, 250, 500 mg) yuvarlanarak tedaviye başlandı. ICL670 tabletleri günlük olarak, su veya portakal suyunda eritilerek yemekten en az 30 dakika önce tercihen günün aynı saatinde olacak şekilde verildi.

Hastalar 18 ay boyunca aylık takiplere çağrıldı. Aylık takiplerinde kilo ölçümleri yapıldı, CBC, BUN, kreatin, AST, ALT ve ferritin değerlerine bakıldı. Her 6 ayda bir olmak üzere oküler ve işitsel incelemeleri yapıldı. 6. ve 12. aylarda hastaların kalp ve karaciğer MR incelemeleri tekrar çekildi. Çalışma grubu izlem planı Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Çalışma grubu izlem planı

Ziyaret	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Hafta		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72
Bilgilendirilmiş olur	X																		
Boy	X																		
Kilo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tam Kan Sayımı	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum BUN, kreatinin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum AST, ALT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum ferritin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oküler İnceleme	X						X						X						X
İşitsel İnceleme	X						X						X						X
Kalp ve karaciğer MR	X						X						X						

Serum AST, ALT, BUN, kreatin düzeyleri EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter (USA) marka Synchrony LX 20 model oto analizörü , tam kan sayımı EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Tam Kan Sayımı Laboratuvarı'nda Sysmex (Japonya) marka cihaz, serumda ferritin ölçümleri ise EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda İmmulite 2000 BioDPC (USA) marka cihaz kullanılarak ng/mL olarak çalışıldı.

MR çekimleri için 1,5 Tesla Phillips, Gyroscan, Intera (The Best, Netherlands) marka MR cihazı kullanıldı. T1A TSE (turbo spin echo) aksiyel ve koronal (TR:660 ms, TE:10 ms), T2A Balance-FFE (Fast field echo) aksiyel ve koronal (TR:1330 ms, TE:90 ms) olarak batın ve toraksı içine alacak şekilde yapıldı (FOV:375x375 (field of view),

Thickness/gap:8 mm/1 mm, NSA:3). Sargı olarak sense-body kullanıldı. MR filmleri iki radyoloji uzmanı tarafından birlikte değerlendirildi. Değerlendirme basılı filmler üzerinde görsel olarak yapıldı. Kantitatif değerlendirme yapılmadı. Fikir ayrılığına düşüldüğü durumlarda tekrar değerlendirilerek fikir birliği sağlandı. Karaciğer ve kalp demir yoğunlukları subjektif olarak akciğer dansitesi ile karşılaştırılarak 0 normal, 1 hafif artmış, 2 orta artmış, 3 çok artmış olarak değerlendirildi. Karaciğer boyutu olarak sağ lobun en uzun kortikal uzunluğu esas alındı. Kalp boyutları ise normal ve artmış olarak değerlendirildi.

Hastaların göz muayeneleri göz hastalıkları bölümü araştırma görevlileri tarafından yapıldı. Bilateral görme keskinliği değerlendirildi. Biyomikroskopik muayene ile ön segment muayenesi yapıldı. Hastalara kulak-burun-boğaz bölümü araştırma görevlileri tarafından muayeneleri yapıldıktan sonra Interakustic AZ 20 modeli odyometri aleti ile işitme testi yapıldı.

Yan etki oluşumu ve CBC, BUN, kreatin, AST, ALT ve ferritin değerlerine göre ilaç düzeyinde değişiklikler yapıldı. Ferritin düzeyi 1000 ng/mL'ye yakın değerlerde tutulması hedeflendi. Ferritin değerinde yükselme olması ya da düşme olmaması durumunda ilaç dozu arttırıldı. 5-10 mg/kg'a kadar artan doz ayarlamaları yapıldı. Bir doz ayarlanmasından sonra 3 ay ferritin değerleri takip edildi. Gerekli olursa 3 aylık izlem sonunda tekrar doz değişikliği yapıldı. Serum ferritin değeri 1000 ng/mL'nin altına düşen hastalarda 5 mg/kg doz azaltıldı, 500 ng/mL değerinin altına düşen hastalarda ise tedavi kesildi.

Mutlak nötrofil sayısı 1500/ μ L ve trombosit sayısı 100.000/ μ L'nin altına düştüğü durumlarda ilaç kesilmesi planlandı. ALT değeri, başlangıç değerine göre 2 kattan daha fazla yükselen veya 250 U/L'yi geçen hastalarda almış olduğu doz %50'ye düşüldü. On beş gün sonra karaciğer enzimlerine tekrar bakıldı. Artmaya devam etmesi durumunda ilaç kesilmesi planlandı. Artma yok ise aylık kontrol vizitine çağrılıp, normale dönmüş ise tekrar eski doza geçildi. Serum kreatin seviyesi normalin üst limitin üzerine çıkacak olursa almış olduğu doz 5-10 mg/kg doz azaltılması ve 2 hafta aralarla ölçülmesi planlandı. Eğer kreatin seviyelerinde ilerleyici artış olacak olursa ilacın kesilmesi planlandı.

Ilımlı veya orta şiddetteki ilaca bağlı gelişen döküntü durumunda almış olduğu dozun %50'sine düşüldü. Döküntü tekrar oluştuğu hastada ilaca ara verilip döküntüler

kaybolduktan sonra %50 dozda tekrar başlandı. Döküntü tekrar oluşmayan hastalarda ise doz azaltıktan sonraki 4. ve 8. haftalarda sırasıyla başlangıç dozunun %75'i ve daha sonra %100'ü oranında arttırıldı. Dispeptik yakınmaları olan hastalarda almış olduğu dozda herhangi bir değişiklik yapılmadı. İlaçla birlikte alınmamak koşuluyla antiasit tedavisi (aliminyum içermeyen) verildi. Hastaneye yatmayı gerektirecek düzeydeki yan etki (kalp yetmezliği, dilate kardiyomyopati) görülmesi durumunda tekrar başlamamak üzere ilaç kesildi ve çalışmadan çıkarıldı.

Kontrollere düzenli gelmeyen 1 hastanın (öncesinde DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan) ilacı kesilerek çalışmadan çıkarıldı. Bir hastada (öncesinde DFO-DFP kombine tedavisi alan) kalp yetmezliği ve dilate kardiyomyopati tespit edilmesi üzerine ilaç kesilerek hasta çalışmadan çıkarıldı. Önceden AntiHCV'si pozitif olduğu bilinen bir hastaya (öncesinde DFO-DFP kombine tedavisi alan) karaciğer biopsisi yapıldı ve aktif hepatit C saptandı. Aylık vizitleri sırasında karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olmadı. Aktif enfeksiyona bağlı ferritin değerlerinin doğruyu yansıtmaması ve DFO-DFP kombine tedavisi kullanan tek hasta kalması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. Geriye kalan 10 hastanın aylık izlemlerine devam edildi.

Desferriksamin-Deferipron Kombine Şelasyon Tedavisi Alan Kontrol Grubu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji kliniğinde takip edilen, öncesinde DFO kullanırken DFP eklenerek kombine şelasyon tedavisine geçilen 6 kız, 5 erkek toplam 11 transfüzyona bağımlı talasemi major hastası karşılaştırma grubu olarak alındı. DFP 75-100 mg/kg/gün , hergün günde 3 dozda, DFO 40-60 mg/kg/gün, haftada en az 2 gün, 10-12 saat subkutan infüzyon şeklinde uygulandı. DFP'nin yemeklerle beraber, bol su ile birlikte alınması önerildi.

Hastaların şelasyon tedavisine DFP eklendikten sonraki ilk 18 aylık izlemleri retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. 3 aylık aralarla yapılan kontrollerindeki CBC, BUN, kreatin, AST, ALT ve ferritin değerleri incelendi. İlaça başlamadan önce çekilen ve ortalama olarak 29 ay (22-34 ay) sonra çekilen kalp ve karaciğer MRI'ları değerlendirildi.

ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan her 2 grup için almış olduğu aylık kan ihtiyaçlarına göre splenektomi olan ve olmayan hastalarda yıllık ml/kg olarak transfüzyon ihtiyaçları hesaplandı. Bir ünite eritrosit suspansiyonu 250 ml ve her 1 ünite

200 mg demir içermesine göre mg/kg/gün olarak kan transfüzyonları ile alınan demir hesaplandı.

ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan hastalar ve aileleri ile ilaç uyumu hakkında görüşüldü. Her iki grup için günümüz ilaç fiyatlarıyla hastabaşı aylık maliyet ve kilo başına aylık maliyetleri hesaplandı.

3.1. İstatistiksel Analizler

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 ile Sigma Stat 3.1 istatistik paket programlarından yararlanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan verilerin dağılımı ortalama \pm standart sapma olarak tanımlandı. Normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak tanımlandı. İki grup arasındaki farklılığa ise Mann-Whitney U Testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren ferritin değerleri arasındaki farkın tespitinde tekrarlı ölçümler varyans analiz testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümler varyans analiz testi sonucu fark çıkan grupların karşılaştırılması Bonferroni düzeltme testi ile yapıldı. Her grup içindeki nonparametrik değerlerin farklılığının tespitinde ise Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Nitel verilerin dağılımı % olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farka ki-kare testi kullanılarak bakıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji kliniğinde takip edilen 6 kız (%60) ve 4 erkek (%40) toplam 10 transfüzyona bağımlı talasemi major hastası ICL670 çalışma grubu için değerlendirilmeye alınırken, öncesinde desferrioksamin kullanırken tedaviye deferipron eklenerek kombine şelasyon tedavisine geçilen 6 kız (%54.5) ve 5 erkek (% 45.5) toplam 11 transfüzyona bağımlı talasemi major hastası ise karşılaştırma grubu olarak değerlendirmeye alındı. Her 2 grubun 18 aylık izlemleri değerlendirildi. Hastaların tamamı hemoglobün düzeyleri 9.5-10 g/dl üzerinde olacak şekilde 2-4 hafta aralarla, 1-2 ünite lökosit filtresi ile düzenli eritrosit suspansiyonu almaktaydılar. Almış oldukları folik asit, çinko, C vitamini ve splenektomi yapılan hastalarda aspirin tedavisine devam edildi.

Çalışma öncesinde her iki grup hastalarının tamamı DFO şelasyonu kullanmaktaydılar. DFP başlanan ikinci grup retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. ICL670 2 hastaya 10 mg/kg/gün, 8 hastaya ise 20 mg/kg/gün dozunda başlandı. Desferrioksamin kullanırken tedaviye deferipron eklenerek kombine şelasyon tedavisine geçilen hastalar ise DFP'yi 75-100 mg/kg/gün , hergün günde 3 dozda, DFO 40-60 mg/kg/gün, haftada en az 2 gün, 10-12 saat subkutan infüzyon şeklinde kullanıyordu.

ICL670 başlanan hastaların yaş aralığı 2-12.5 (6.1±3.9), DFP başlanan hastaların ise 6-15 (9.4±3.4) idi. Tablo 5'te grupların yaş dağılımı gösterildi. ICL670 ile DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$).

Tablo 5. Grupların yaş dağılımı

Grup	n	Yaş (yıl)	
		Ortalama \pm SS	Ortanca (min-max)
Grup 1 (ICL670)	10	6.1 \pm 3.9	5.2 (2-12.5)
Grup 2 (DFO-DFP)	11	9.4 \pm 3.4	7.5 (6-15)
		p<0.05	

İki grup karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$, $\chi^2=0.06$). Tablo 6’da gruplar arası cinsiyet dağılımı gösterildi.

Tablo 6. Grupların cinsiyet dağılımı

Grup	Cinsiyet				p
	Kız		Erkek		
	n	%	n	%	
Grup 1 (ICL670)	6	60	4	40	>0.05
Grup 2 (DFO-DFP)	6	54.5	5	45.5	

ICL670 tedavisi başlanan 3 hasta (%30), DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupta ise 4 hasta (%36.3) splenektomili idi. İki grup arasında splenektomi olan ve olmayan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). ICL670 kullanan grupta, yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi olan hastalarda 121 ml/kg, splenektomi olmayan hastalarda 195 ml/kg idi. Bu miktarlar splenektomi olan ve splenektomi olmayan hastalarda sırasıyla 0.27 mg/kg/gün, 0.42 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupta ise yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi olan hastalarda 146 ml/kg, splenektomi olmayan hastalarda 209 ml/kg idi. Kan transfüzyonlarıyla alınan demir miktarları splenektomi olan hastalarda 0.32 mg/kg/gün iken splenektomi olmayan hastalarda 0.46 mg/kg/gün idi. İki grup arasında yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tablo 7’de yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarları gösterildi.

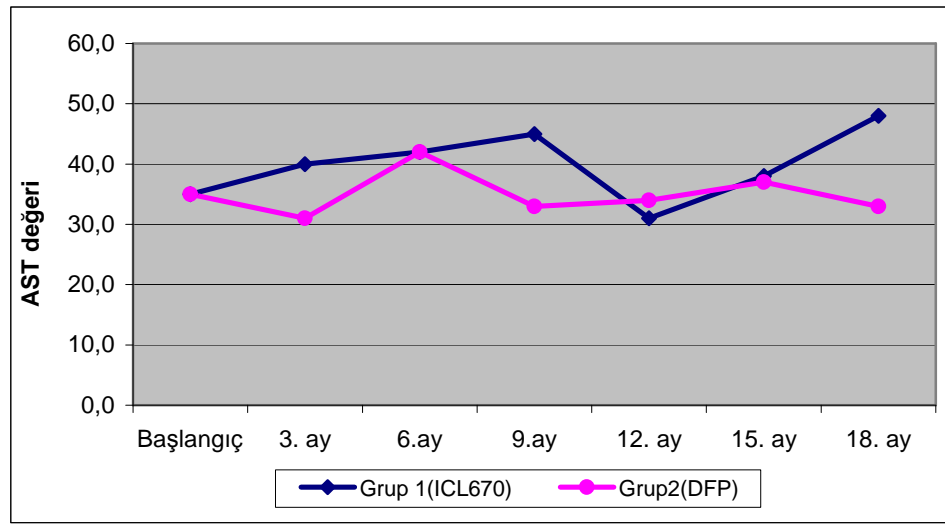
Tablo 7. ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupların yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarları.

Grup	Yıllık kan gereksinimi (ml/kg)	Transfüzyonla alınan demir miktarı (mg/kg/gün)
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
Grup 1 (ICL670) n:10	172.7 ± 44.0	0.37 ± 0.09
Grup 2 (DFO-DFP) n:11	185.9 ± 34.6	0.41 ± 0.07
p	>0.05	>0.05

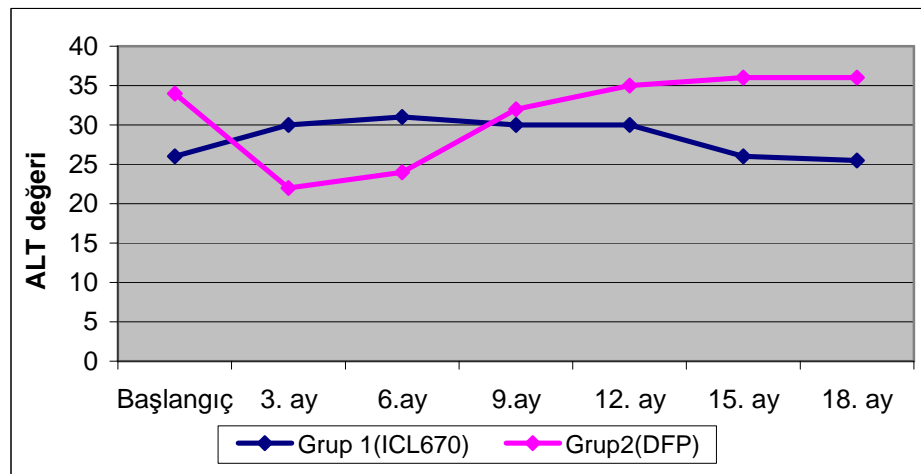
ICL670 ile DFO-DFP kombine tedavisi kullanan iki grup arasında beyaz küre ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hiçbir hastada trombositopeni görülmedi. ICL670 kullanan hiçbir hastada nötropeni görülmezken, DFO-DFP kombine tedavisi kullanan bir hastada nötropeni ($1170/\mu\text{L}$) görüldü. Bu hastada 3 hafta sonra bakılan kontrol değeri normal idi, daha sonraki takiplerinde de nötropeni izlenmedi. Kan transfüzyonu alma ile ICL670 vizitleri farklı zamanlarda olması nedeniyle 2 grup hemoglobin değerleri karşılaştırılmadı.

Gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine tedavisi kullanan her 2 grupta da karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanmalar izlenirken ALT yüksekliği ($<500 \text{ U/L}$) nedeniyle hiçbir hastada ilaç sonlandırılması gerekmedi. Her iki grup arasında AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). İki grubun AST değerleri Şekil 3'te, ALT değerleri ise Şekil 4'te gösterildi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan 2 hastada maksimum 214 U/L 'ye ulaşan AST artışı ve bu hastalardan ikisinde maksimum 165 U/L 'ye ulaşan ALT değerinde artış gözlemlendi. Hastalardan birinin başlangıç AST, ALT değerlerinde de yükseklik mevcuttu. Hastaların bakılan sonraki değerleri normale dönmüştü. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan hastaların 3 aylık ALT takipleri ise sırasıyla Şekil 5'te gösterildi. ICL670 kullanan grupta 4 hastada AST değeri maksimum 261 U/L 'ye, ALT değeri maksimum 405 U/L 'ye ulaşan karaciğer fonksiyon testlerinde artış izlendi. Hastalardan birinin bazal ALT değeri de yüksekti. Hiçbir hastada ALT 500 U/L değerini geçmediği için ilaç

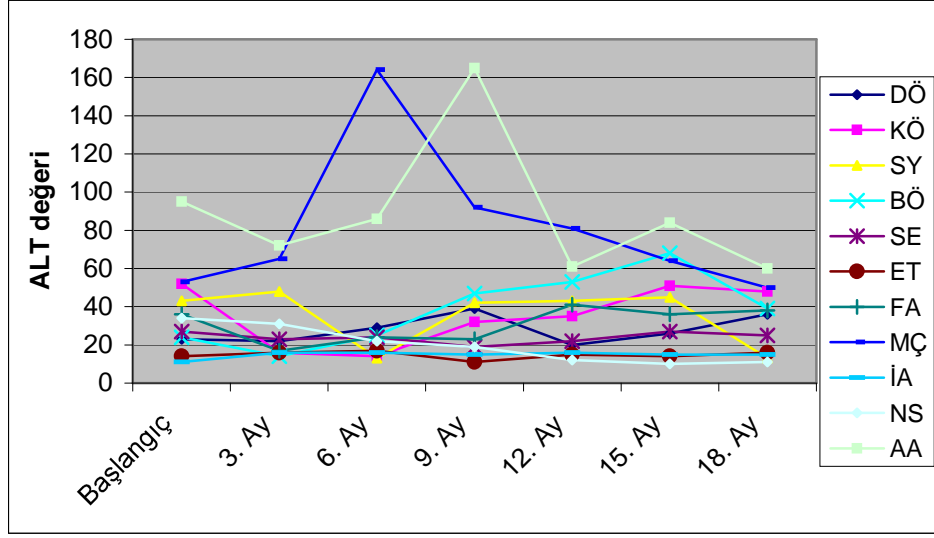
kesilmedi. Ancak ALT değerinde 2 kattan daha fazla artış olması nedeniyle doz azaltıldı. Takibinde 4 hastada da AST ve ALT değerleri 2 ayın sonunda normal değerlere düştü. Bir hastada sadece 1 aya mahsus karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlenirken, 3 hastada dönem dönem karaciğer fonksiyon testlerinde artışlar oldu. On sekiz aylık izlem sonunda 2 hastanın AST ve ALT değerleri bazal seviyelerde iken, başlangıçta da ALT değeri yüksek olan 1 hastada ALT değeri başlangıç değerinden yüksek ancak 2 katından daha düşüktü (185 U/L). ICL670 kullanan hastaların ALT değerleri ise Şekil 6’da gösterildi.



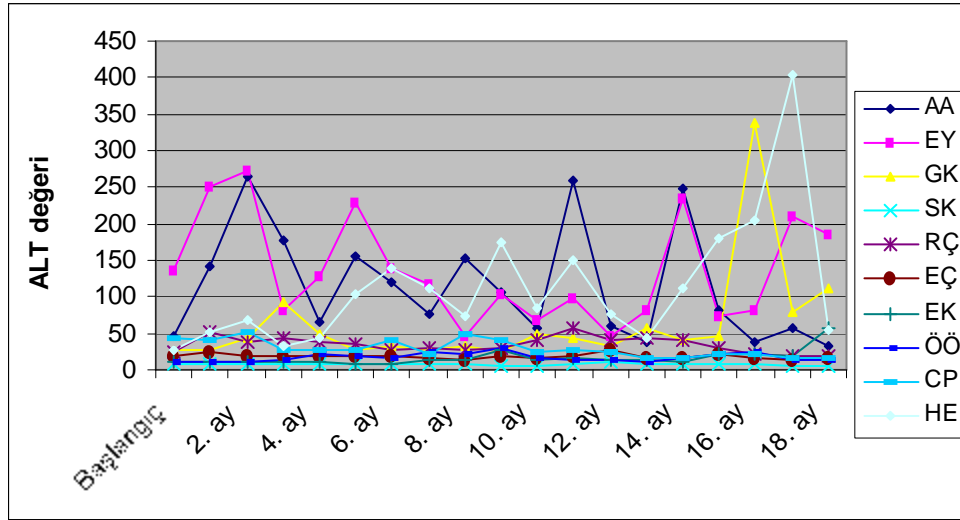
Şekil 3. Grupların AST değerleri karşılaştırması



Şekil 4. Grupların ALT değerleri karşılaştırması



Şekil 5. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ALT takipleri



Şekil 6. ICL670 kullanan hastaların aylık ALT takipleri

ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların BUN değerleri arasında istatistiksel olarak farklı değil iken, başlangıç, 3. ve 6. aylarda kreatin değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p < 0.05$). İki grup kreatin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen 3. ve 6. aylarda her 2 grupta da normal limitin üstünde kreatin değeri yoktu. Tablo 8’de grupların kreatin değerleri gösterildi. DFO-DFP kombine tedavisi alan 3 hastada tek ölçüme mahsus ılımlı BUN artışı (maksimum 28 mg/dl) izlendi. Bir hastada BUN artışına kreatin artışı da eşlik etti (kreatin: 1.7 mg/dl). Bakılan kontrol değerleri normal idi. ICL670 kullanan 4 hastada BUN artışı (maksimum 29 mg/dl) izlendi. Hiçbir hastada ise BUN artışına kreatin artışı eşlik

etmedi. Bu nedenle ICL670 kullanan hiçbir hastada böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı doz değişikliği yapılmadı. Tablo 9’da grupların BUN değerleri gösterildi.

Tablo 8. Grupların kreatin değerleri

Kreatinin değerleri	Grup 1 (ICL670) n:10 Ortalama ± SS	Grup 2 (DFO-DFP) n:11 Ortalama ± SS	p
<i>Başlangıç</i>	0.38 ± 0.06	0.60 ± 0.10	p<0.05
3. ay	0.39 ± 0.12	0.64 ± 0.09	p<0.05
6. ay	0.39 ± 0.11	0.70 ± 0.37	p<0.05
9. ay	0.43 ± 0.10	0.42 ± 0.10	p>0.05
12. ay	0.42 ± 0.13	0.48 ± 0.15	p>0.05
15. ay	0.45 ± 0.12	0.44 ± 0.08	p>0.05
18. ay	0.44 ± 0.10	0.44 ± 0.06	p>0.05

Tablo 9. Grupların BUN değerleri

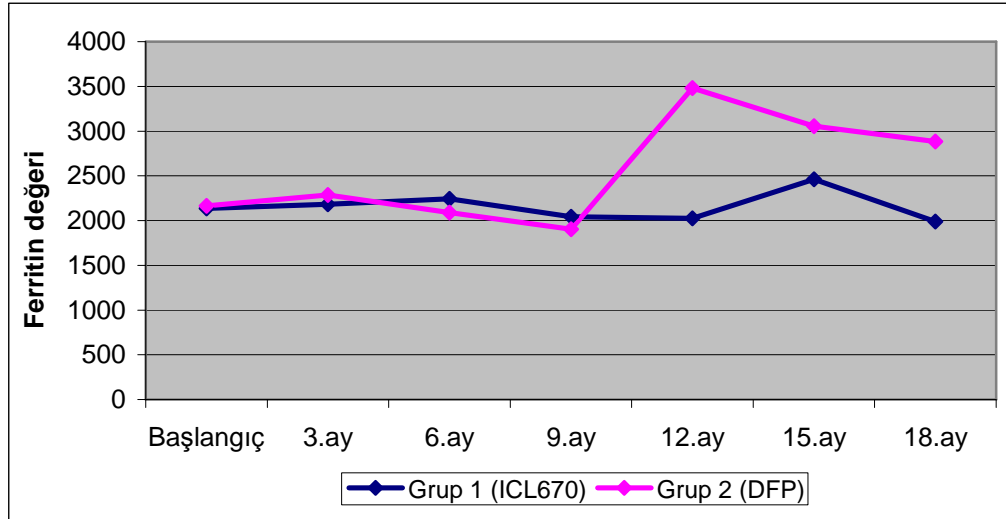
BUN değerleri	Grup 1 (ICL670) n:10 Ortalama ± SS	Grup 2 (DFO-DFP) n:11 Ortalama ± SS	p
<i>Başlangıç</i>	11.9 ± 3.5	12.5 ± 2.6	p>0.05
3. ay	10.7 ± 3.9	12.4 ± 1.9	p>0.05
6. ay	12.8 ± 4.2	15.7 ± 5.9	p>0.05
9. ay	10.7 ± 2.5	11.7 ± 1.8	p>0.05
12. ay	13.6 ± 3.7	13.4 ± 2.7	p>0.05
15. ay	12.5 ± 1.9	11.0 ± 2.4	p>0.05
18. ay	14.5 ± 3.2	13.0 ± 4.1	p>0.05

ICL670 ile DFO-DFP ikil tedavisi kullanan iki grup arasında başlangıç, 3, 6 ve 9. aylarda ferritin değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Ancak 12, 15 ve 18. aylarda iki grup arasındaki ferritin değerleri istatiksel olarak anlamlılığa yakın idi. İki grubun ferritin değerleri Tablo 10’da gösterildi. Şekil 7’de 2 grubun ferritin değerleri gösterildi İki grup arasında istatiksel anlamlılık saptanmamış olmasına rağmen klinik olarak ICL670 kullanan 3 hastanın ferritin değerlerinde belirgin düşme izlendi. Bu hastalardan birinde ferritin değerinin 500 ng/mL’in altına düşmesi nedeniyle ilaç kesildi. İki hastanın ferritin değerinde artış izlenirken, 5 hastanın ferritin değerlerinde ise belirgin artma ya da azalma izlenmedi. Şekil 8’de ICL670 kullanan

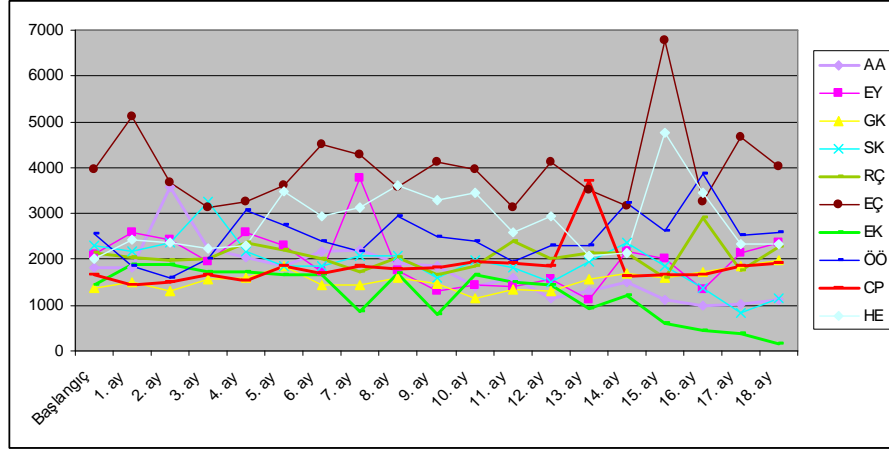
hastaların aylık ferritin takipleri gösterildi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan grupta ise 1 hastanın ferritin değerinde düşme, 7 hastanın ferritin değerinde yükselme izlenirken, 3 hastanın ferritin değerinde belirgin artma yada azalma izlenmedi. Şekil 9’da DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ferritin takipleri gösterildi.

Tablo 10. Grupların ferritin değerleri

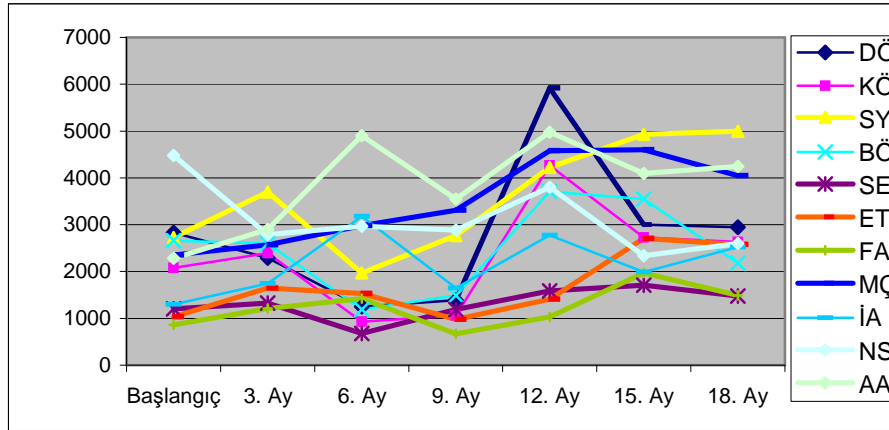
Ferritin değerleri	Grup 1 (ICL670) n:10 Ortalama ± SS	Grup 2 (DFO-DFP) n:11 Ortalama ± SS	p
Başlangıç	2135.5 ± 741.5	2164.3 ± 1052.9	p>0.05
3. ay	2183.3 ± 582.2	2287.6 ± 748.8	p>0.05
6. ay	2245.7 ± 902.6	2091.4 ± 1276.3	p>0.05
9. ay	2044.8 ± 990.8	1903.4 ± 1024.5	p>0.05
12. ay	2025.3 ± 907.1	3480.0 ± 1584.8	p=0.05
15. ay	2462.5 ± 1882.5	3055.5 ± 1099.9	p=0.07
18. ay	1989.2 ± 1031.2	2882.3 ± 1115.9	p=0.05



Şekil 7. İki grubun ferritin değerleri



Şekil 8. ICL670 kullanan hastaların aylık ferritin takipleri



Şekil 9. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan hastaların 3 aylık ferritin takipleri

ICL670 kullanan 3 hastada döküntü meydana geldi. Bu hastalarda ilaç dozu %50 azaltıldı. İki hastada doz azaltıldıktan sonra döküntüler kayboldu. Ancak 1 hastada döküntü kaybolduktan sonra tekrar döküntü oluşması üzerine ilaca ara verilip, antihistaminik tedavi verildi. Döküntüler tamamen kaybolduktan sonra ilaca %50 dozda tekrar başlandı. Sonrasında tekrar döküntü oluşmadı. İki hastada dispeptik yakınma (mide bulantısı) oluştu. Bir hastaya geçici süreyle aliminyum içermeyen antiasit tedavisi verilirken, diğer hastaya herhangi bir ilaç tedavisi verilmedi. DFO-DFP kombine tedavisi kullanan 3 hastada mide bulantısı, bu hastalardan birinde mide bulantısının yanısıra baş ağrısı birinde de baş dönmesi şikayeti vardı. Bir hastada da ishal şikayeti oldu. ICL670 kullanan 1 hastada artralji şikayeti oldu. Çekilen kemik dansitometresinde kendi yaş grubu kemik mineral yoğunluğu ortalaması (Z skoru) -2.92 idi. Takibinde hastanın ferritin değeri 500 ng/mL'nin altına düştüğü için ilaç kesildi. Bu dönemde de

artralji şikayeti yineledi. Bu nedenle artralji şikayeti ICL670'e bağlanmadı. Bir hastaya ICL670 tedavisi başladıktan 3 ay sonra nefes darlığı şikayeti meydana geldi. Yapılan tetkikler sonucu hastada dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği tespit edildi (ejeksiyon fraksiyonu:28). ICL670 kesilerek antikonjestif tedavi başlandı. Takibinde hastanın kalp yetmezliği düzeldi. Hasta çalışma dışı bırakıldı.

ICL670 kullanan hastalara ilaca başlamadan önce ve başladıktan sonra her 6 ayda bir oküler ve işitsel değerlendirme yapıldı. Hiçbir hastada işitme kaybı veya katarakt/lens opasitesi saptanmadı. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların hiçbirinde işitme kaybı yada katarakt/lens opasitesi saptanmadı.

Hastalara ICL670 tedavisi başlamadan önce, 6. ve 12. aylarda karaciğer ve kalp MRI'ları çekildi. Karaciğer ve kalp demir yoğunlukları subjektif olarak akciğer dansitesi ile karşılaştırılarak 0 normal, 1 hafif artmış, 2 orta artmış, 3 çok artmış olarak değerlendirildi. Başlangıçta çekilen karaciğer MR incelemelerin ortanca değeri 3, kalp MR incelemelerin ortanca değeri ise 0 idi. On ikinci ayda çekilen karaciğer MR incelemelerin ise ortanca değeri 3, kalp MR incelemelerin ortanca değeri ise 0.5 idi. Hastaların ilaca başlamadan önce ve 12. ayda çekilen MR incelemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. DFO-DFP kombine tedavisi kullanan hastaların ise başlangıçta ve ortalama 29 ay (22-34 ay) sonra çekilen MR incelemeleri değerlendirildi. Başlangıçta çekilen karaciğer MR incelemelerin ortanca değeri 3, kalp MR incelemelerin ortanca değeri 0 idi. Son çekilen karaciğer MR incelemelerin ise ortanca değeri 3, kalp MR incelemelerin ortanca değeri 1 idi. Hastaların ilaca başlamadan önce ve ortalama 29 ay sonra çekilen MR incelemeleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

ICL670 kullanan 2 hasta (yaşları en küçük olan) ilaç içiminde zorlanıyorlardı. Diğer 8 hastanın uyumu çok iyiydi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan 3 hasta DFO'ya bağlı cilt altında topaklanma nedeniyle şikayetçiydiler. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan tüm hastaların DFO infüzyonuna uyumu güçlü. ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların şelasyon tedavisi maliyetleri günümüz fiyatlarıyla hesaplandı. ICL670 kullanan grupta aylık kilo başına maliyet 104.34 YTL, hasta başına ise aylık 2208.63 YTL idi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan grupta ise DFO infüzyon pompa fiyatı (pompa fiyatı 1010 YTL) dahil edilmeden maliyet kilo başına 18.2 YTL, hasta başına ise aylık 499.5 YTL idi.

5. TARTIŞMA

Düzenli kan transfüzyonu, talasemi gibi refrakter anemilerde temel tedavi yaklaşımıdır. Düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç göstermeyen talasemi intermedia hastalarında da görülebilen demir aşırı yükünün primer nedeni eritropoetik aktivitedeki artışa cevap olarak demir absorpsiyonundaki artış iken (130), düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç gösteren talasemi major hastalarında primer neden transfüzyonların neden olduğu demir yüküdür (131). İnsan vücudu transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir (3). Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içerirken, vücudumuz günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan talasemi majorlu hastalarda yılda 5-10 g kadar demir birikimi meydana gelmektedir (48). Vücudun depo kapasitesi aşıldığında serbest demir reaktif hidroksil radikallerinin oluşumunu tetikler, bu hidroksil radikalleri proteinlerin denaturasyonuna ve membran hasarına yol açar. Sonuçta oluşan doku hasarı önemli morbidite-mortaliteye neden olur (41,132). 1960'lı yıllarda talasemili hastaların tedavisinde bilinen tek etkin tedavi yaklaşımı Hb 6-8 gr civarında tutacak şekilde kan transfüzyonları idi. 1970'li yıllarda Wolman ve daha sonra Piomelli tarafından hastaların Hb düzeylerinin daha yüksek düzeylerde tutulduğu transfüzyon rejimleri ile inefektif eritropoezin baskılandığı ve buna bağlı komplikasyonların önlenebileceği gündeme gelmiştir (133,134). Talasemi hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedeni kan transfüzyonlarına ikincil gelişen hemokromatozistir. Tekrarlanan transfüzyonlarla biriken demir yükünün azaltılması ve aşırı demir birikimine bağlı organ hasarını önlemek amacıyla demir şelatörleri kullanılmaktadır (9). Demir şelatörü desferrioksamin 1970'li yılların ortalarında uygulanmaya başlanmıştır. Heksadentat

yapıda olan DFO yeterli dozda verildiğinde demir ile ilgili komplikasyonları azaltır, yaşam kalitesini düzeltir ve ortalama yaşam süresini artırır (52). Standart rejim her hafta 3-7 gün arası değişen seanslarla plazma yarı ömrü çok kısa olması nedeniyle 8-12 saat arası süren subkutan infüzyonla uygulanır (2). Subkutan infüzyon yerinde lokal eritem, şişlik, ağrılı subkutan nodüller ve nadiren alerjik reaksiyonlar görülebilir. DFO'nun en önemli yan etkisi agranülositoz ve nötropenidir (102). Çoğunlukla kendiliğinden düzelir (103). Uzun süreli DFO kullanımında büyüme geriliği, kemik değişiklikleri (135) ve yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kaybına neden olabilir (136). DFO etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir demir şelatörü olmakla birlikte, uzun süren s.c. uygulama nedeniyle hastalarda uyum sorunu yaşanmakta ve gerek küçük çocuklarda gerekse hastaların ergenlik çağlarında tedaviyi aksatmalarına neden olmaktadır. Bu nedenle oral demir şelatörlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır.

DFP 1987'den beri birçok klinik çalışmada araştırılmış olan oral etkili bidentat yapıda bir demir şelatördür (107-109). Türkiye'de 2004 yılından beri ruhsatlı olup, 2006 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı demir yükü olgularında ilk basamak tedavisi olarak kabul etmiştir. Günde 3 defa verilir. DFP'nin yan etkileri en sık bulantı ve kusma (111) olmak üzere artropati, baş ağrısı ve hafif derecede çinko yetersizliğidir (4,109,112). DFP'nin en ciddi komplikasyonu ise nötropeni ve agranülositozdur. ALT düzeylerinde geçici dalgalanmalar görülebilir (114).

1998 yılında Wonke ve arkadaşlarının yapmış olduğu DFO ve DFP'nin birlikte kullanıldığı kombine tedavi ile ilgili ilk klinik çalışmada 2 şelatörün birarada güvenle kullanılabilmesi ve 2 ilacın birlikte kullanımının ayrı ayrı kullanılması ile sağlanacak idrar demir atılımlarının toplamı kadar demir atılımını sağlayabileceğini bildirmişlerdir (7). Zahed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise talasemi major hastalarında sekonder hemokromatozisin tedavisinde DFO ve DFP'nin kombine kullanımı ilaçların ayrı ayrı kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. DFO infüzyonunun azalan sıklığı yaşam kalitesini ve uyumu artırdığı gösterilmiştir (137).

ICL670 (deferasiroks) yeni tridentat sınıfı, günde tek doz kullanımıyla demir aşırı yükünün tedavisinde güncel bir ilaçtır. ICL670 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, Kasım 2005'te 2 yaş üzerinde demir yüklü hastaların demir şelasyonunda kullanılmak üzere FDA onayı, ardından EMEA onayı almış ve Mart 2008'de ülkemizde ruhsatlandırılmıştır. En sık meydana gelen yan etkiler serum

kreatin, AST ve ALT değerlerinde artış, ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı, abdominal ağrı, ateş ve öksürüktür. GİS semptomları ve deri döküntüleri doz ile ilişkilidir (119).

Bu çalışmada ICL670 başlanan hastaların yaş aralığı 2-12.5 (6.1±3.9), DFP başlanan hastaların ise 6-15 (9.4±3.4) idi. ICL670 ile DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu yaş farkına ICL670 tedavisinin 2 yaş, DFP tedavisinin ise 6 yaş üzerinde başlanması katkıda bulunmaktaydı.

Talasemi hastalarının yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi yapılan hastalarda 140ml/kg iken splenektomi yapılmayan hastalarda 165 ml/kg eritrosit süspansiyonudur. Bu miktarlar sırası ile 160-180ml/kg/yıl veya 0.44-0.49 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir (48,49). Bu çalışmada ICL670 kullanan grupta, yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi olan hastalarda 121 ml/kg, splenektomi olmayan hastalarda 195 ml/kg idi. Bu miktarlar splenektomi olan ve splenektomi olmayan hastalarda sırasıyla 0.27 mg/kg/gün, 0.42 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan grupta ise yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi olan hastalarda 146 ml/kg, splenektomi olmayan hastalarda 209 ml/kg idi. Kan transfüzyonlarıyla alınan demir miktarları splenektomi olan hastalarda 0.32 mg/kg/gün iken splenektomi olmayan hastalarda 0.46 mg/kg/gün idi. İki grup arasında yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Demir aşırı yükü için, tedavinin etkinliğini belirlemede güçlük end organ demir konsantrasyonunun belirlenmesidir. Demir fazlasının %90'ı karaciğerde biriktiğinden, tekniklerin çoğu karaciğer demir seviyelerinin ölçülmesine odaklanmıştır. Karaciğer iğne biyopsisi ile elde edilen kuru karaciğer dokusundaki demir konsantrasyonunun direkt ölçümü en özgül ve duyarlı yöntemdir (59). Ancak invaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle klinikte uygulanması zordur (65). Serum ferritin düzeyleri demir şelasyonunun monitorizasyonu için yaygın olarak kullanılan temel indirekt ölçüm aracıdır. Her ne kadar vücut demir yükünden bağımsız olarak çeşitli faktörlerden etkilense de (1,138), talasemi hastalarında seri ferritin ölçümleri karaciğer demir konsantrasyonu ve total demir yükündeki değişikliklerin faydalı bir göstergesi olarak kullanılır (117). Porter ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1 yıllık prospektif ICL670 çalışmasında serum ferritin düzeyindeki değişiklikleri LIC değişiklikleriyle uyumlu

olarak bulunmuştur (139). Anderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu kardiovasküler T2* MRI incelemesi sonucunda myokardial demir içeriğinin izlemi için serum ferritin veya karaciğer LIC değerlerinin yeterli olmayacağı belirtilmiştir (140).

Bu çalışmada, 18 aylık prospektif ICL670 başlanan hasta grubu ile 18 aylık retrospektif incelenen DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hasta grubunda ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak 12, 15 ve 18. aylardaki ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamlılığa yakın idi (sırasıyla p:0.05, p:0.07, p:0.05). İki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış olmasına rağmen klinik olarak ICL670 kullanan 3 hastada (%30) ferritin değerinde belirgin düşme izlendi. Bu hastalardan birinde (%10) ferritin değerinin 500 ng/mL'in altına düşmesi nedeniyle ilaç kesildi. Beş hastada (%50) ise ferritin değerleri başlangıç değerlerine yakın değerlerde seyretti. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan grupta ise 1 hastada (%9) ferritin değerinde düşme, 7 hastada (%63.6) ferritin değerinde yükselme izlenirken, 3 (%27.4) hastada ferritin değerinde belirgin artma yada azalma görülmedi.

Olivieri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada DFP şelasyonunun talasemi major olgularının çoğunda serum ferritin düzeylerinin azalttığı bir kısmında ise aynı düzeylerde kaldığını bildirmişlerdir (141). Talasemi hastalarında aşırı demir yükünün tedavisinde DFO-DFP kombine şelasyon tedavisinin serum ferritin değerlerinin düşmesinde etkili olduğu (142,143), hatta en az DFO kadar serum ferritin değerlerini düşürdüğü (10,144) belirtilmiştir. Aydınok ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü 1 yıllık çalışmada DFO-DFP kombine şelasyon tedavisinin ferritin değerinde %67 düşüş sağladığı belirtilmiştir (145). Benzer sonuçlar daha önceki birkaç çalışmada da vurgulanmıştır (7,111,146,147). ICL670'in spesifik olarak doku demirini mobilize etme ve atılımını sağlama özelliği hayvan modellerinde ortaya konulmuştur. Sıçan ve marmosetler üzerinde yapılan çalışmada oral yolla verilen ICL670'in parenteral DFO'dan 5 kat ve DFP'den ise 10 kat daha potent olduğu gösterilmiştir (148). Galanello ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ICL670'in 80 mg/kg'a kadar iyi tolere edildiği ve herhangi bir güvenlik sorunu gözlenmediği belirtilmiştir (149). Cohen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ICL670'in 20 mg/kg/gün dozunun demir yükünü aynı seviyede korumada, 30 mg/kg/gün dozunun ise demir yükünü azaltmakta etkin olduğunu göstermektedir (11). Piga ve arkadaşlarının yapmış olduğu faz II çalışmada günlük 10-20 mg/kg dozunda ICL670'in iyi tolere edildiği ve 20 mg/kg

ICL670'in LIC azaltılması bakımından 40 mg/kg DFO ile benzer etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (122). Piga ve arkadaşlarının erişkinler üzerinde yapmış olduğu faz II çalışmada ise günde tek doz alınan 20 mg/kg/gün ICL670'in talasemi majorlu hastalarda vücuttan demir atılımında DFO kadar etkili olduğu saptanmıştır (150). Bu çalışmada ICL670 2 hastaya 10 mg/kg/gün, 8 hastaya ise 20 mg/kg/gün dozunda başlandı. On sekiz aylık takibin sonunda ise ferritin ve karaciğer enzim düzeylerine göre yapılan doz ayarlamaları ile 3 hasta 20 mg/kg/gün, 1 hasta 25 mg/kg/gün, 5 hasta 30 mg/kg/gün dozunda alıyordu. Bir hastada ise ferritin değerinin 500 ng/mL'nin altına düştüğü için ilaç kesildi. Hasta sayımız az olması nedeniyle ICL670 tedavi dozlarının ferritin değerleri üzerine etkisini kıyaslayamadık.

Hastalara ICL670 tedavisi başlangıcında, 6. ve 12. aylarda çekilen karaciğer ve kalp MR incelemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların başlangıçta ve ortalama 29 ay (22-34 ay) sonra çekilen MR incelemeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farksaptanmadı. Karaciğer MRI'ı karaciğer demirini göstermede kullanılan etkili bir tetkiktir (56). T2* MR incelemeleri, karaciğer biopsisinden farklı olarak diğer organları da değerlendirebilme özelliğine sahiptir ve karaciğerin demir içeriği karaciğer biopsisi ile elde edilenle pozitif bir korelasyon göstermektedir (55, 57,58). Gradient eko T2* MRI tekniği kullanılarak sistolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmadan önce yoğun tedavi gereken hastaların çok daha önce teşhis edilmesi ve kalp yetmezliğine bağlı mortaliteden kaçınılması mümkün olabileceği literatürde vurgulanmıştır (140). Bu çalışmada T2* MR çekimleri yapılamadığı için kalp ve karaciğer MRI'ları kalitatif olarak değerlendirilmiştir. MR incelemelerinde anlamlı bir sonuç elde edilememesinin nedeni de demir yoğunluğunu belirlemede kullanılan T2* çekimlerinin yapılamamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

DFP tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanma ilk olarak Barlett ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır (151). Cohen ve arkadaşları bu artışların eş zamanlı hepatit C virüs enfeksiyonuna bağlarken (152), Origa ve arkadaşları HCV enfeksiyonu olmaksızın karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanmalar olduğunu bildirmişlerdir (111). Aydınok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise DFP tedavisine başlarken hastaların normal limitin üzerindeki ALT değerlerinin tedavinin birinci yılı sonrasında normale döndüğü ve buna histolojik aktivite indeksindeki ve

karaciğer demir birikim derecesindeki düşüşlerin de eşlik ettiğini belirtmişlerdir (145). Porter ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %7.6'sında ALT değerlerinde yükselme gözlemlendiği ancak hiçbir hastada ilaç kesilmesinin gerekmediği bildirilmiştir (139). Cappellini ve arkadaşlarının yapmış olduğu klinik çalışmada hastaların %6'sında ALT değerinde 5 katı artış gözlenmiştir (65). Bu çalışmada gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan grupta karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanmalar izlenirken ALT yüksekliği nedeniyle hiçbir hastada ilaç sonlandırılması gerekmedi. Her iki grup arasında AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan 3 hastada başlangıç değerine göre 2 kattan daha fazla artış gösteren ALT değerleri gözlemlendi. ICL670 kullanan grupta da 4 hastada ALT değerinde artış izlendi. Hiçbir hastada ALT 500 IU/L değerini geçmediği için ilaç kesilmedi, ancak ALT değerindeki 2 kattan daha fazla artış olması nedeniyle 4 hastada da doz azaltıldı.

Yapılan birçok çalışmada DFO ve DFP'nin böbrek fonksiyon üzerine herhangi olumsuz etki belirtilmemiştir. Vichinsky'nin yapmış olduğu çalışmada kreatin değerinin DFO kullanan hastaların %14'ünde bazal üst değerde %33 artış görülürken, ICL670 kullanan grupta bu oranın %36.3 olduğunu belirtmiştir (153). Yapılan hayvan deneylerinde ICL670'in yüksek dozlarında renal tubuler dejenerasyon, kortikal tubuler epitel hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyon ve tubuler nekroza eşlik eden kreatin seviyelerinde artış gözlemlenmiş ve tedavi ile ilişkili ölümün en önemli nedenini oluşturmuştur. ICL670'in proksimal tüp epitelinde değişiklik ile karakterli böbrek toksisitesinin şelatör eykisiyle gelişen demir eksikliği varlığında ortaya çıktığı görüşüne varılmıştır. (154). Piga ve arkadaşlarının yapmış olduğu 48 haftalık çalışma süresince ve 3 yıla kadar genişleyerek devam eden 20-30 mg/kg/gün dozlarında ICL670 kullanımında serum kreatinin seviyesi ölçümlerinde üst limiti aşan ve progresif serum kreatinin artışı gözlenen hasta olmadığı bildirildi (121). Piga ve arkadaşlarının yaptığı Faz II çalışmada tüm tedavi gruplarında üriner β_2 mikroglobulinde artış izlendiği, bu artışın talasemili hastalarda renal tübüler fonksiyon bozukluğu ve demir aşırı yükünün toksik etkileri ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (155-157). Choudhry ve Naithani, ICL670 alan hastaların %38'inde doza bağlı ılımlı serum kreatininde artış gözlemlendiğini ancak bu artışların normal üst limitin 2 katını geçmediğini bildirmiştir (158). Brosnahan ve arkadaşları ICL670 başlanan ve böbrek fonksiyonlarında progresif kötüleşme tespit edilen 62 yaşındaki hastanın yapılan böbrek biopsisinde akut interstisyel nefrit tespit

etmişlerdir (159). Porter ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum kreatindeki değişikliklerin tedavinin başlangıcında görüldüğü, ilerleyici olmadığı ve hiçbir hastada üst limitin 2 katı üzerine çıkmadığı belirtilmiştir (139).

Bu çalışmada ICL670 kullanan grupta, DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan gruba göre kreatin değerleri başlangıç, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü. İstatistiksel olarak farklı olmasına rağmen 2 grupta kreatin değerleri üst limiti aşmadı. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan 1 hastada kreatin değerinde artış izlendi (kreatin:1.7 mg/dl). Bakılan kontrol değeri normal idi. ICL670 kullanan hiçbir hastada kreatin artışı görülmedi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı doz değişikliği yapılmadı.

DFP'nin en ciddi komplikasyonu idiosinkratik özelliğe sahip agranülositozdur (102). Agranülositoz (abzolu nötrofil sayısı $<0.5 \times 10^9$) genellikle tedavinin ilk ayında meydana gelir. Tedavinin son dönemlerinde görülen nötropeni DFP'nin myelosupresif etkisinden daha ziyade hipersplenizme bağlı olabilir (117). Hoffbrand ve Wonke nötropeniye özellikle splenektomi yapılmayan hastalarda daha fazla sıklıkta saptamışlardır (160). Nötropeni ile immun mekanizmalar arasında bir ilişki kurulamamış ve idiosinkratik toksik bir reaksiyon olarak yorumlanmıştır (161). Cohen ve arkadaşları DFP ile monoterapi süresince gelişen agranülositoz ve nötropeni sıklığı her 100 hasta-yıl için 0.2-2.8 olarak bildirirken (162), Ceci ve arkadaşları bu oranı her 100 hasta-yıl için 0.43-2.08 olarak bildirmiştir (163). Origa ve arkadaşları ise DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan 79 hastada agranülositoz ve nötropeni sıklığını her 100 hasta-yıl için 2.2 olarak bildirmiştir (111). ICL670 ile yürütülen çok merkezli klinik çalışmada ilaca bağlı sitopeni bildirilmemiştir. Ancak satış sonrası bazı hastalarda sitopeni rapor edilmiştir. Değerlendirilen vakaların hiçbirinde sitopeni ilaca bağlanmamış olup altta yatan hastalığına bağlanmıştır. Sitopeni görüldüğü durumda ilaca ara verilmesi gerektiği bildirilmektedir (153). Bu çalışmada DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan 1 hastada DFP tedavisi başladıktan 3 ay sonra nötropeni (1170/ μ L) görülürken, ICL670 kullanan hasta grubunda nötropeni görülmedi. Nötropeni izlenen hastada 3 hafta sonra bakılan kontrol değeri normal idi, daha sonraki takiplerinde de nötropeni izlenmedi. Trombositopeni her iki grupta da izlenmedi.

Bu çalışmada düşük ve orta dozlarda ICL670'in demir aşırı yüklü hastaların biri dışında iyi tolere edilmiştir. Dilate kardiyomiopati ve kalp yetmezliği geliştiği için ilaç

kesilerek çalışmadan çıkarılan 1 hasta hariç diğer hastalarda ciddi sistemik belirtiyeye rastlanmadı. İki hastada ilaç alımını takiben mide bulantısı şikayeti oluştu. Bir hastanın semptomları kendiliğinden düzeldi, diğer hastaya kısa süreli aliminyum içermeyen antiasit tedavisi başlandı. DFO-DFP kombine tedavisi kullanan 3 hastada mide bulantısı, bu hastalardan birinde mide bulantısının yanısıra baş ağrısı birinde de baş dönmesi şikayeti vardı. Bir hastada da ishal şikayeti oldu. Hastalar bu şikayetlerin zamanla geçtiğini ifade ettiler. Nisbet-Brown ve arkadaşları ICL670 alımını takiben ılımlı ve kolay tolere edilebilen bulantı ve diare gibi gastrointestinal semptomlarının (GİS) meydana geldiğini ve bu şikayetlerin geçici olduğunu bildirmiştir (122). Cappellini ve arkadaşlarının yapmış olduğu faz III çalışmada ICL670'in en yaygın yan etkisinin kendiliğinden düzelen GİS semptomları olduğunu belirtmişlerdir (65). Cohen ve arkadaşlarının (162), Ceci ve arkadaşlarının (163) yapmış olduğu 2 ayrı çalışmada DFP kullanımına bağlı en sık yan etkinin GİS semptomları olduğu ve bunun geçici olduğunu bildirmişlerdir. İtalya grubunun yaptığı bir çalışmada DFP kullanan hastaların %16'sında GİS semptomlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (164).

ICL670 başlanan 3 hastada literatürle uyumlu olarak makülopapüler döküntü meydana geldi. Bu nedenle ilaç dozu %50 azaltıldı. İki hastada doz azaltıldıktan sonra döküntüler kayboldu. Ancak 1 hastada döküntü kaybolduktan sonra tekrar döküntü oluşması üzerine ilaca ara verilip, antihistaminik tedavi verildi. Döküntüler tamamen kaybolduktan sonra ilaca %50 dozda tekrar başlandı. Sonrasında tekrar döküntü oluşmadı. Faz II çalışmalarda, ICL670 şelasyonu alan olgularda kısa sürede kendiliğinden geçen ciltte geçici makülopapüler döküntü bildirilmektedir (150). Porter ve arkadaşları ICL670 tedavisi başlanan hastaların %8.7'sinde deri döküntüsü meydana geldiğini bildirmiştir (139).

Çalışmadan çıkarılan 1 hastada ICL670 tedavisi başladıktan 3 ay sonra nefes darlığı şikayeti meydana geldi. Yapılan tetkikler sonucu hastada dilate kardiyomyopati ve kalp yetmezliği tespit edildi (ejeksiyon fraksiyonu:28). ICL670 kesilerek antikonjestif tedavi başlandı. Takibinde hastanın kalp yetmezliği düzeldi. Porter ve arkadaşlarının myelodisplastik hastalarda ICL670 verilerek yapmış olduğu çalışmada 5 hastada ölüm bildirilmiştir. Bu hastaların üçü nötropeniye bağlı sepsis nedeniyle kaybedilirken, 1 hasta pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmiş. Bir hastada ise kardiyopulmoner arrest gelişmesi üzerine ex olmuş. Bu ölümlerin ICL670'e bağlanmadığı belirtilmiştir (139).

Nienhuis ve arkadaşları demir ilişkili kardiyak patolojinin önlenmesi için tedavi kararı ve hasta takibinde EKO'nun önemli bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir (44).

ICL670 tedavisi alan bir hastada ayak bileğinde tek taraflı eklem ağrısı şikayeti oldu. Çekilen kemik dansitometresinde Z skoru -2.92 idi. Osteoporozu yönelik tedavi verildi. Ayak bileğinde ağrı şikayeti geçti. Takibinde hastanın ferritin değeri 500 ng/mL'nin altına düştüğü için ICL670 tedavisi sonlandırıldı. Bu dönemde de artralji şikayeti tekrarladı. Bu nedenle artralji şikayeti ICL670 tedavisinin yan etkisi olarak değerlendirilmedi. DFO-DFP kombine tedavisi alan grupta ise artralji şikayeti olmadı. Cohen ve arkadaşları artraljinin daha yüksek serum ferritin seviyeleri ve yüksek şelator dozları ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (152). Diğer bir çalışmada artraljisi olan bir hastanın çalışmaya alınan tüm hastalar içerisinde tedavi öncesi en yüksek LIC değerine sahip olduğu belirtilmiştir (145). Artropatinin etyolojisi belli değildir. Gratwick ve arkadaşları artropati gelişen olgularda immunolojik değişikliklere ait bir kayıt bulunmadığını ortaya koymuştu (165). DFP tedavisi alanlarda eklem ağrısı şikayeti Maggio ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 2 hastada (%2.8) görülürken (166), Taher ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise 6 hastada (%37.5) (167) bildirilmiştir. ICL670 ile yapılan çalışmalarda ise artropati gözlenmemiştir (65,121,139).

Gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların hiçbirinde işitme ve oftalmolojik testlerde patoloji saptanmadı. Cappellini ve arkadaşlarının ICL670 ile yapmış olduğu çalışmada 1 hastada (%0.3) nörosensorial sağırılık, 1 hastada da (%0.3) lentiküler opasite bildirmişlerdir (65). Başka bir çalışmada ise işitme testi, düzenli oftalmolojik testlerde retinal bulgu, lens bozukluklar ve işitme kaybı tespit edilmemiştir (121). Maser ve arkadaşlarının ICL670 başlanan talasemi majorlu 3 hastada 7, 16 ve 26. aylarda lens opasite tespit etmişler. Bu hastalarda ICL670 tedavisi kesilerek DFO-DFP kombine tedavisi başlanmış ve 1 hastada 22 haftadan sonra yeni opasiteler gelişmiş. Bu nedenle lens opasitelerinin şelasyon tedavisine bağlı olmayabileceğini öne sürmüşlerdir (168). Otörler β -talasemi majorlu hastalarda DFO tedavisiyle %11-14 oranında retinopati ve lens opasitelerinin geliştiğini bildirmişlerdir (169,170). Katarakt ve lens opasitesi hiç şelasyon tedavisi almayan β -talasemi hastalarında da bildirilmiştir. Bu nedenle lens opasiteleri demir aşırı yüküne veya altta yatan hastalığa bağlı olabileceği vurgulanmıştır (169-172).

ICL670 kullanan 2 hastada (%20) (yaşları en küçük olan) ilaç içiminde zorlanıyordu. Ancak bu hastaların DFO infüzyon uygulamaları çok daha zor idi. Diğer 8 hastanın uyumu çok iyiydi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan 3 hasta (%27.2) DFO'ya bağlı cilt altında topaklanma nedeniyle şikayetçi idiler. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan tüm hastalar DFO infüzyonuna uyumu güçlü.

Hemoglobinopatilerdeki demir şelasyon tedavisi maliyeti ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (173). Bunların hiçbiri maliyet üzerine demir şelasyon tedavisi ile uyumun etkisini incelememiştir (174). Bununla birlikte güncel çalışmalarda demir aşırı yüküne bağlı komplikasyon gelişmiş hastalarda yıllık maliyetin yaklaşık olarak 20.000 dolar kadar artmış olduğu tahmin edilmiştir (175). ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların şelasyon tedavisi maliyetleri günümüz fiyatlarıyla hesaplandı. ICL670 kullanan grupta aylık kilo başına maliyet 104.34 YTL, hasta başına maliyet ise aylık 2208.63 YTL idi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan grupta ise aylık kilo başına maliyet 17.72 YTL, hasta başına aylık 481.60 YTL idi. Bu fiyatlara talasetler dahil iken, DFO pompa fiyatlara dahil edilmedi. İki grup ilaç maliyetleri kıyaslandığında hasta başına 4.58, kg başına 5.88 katlık bir fark bulunmaktadır. Ancak uzun dönem için transfüzyon bağımlı talasemi hastaların hoşuna giden tedavi rejiminin uygulanması ve uyumun artırılması, demir yüküne bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önlenmesi önemlidir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanmalar izlendi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan 1 hastada geçici kreatin değerinde yükselme izlendi. DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan 1 hastada geçici nötropeni görüldü. Bu veriler şelasyon tedavisi alan hastaların düzenli aralıklarla tam kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gerekliliğini göstermektedir.
- ICL670 kullanan hastalarda en sık görülen yan etki döküntü ve dispeptik yakınmalar iken DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi alan hastalarda benzer şekilde dispeptik yakınmalar idi. Her iki yan etkiye de zamanla tolerans gelişti.
- ICL670 tedavisi başladıktan 3 ay sonra yapılan EKO'da dilate kardiyomyopati ve kalp yetmezliği tespit edilen 1 hasta çalışmadan çıkarıldı. Demir ile ilişkili kardiyak patolojinin önlenmesi ve takibinde EKO'nun önemli olduğu görülmektedir. ICL670 kullanımına bağlı kalp yetmezliği ve dilate kardiyomyopati literatürde bildirilmemiştir. ICL670 gibi yeni bir ajanın uzun dönem takiplerinde farklı yan etkilerinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.
- ICL670 kullanan 1 hastada eklem ağrısı şikayeti oldu. Takibinde hastanın ferritin değeri 500 ng/mL'nin altına düştüğü için ICL670 tedavisini kesildikten sonra eklem ağrısı şikayeti tekrarladı. Bu nedenle artralji şikayeti ICL670 tedavisinin yan etkisi olarak değerlendirilmedi.
- Gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine tedavisi kullanan hastaların hiçbirinde işitme ve oftalmolojik testlerde bozukluk saptanmadı.

- ICL670 ve DFO-DFP kullanan hastaların kalp ve karaciğer MR incelemeleri kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada MR incelemelerinde anlamlı bir sonuç elde edilememesinin nedeni demir yoğunluğunu belirlemede kullanılan T2* çekimlerinin yapılamamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yinede MR incelemelerinde kalp ve karaciğerin dansitelerinin artmamış olması, gerek ICL670 gerekse DFO-DFP kombine tedavisinin şelasyon etkinliğinin olumlu bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.
- Bu çalışmada, ICL670 ile DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ICL670'in ferritin değerleri üzerine etkisinin 12. aydan sonraki anlamlılığa yakın p değerleri, ilacın etkinlik çalışmalarının daha uzun dönem ve daha fazla hasta sayısı ile doz karşılaştırmalı gruplarla çalışılması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca feritin değerinin tek başına demir yükünü ölçmede yeterli olmayabileceği düşünülecek olursa, ICL670 gibi yeni bir ajanın değerlendirilmesi için direkt olarak doku demirinden kantitatif olarak ölçülmesi daha uygun olacaktır.
- Hastaların yaş ortalaması daha küçük olmasına rağmen ICL670 tedavisine uyumları daha iyiydi.
- ICL670 ve DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi maliyetleri karşılaştırıldığında hasta başına 4.58, kg başına 5.88 katlık bir fark bulunmaktadır. Uzun dönem tedavi için demir yüküne bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin getireceği maliyet düşünüldüğünde, hastaların hoşuna giden ve uyumun iyi olduğu tedavi rejiminin uygulanması önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Olivieri NF, Nathan DG, MacMilan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331 (9): 574-578.
2. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331 (9): 567-573.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 227-231.
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. Weatheral DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beuter E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, eds. *William's Hematology* (6 th ed). New York: Mc Graw-Hill, 2001, pp 547-580.
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): 361-364.
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): 471-473.
9. Cohen AR, Galanello R, Pennel DJ, Cunningham MJ, Vinchinsky 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): 187-189.

11. Cohen A, Masera G, Zoumbos N, et al. 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): 307-326.
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. Thalassaemia syndromes. In: Miller DR, Baehner RL. *Blood Disease Of Infancy And Childhood* (7 th ed). St Louis, Mosby 1995, pp 460-498.
15. Robins SL, Kumar V. The Hematopoetic and Lymphoid Systems in *Basic Pathology*. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 356-360.
16. DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18nd ed). Philadelphia 2007, pp. 2025-2038.
17. Aslan D. Talasemik hasta izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999; 20 (5): 671-682.
18. Aksoy M. The history of beta-thalassaemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 1991; 33 (3) : 195-197.
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: Thalassaemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966; 41 (5): 815-830.
21. Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Özçelik H, et al. Molecular and population genetic analyses of beta-thalassaemia in Turkey. *Am J Hematol* 1998; 57 (3): 215-220.
22. Tadmouri GO, Başak AN. Beta-thalassaemia in Turkey: a review of clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin* 2001; 25 (2): 27-239.
23. Keser I, Şanlıoğlu AD, Manguoğlu E, et al. Molecular analysis of beta-thalassaemia and sickle cell anemia in Antalya. *Acta Haematol* 2004; 111 (4): 205-210.

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, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia. *Blood* 2000; 96 (7): 2606-2612.
26. Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, (4 th ed). California, USA: Academic Press 2005, pp 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, pp 1405-1448.
28. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 6 th edition. Philadelphia: WB Saunders 2003: pp 842-920.
29. Ferrara M, Matarese SM, Borrelli B, et al. Cardiac involvement in beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2004; 28 (2): 123-129.
30. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 1992; 76 (3): 649-668.
31. Onur O, Sivri A, Gümrük F. Beta thalassaemia: a report of 20 children. *Clin Rheumatol*. 1999;18 (1): 42-44.
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): 229-235.
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, et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988; 71 (4): 1124-1129.
39. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 2000; 23 (3): 185-192.
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): 101-110.
43. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002; 32 (9): 833-840.
44. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y 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): 759-764.
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 N Y Acad Sci* 1998; 850: 242-250.
48. Rebutta P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. *CooleyCare Programme. Lancet* 1991; 337 (8736): 277-280.
49. Gabutti V. Current therapy for thalassemia in Italy. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 612: 268-274.

50. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32 (4): 262-268.
51. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343 (5): 327-331.
52. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89 (3): 739-761.
53. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83 (5): 447-455.
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): 329-368.
55. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124 (4): 697-711.
56. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212 (1): 227-234.
57. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363 (9406): 357-362.
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, et al. 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): 4632-4639.
60. St.Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 379-385.
61. Wood JC, Enriquez C, Ghurge N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106 (4): 1460-1465.

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):1934-1936.
63. Overmoyer BA, McLaren CE, Brittenham GM. Uniformity of liver density and nonheme (storage) iron distribution. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111 (6): 549-554.
64. Olynk JK, O'Neil R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron concentration in fresh and parafin-embedded tissue:diagnostic implications. *Gastroenterology* 1994;106(3): 674-677.
65. Cappellini M, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood* 2006; 107 (9): 3455-3462.
66. Sheth S. SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatr Radiol* 2003; 33 (6): 373-377.
67. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982; 307 (27): 1671-1675.
68. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The β thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4th edition. Weatherall DJ and Clegg JB eds. Blackwell Science Ltd, Oxford 2001; 287-356.
69. Olivieri NF. The beta-thalassemsias. *N Engl J Med* 1999; 341 (2): 99-109.
70. Pignatti CB, Carnelli V,Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: An Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-79.
71. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 87 (1-2): 71-74.
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): 312-314.

74. Ong ML, Hatle LK, Lai VM, Bosco J. Non-invasive cardiac assessment in beta-thalassemia major. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (5): 345-348.
75. Engle MA. Cardiac Involvement in Cooley's Anemia. *Ann N Y 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): 209-221.
77. Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA. Early left ventricular dysfunction and chelating therapy in thalassemia major. *Ann Intern Med* 1983; 99 (4): 450-454.
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): 2344-2349.
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 Suppl 2: 249-255.
81. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10 (2): 175-184.
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): 181-186.
83. Mohammadion S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 (7): 957-964.
84. Aydınok Y, Darcan S, Polat A ve ark. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48 (1): 50-54.

85. Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H ve ark. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34 (4): 174-181.
86. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106 (1): 150-155.
87. Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassemia. *South Med J.* 1971; 64 (1): 115-116.
88. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (4): 291-293.
89. Labropoulou-Karatza C, Goritsas C, Fragopanagou H, et al. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (9): 1033-1036.
90. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid* 2002; 12 (2): 151-154.
91. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 (4): 226-233.
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): 971-977.
93. Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M. Hydroxyl radical generation in beta-thalassaemic red blood cells. *Free Radic Biol Med* 1995; 18 (3): 611-615.
94. Dood RY. Current viral risks of blood and blood products. *Ann Med* 2000; 2 (7): 469-474.
95. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37 (2): 135-140.

96. National Heart, Lung and 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, 3th 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-Tamı-Tedavi, 2003.
99. Porter JB. Practical management of iron overload. Br J Haematol 2001; 115 (2): 239-252.
100. Propper RD, Shurin SB, Nathan DG. Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload. N Engl J Med 1976; 294 (26): 1421-1423.
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): 403-409.
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): 105-118.
104. Davies MJ, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, et al. Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioxamine. Lancet 1983 ; 181-184.
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): 380-381.
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): 565-569.
107. Kontoghiorges GJ, Aldouri MA, Sheppard L, et al. 1-2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one an orally active chelator for treatment of iron overload. Lancet 1987; 1 (8545): 1294-1295.

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): 553-578.
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: 489-496.
111. Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005; 90 (10): 1309-1314.
112. Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C, et al. 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): 460-466.
113. Hoffbrand AV. Iron chelation therapy. *Curr Opin Hematol* 1995; 2 (2): 153-158.
114. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, Ladis V, Papassotiriou I, Kattamis C. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in thalassaemic patients: effect on urinary iron excretion. *Haematologica* 2003; 88 (12): 1423-1425.
115. Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *Hematol J* 2004;5 (6): 475-479.
116. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36 (1): 21-25.
117. Grady RW, Berdoukas V, Rachmilewitz E, et al. 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. S.O.S.T.E. 2001; 2 (1): 74-78.
118. Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P, et al. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. *Blood* 2001; 97 (3): 792-798.

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, et al. 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, et al. 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): 873-880.
122. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361 (9369): 1597-1602.
123. Kontoghiorghes 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, et al. Development of tridentate iron chelators: from desferrithiocin to ICL670. *Curr Med Chem* 2003 ;10 (12): 1065-1076.
125. Dubey AP, Sudha S, Parakh A. Deferasirox: the new oral iron chelator. *Indian Pediatr* 2007; 44 (8): 603-607.
126. Rebullia P. Blood transfusion in beta thalassaemia major. *Transfus Med* 1995; 5 (4): 247-258.
127. Blanche PA. Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: A status report. *The Lancet* 1981; 2: 1152-1156.
128. Kan WY, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *Biotechnology* 1992; 24:473-475.
129. Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited disorders: lessons from hemoglobinopathies. *Hum Mutat* 2005; 26 (5): 399-412.
130. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979; 2 (8147): 819-821.

131. Modell B, Berdoukas V. The clinical approach to thalassaemia. London, New York: Grune&Stratton 1984.
132. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalasseмии. *Annu Rev Med.* 2005; 56: 157-171.
133. Wolman IJ, Ortolani M. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. *Ann N Y Acad Sci* 1969 ; 165 (1): 407-414.
134. Piomelli S, Danoff SJ, Becker MH, Lipera MJ, Travis SF. Prevention of bone malformations and cardiomegaly in Cooley's anemia by early hypertransfusion regimen. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 165 (1): 427-436.
135. Gabutti V, Luzzato L, Sandri A, et al. Toxicity of desferrioxamine treatment. In *Iron Chelation in Thalassaemia* (ed Kattamis C). Bern, Huber 1987; 26-33.
136. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioxamine. *Lancet* 1983; 2 (8343): 181-184.
137. Zahed L, Mourad FH, Alameddine R, Aoun S, Koussa S, Taher A. Effect of oral iron chelation therapy with deferiprone (L1) on the psychosocial status of thalassaemia patients. *Haematologia (Bp)* 2002; 31 (4): 333-339.
138. De Virgiliis S, Cornacchia G, Sana G, et al. Chronic liver disease in transfusion dependent thalassaemia: Liver iron quantitation and distribution. *Acta Haematol* 1981; 65 (1): 32-39.
139. Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008 ; 80 (2): 168-176.
140. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001; 22 (23): 2171-2179.
141. Olivieri NF, Brittenham GM. Final results of the randomized trial of deferipron and desferoxamine. *Blood* 1997; 90: 264-269.

142. Tsironi M, Assimakopoulos G, Polonofi K, Rigaki K, Aessopos A. Effects of combined deferiprone and deferoxamine chelation therapy on iron load indices in beta-thalassemia. *Hemoglobin* 2008; 32 (1-2): 29-34.
143. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8 (3): 543-547.
144. Ha SY, Chik KW, Ling SC, et al. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin* 2006; 30 (2): 263-274.
145. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2007; 92 (12): 1599-1606.
146. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol* 2006; 85 (5): 315-319.
147. Peng CT, Wu KH, Wu SF, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassemia major: a case study in Taiwan. *Hemoglobin*. 2006; 30 (1): 125-130.
148. Hershko C, Konjin AM, Nick HP, Breuer W, Cabantchick ZI, Link G. ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *Blood* 2001; 97 (4): 1115-1122.
149. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rounan MC, Bigler H, Sechaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (6): 565-572.
150. Piga A, Galanello R, Cappellini M, et al. Phase II study of ICL670, an oral chelator, in adult thalassaemia patients with transfusional iron overload: Efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics after 18 months of therapy. *Blood* 2003; 102: 121.

151. Barlett AN, Hoffbrand AV, Kontoghiorghes GJ. Long term trial with the oral iron chelator 1-2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1)II. Clinical observations. *British J Haematol.* 1990; 76: 301-304.
152. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vulvo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol* 2000 ; 108 (2): 305-312.
153. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol.* 2008; 83 (5): 398-402.
154. Cappellini MD, Galanello R, Piga A, et al. Update on the effects of ICL670, a novel tridante oral iron chelator, on liver iron concentration in patients with transfusion dependent iron overload. 7th EHO Conference, Florence, 2002.
155. Aldudak B, Karabay BA, Noyan A, et al. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15 (1-2): 109-112.
156. Koliakos G, Papachristou F, Koussi A, et al. Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in beta-thalassaemia. *Clin Lab Haematol* 2003; 25 (2): 105-109.
157. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS, et al. Renal tubular function in beta-thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 (4): 280-283.
158. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (8): 759-764.
159. Brosnahan G, Gokden N, Swaminathan S. Acute interstitial nephritis due to deferasirox: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (10): 3356-3358.
160. Hoffbrand AV, Wonke B. Iron chelation therapy. *J Intern Med* 1997; 740: 37-41.
161. Al Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV. Deferiprone associated myelotoxicity. *Eur J Haematol* 1994; 53 (5): 298-301.
162. Cohen AR, Galanello R, Piga A, DeSanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102 (5): 1583-1587.

163. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol.* 2002 ;118 (1): 330-336.
164. Hoffbrand AV, Al-Refaie F, Davis B, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood.* 1998; 91 (1): 295-300.
165. Gradwick GM, Bullough PG, Bohne WHO, Markenson AL, Peterson CM. Thalassemic osteoarthropathy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 494-501.
166. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28 (2): 196-208.
167. Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, Mourad F. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Haematol* 2001; 67 (1): 30-34.
168. Masera N, Rescaldani C, Azzolini M, et al. Development of lens opacities with peculiar characteristics in patients affected by thalassemia major on chelating treatment with deferasirox (ICL670) at the Pediatric Clinic in Monza, Italy. *Haematologica* 2008; 93 (1): 9-10.
169. Gartaganis S, Ismiridis K, Papageorgiou O, et al. Ocular abnormalities in patients with beta thalassemia. *Am J Ophthalmol* 1989; 108 (6): 699-703.
170. Sorcinelli R, Sitzia A, Figus A, et al. Ocular findings in beta-thalassemia. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1990; 13 (1): 23-25.
171. Rinaldi M, Della CM, Ruocco V, et al. Ocular involvement correlated with age in patients affected by major and intermedia beta-thalassemia treated or not with desferrioxamine. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1993; 16: 23-25.
172. Bloomfield SE, Markenson AL, Miller DR, et al. Lens opacities in thalassemia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978; 15 (3): 154-156.
173. Payne KA, Desrosiers MP, Proskorovsky I, Ishak K, Lordan N, Baladi JF. Total annual costs of infused iron chelation therapy in the United States. No. 3360: Poster presented at the American Society of Hematology 2006 Annual Meeting; 2006 Dec 11; Orlando, FL.

174. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion* 2007; 47 (10): 1919-1929.
175. Renfro JL, Forbes P, Braunstein J, Neufeld EJ. Relationship of transfusion and iron-related complications to cost of care in thalassemia. *Blood* 2005; 106: 631a.

Ek Tablo 1 : ICL670 ile DFO-DFP kombine şelsyon tedavisi alan grupların hasta isimleri, protokol numaraları, cinsiyetleri ve yaşları

No	İsim	Protokol No	Grup	Cinsiyet	Yaş (yıl)
1	EY	1115469	1	Erkek	5.5
2	HİE	1351867	1	Erkek	2.5
3	SŞK	1205212	1	Kız	10
4	RÇ	788397	1	Kız	12.5
5	AA	1087248	1	Erkek	6
6	ENÇ	1207140	1	Kız	4
7	EK	1104794	1	Kız	12
8	ÖÖ	1329744	1	Kız	5
9	CP	1352067	1	Erkek	2
10	GK	1357923	1	Kız	2
11	DÖ	959661	2	Erkek	9.5
12	KÖ	955911	2	Kız	7
13	SY	1002811	2	Kız	6
14	BÖ	955910	2	Kız	7
15	ŞE	637511	2	Kız	12
16	ET	975133	2	Erkek	7
17	FA	611802	2	Kız	14
18	MÇ	611839	2	Erkek	15
19	İA	952243	2	Erkek	7.5
20	NS	1202670	2	Kız	6
21	AA	632731	2	Erkek	13

Ek Tablo 2: ICL670 ile DFO-DFP kombine şelsyon tedavisi alan grupların splenektomi durumları, yıllık kan gereksinimleri ve transfüzyonla alınan demir miktarları

	İsim	Grup	Splenektomi	Yıllık kan gereksinimi (ml/kg)	Transfüzyonla alınan demir miktarı (mg/kg/gün)
1	EY	1	Hayır	150	0.33
2	HİE	1	Hayır	214	0.46
3	SŞK	1	Evet	132	0.29
4	RÇ	1	Evet	115	0.26
5	AA	1	Hayır	180	0.39
6	ENÇ	1	Hayır	234	0.52
7	EK	1	Evet	116	0.25
8	ÖÖ	1	Hayır	162	0.36
9	CP	1	Hayır	208	0.44
10	GK	1	Hayır	216	0.47
11	DÖ	2	Hayır	183	0.40
12	KÖ	2	Hayır	214	0.47
13	SY	2	Hayır	208	0.46
14	BÖ	2	Hayır	213	0.47
15	ŞE	2	Evet	144	0.32
16	ET	2	Hayır	232	0.51
17	FA	2	Evet	132	0.29
18	MÇ	2	Evet	148	0.33
19	İA	2	Hayır	199	0.44
20	NS	2	Hayır	214	0.47
21	AA	2	Evet	158	0.35

Ek Tablo 3: ICL670 kullanan hastaların aylık beyaz küre değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	4810	5010	4580	4890	5360	5890	7360	7850	6230	4940	4170	5390	5120	5360	3480	4580	6190	5320	4470
2	HİE	5040	13040	12190	11040	10180	9830	9840	8370	13990	7590	8110	11240	10610	9570	9750	10620	10540	12900	9750
3	SŞK	8510	12810	14550	15630	23680	14530	18670	10850	7620	19770	19330	17800	11920	20640	30390	12260	21930	20280	12090
4	RÇ	18750	18640	23820	14340	12380	21490	20370	18190	12480	25770	22520	16900	16220	11700	11710	16400	19440	15790	16230
5	AA	10690	8590	12350	8730	15300	10720	8790	6960	8220	9980	8410	8290	11540	11560	6330	13720	8230	5320	10620
6	ENÇ	10550	13670	10140	8840	15260	6640	7960	15370	13750	9110	10990	8320	10460	7660	8980	6670	11580	9050	9340
7	EK	30490	16390	20820	14220	9720	29890	29170	15870	21040	48230	26100	22250	14250	16060	18360	39390	19290	10260	22320
8	ÖÖ	12160	10730	10880	6840	7780	12710	8330	6050	7940	8620	7060	8460	7200	9000	6710	7090	8070	9360	8110
9	CP	6360	13040	8350	6340	5990	6000	8870	6590	7360	6970	6050	8450	7070	6880	5010	8770	7540	6550	7370
10	GK	10170	114780	10850	11040	10750	13580	14600	10800	12270	13340	7080	9680	10180	8460	7540	12600	13660	8580	9250

Ek Tablo 4: ICL670 kullanan hastaların aylık trombosit değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	303000	295000	326000	330000	273000	316000	274000	280000	296000	341000	263000	316000	314000	196000	293000	307000	318000	321000	254000
2	HİE	376000	370000	325000	351000	297000	347000	221000	372000	371000	253000	440000	339000	353000	256000	333000	297000	286000	369000	333000
3	SŞK	359000	478000	480000	533000	453000	494000	286000	421000	438000	541000	490000	547000	378000	550000	503000	617000	621000	552000	551000
4	RÇ	834000	780000	666000	471000	588000	685000	689000	694000	485000	784000	847000	895000	646000	465000	525000	844000	595000	742000	705000
5	AA	371000	399000	474000	366000	348000	378000	318000	422000	305000	340000	390000	421000	355000	405000	325000	348000	545000	388000	364000
6	ENÇ	372000	344000	411000	405000	332000	304000	321000	440000	356000	281000	364000	459000	297000	365000	365000	328000	398000	515000	389000
7	EK	628000	595000	621000	511000	465000	804000	590000	507000	585000	547000	604000	530000	527000	517000	681000	636000	545000	740000	656000
8	ÖÖ	355000	179000	276000	168000	231000	283000	353000	198000	340000	192000	187000	222000	176000	194000	241000	234000	281000	320000	278000
9	CP	289000	208000	275000	352000	332000	313000	248000	209000	289000	269000	146000	381000	234000	199000	147000	417000	260000	306000	185000
10	GK	356000	275000	477000	373000	602000	416000	380000	371000	313000	400000	292000	499000	428000	390000	379000	362000	449000	466000	499000

Ek Tablo 5: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların beyaz küre değerleri

No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	5560	3520 (1170)*	4610	7930	5400	4500	6760
2	KÖ	6810	6020	8760	7030	9100	5660	9490
3	SY	12120	8970	9910	7900	8330	7770	9660
4	BÖ	11340	8140	8070	9190	7620	8250	11580
5	ŞE	12160	12110	7250	12710	12400	8900	10950
6	ET	6930	7070	8390	9120	8320	8660	6830
7	FA	14850	18890	34330	7950	9100	10590	27050
8	MÇ	31420	41990	21050	30400	19020	15030	17390
9	İA	10920	14080	12470	13870	10720	8860	9940
10	NS	9120	11300	13210	9240	14350	12420	11920
11	AA	32760	52120	16370	39810	27640	22390	13450

* mutlak nötrofil sayısı

Ek Tablo 6: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların trombosit değerleri

No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	200000	210000	187000	284000	297000	242000	266000
2	KÖ	161000	175000	208000	236000	237000	197000	198000
3	SY	239000	228000	195000	231000	260000	219000	268000
4	BÖ	225000	229000	241000	285000	276000	257000	251000
5	ŞE	770000	948000	649000	843000	737000	743000	636000
6	ET	211000	284000	476000	278000	239000	257000	244000
7	FA	612000	590000	836000	609000	712000	689000	680000
8	MÇ	688000	886000	814000	680000	576000	562000	799000
9	İA	273000	298000	219000	221000	389000	263000	265000
10	NS	208000	287000	281000	269000	296000	239000	306000
11	AA	664000	652000	856000	759000	725000	769000	784000

Ek Tablo 7: Grupların trombosit değerleri

Trombosit değerleri	Grup 1(ICL670) n:10 Ortalama \pm SS	Grup 2(DFP) n:11 Ortalama \pm SS	p
Başlangıç	424300 \pm 171272	386455 \pm 239760	p>0.05
3. ay	386000 \pm 104579	435182 \pm 283667	p>0.05
6. ay	368000 \pm 152378	451090 \pm 283717	p>0.05
9. ay	394800 \pm 180108	426818 \pm 241976	p>0.05
12. ay	370800 \pm 137177	431272 \pm 211132	p>0.05
15. ay	439000 \pm 194692	403363 \pm 234088	p>0.05
18. ay	427778 \pm 184138	427000 \pm 241353	p>0.05

Ek Tablo 8: Grupların beyaz küre değerleri

Beyaz küre değerleri	Grup 1(ICL670) n:10 Ortalama \pm SS	Grup 2(DFP) n:11 Ortalama \pm SS	p
Başlangıç	11753 \pm 7733	13999 \pm 9361	p>0.05
3. ay	10191 \pm 3691	16746 \pm 9715	p>0.05
6. ay	13396 \pm 7247	13129 \pm 8413	p>0.05
9. ay	15432 \pm 13187	14105 \pm 10796	p>0.05
12. ay	10457 \pm 3360	12000 \pm 6386	p>0.05
15. ay	13210 \pm 9878	10275 \pm 4956	p>0.05
18. ay	10955 \pm 5037	12275 \pm 5730	p>0.05

Ek Tablo 9: ICL670 kullanan hastaların aylık AST değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	57	101	85	43	53	118	70	80	34	49	50	44	28	47	147	37	35	92	107
2	HİE	44	49	48	35	40	61	107	80	45	118	60	70	55	43	62	91	95	261	47
3	SŞK	26	28	27	32	32	17	22	27	24	26	19	22	28	23	19	18	19	18	11
4	RÇ	26	33	40	32	28	28	28	28	28	27	29	25	27	31	34	24	24	24	19
5	AA	43	91	180	113	41	102	66	56	93	72	48	160	36	45	162	56	30	48	40
6	ENÇ	24	25	23	22	22	23	22	22	22	25	29	25	21	18	22	21	20	23	20
7	EK	34	21	22	20	26	17	17	27	23	36	23	29	25	28	25	36	46	38	29
8	ÖÖ	21	21	22	26	25	28	27	28	28	35	25	21	24	23	24	33	36	24	24
9	CP	52	36	45	32	32	30	40	31	45	34	35	32	32	29	24	33	28	25	26
10	GK	23	31	28	52	31	28	25	27	30	34	39	38	31	39	39	33	209	49	64

Ek Tablo 10: ICL670 kullanan hastaların aylık ALT değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	137	252	272	83	127	230	139	117	46	103	69	99	47	82	234	75	81	209	185
2	HİE	27	53	68	33	44	103	140	112	75	174	84	150	77	45	112	179	204	405	55
3	SŞK	7	8	7	8	9	7	7	8	8	6	6	7	10	7	8	8	7	5	5
4	RÇ	25	51	37	45	38	36	28	29	28	29	40	57	42	45	40	29	22	20	19
5	AA	47	143	265	176	66	156	121	76	153	107	56	258	61	38	249	82	39	57	32
6	ENÇ	19	24	19	18	19	19	19	17	15	19	17	18	27	16	16	21	16	13	16
7	EK	10	10	10	10	12	8	9	14	13	27	13	16	15	13	10	22	22	18	57
8	ÖÖ	12	12	11	14	23	18	16	25	23	31	16	14	15	12	17	22	25	15	14
9	CP	44	41	52	28	26	28	42	23	49	41	24	28	24	17	16	23	21	16	16
10	GK	28	27	44	92	50	28	34	28	32	25	48	45	33	57	42	47	337	79	112

Ek Tablo 11: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların AST değerleri

No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	22	21	30	28	22	29	47
2	KÖ	26	21	25	35	34	51	34
3	SY	39	42	15	39	39	37	15
4	BÖ	26	21	27	39	39	44	36
5	ŞE	15	27	29	17	22	22	23
6	ET	23	30	25	23	21	23	22
7	FA	44	18	44	24	29	25	28
8	MÇ	43	26	137	46	49	43	46
9	İA	13	33	16	33	28	33	26
10	NS	39	35	34	30	25	24	25
11	AA	101	75	82	204	70	86	71

Ek Tablo 12: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ALT değerleri

No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	23	22	29	39	20	26	36
2	KÖ	52	16	14	32	35	51	48
3	SY	43	48	13	42	43	45	13
4	BÖ	24	14	25	47	53	68	39
5	ŞE	27	23	24	19	22	27	25
6	ET	14	16	17	11	15	14	16
7	FA	36	17	24	23	41	36	38
8	MÇ	53	65	164	92	81	64	50
9	İA	11	16	16	15	16	15	15
10	NS	34	31	22	19	12	10	11
11	AA	95	72	86	165	61	84	60

Ek Tablo 13: Grupların AST değerleri

AST Değerleri	Grup 1(ICL670) n:10 Ortalama \pm SS	Grup 2 (DFO-DFP) n:11 Ortalama \pm SS	p
Başlangıç	35.0 \pm 13.1	35.6 \pm 24.3	p>0.05
3. ay	40.7 \pm 27.10	31.7 \pm 16.1	p>0.05
6. ay	42.4 \pm 29.3	42.2 \pm 36.4	p>0.05
9. ay*	34.5 (25-118)	33.0 (17-204)	p>0.05
12. ay	30.7 \pm 9.6	34.4 \pm 14.7	p>0.05
15. ay	38.2 \pm 21.3	37.9 \pm 18.7	p>0.05
18. ay	48.7 \pm 40.0	33.9 \pm 15.8	p>0.05

* ortanca (min-max)

Ek Tablo 14: Grupların ALT değerleri

ALT Değerleri	Grup 1(ICL670) n:10 Ortanca (min-max)	Grup 2 (DFO-DFP) n:10 Ortanca (min-max)	p
Başlangıç	26.0 (7-137)	34.0 (11-95)	p>0.05
3. ay	30.5 (8-176)	22.0 (14-72)	p>0.05
6. ay	31.0 (7-140)	24.0 (13-164)	p>0.05
9. ay	30.0 (6-174)	32.0 (11-165)	p>0.05
12. ay	30.0 (10-77)	35.0 (12-81)	p>0.05
15. ay	26.0 (8-179)	36.0 (10-84)	p>0.05
18. ay	25.5 (5-185)	36.0 (11-60)	p>0.05

Ek Tablo 15: ICL670 kullanan hastaların aylık kreatin değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.6	0.5	0.5
2	HİE	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3
3	SŞK	0.4	0.5	0.6	0.6	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.5	0.7	0.4	0.6	0.5	0.5
4	RÇ	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5
5	AA	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5
6	ENÇ	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
7	EK	0.4	0.7	0.6	0.5	0.5	0.6	0.4	0.6	0.6	0.6	0.5	0.7	0.5	0.6	0.5	0.4	0.6	0.6	0.6
8	ÖÖ	0.4	0.4	0.4	0.4	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	0.3	0.5	0.5	0.4	0.6	0.6	0.5
9	CP	0.5	0.3	0.5	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
10	GK	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Ek Tablo 16: ICL670 kullanan hastaların aylık BUN değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	11.0	12.0	10.0	9.0	10.0	8.4	8.0	7.0	9.0	5.7	11.0	7.0	10.0	10.0	7.0	12.0	11.0	8.0	9.0
2	HİE	14.7	10.5	16.1	16.0	18.7	12.8	21.0	11.8	17.0	10.0	17.0	15.0	14.0	16.0	10.0	12.0	12.0	21.0	18.0
3	SŞK	6.0	5.0	12.0	12.8	13.7	18.0	11.8	9.0	8.0	11.0	17.0	13.8	11.2	13.0	11.0	11.0	14.0	14.0	14.0
4	RÇ	11.5	14.8	13.5	10.0	10.5	12.0	17.0	14.9	13.8	13.6	11.2	9.0	22.0	13.0	13.0	15.0	15.0	13.0	18.0
5	AA	14.8	14.8	26.0	10.7	14.9	15.0	7.0	10.2	12.3	14.0	14.0	10.9	14.0	13.0	15.0	12.0	11.0	13.0	13.0
6	ENÇ	15.0	18.0	11.0	15.0	18.0	13.0	9.0	14.0	15.9	8.0	19.4	8.0	18.0	16.0	16.0	16.0	20.0	16.0	18.0
7	EK	11.0	11.3	12.3	11.1	12.0	17.0	14.0	8.0	14.0	12.0	12.5	14.0	11.0	14.0	12.0	13.0	7.0	8.0	10.0
8	ÖÖ	8.0	8.0	6.0	8.7	10.5	9.5	12.0	7.4	9.9	10.0	11.0	9.0	12.0	9.0	4.0	9.0	14.0	11.0	13.0
9	CP	10.0	6.0	8.0	11.8	8.0	13.0	14.0	14.0	12.0	12.0	11.0	10.0	13.0	12.0	16.0	12.0	10.0	12.0	13.0
10	GK	17.0	6.9	12.1	2.0	14.0	16.8	14.0	13.2	17.0	11.0	14.0	11.0	11.0	8.0	13.0	13.0	21.0	29.0	19.0

Ek Tablo 17: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların kreatin değerleri

No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	0.6	0.6	0.7	0.4	0.9	0.5	0.4
2	KÖ	0.6	0.6	0.6	0.4	0.4	0.5	0.4
3	SY	0.6	0.6	1.7	0.3	0.4	0.4	0.6
4	BÖ	0.4	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4
5	ŞE	0.6	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4
6	ET	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4
7	FA	0.7	0.8	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5
8	MÇ	0.7	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
9	İA	0.8	0.7	1.0	0.5	0.4	0.6	0.5
10	NS	0.5	0.7	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4
11	AA	0.6	0.8	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

Ek Tablo 18: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların BUN değerleri

No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	14.0	14.0	14.0	10.0	17.0	15.9	21.0
2	KÖ	9.0	12.0	16.0	11.0	15.0	14.0	19.0
3	SY	15.0	12.0	28.0	13.0	13.0	11.0	7.0
4	BÖ	17.0	14.0	25.0	12.0	16.6	12.4	13.0
5	ŞE	15.0	14.0	12.0	12.0	15.0	9.6	12.0
6	ET	11.0	13.0	8.0	8.2	7.4	8.2	8.0
7	FA	10.0	9.0	13.0	11.0	11.0	10.0	11.0
8	MÇ	10.0	9.0	12.0	15.0	14.3	8.0	12.4
9	İA	12.0	13.0	13.0	11.5	13.0	10.0	13.0
10	NS	14.0	14.0	18.0	12.0	13.0	11.0	13.0
11	AA	11.0	12.0	14.0	13.0	12.0	11.0	14.0

Ek Tablo 19: ICL670 kullanan hastaların aylık ferritin değerleri

No	İsim	Başla	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. Ay	13. Ay	14. Ay	15. Ay	16. Ay	17. Ay	18. Ay
1	EY	2095	2582	2419	1961	2574	2307	1736	3756	1743	1320	1441	1392	1567	1121	2181	2008	1352	2150	2355
2	HİE	2018	2430	2370	2233	2296	3482	2940	3133	3597	3296	3448	2577	2951	2092	2130	4761	3461	2320	2329
3	SŞK	2286	2187	2363	3268	2180	1863	1864	2086	2078	1602	1992	1818	1513	1947	2363	1843	1371	841	1139
4	RÇ	2150	2030	1966	2011	2356	2217	2014	1736	2038	1659	1862	2403	2022	2130	2142	1603	2907	1754	2279
5	AA	1821	1818	3591	2244	2045	1849	2186	2204	1908	1848	1408	1588	1158	1310	1508	1114	981	1034	1134
6	ENÇ	3955	5112	3684	3134	3276	3613	4506	4268	3583	4115	3978	3136	4122	3504	3164	6783	3269	4661	4012
7	EK	1448	1895	1900	1719	1717	1674	1678	848	1693	815	1650	1498	1443	915	1205	614	433	370	170
8	ÖÖ	2572	1845	1583	2026	3075	2738	2389	2177	2934	2488	2384	1945	2291	2287	3215	2619	3871	2519	2601
9	CP	1650	1431	1512	1674	1543	1846	1690	1856	1782	1823	1947	1916	1862	3710	1630	1675	1675	1843	1903
10	GK	1360	1495	1310	1563	1583	1850	1454	1440	1592	1482	1155	1358	1324	1576	1705	1605	1712	1850	1970

Ek Tablo 20: DFO-DFP kombine şelasyon tedavisi kullanan hastaların ferritin değerleri

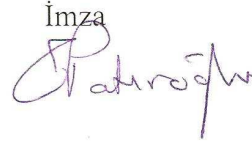
No	İsim	Başla	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	15. Ay	18. Ay
1	DÖ	2830	2290	1250	1390	5923	2998	2944
2	KÖ	2080	2390	929	1060	4269	2729	2629
3	SY	2730	3700	1970	2770	4224	4928	4998
4	BÖ	2660	2600	1190	1490	3708	3548	2183
5	ŞE	1203	1324	680	1190	1587	1709	1476
6	ET	1030	1650	1534	977	1410	2705	2576
7	FA	860	1210	1420	668	1030	1970	1492
8	MÇ	2354	2568	2982	3310	4580	4602	4044
9	İA	1300	1740	3179	1650	2773	1986	2524
10	NS	4480	2792	2968	2887	3800	2341	2595
11	AA	2280	2900	4903	3545	4976	4094	4244

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Arzu Ekici'nin ait “**Talasemi major tanısı ile takip edilen hastalarda oral demir şelatör tedavisi olarak kullanılan ICL670 ile desferriksamin-deferipron kombine tedavisinin karşılaştırılması**” adlı çalışma, jürimiz tarafından **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 19.11.2008

Başkan : Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU

İmza


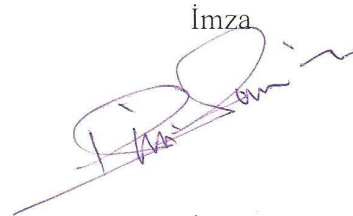
Üye : Prof Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR (Danışman)

İmza


Üye : Prof. Dr. Mustafa Kendirci

İmza


Üye : Prof. Dr. Nazmi Narin

İmza


Üye : Prof. Dr. K. Muzaffer Üstdal

İmza
